

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



**APLICACIÓN DE LOS VOLÚMENES MOLARES PARCIALES EN EL DISEÑO  
DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS HOMOGÉNEOS.  
(JARABE DE ACETAMINOFÈN)**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIATURA EN QUÍMICA Y FARMACIA

PRESENTADO POR:

CARMEN DAMARIS SÁNCHEZ HENRIQUEZ

CLAUDIA LISSETH ZEPEDA FIGUEROA

Diciembre de 2005

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA.



**©2004, DERECHOS RESERVADOS**

Prohibida la reproducción total o parcial de este documento,  
sin la autorización escrita de la Universidad de El Salvador

<http://virtual.ues.edu.sv/>

**SISTEMA BIBLIOTECARIO, UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**Rectora**

Dra. Maria Isabel Rodríguez

**Secretaria General**

Lic. Alicia Margarita Rivas de Recinos

**Facultad de Química y Farmacia**

**Decano**

Lic. Salvador Castillo Arévalo

**Secretaria interina**

Lic. Arely Cáceres Magaña

## **COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN.**

### **Coordinadora General**

Lic. María Concepción Odette Rauda Acevedo

### **Asesora de Área de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, Cosméticos y Veterinarios**

Lic. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

### **Asesora de Área de Industria Farmacéutica, Cosmética y Veterinarios**

Lic. Mercedes Rossana Brito de Gámez

### **Docentes Directores**

Lic. Marco Antonio Aquino

Lic. Katia Eunice Leyton

Ing. Sergio Armando Maravilla

---

## **AGRADECIMIENTOS**

- **LIC. MARCO ANTONIO AQUINO.** Por su conocimiento y tiempo, qué fue una valiosa guía en la elaboración de este trabajo.
- **LIC. KATIA EUNICE LEYTON.** Por su guía, conocimiento y tiempo proporcionados en la realización del trabajo.
- **ING. SERGIO ARMANDO MARAVILLA.** Por proporcionarnos literatura y su colaboración.
- **FAMILIA ZEPEDA-FIGUEROA.** Por acogernos en su hogar.
- **FAMILIA SÁNCHEZ-HENRÍQUEZ.** Por su ayuda en todo momento.
- **LABORATORIO DE AGUAS DE LA FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR:** Por facilitar sus instalaciones y equipo de trabajo requerido en el desarrollo de esta investigación.

**Carmen Damaris y Claudia Lisseth**

## **DEDICATORIA**

**A DIOS TODO PODEROSO:** Por darme la sabiduría y las fuerzas necesarias para culminar con éxito mis estudios, mostrando su amor en mi vida siempre.

**A MIS AMADOS PADRES:** Por su amor, comprensión y apoyo incondicional en todo momento y por sacrificarse para dejarme este bello legado como lo es mi profesión, por ser unos padres abnegados y porque son el regalo maspreciado en mi vida.

**A MIS QUERIDOS HERMANOS ALEX Y GERSON:** Por ser tan especiales, brindarme su ayuda y colaboración siempre que la necesite y por la paciencia que tuvieron a mi lado a lo largo de mis estudios.

**A MIS FAMILIARES:** Por su total apoyo y comprensión en todo este proceso de formación.

**A MIS AMIGOS:** Por su comprensión en los momentos más difíciles y por estar a mi lado dispuestos a colaborar cuando fue necesario.

**Carmen Damaris**

## **DEDICATORIA**

**A DIOS TODO PODEROSO:** Por darme la sabiduría, amor y confianza para poder culminar con éxito mis estudios y por haber visto su amor en todas las bendiciones que recibo día a día.

### **A MIS QUERIDOS PADRES:**

Por su amor y su apoyo incondicional quien con sabiduría me han guiado, educado sin tomar en cuenta los sacrificios para poder finalizar mis estudios y ser un profesional.

### **A MIS HERMANOS:**

Por brindarme confianza, comprensión, apoyo y por compartir diferentes etapas de mi vida.

### **A MIS MAESTROS:**

Por enseñarme todo lo necesario para poder finalizar con éxito mis estudios.

**Claudia Lisseth**

## ÍNDICE

RESUMEN

CAPITULO

Pág.

I INTRODUCCIÓN

xiv

II OBJETIVOS

17

2.1 General

17

2.2 Específicos

17

III. MARCO TEÓRICO

19

3.1. Magnitudes molares parciales

19

3.2. Volumen molar parcial

21

3.3. Volumen específico parcial

22

3.4. Volumen específico y densidad

22

3.5. Determinación de cantidades molares parciales

23

3.5.1 Método gráfico

25

3.5.2. Método analítico

26

3.6. Sistemas ternarios

28

3.6.1 Método de representación gráfica

28

3.6.2 Sistemas de tres líquidos parcialmente miscibles

31

3.7. Diagrama de solubilidad

31

3.8. Medicamentos líquidos homogéneos

33

3.9. Jarabes

38

3.10. Concepto de jarabe	39
3.11. Clasificación de los jarabes	39
3.12. Métodos de preparación de jarabes	40
3.12.1. Solución con calor	41
3.12.2. Agitación sin calor	41
3.13. Preservación	42
3.14. Agua libre	43
IV DISEÑO METODOLÓGICO	45
V RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
VI CONCLUSIONES	84
VII RECOMENDACIONES	88
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	



## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°

- 1 Cristalería y equipo
- 2 Materiales
- 3 Materias primas y reactivos
- 4 Gravedad específica USP 25 < 841>
- 5 Cálculos y resultados para la determinación del volumen experimental por 1000 g de agua y la obtención del polinomio cúbico
- 6 Cálculos para la determinación del volumen molar parcial de una solución binaria de sacarosa y agua
- 7 Cálculos para la determinación de la utilidad del agua libre y aplicación del volumen molar parcial
- 8 Monografía de jarabe simple
- 9 Materias primas

## ABREVIATURAS

GE= Gravedad Específica

g = Gramos

G = Gramaridad

T = Temperatura

P° = Presión

Ej. = Ejemplo

P/P= Peso sobre peso

P/V= Peso sobre volumen

Mx = Muestra

$X_i$  = Gravedad específica individual de cada solución preparada por triplicado

S = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación

mg = Miligramos

mL = Mililitros

V = Volumen

m = Molalidad

Pm= Peso molecular

$V_i$  = Volumen experimental por 1000 g de agua

## RESUMEN

En este trabajo se presenta un método para estimar la composición básica de un jarabe de acetaminofén al 2.5 G basándose en la determinación y la utilidad de la propiedad fisicoquímica volumen molar parcial de los fármacos y auxiliares de formulación en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos, con el propósito de conocer las cantidades exactas de los componentes que se usan dentro de la formulación.

La investigación se marca en un diseño tipo documental y experimental, su ejecución inició con la búsqueda de artículos y capítulos referentes al tema en revistas y libros especializados en volúmenes molares parciales. En la parte experimental se determinaron los volúmenes molares parciales en una mezcla binaria agua-azúcar y su posterior aplicación en sistema ternario agua-alcohol-jarabe utilizando acetaminofén como principio activo, luego se obtuvieron los resultados y se documentaron en un orden lógico apegados a los objetivos propuestos.

Por lo que con la aplicación de los volúmenes específicos parciales en el diseño de dicho jarabe, permite conocer las cantidades exactas de los componentes usados dentro de la formulación, obteniéndose una diferencia cercana al 1.25% entre las cantidades calculadas de la manera tradicionalmente usada y las cantidades correspondientes utilizando la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial entre los diferentes componentes de la fórmula a nivel farmacéutico.

Además es importante considerar, que el volumen de desplazamiento depende de la naturaleza del principio activo y del sistema cosolvente en el que se está trabajando, por lo que se debe de trabajar en un rango amplio a diferentes concentraciones de las soluciones de dicho principio activo con los distintos vehículos cosolventes para obtener una mayor precisión sobre su comportamiento en dichos sistemas cosolventes.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCIÓN**

## 1.0 INTRODUCCIÓN

La industria de productos farmacéuticos se ocupa de la producción de medicamentos, los cuales son una forma de dosificación, que contienen dentro de su fórmula uno o más principios activos mezclados con excipientes o vehículos específicos que siguiendo una técnica y un proceso adecuado se obtiene como resultado las diferentes formas farmacéuticas como: tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, cremas, pomadas, ungüentos, inyectables, etc. Siendo éstas empleadas en el tratamiento o prevención de enfermedades. (2)

Por lo que en la etapa de diseño y desarrollo de éstas, resulta muy útil disponer de la mayor cantidad de información respecto a los componentes de la formulación, particularmente es de suma importancia la relacionada con las propiedades fisicoquímicas de fármacos y auxiliares de formulación.

El estudio de volúmenes molares de solutos de interés farmacéutico se ha adelantado básicamente con fines de facilitar el diseño de medicamentos por una parte, y como ayuda para proponer mecanismos del proceso de transferencia de fármacos a través de membranas biológicas. Dentro del primer grupo se han realizado estudios enfocados a la generación de información útil en el diseño de sistemas de entrega de fármacos, y como ejemplo se tiene la determinación de volúmenes molares parciales y las <sup>xv</sup> concentraciones micelares críticas de tensoactivos a partir de medidas de densidad de las soluciones acuosas, además del planteamiento de métodos para el cálculo de volúmenes molares parciales de surfactantes dispersos en estado micelar.

Por lo tanto el presente trabajo esta orientado a demostrar la utilidad de los volúmenes molares parciales de los fármacos y auxiliares de formulación en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, y para ello se propone obtener la composición básica para la formulación de un jarabe de acetaminofén puesto que es una de las formas farmacéuticas más utilizadas en la administración por vía oral.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**



## 2.0 OBJETIVOS

### 1 Objetivo general

- 1.1 Aplicar los volúmenes molares parciales en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos

### 2 Objetivos Específicos

- 2.1 Obtener la gravedad específicas de soluciones binarias a diferentes concentraciones. Así como también la gravedad específica de soluciones de más de dos componentes.
- 2.2 Determinar el volumen molar parcial de los componentes de una mezcla binaria por el método analítico.
- 2.3 Determinar el volumen específico parcial en una mezcla de más de dos componentes .
- 2.4 Calcular el volumen de desplazamiento del acetaminofén en los sistemas cosolventes, agua-alcohol-jarabe, alcohol-agua y jarabe-agua.
- 2.5 Comparar las cantidades necesarias para la formulación de un jarabe de acetaminofén, calculadas de la manera tradicional y las cantidades correspondientes utilizando la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial.
- 2.6 Proponer un método para obtener la composición básica para la formulación de un jarabe de acetaminofén aplicando el concepto de volumen específico parcial.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEÓRICO**

### 3.0 MARCO TEÓRICO

#### 3.1 MAGNITUDES MOLARES PARCIALES

Suponga que formamos una disolución mezclando  $n_1, n_2, \dots, n_r$  moles de la sustancia 1, 2, ..., r a temperatura (T) y presión (P) constantes.

Sean  $V_{m,1}^*, V_{m,2}^*, \dots, V_{m,r}^*$  los volúmenes molares de las sustancias puras 1, 2, ..., r a T y P, constantes y sea  $V^*$  el volumen total de los componentes puros sin mezclar a T y P constantes.

El asterisco indica que la propiedad se refiere a una sustancia pura o a un conjunto de sustancias puras. Tenemos

$$V^* = n_1 V_{m,1}^* + n_2 V_{m,2}^* + \dots + n_r V_{m,r}^* = \sum_i n_i V_{m,i}^* \quad (1)$$

Después de la mezcla, se encuentra en general que el volumen  $V$  de la disolución, no es igual al volumen sin mezclar;  $V \neq V^*$  (9)

Por ejemplo, cuando se le añade 1 mol más de agua, a un volumen indefinidamente grande de agua aumenta el volumen en  $18 \text{ cm}^3$ . Esta cantidad,  $18 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$  es el volumen molar del agua pura y cuando 1 mol de agua se añade a un gran volumen de etanol puro. Se comprueba que el volumen solo aumenta  $14 \text{ cm}^3$ . La razón de ello es que las moléculas de agua y etanol se adhieren de diferentes maneras y que el volumen ocupado, 1 mol, depende del ambiente de sus moléculas. En el presente ejemplo, hay tanto etanol y tan poca agua que cada molécula de ésta queda rodeada de etanol puro.

Catorce  $\text{cm}^3$  es el volumen que un mol de moléculas de agua ocupa cuando cada molécula de agua está rodeada por una región indefinidamente extensa de etanol la cantidad de  $14 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$  es el volumen molar parcial del agua en etanol puro. (3)

Otro ejemplo es, la adición de  $50.0 \text{ cm}^3$  de agua a  $50.0 \text{ cm}^3$  de etanol a  $20^\circ\text{C}$  y 1 atmósfera obteniéndose una disolución cuyo volumen es de sólo  $96.5 \text{ cm}^3$  a  $20^\circ\text{C}$  y 1 atm.

### **¿POR QUÉ EL VOLUMEN TOTAL ES MENOR DE 100 mL?**

La diferencia proviene de:

- a) Las diferencias entre las fuerzas intermoleculares existentes en la disolución y las existentes en los componentes puros.
- b) Las diferencias entre el empaquetamiento de las moléculas en la disolución y su empaquetamiento en los componentes puros, debido a las diferencias en tamaños y forma de las moléculas que se mezclan.

Podemos escribir una ecuación para cualquier propiedad extensiva como por ejemplo energía interna (U), entalpía (H), entropía (S), energía libre (G) y capacidad calorífica (Cp). Se encuentra que en general, cada una de estas propiedades cambia al mezclar los componentes a T y P constantes.

Cada una de estas propiedades es función del estado de la disolución, que puede especificarse por medio de las variables T, P,  $n_1, n_2, \dots, n_r$ . Por lo tanto:

$$V = V(T, P, n_1, n_2, \dots, n_r)$$

El diferencial total de V es

$$dV = \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)_{P, n_i} dT + \left( \frac{\partial V}{\partial P} \right)_{T, n_i} dP + \left( \frac{\partial V}{\partial n_1} \right)_{T, P, n_i \neq 1} dn_1 + \dots + \left( \frac{\partial V}{\partial n_r} \right)_{T, P, n_i \neq r} dn_r \quad (2)$$

$n_i$  = Indica que todos los números de moles se mantienen constantes.

$n_i \neq 1$  = Indica que se mantienen constantes todos los números de moles excepto  $n_1$ .

### 3.2 VOLUMEN MOLAR PARCIAL

El volumen molar parcial de un componente j en una mezcla, se define como la contribución por mol de ese componente j, a la propiedad extensiva volumen de mezcla considerado a temperatura y presión constantes.<sup>(15)</sup>

Para una sustancia j en la disolución:

$$\bar{V}_j = \left( \frac{\partial V}{\partial n_j} \right)_{T, P, n_i \neq j} \quad (3)$$

Entonces la ecuación 2 queda:

$$dV = \left( \frac{\partial V}{\partial T} \right)_{P, n_i} dT + \left( \frac{\partial V}{\partial P} \right)_{T, n_i} dP + \sum \bar{V}_i dn_i \quad (4)$$

### 3.3 VOLUMEN ESPECÍFICO PARCIAL( $v$ )

El volumen específico parcial de un componente  $i$ , en una mezcla se define como la contribución por gramo de ese componente  $i$ , a la propiedad extensiva volumen de mezcla, considerado a temperatura y presión constantes.

### 3.4 VOLUMEN ESPECÍFICO ( $v$ ) Y DENSIDAD ( $\rho$ )

El volumen específico de una sustancia se define como el volumen entre la unidad de masa de la sustancia.

Si  $v$  es el volumen total del sistema y  $m$  es la masa total del sistema, entonces el volumen específico esta dado por:

$$v = \frac{V}{m} \quad (5)$$

La densidad de la sustancia, se define como la masa entre la unidad de volumen, por tanto la densidad está dada por:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (6)$$

Como se puede ver a partir de estas 2 ecuaciones la densidad es el recíproco del volumen específico tanto el volumen ocupado por un sistema como la masa total de este son relativamente fáciles de medir en la mayoría de los casos.



Las unidades en el sistema internacional para volumen y masa son  $m^3$  y Kg. respectivamente.

El volumen específico se expresa entonces en  $m^3/Kg$ . Y la densidad se mide en  $Kg/m^3$ .

### 3.5 DETERMINACIÓN DE CANTIDADES MOLARES PARCIALES

Sea una disolución formada por las sustancias A y B a T y P constantes, donde A = agua y B = alcohol.

Según ecuación 2:

$$dV = \left( \frac{\partial V}{\partial n_A} \right)_{n_B} dn_A + \left( \frac{\partial V}{\partial n_B} \right)_{n_A} dn_B \quad (7)$$

Según la definición de la ecuación 3 tenemos:

$$dV = \bar{V}_A dn_A + \bar{V}_B dn_B \quad (8)$$

Otra forma de calcular dV es la siguiente:

Sea  $V = V(n_A, n_B)$

Aplicando el teorema de Euler:

$$V = n_A \left( \frac{\partial V}{\partial n_A} \right) + n_B \left( \frac{\partial V}{\partial n_B} \right) \quad (9)$$

Por definición de volumen molar parcial:

$$V = n_A \bar{V}_A + n_B \bar{V}_B \quad (10)$$

La ecuación enseña que cualquier propiedad extensiva de una solución puede a T y P constantes, expresarse como una suma de productos  $\bar{V}_n$  para cada uno de los componentes individuales de la solución, más aún, como en cada producto  $n$  representa un factor de potencia,  $\bar{V}$  la cantidad molar parcial representa un factor de intensidad. En consecuencia las cantidades molares parciales representan propiedades intensivas de una solución. (10)

Diferenciando la ecuación (10) :

$$dV = n_A d\bar{V}_A + \bar{V}_A dn_A + n_B d\bar{V}_B + \bar{V}_B dn_B \quad (11)$$

Igualando ecuación 8 con ecuación 11:

$$\begin{aligned} \bar{V}_A dn_A + \bar{V}_B dn_B &= n_A d\bar{V}_A + \bar{V}_A dn_A + n_B d\bar{V}_B + \bar{V}_B dn_B \\ n_A d\bar{V}_A + n_B d\bar{V}_B &= 0 \end{aligned} \quad (12)$$

$$d\bar{V}_A = -\left(\frac{n_B}{n_A}\right) d\bar{V}_B \quad (13) \text{ ECUACIÓN DE GIBBS-DUHEM}$$

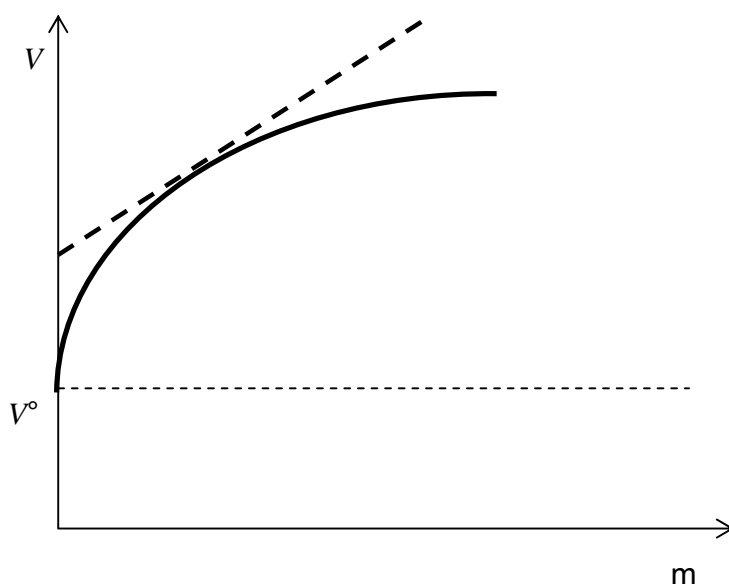
Las ecuaciones 12 y 13 son 2 formas de la ecuación de Gibbs-Duhem y enseñan que las cantidades molares parciales no son independientes entre sí y que la variación de una cantidad molar parcial afecta a los restantes en la forma dada por las ecuaciones. Por ejemplo la ecuación 13 indica que si  $d\bar{V}_A$  es positiva, es decir,  $\bar{V}_A$  incrementa, entonces  $d\bar{V}_B$  debe ser negativa y  $\bar{V}_B$  debe decrecer al mismo tiempo, y viceversa. (10)



Las cantidades molares parciales se determinan por un gran número de procedimientos, gráficos y analíticos de los cuales discutiremos dos.

### 3.5.1 MÉTODO GRÁFICO

Se quiere determinar los volúmenes molares parciales de una solución binaria y con ese propósito medimos el volumen total de la solución como una función de la molalidad del soluto.



$V$  = volumen total de la solución;  $V^\circ$  = volumen de 1000g de solvente puro

$m$  = molalidad

$\bar{V}_B$  = volumen molar parcial del soluto

Para determinar el volumen molar parcial ( $\bar{V}_A$ ) utilizamos la ecuación (10).

Este método se utiliza cuando un mol de soluto es adicionado a una cantidad grande de solución y el cambio de volumen resultante es medido.

### 3.5.2 MÉTODO ANALÍTICO

Se utiliza cuando una cantidad infinitesimal de soluto es adicionada en una solución finita y el cambio de volumen medido es referido a un mol de soluto adicionado.

Consideremos el volumen total como una función de la molalidad y se expresa para la siguiente relación:

$$V = a + bm + cm^2 + dm^3$$

$V$  = volumen polinomial por 1000 g de solvente.

$a, b, c$  y  $d$  = son constantes.

Para este sistema la molalidad es igual al número de moles de B ( $m = n_B$ ) y  $n_A$  es el número de moles de solvente en 1000 g.

$$\text{Si } \bar{V}_B = \left( \frac{\partial V}{\partial n_B} \right)_{T, P, n_A}$$

$$\bar{V}_B = \left( \frac{\partial V}{\partial m} \right) = b + 2cm + 3dm^2$$

Según la ecuación de GIBBS – DUHEM (15)

$$d\bar{V}_B = 2cdm + 6dmdm$$

$$d\bar{V}_B = (2c + 6dm)dm$$

Sustituyendo en (13):

$$d\bar{V}_A = -\left(\frac{n_B}{n_A}\right)(2c + d6m)dm ; \quad \text{Si: } \frac{n_B}{n_A} = \frac{m}{55.508}$$

donde 55.508 proviene de : 1000g / PM H<sub>2</sub>O.

$$d\bar{V}_A = -\left(\frac{m}{55.508}\right)(2c + d6m)dm$$

$$\int_{m=0}^m d\bar{V}_A = -\frac{2c}{55.508} \int_{m=0}^m m dm - \frac{6d}{55.508} \int_{m=0}^m m^2 dm$$

$$\bar{V}_A - \bar{V}_A^\circ = -\frac{c}{55.508} m^2 - \frac{2d}{55.508} m^3 \quad ; \quad \text{Si } V_A^\circ = 18.068 \text{ cc}$$

$$V_A = 18.068 - \frac{c}{55.508} m^2 - \frac{2d}{55.508} m^3 \quad (14)$$

$V_A^\circ$  = Volumen Molar Parcial del agua como solvente puro

Ecuación general para determinar el **volumen molar parcial del disolvente.**

(6)

### **3.6 SISTEMAS TERNARIOS**

#### **3.6.1 MÉTODO DE REPRESENTACIÓN GRÁFICA**

Se han propuesto diversos esquemas para representar bidimensionalmente los diagramas de equilibrio de los sistemas ternarios. De ellos el método del triángulo equilátero sugerido por Stokes y Roozeboom. En este método las concentraciones de los tres componentes a una presión y temperatura dadas se grafican en un triángulo equilátero tal como se muestra en la figura 1.

Cada vértice del triángulo se toma como punto de referencia para un 100% del componente con que se designa. Para obtener otros porcentajes de A, se dividen los lados AB y AC en 10 ( o a veces en 100) partes iguales, y se dibujan líneas paralelas a BC. Cada una de ellas representa entonces un porcentaje de A que varía desde cero sobre la línea BC a 100 en A. Análogamente, las líneas que dividen los lados BA y BC y son paralelas a AC nos dan diversos porcentajes de B, mientras que las trazadas a lo largo de los lados CA y CB y paralelas a AB representan los diversos porcentajes de C.

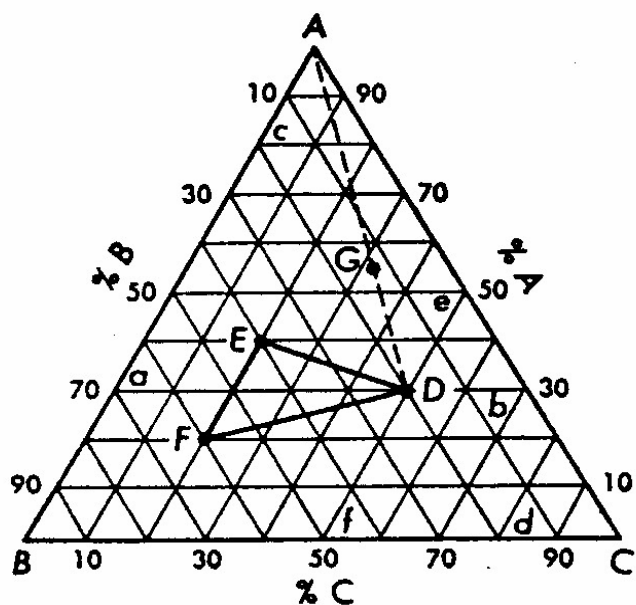


Figura 1. Representación gráfica de sistemas de tres componentes.

Para graficar un punto cualquiera sobre el diagrama tal como el D, que tiene un 30% de A, 20% de B, y 50% de C, localizamos primero la línea de 30% de A, esto es ab; luego la del 20% de B, es decir, cd. La intersección de aquellas dos rectas nos da el punto buscado. Este debe quedar también sobre la línea de 50% de C, o ef, y este hecho se utiliza para comprobar la exactitud de la localización.

De la naturaleza del diagrama es fácil de comprobar que los lados del triángulo representan diferentes proporciones de los constituyentes en los sistemas de dos componentes. Así las rectas AB, BC y AC dan las relaciones de

concentración en los sistemas binarios A-B, B-C y A-C, respectivamente, y cualquier punto sobre estas líneas se refiere sólo a estos sistemas binarios.

Por otra parte, cualquier mezcla compuesta de A, B y C debe quedar dentro del diagrama. De hecho, el argumento puede mostrar que análogas relaciones se aplican también a cualquier línea o triángulo menor dentro del diagrama.

Así todas las mezclas que pueden prepararse desde D y E quedarán sobre DE, las preparadas desde E y F sobre EF y las compuestas de F y D sobre FD; y todas las composiciones posibles que puedan prepararse de D, E y F quedarán dentro del triángulo menor DEF. Por análogas consideraciones se deduce que si un punto cualquiera como G queda sobre la recta que une D y A, entonces D debe encontrarse sobre una extensión de la recta que pasa por los puntos G y A enlazándolos.

Otra relación que conviene recordar es que cualquier mezcla tal como G, compuesta de A y D, contendrá a éstos en la proporción en peso  $DG:AG$ , si graficamos el porcentaje en peso, o en moles si el porcentaje es molar.

Conociendo la cantidad total de cualquier mezcla presente, es posible calcular los pesos (o moles) de diversas fases presentes en un sistema dado.

### **3.6.2 SISTEMAS DE TRES LÍQUIDOS PARCIALMENTE MISCIBLES**

Son muchas las categorías de sistema de tres componentes entre estas se encuentran:

- a) Sistemas compuestos de tres componentes líquidos que presentan una miscibilidad parcial.
- b) Sistemas compuestos de dos componentes sólidos y uno líquido.

Los sistemas compuestos de tres líquidos que presentan una miscibilidad parcial se clasifican:

Tipo I. Formación de un par de líquidos parcialmente miscibles.

Tipo II. Formación de dos pares de líquidos parcialmente miscibles.

Tipo III. Formación de tres pares de líquidos parcialmente miscibles.

### **3.7 DIAGRAMA DE SOLUBILIDAD**

Para la selección adecuada de los constituyentes en un sistema homogéneo y estable, una de las herramientas valiosas es la obtención de perfiles de solubilidad en sistemas de solventes ternarios, para lograr una formulación que cumpla con la especificación oficial.

Uno de los analgésicos más utilizado en la industria farmacéutica es el Acetaminofén donde su solubilidad es una de las propiedades físicas determinantes para la elección de sus componentes en la formulación.

A pesar de la temprana introducción de este principio activo en la terapéutica, para la industria medicinal aún sigue siendo un reto la formulación de formas líquidas homogéneas estables particularmente en lo concerniente a la consecución y mantenimiento en solución de la concentración requerida, debido a la escasa solubilidad en agua, siendo necesario utilizar cosolventes de uso farmacéutico.

Para este fármaco, en la literatura se encuentra información relacionada con su solubilidad en solventes de uso farmacéutico tales como agua, alcohol USP, propilenglicol y glicerina, y en algunos sistemas binarios como: agua-alcohol USP, agua-glicerina, agua-polietilenglicol 400, agua-propilenglicol entre otros. Su solubilidad en sistemas solventes ternarios agua-alcohol USP-propilenglicol y agua-alcohol USP-polietilenglicol 200.

En este trabajo se presenta la solubilidad del acetaminofén en el sistema agua-alcohol-jarabe el cual constituye el vehículo de elección de la forma líquida jarabe de Acetaminofén y que además, han sido previamente estudiados como vehículos disolventes en lo relativo a sus propiedades fisicoquímicas y su estabilidad física.



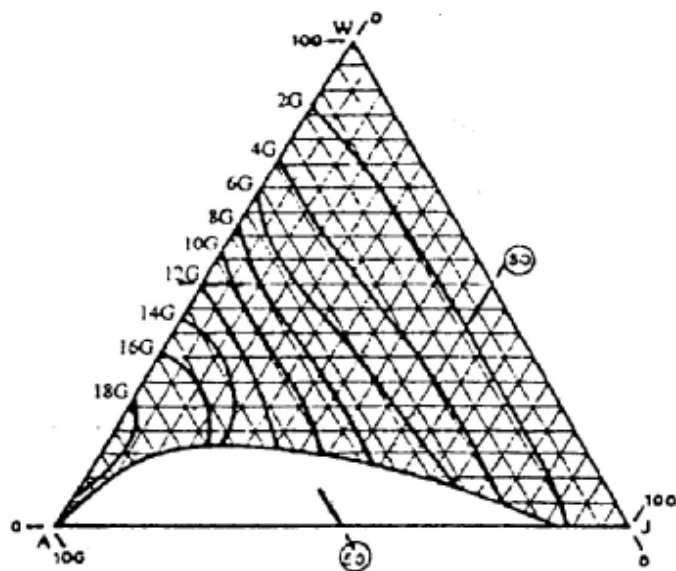


Fig.2 Solubilidad gramar del acetaminofén en el sistema agua purificada-alcohol-jarabe USP a  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

### 3.8 MEDICAMENTOS LÍQUIDOS HOMOGÉNEOS.

Los medicamentos para inyecciones parenterales son las soluciones o suspensiones (rara vez emulsiones) estériles que poseen un conjunto de características de las cuales la más específica es la de ser destinadas a administrarse por las diversas vías de inyección que constituyen la administración parenteral.

Se pueden clasificar según:

- a) La vía a la que se destinan: Intramuscular, intravenosa, etc.
- b) La forma medicamentosa que representan: Soluciones, suspensiones, etc.
- c) La naturaleza de origen biológico (extractos glandulares, hormonas) y de origen no biológico.

Los inyectables son particularmente útiles cuando se precisa obtener un efecto terapéutico inmediato, cuando el enfermo está imposibilitado para tomar alimentos o fármacos por la boca y cuando las sustancias medicamentosas son destruidas o no absorbidas si se administran por otra vía.

Soluciones inyectables administradas en grandes cantidades. Estas son soluciones que son inyectadas en grandes volúmenes la mayor parte de las veces por vía intravenosa, gota a gota y que constituyen un conjunto de preparados que se han destinados como sueros artificiales.

Se trata de un grupo de preparados en el que se incluyen no solo las antiguas soluciones salinas y glucosadas, sino también soluciones de otras sustancias que han ingresado posteriormente en la terapéutica, tales como los sustitutos del plasma, energéticos y soluciones de agentes medicamentosos de diversos efectos (antibióticos, quimioterápicos, anestésicos, etc.) vehiculados normalmente por los sueros artificiales.

El conjunto de medicamentos líquidos para administración oral engloba un número relativamente elevado de formas galénicas con manifiestas diferencias. Agrupamos las diferentes formas galénicas líquidas destinadas a la administración según el método de preparación como sigue:

1. Por disolución simple: Soluciones, limonadas, jarabes, melitos, elixires y pociones
2. Por dispersión o suspensión: Suspensiones y emulsiones
3. Disolución extractiva: Tisanas (Macerados por infusiones), vinos, tinturas (alcoholatos, alcoholaturas), extractos fluidos.
4. Por destilación: Hidrolatos (aguas destiladas), alcoholatos (espíritus).

Soluciones: Son preparaciones líquidas que contienen disueltas por disolución completa, en el vehículo acuoso, diversas sustancias medicamentosas, fijos o volátiles. Se clasifican en simples o compuestas, según estén constituidas por una o más sustancias disueltas en agua.

Limonadas: Son soluciones acuosas provistas de características especiales: Ácidas, azucaradas y algunas veces gasificadas ejercen efecto refrescante y en ocasiones ejercen acción medicinal (purgante, antiséptica intestinal, antidiarreico, etc)

Jarabes: son medicamentos líquidos constituidos por soluciones acuosas concentradas de un azúcar incluyendo además simples constituyentes aromatizantes o medicinales excepto en el jarabe simple.

Melitos y Oximelitos: Son preparaciones líquidas de consistencia siruposa y constituidas por miel disuelta en agua o vinagre, o un líquido medicamentoso apropiado. Estos medicamentos son análogos a los jarabes en lo que el azúcar se sustituye por miel.

Melitos si la miel es disuelta en agua o en un líquido medicamentoso y oximelitos si el líquido utilizado es el vinagre simple o vinagre medicinal.

Elixires: Son medicamentos líquidos, límpidos, hidroalcohólicos, edulcorados y aromáticos. La característica fundamental de los elixires es contener alcohol y ser generalmente azucarados por incluir en su composición azúcar que puede sustituirse por algún agente edulcorante.

Tisanas: Son soluciones acuosas obtenidas por acción disolvente del agua sobre drogas vegetales en un proceso de disolución extractiva. Pueden ser edulcoradas ligeramente y a veces constituyen el vehículo de otras drogas medicinales. La mayoría de los casos se administran como bebidas habituales para el enfermo muy poco concentradas de principio activo.

Vinos medicinales: Son preparados líquidos obtenidos por acción de solvente de un vino sobre una o varias drogas medicinales (sustancias químicas o drogas vegetales que contengan principios solubles en aquellos disolventes)

Tinturas Alcohólicas: son medicamentos líquidos oficinales, coloreadas y transparentes, resultantes de la acción disolvente del alcohol o mezclas hidroalcohólicas sobre drogas secas vegetales o animales

Alcoholaturos: Medicamentos líquidos resultantes de la acción disolvente del alcohol sobre drogas vegetales frescos ya que sus principios activos se alteran parcial o total por la desecación.

Hidrolatos: Son soluciones acuosas conteniendo esencias u otros principios aromáticos o volátiles de drogas vegetales obtenidas por destilación.

Espíritus, alcoholatos: Son medicamentos líquidos oficinales obtenidos destilando con alcohol una o más drogas, están constituidos por alcohol que contiene en disolución esencias o principios volátiles de otra naturaleza.<sup>(10)</sup>

Entre otras soluciones líquidas homogéneas que se encuentran en la industria farmacéutica tenemos:

Soluciones óticas: Son soluciones que han sido diseñadas para su correspondiente aplicación tópica en el oído.

Soluciones para irrigación: Estas soluciones se utilizan para lavar o bañar incisiones quirúrgicas, heridas o tejidos corporales.

Soluciones ópticas: Son soluciones que han sido diseñadas para su correspondiente aplicación en el ojo.

Soluciones nasales: Son soluciones que han sido diseñadas para su correspondiente aplicación en las fosas nasales.<sup>(2)</sup>

### **3.9 JARABES**

Los jarabes ya conocidos en el antiguo arte médico árabe con el nombre Jarabe ( Sirope, Sirup) es de origen árabe y deriva de Xarab, Sirab, Scharab y significa “bebida” o “zumo azucarado”.

El contenido en Sacarosa de los jarabes descritos en las farmacopeas oscila entre 50 y 65%, pero casi siempre la concentración indicada es de 60-65%.

La concentración de azúcar es decisiva para la conservabilidad de este tipo de preparaciones en soluciones saturadas de azúcar (aproximado 66%) es imposible el desarrollo de hongos, pues las soluciones aumentan la concentración sustraen (por ósmosis) de los microorganismos el agua que estos necesitan para su desarrollo.

Desde el punto de vista de la conservabilidad, las preparaciones altamente concentradas serían, las más favorables, pero hay que tener en cuenta que al aumentar el contenido azucarado del jarabe disminuye en el mismo la solubilidad de determinados medicamentos. (17)

### **3.10 CONCEPTO DE JARABE**

Por lo que los jarabes son soluciones concentradas de azúcares como sacarosa en agua o en otro líquido acuoso. (2)

Son preparaciones líquidas espesas, para uso interno, que contiene por lo menos 50% de azúcar, los aditivos medicamentosos o los extractos vegetales pueden también formar parte del jarabe. (17)

### **3.11 CLASIFICACIÓN DE LOS JARABES**

Si se utiliza agua purificada solamente para preparar la solución de sacarosa, la preparación se conoce con los nombres de Jarabe o Jarabe Simple.

Además de la sacarosa pueden agregarse otros polioles como la glicerina o sorbitol para retardar la cristalización de la sacarosa o aumentar la solubilidad de los componentes agregados.

A menudo se incluye el alcohol como conservador y también como solvente de las esencias aromatizadas; la incorporación de agentes antimicrobianos puede aumentar la resistencia al ataque microbiano.

Si la preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada, el jarabe se designa con el nombre de Jarabe Medicado.

Un jarabe aromatizado consiste por lo general en un jarabe no medicado pero que contiene diversas sustancias aromáticas o de sabor agradable y suele utilizarse como vehículo o agente aromatizante en ciertas prescripciones. (2).

Los jarabes son muy eficaces para enmascarar el sabor de las drogas amargas o saladas.

Para la elaboración de un jarabe es importante seleccionar con sumo cuidado la sacarosa y usar agua purificada desprovista de sustancias extrañas.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime al punto de saturación pero sin llegar a él.

En las soluciones diluidas la sacarosa es un excelente medio de cultivo para hongos, levaduras y otros microorganismos, pero en concentraciones del 65% en peso o más, la solución retardará el desarrollo de estos microorganismos. Sin embargo, una solución saturada puede conducir a la cristalización de una fracción de la sacarosa al modificarse la temperatura.

Si se utiliza calor en la preparación de los jarabes es casi inevitable que se produzca la inversión de una pequeña porción de sacarosa. (2)



### **3.12 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE JARABES**

Los jarabes se preparan de diversas maneras, y la selección del método apropiado depende de las características físicas y químicas de las sustancias que forman parte de los preparados.

Los dos métodos reconocidos oficialmente son:

- Solución con calor
- Agitación sin calor

#### **3.12.1 SOLUCIÓN CON CALOR:**

Este es el método habitual para preparar jarabes cuando el componente principal no es volátil ni termolábil y cuando se desee una preparación rápida. La sacarosa por lo común se agrega al agua purificada o a la solución acuosa y se calienta hasta obtener la solución; luego se filtra la solución y se agrega una cantidad suficiente de agua purificada hasta completar el peso o el volumen deseado.

El calentamiento excesivo de los jarabes a temperatura de ebullición es indeseable debido a que invariablemente se produce un cierto grado de inversión de la sacarosa, con una mayor tendencia de la fermentación.

### **3.12.2 AGITACIÓN SIN CALOR:**

Este proceso se utiliza en casos en los cuales el calor se asociaría con la pérdida de componentes volátiles importantes. Cuando se elaboran cantidades mayores 2,000 mL, la sacarosa debe agregarse a la solución acuosa en un frasco cuyo tamaño sea aproximadamente el doble del recipiente utilizado para el jarabe.

Es importante tapar el frasco para evitar la contaminación y la pérdida de solución durante el proceso, se utilizan tanques revestidos de vidrios con agitadores mecánicos especialmente adaptados para la disolución de la sacarosa.

Este método se utiliza en la preparación de una amplia cantidad de formulaciones que se designan genéricamente con el nombre de jarabes.

### **3.13 PRESERVACIÓN:**

Los jarabes deben fabricarse en cantidades que puedan consumirse en el curso de algunos meses. Salvo en los casos en los cuales se cuente con métodos especiales de conservación: el método óptimo es la conservación a baja temperatura. La concentración sin sobresaturación también es una condición de conservación favorable. La USP señala que los jarabes pueden contener conservadores como glicerina, metilparabeno y ácido benzoico para prevenir el desarrollo de bacterias y hongos.

Los jarabes oficiales deben conservarse en frascos bien secos, de preferencia previamente esterilizados.

Estos frascos no deben contener una cantidad mayor de la que se podría usar en 4 a 6 semanas y deben ser llenados por completo, cerrarlos cuidadosamente con un tapón y almacenarlos en un lugar fresco y protegido de la luz. (2)

### **3.14 AGUA LIBRE** (14)

Al aplicar el concepto de agua libre se logra evitar el uso indebido o excesivo de preservativos en jarabes, logrando así la obtención de un producto con la cantidad mínima de preservantes y que cumpla con una estabilidad microbiológica adecuada.

En el jarabe simple la auto conservación se logra aplicando el concepto de agua libre, entendiéndose por agua libre el volumen de agua que no logra ser conservado por los componentes del jarabe simple (Ej. sacarosa, glicerina, propilenglicol) sin adicionarle a la formulación agentes preservantes.

Conociendo que un gramo de sacarosa preserva 0.53 mL de agua destilada, la glicerina preserva una cantidad de agua igual al doble de su volumen presente en la formulación y el propilenglicol preserva el 5 % del jarabe cuando la concentración de alcohol se encuentra al 18 %.

Con los valores obtenidos se realizan cálculos matemáticos para determinar la cantidad de agua libre y este volumen calculado de agua es el que se conserva con el uso de propilparaben y metilparaben.(13)

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**

## **IV. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **4.1 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA:**

Se realizó en las diferentes Bibliotecas de

-Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador (UES).

-Facultad de Ciencias Naturales y matemáticas. Escuela de Química. Universidad de El Salvador (UES).

-Biblioteca Central. Universidad de El Salvador (UES).

-Facultad de Química y Farmacia. Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).

-Facultad de Química y Farmacia. Universidad Nueva San Salvador (UNSSA).

### **4.2 PARTE EXPERIMENTAL**

Se prepararon soluciones binarias en concentraciones del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% P/P agua - azúcar . A su vez soluciones de acetaminofén en concentraciones de 4.0G, 3.0G, 2.5G, 2.0G, 1.0G en sistemas binarios y su posterior aplicación en sistemas de tres componentes. Cada solución se preparó por triplicado.

#### **4.2.1 SISTEMA BINARIO: AGUA-AZÚCAR.**

Según literatura se encontró que el azúcar en los jarabes simples puede llegar a utilizarse aproximadamente hasta un 65-85 % P/V la máxima concentración, por lo que se prepararon las correspondientes soluciones de la mezcla agua- azúcar en concentraciones del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% P/P. Cada solución se preparó por triplicado a una temperatura controlada de 25°C.

#### **4.2.2 PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES**

Para la preparación de la solución al 5% p/p se pesó en balanza semianalítica la cantidad de azúcar requerida para la solución, luego con bureta se agregó el volumen calculado de agua y se agitó cuidadosamente hasta completa disolución se filtró la solución; posteriormente envasándose en un frasco ámbar de capacidad adecuada. De igual forma se prepararon las diferentes soluciones restantes.

Ulteriormente se determinaron los pesos de las soluciones y con éstos se procedió a obtener la gravedad específica de soluciones binarias a diferentes concentraciones.

Los volúmenes molares parciales del azúcar y del agua se calcularon a partir de los datos obtenidos de gravedad específica

### **4.2.3 DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD.**

A cada una de las soluciones preparadas por triplicado se les determinó la densidad. Los valores de densidad se obtienen según procedimiento descrito por la Farmacopea 25 de los Estados Unidos en apartado <841> de gravedad específica.

La determinación de la gravedad específica esta basada en la relación del peso de la sustancia en el aire a 25°C con un volumen igual de agua a la misma temperatura.

Todas las determinaciones de densidad de las diferentes soluciones de concentraciones antes mencionadas se realizaron bajo temperatura controlada a 25 °C en el laboratorio de Aguas de la Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador.

#### **4.2.3.1 CALIBRACIÓN DEL PICNÓMETRO Y DETERMINACIÓN DE GRAVEDAD ESPECÍFICA <sup>(8)</sup>**

Procedimiento: El picnómetro debe estar previamente lavado y secado, luego se determina el peso del picnómetro vacío y el peso del picnómetro conteniendo agua libre de CO<sub>2</sub> a una temperatura de 25 °C.

Después de calibrado el picnómetro se procede a determinar el peso de cada una de las soluciones.

La solución debe llevarse a una temperatura de 20 °C, se llena el picnómetro con esta solución y se ajusta la temperatura a 25 °C, se tapa y se limpia

cuidadosamente los bordes y la superficie con el objeto de remover algún exceso de la sustancia. Proceder a pesarlo y documentar el peso.

La gravedad específica de la solución se obtiene dividiendo el peso de la sustancia contenida en el picnómetro entre el peso del agua libre de CO<sub>2</sub> contenida en el picnómetro. Ambas determinaciones realizadas a 25° C.

#### CÁLCULOS:

Para la preparación de soluciones del 5% al 75% p/p.

SOLUCIÓN 5% P/P ( PARA 100 g DE SOLUCIÓN)

5 g azúcar → 95 g de H<sub>2</sub>O

$$\text{Gravedad específica (GE)} = \frac{\text{peso picnómetro Mx} - \text{peso del picnómetro vacío}}{\text{peso picnómetro} + \text{H}_2\text{O} - \text{peso del picnómetro vacío}}$$

GE<sub>1</sub> = Gravedad específica de primera solución al 5%

GE<sub>2</sub> = Gravedad específica de segunda solución al 5%

GE<sub>3</sub> = Gravedad específica de tercera solución al 5%

Peso del picnómetro vacío = 34.7229 g

Peso del picnómetro con agua = 50.3750 g

Peso del picnómetro + muestra 1 = 50.7041 g (GE<sub>1</sub>),

Peso del picnómetro + muestra 2 = 50.8093 g (GE<sub>2</sub>),

Peso del picnómetro + muestra 3 = 50.8868 g (GE<sub>3</sub>)



Sustituyendo en la formula se determina la gravedad específica de cada una de las tres soluciones preparadas para cada concentración ( como ejemplo las del 5 %)

$$GE_1 = \frac{50.7041 - 34.7229}{50.3750 - 34.7229} = 1.02102 \text{ g/mL}$$

$$GE_2 = \frac{50.8093 - 34.7229}{50.3750 - 34.7229} = 1.02775 \text{ g/mL}$$

$$GE_3 = \frac{50.8868 - 34.7229}{50.3750 - 34.7229} = 1.03270 \text{ g/mL}$$

El resultado de cada una de las gravedades específicas de las tres soluciones se suma y se saca la gravedad específica promedio para cada concentración de solución preparada ( 5% -75%)

$$GE = \frac{GE_1 + GE_2 + GE_3}{3}$$

$$GE = \frac{1.02102 + 1.02774 + 1.03270}{3} = 1.02716 \text{ g/ mL}$$

De igual forma se procedió para determinar las diferentes gravedades específicas promedio de las soluciones restantes del 10%-75%.

Cálculo del intervalo de confianza de la media para muestras pequeñas al 95 %

SOLUCIÓN 5%

$X_i$	$(x_i - \bar{x})$	$(x_i - \bar{x})^2$
1.02102	$-6.14 \times 10^{-3}$	$3.76996 \times 10^{-5}$
1.02775	$5.9 \times 10^{-4}$	$3.481 \times 10^{-7}$
1.03270	$5.54 \times 10^{-3}$	$3.06916 \times 10^{-5}$
$\bar{x} = 1.02716$		$\sum 6.87393 \times 10^{-5}$

$X_i$  = gravedad específica individual de cada solución preparada por triplicado (5%)

De donde S = desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

$$S = \sqrt{\frac{6.87393 \times 10^{-5}}{2}}$$

$$S = 5.86256 \times 10^{-3}$$

Intervalo de confianza

$$\bar{x} \pm t_{n-1} \times \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$1.02716 \pm 4.3 \times \frac{5.86256 \times 10^{-3}}{\sqrt{3}}$$

$$1.02716 \pm 0.01455$$

$$(1.03 \pm 0.01) \text{ g/mL}$$

Coefficiente de variación

$$\text{c.v} = 100 \times \frac{S}{x}$$

$$\text{c.v} = 100 \times \frac{5.86256 \times 10^{-3}}{1.02716}$$

$$\text{c.v} = 0.57\%$$

De 0 a menos del 10 % media altamente representativa

De 10 a menos 20% media bastante representativa

Los resultados de gravedad específica de las soluciones binarias restantes ver en tabla 2.

#### **4.2.4 SISTEMA TERNARIO AGUA – JARABE - ALCOHOL Y ACETAMINOFÉN**

Para el planteamiento y desarrollo del método de diseño se tomaron los datos de solubilidad del acetaminofén en el sistema 40% agua-40% jarabe-20% alcohol.

Puesto que no se encontró en la literatura información respecto a los volúmenes molares o específicos parciales del acetaminofén en el sistema cosolvente considerado o en algún otro sistema, se hicieron las correspondientes determinaciones experimentales de gravedad específica de soluciones de más de dos componentes.

Según bibliografía la concentración de acetaminofén utilizada en los jarabes es de 125 mg/5 mL. Por lo tanto para facilitar el desarrollo de la parte experimental se expresa en términos de gramaridad lo que equivale a 2.5 G, siendo las soluciones gramar aquellas que contengan 1 g de soluto por cada 100 mL de solución.

En base al diagrama de solubilidad del acetaminofén (figura 2) se escogió una solución 4 G con un máximo del 20 % de alcohol etílico, ya que en jarabes el porcentaje de alcohol es mínimo y solo el requerido para la disolución del principio activo.

Además, un alto contenido de alcohol puede ocasionar un sabor desagradable, y también se podrían precipitar algunos de los otros componentes de la fórmula y por consiguiente disminuir su eficacia. Otra desventaja es que por sus posibles efectos sobre el Sistema Nervioso Central su consumo no sería apto para pacientes pediátricos y geriátricos.

Por lo anterior y tomando en cuenta los parámetros escogidos se obtiene la composición en peso del sistema cosolvente, el cual corresponde a 40 % agua, 20 % alcohol, 40 % jarabe.

Posteriormente, se determinó el volumen de desplazamiento del acetaminofén teniendo en cuenta la proporción de los solventes que cumplen con los requisitos establecidos. Para ello fue necesario elaborar gráficas de volumen de desplazamiento del fármaco en función de su concentración estudiando cinco valores en el sistema cosolvente 40% agua-20% alcohol- 40% jarabe siendo estos, 4.0G, 3.0G, 2.5G, 2.0G, 1.0G.

Para evaluar de forma completa el efecto que presenta la variación del sistema cosolvente sobre el volumen desplazado del acetaminofén se utilizaron los sistemas binarios 60% alcohol-40% agua y 60% jarabe-40% agua. Para el cual se prepararon soluciones del fármaco en concentraciones de 4.0G, 3.0G, 2.5G, 2.0G, 1.0G. y 1.5 G, 1.0 G, 0.5 G respectivamente.

#### **4.2.4.1 PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES DE ACETAMINOFÉN A DIFERENTES CONCENTRACIONES.**

Se prepararon las respectivas soluciones en tres diferentes sistemas cosolventes en el sistema 40% Agua –60% Jarabe en concentraciones de 0.5 G, 1.0 G, 1.5 G, en los sistemas 40% Agua - 60% Alcohol y 40% Agua -20% Alcohol -60% Jarabe utilizando las mismas concentraciones de 1.0 G, 2.0 G, 2.5 G, 3.0 G, 4.0 G en ambos solventes.

En donde G = Gramaridad, gramos por cada 100 mL de solución o solución gramar.

Ejemplo Solución 1.0 G ( 1 gramo por cada 100 mL de solución o solución uno gramar) y así respectivamente en las otras soluciones 2.0 G, 2.5 G, 3.0 G y 4.0 G.

## CÁLCULOS PARA PREPARAR LOS SISTEMAS COSOLVENTES.

Cálculos para preparar 1100 g de mezcla de cosolvente.

SISTEMA 40% AGUA-60% JARABE.

### 60% JARABE

60 g de jarabe ---- 100g de cosolvente

X ---- 1100g de cosolvente

X = 660g de jarabe en la mezcla

### 40% AGUA

40g agua ----- 100g de cosolvente

X ---- 1100g de cosolvente

X = 440 g de agua en la mezcla

Densidad del jarabe a 25°C: 1.2613 g/mL

Densidad del agua a 25°C : 0.9982343 g /mL

$$\rho = \frac{m}{V} ; \quad V = \frac{m}{\rho}$$

De donde;  $\rho$  = Densidad, m = masa y v =volumen

$V_j$  = volumen de jarabe

$$V_j = \frac{660g}{1.2613g/mL}$$

$V_j = 523.2696mL$  jarabe

$V_{H_2O}$  = volumen de agua

$$V_{H_2O} = \frac{440g}{0.9982343g/mL}$$

$V_{H_2O} = 440.8mL$  de  $H_2O$

De la misma forma se hizo el cálculo para la preparación de los dos sistemas cosolventes restantes los cuales se presentan en la tabla siguiente

TABLA 1 VOLÚMENES DE LOS COMPONENTES DE MEZCLAS COSOLVENTES

COSOLVENTE	COMPONENTE	VOLUMEN (mL)
40% agua-60% jarabe	Agua	440.8
	Jarabe	523.3
40% agua –60% alcohol	Agua	440.8
	Alcohol	835.4
40% agua-20% alcohol- 40% jarabe.	Agua	440.8
	Alcohol	278.5
	Jarabe	352.0

SISTEMA COSOLVENTE 40% AGUA-60% ALCOHOL.

Para la preparación de la solución 1.0 G de acetaminofén:

En un beaker previamente secado en la estufa, se peso 1 gramo del acetaminofén, en balanza analítica. Una vez pesado se disolvió con aproximadamente 15 mL de cosolvente agua-alcohol, agitándolo cuidadosamente hasta disolución.

Transfiriéndose la mezcla a un frasco volumétrico de 100.0 mL lavando el beaker con dos porciones de 10 mL de cosolvente cada vez y colocando los lavados en el frasco volumétrico, llevándose a volumen y homogenizándose la solución.



Posteriormente se prepararon las soluciones del 2.0G, 2.5G, 3.0G y 4.0G siguiéndose el mismo procedimiento.

Cada solución se preparó por triplicado y se procedió a determinar la gravedad específica de cada solución a una temperatura controlada de 25°C.

#### SISTEMA COSOLVENTE 40% AGUA –20% ALCOHOL- 40% JARABE.

Se prepararon soluciones de acetaminofén en concentraciones de 1.0G, 2.0G, 2.5G, 3.0G y 4.0G. La preparación de las soluciones y la determinación de la gravedad específica se realizó igual que en el sistema anterior. Cada solución se preparó por triplicado y se les determinó la gravedad específica.

#### SISTEMA COSOLVENTE 40% AGUA-60% JARABE

Se prepararon soluciones de concentración 0.5G, 1.0G y 1.5G, aplicando la misma técnica de los sistemas cosolventes anteriores así mismo se procedió para la determinación de la gravedad específica.

En la determinación de la gravedad específica de las soluciones y calibración del picnómetro se sigue el procedimiento especificado en el numeral 4.2.3.1.

Los resultados de gravedad específica de las soluciones de acetaminofén en los tres sistemas se presentan en las tablas 3,4,5 en resultados y discusión.

A estas soluciones preparadas por triplicado se les determinó la densidad al igual que a las soluciones del sistema agua-alcohol-jarabe, bajo temperatura controlada a 25 °C.<sup>(6)</sup>

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

TABLA 2 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE GRAVEDAD ESPECÍFICA EN SISTEMA DE DOS COMPONENTES

Concentración de la solución	peso del picnómetro + Mx <sub>1</sub> (g)	peso del picnómetro+ Mx <sub>2</sub> (g)	peso del picnómetro + Mx <sub>3</sub> (g)	Gravedad específica g / cm <sup>3</sup>	Coefficiente de variación
5%	50.7041	50.8093	50.8868	1.03 ± 0.01	0.57%
10%	51.1853	51.1262	51.1306	1.05 ± 0.01	0.20%
15%	51.2850	51.3687	51.5405	1.06 ± 0.02	0.78%
20%	51.6681	51.7410	51.6248	1.08 ± 0.01	0.35%
25%	52.0277	52.0239	52.0015	1.105 ± 0.002	0.08%
30%	52.4621	52.4465	52.4216	1.10 ± 0.30	10.13%
35%	52.8153	53.0677	52.9648	1.16 ± 0.02	0.69%
40%	53.4486	53.3468	53.4121	1.19 ± 0.01	0.28%
45%	53.8304	53.7641	53.8100	1.22 ± 0.01	0.17%
50%	54.4871	54.4048	54.5014	1.26 ± 0.01	0.17%
55%	54.9400	55.0901	54.7830	1.29 ± 0.02	0.78%
60%	55.5615	55.4908	55.5910	1.33 ± 0.01	0.25%
65%	56.2255	56.3594	56.1859	1.38 ± 0.01	0.42%
70%	56.6938	57.1623	57.1503	1.42 ± 0.04	1.20%
75%	57.6949	57.4706	58.0947	1.50 ± 0.10	1.37%

Los coeficientes de variación para las diferentes gravedades específicas de las soluciones binarias preparadas por triplicado muestran que estos valores son altamente representativos para cada una de las determinaciones de densidad, excepto para la solución del 30% cuyo coeficiente tiene una media bastante representativa.

#### RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE GRAVEDAD ESPECÍFICA EN SISTEMAS DE MÁS DE DOS COMPONENTES.

TABLA 3 SISTEMA 40% AGUA-60% JARABE

Concentración de la solución (Gramaridad, G)	Peso del picnómetro+ $Mx_1$ (g)	peso del picnómetro+ $Mx_2$ (g)	peso del picnómetro+ $Mx_3$ (g)	Gravedad específica g/mL	Coefficiente de variación
0.5	54.2001	54.2988	54.2332	$1.14 \pm 0.01$	0.29%
1.0	54.1944	54.1512	54.1775	$1.134 \pm 0.004$	0.13%
1.5	54.1435	54.1489	54.1660	$1.132 \pm 0.002$	0.07%

En el sistema binario agua-jarabe las concentraciones gramar de las soluciones se escogieron basándose en la solubilidad que presenta el acetaminofén en dicho sistema cosolvente por lo que fue necesario trabajar con concentraciones bajas del principio activo. Observando un coeficiente de variación de las determinaciones de gravedad específica con una media altamente representativa para cada una de éstas.

TABLA 4 SISTEMA 40% AGUA-60% ALCOHOL

Concentración de la solución (Gramaridad, G)	Peso del picnómetro+ $Mx_1$ (g)	peso del picnómetro+ $Mx_2$ (g)	peso del picnómetro+ $Mx_3$ (g)	Gravedad específica g/mL	Coefficiente de variación
1.0	48.8510	48.8012	48.7548	$0.90 \pm 0.01$	0.32%
2.0	48.8765	48.9002	48.8625	$0.904 \pm 0.003$	0.13%
2.5	48.8286	48.8055	48.9181	$0.90 \pm 0.01$	0.42%
3.0	48.8931	49.010	48.8546	$0.91 \pm 0.01$	0.57%
4.0	48.9830	49.0309	48.9657	$0.91 \pm 0.01$	0.24%

Por la naturaleza del solvente y la solubilidad presentada por el acetaminofén en dicha mezcla se trabajó con un rango más amplio de concentraciones gramar, obteniéndose un coeficiente de variación con una media altamente representativa para todas las mediciones realizadas por triplicado.

TABLA 5 SISTEMA TERNARIO 40% AGUA-20% ALCOHOL-40%  
JARABE

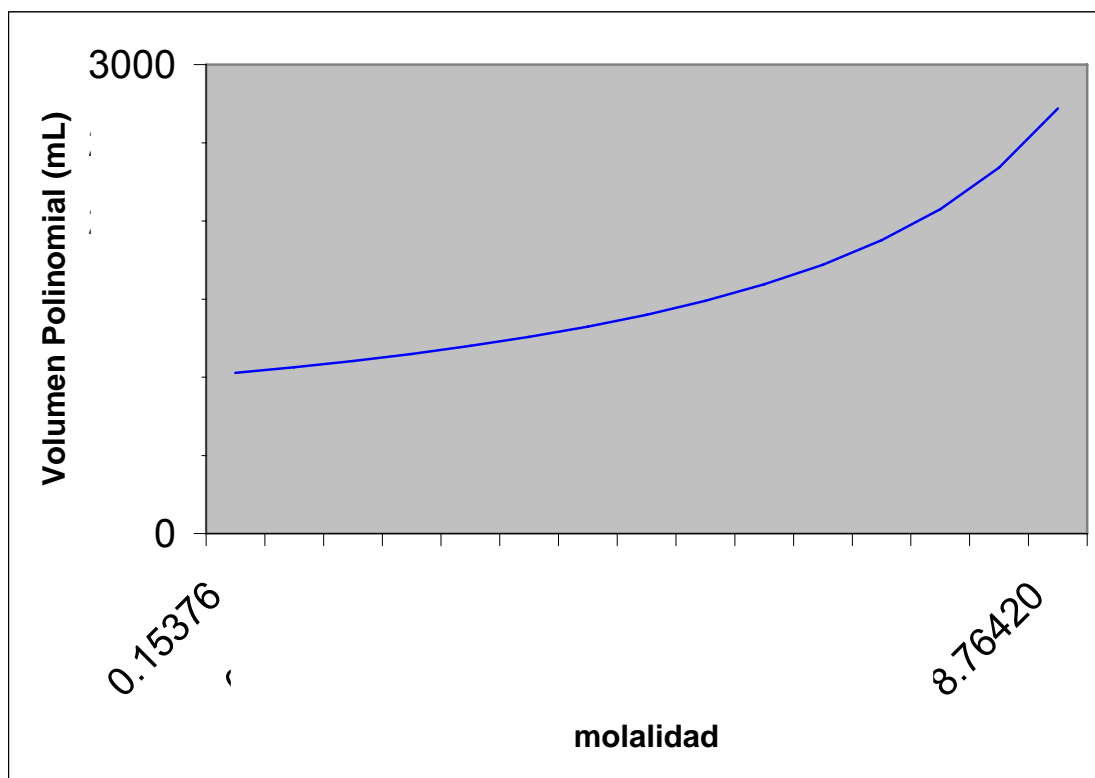
Concentración de la solución (Gramaridad, G)	peso del picnómetro+ Mx <sub>1</sub> (g)	peso del picnómetro+ Mx <sub>2</sub> (g)	peso del picnómetro+ Mx <sub>3</sub> (g)	Gravedad específica g/mL	Coefficiente de variación
1.0	51.2127	51.2881	51.2196	1.05 ± 0.01	0.25%
2.0	51.2779	51.3606	51.2590	1.0580 ± 0.0001	0.33%
2.5	51.2002	51.2695	51.3913	1.06 ± 0.02	0.58%
3.0	51.3847	51.3585	51.3252	1.06 ± 0.01	0.18%
4.0	51.3741	51.4012	51.3388	1.06 ± 0.01	0.19%

En el sistema de tres componentes la solubilidad del acetaminofén nos permitió poder utilizar las mismas concentraciones gramar que en el sistema anterior por lo que se tiene un coeficiente de variación con una media altamente representativa

TABLA 6 RESULTADOS DE VOLÚMENES POLINOMIALES.

Volumen Polinomial	
Concentración (%) P/P	V (mL)
5	1027.24864
10	1063.77293
15	1104.30692
20	1149.55828
25	1200.41355
30	1258.00298
35	1323.79095
40	1399.70808
45	1488.38328
50	1593.46702
55	1720.26498
60	1876.82734
65	2076.20886
70	2341.52013
75	2719.23784

El volumen polinomial de cada solución aumenta a medida que se incrementa la concentración de las soluciones. La fórmula y cálculos se encuentran en el anexo 5



**GRÁFICO 1 VOLUMEN POLINOMIAL DE LA SOLUCIÓN BINARIA DE SACAROSA FRENTE A MOLALIDAD**

Este gráfico muestra el comportamiento del volumen polinomial frente a la unidad de concentración molalidad, en la tendencia se observa que a medida aumenta la unidad de concentración incrementa el volumen del polinomio.



TABLA 7 RESULTADOS DE VOLÚMENES MOLARES PARCIALES DEL AZÚCAR

Volumen Molar Parcial del Azúcar	
Concentración (%) P/P	$\bar{V}_B$ (mL)
5	214.51932
10	213.07293
15	211.50946
20	209.81755
25	207.98584
30	206.00402
35	203.86518
40	201.57025
45	199.13601
50	196.61268
55	194.11767
60	191.91025
65	190.55995
70	191.36325
75	197.48698

En esta tabla observamos que el volumen molar parcial del azúcar a medida que aumenta la concentración de la mezcla, el volumen que ocupa por mol de azúcar disminuye a excepción de las soluciones del 70 al 75%. Los cálculos para dicha determinación se encuentran en el anexo 6.

TABLA 8 RESULTADOS DE VOLÚMENES MOLARES PARCIALES DEL AGUA

Volumen Molar Parcial del Agua	
Concentración(%) P/P	$\bar{V}_A$ (mL)
5	18.06985
10	18.07607
15	18.08788
20	18.10685
25	18.13493
30	18.17462
35	18.22897
40	18.30163
45	18.39654
50	18.51693
55	18.66220
60	18.81910
65	18.93577
70	18.84097
75	17.96447

Al calcular el volumen molar parcial del agua en la solución, a medida que aumenta la concentración, el volumen ocupado por mol de agua en la mezcla se mantiene casi constante a excepción de la concentración del 75%.

La variación que se da en el volumen molar del agua es mínima con respecto a el agua pura. Los cálculos para dicha determinación se presentan en el anexo 6

**CÁLCULOS PARA ENCONTRAR EL VOLUMEN DE DESPLAZAMIENTO DEL ACETAMINOFÉN EN LOS SISTEMAS COSOLVENTES AGUA-ALCOHOL-JARABE, ALCOHOL-AGUA Y JARABE-AGUA.**

Se determinó el volumen de desplazamiento del acetaminofén a partir de los datos de densidad de las soluciones mediante los cálculos que se describen a continuación para el sistema cosolvente 40% Agua-60% Alcohol.

**Utilizando una concentración de acetaminofén 4.0 G** ( 4 g en 100mL de solución) se procedió a determinar la densidad promedio de dicha solución de la siguiente manera.

$$\text{Densidad} = (0.91016 + 0.91322 + 0.90906) / 3 = 0.91081 \text{ g/mL}$$

Al obtener la densidad promedio se determina el volumen específico utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen} (1 / \rho)$$

$$v = 1 / 0.91081 \text{ g/mL} = 1.09792 \text{ mL/g}$$

Calculando sobre un volumen de 100 mL de solución se tiene que la masa total del sistema esta conformada por: Sistema cosolvente + g de acetaminofén para cada solución.

Para el cálculo de la respectiva masa total ( $M_t$ ) se tiene:

$$M_t = 100.0 \text{ mL} \times 0.91081 \text{ g/mL} = 91.081 \text{ g totales}$$

Y la masa del cosolvente es por consiguiente el resultado de la diferencia de la masa total y los gramos de acetaminofén contenidos en la solución la cual esta dada por:

$$\text{Masa cosolvente} = (M_t - g_{\text{acetaminofén}})$$

$$M_{\text{cosolv}} = 91.081 \text{ g} - 4 \text{ g} = 87.081 \text{ g de cosolvente}$$

Y el volumen ocupado por el sistema cosolvente es el resultado de la siguiente fórmula

$$\begin{aligned} \text{Volumen cosolvente} &= \text{Masa cosolvente} / \rho_{\text{cosolvente}} \\ &= 87.081 \text{ g} / 0.89506 \text{ g/mL} = 97.29068 \text{ mL} \end{aligned}$$

Por lo tanto el volumen desplazado por el acetaminofén en el sistema cosolvente a la concentración de 4.0 G es el siguiente:

### **Volumen desplazado por el acetaminofén (Vd)**

$$Vd = \frac{V_t - V_{\text{cosolvente}}}{g \text{ de acetaminofén de c/solución}}$$

En donde:

$V_t$  = Volumen total de la formulación

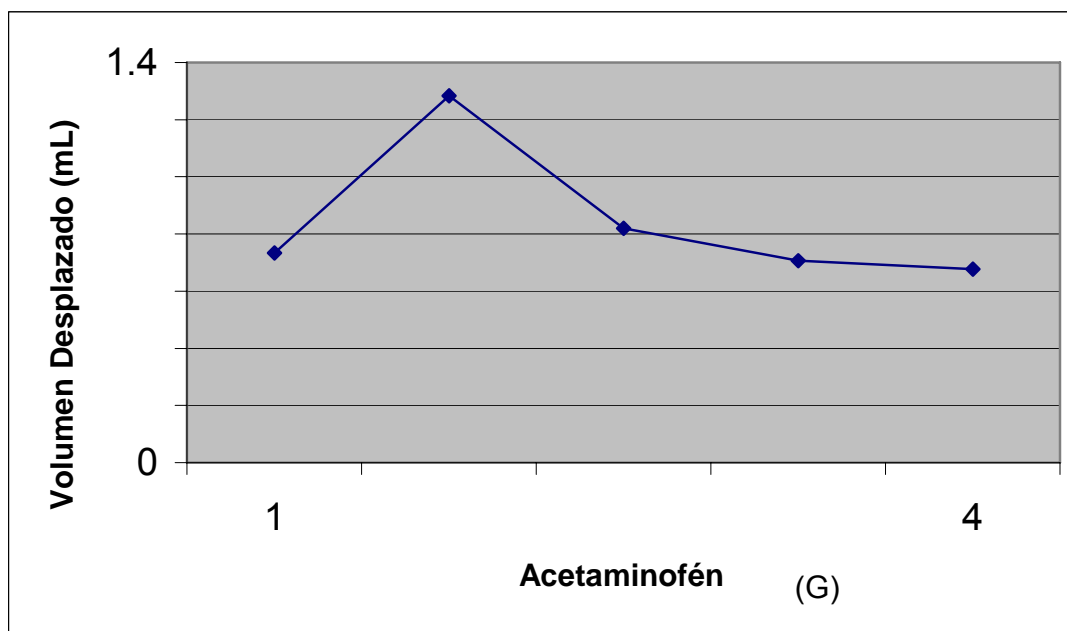
$V_d$  = Volumen desplazado por el acetaminofén

$$V_d = \frac{100.0\text{mL} - 97.29068\text{mL}}{4.0\text{g}} = \frac{2.7093\text{mL}}{4.0\text{g}} = 0.6773 \text{ mL/g}$$

TABLA 9 SISTEMA 40 % AGUA - 60% ALCOHOL

Acetaminofén (g / 100 mL)	Densidad (g /mL)	Volumen (mL)	Masa total (g)	Masa cosolvente (g)	Volumen cosolvente (mL)	Volumen desplazado (mL/g)
1	0.89849	1.11297	89.849	88.849	99.26597	0.73403
2	0.90357	1.10672	90.357	88.357	98.71629	1.28371
2.5	0.90172	1.10899	90.172	87.672	97.95097	0.81961
3	0.90609	1.10364	90.609	87.609	97.88059	0.70647
4	0.91081	1.09792	91.081	87.081	97.29068	0.67733

En este sistema los cinco datos de las concentraciones usadas en la mezcla binaria del cosolvente muestran una disminución y aumento en el volumen de desplazamiento del acetaminofén.



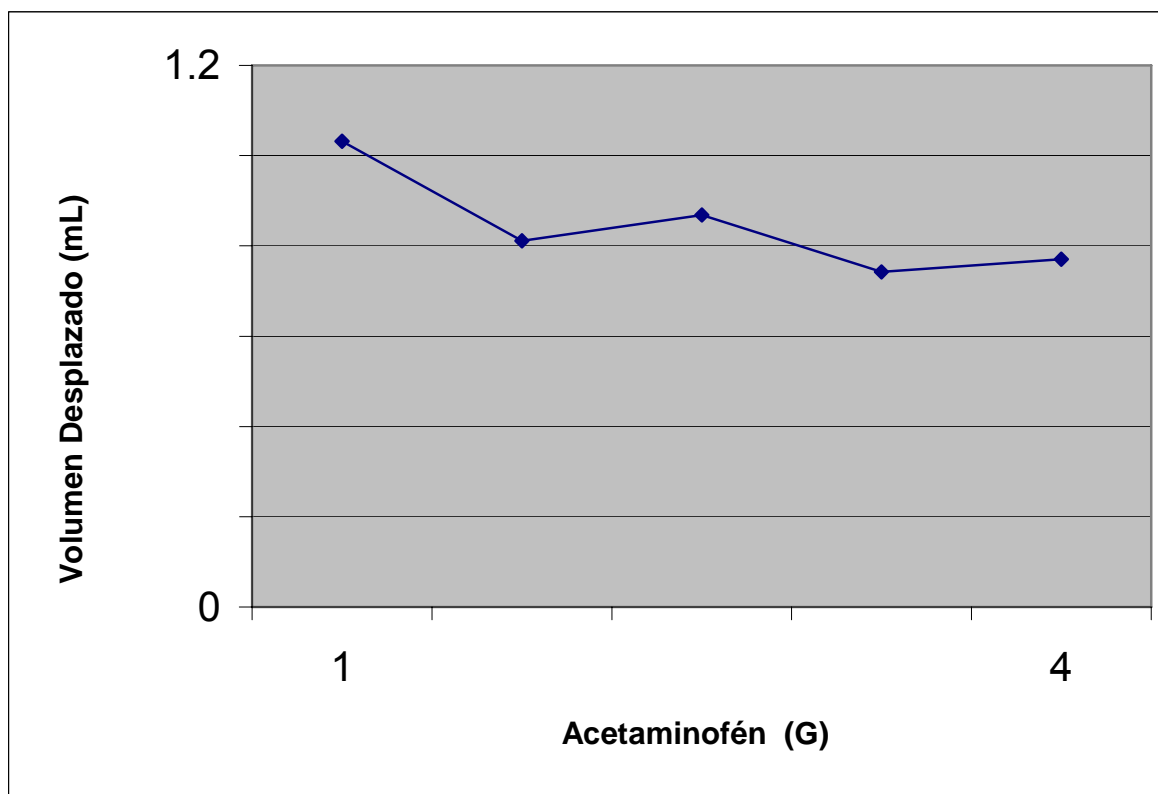
**GRÁFICO 2 VOLUMEN DE DESPLAZAMIENTO DEL ACETAMINOFÉN EN EL SISTEMA 40% AGUA – 60% ALCOHOL**

El gráfico muestra la variación en el volumen de desplazamiento del acetaminofén en el sistema binario agua-alcohol donde se observa un aumento de volumen en la concentración de 2.0 G y luego una disminución desde la concentración 2.5 G hasta 4.0 G manteniéndose la misma tendencia en el gráfico en los puntos de menor volumen desplazado.

TABLA 10 SISTEMA 40 %AGUA-20% ALCOHOL-40% JARABE

Acetaminofén (g / 100 mL)	Densidad (g /mL)	Volumen (mL)	Masa total (g)	Masa cosolvente (g)	Volumen cosolvente (mL)	Volumen desplazado (mL/g)
1	1.05421	0.94858	105.421	104.421	98.96787	1.03213
2	1.05798	0.94520	105.798	103.798	98.37740	0.8113
2.5	1.05720	0.94589	105.7196	103.2196	97.82921	0.86831
3	1.06161	0.94196	106.161	103.161	97.7737	0.7421
4	1.06259	0.94109	106.259	102.259	96.91877	0.77031

En esta mezcla ternaria se evalúa el efecto que produce la variación del sistema cosolvente sobre el volumen desplazado por el acetaminofén, presentando una variación del volumen desplazado por éste en las diferentes soluciones.



**GRÁFICO 3 VOLUMEN DE DESPLAZAMIENTO DEL ACETAMINOFÉN EN EL SISTEMA 40% AGUA – 20% ALCOHOL – 40 % JARABE**

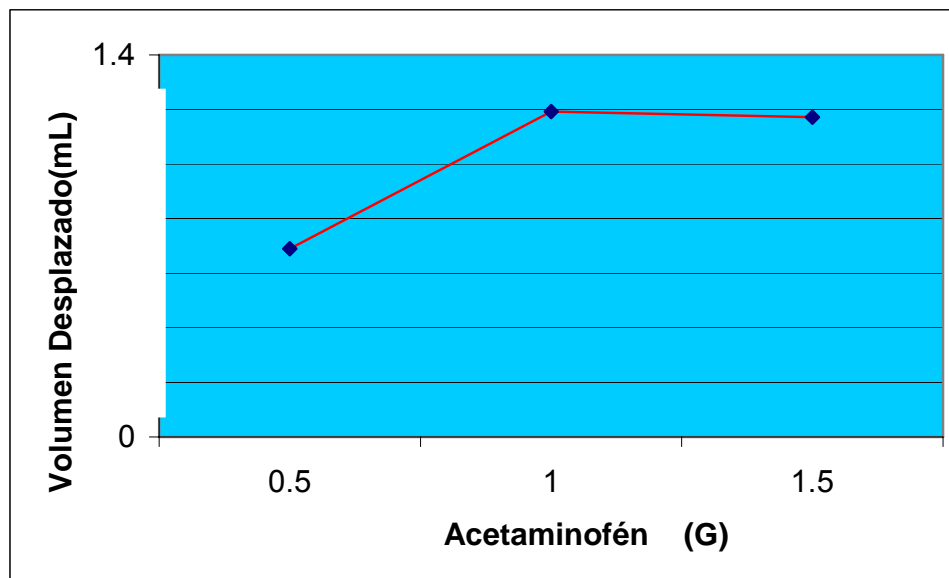
Este gráfico presenta la variación del volumen desplazado por el acetaminofén en el sistema de tres componentes encontrándose un mayor volumen desplazado a la concentración 1.0 G y un menor volumen desplazado en la concentración 4.0 G, la tendencia muestra aumento y disminución al pasar de un punto a otro de concentración de las soluciones.



TABLA 11 SISTEMA 40% AGUA - 60% JARABE.

Acetaminofén (g / 100 mL)	Densidad (g /mL)	Volumen (mL)	Masa total (g)	Masa cosolvente (g)	Volumen cosolvente (mL)	Volumen desplazado (mL/g)
0.5	1.13855	0.87831	113.855	113.355	99.65538	0.68924
1.0	1.13391	0.88190	113.391	112.391	98.80788	1.19212
1.5	1.13248	0.88302	113.248	111.748	98.2427	1.17153

En el sistema binario agua-jarabe se utilizaron concentraciones diferentes con respecto a los otros sistemas, debido a la baja solubilidad del acetaminofén.



**GRÁFICO 4 VOLUMEN DE DESPLAZAMIENTO DEL ACETAMINOFÉN EN EL SISTEMA 40 % AGUA – 60% JARABE**

El gráfico muestra la variación de volumen de desplazamiento del acetaminofén sistema binario agua-jarabe, teniendo menor volumen desplazado a la concentración de 0.5 G y mayor volumen desplazado a la concentración 1.0 G y luego la tendencia se mantiene en una leve disminución en el volumen.

El método para obtener la composición básica para la formulación de un jarabe de acetaminofén aplicando el concepto de volumen específico parcial es el siguiente:

En el Sistema 40% agua- 20% alcohol- 40% jarabe se tiene que :

Para el cálculo de las cantidades requeridas de cada uno de los componentes de la formulación utilizamos la siguiente ecuación:

$$V_{\text{total}} = V_a X_a + V_{\text{agua}} X_{\text{agua}} + V_{\text{alcohol}} X_{\text{alcohol}} + V_{\text{jarabe}} X_{\text{jarabe}}$$

Donde: acetaminofén = a; X= fracción peso

Para estimar el volumen requerido de mezcla cosolvente se tiene que a la concentración de 2.5 G el volumen de desplazamiento del acetaminofén es de 0.868 mL/g

Por lo tanto el volumen cosolvente viene dado:

$V_{\text{cosolvente}} = V_{\text{total de la formulación}} - (\text{gramaridad de la solución})(\text{volumen de desplazamiento})$ .

$$V_{\text{cosolvente}} = 100 - (2.5 \text{ g})(0.868 \text{ mL/g})$$

$$V_{\text{cosolvente}} = 97.83 \text{ mL}$$

Sustituyendo en la ecuación obtenemos el volumen específico de mezcla

$$V_{\text{total}} = V_{\text{agua}} X_{\text{agua}} + V_{\text{alcohol}} X_{\text{alcohol}} + V_{\text{jarabe}} X_{\text{jarabe}}$$

$$V_{\text{total}} = V_{\text{agua}} (0.40) + V_{\text{alcohol}} (0.20) + V_{\text{jarabe}} (0.40)$$

Para conocer el volumen específico de cada componente tenemos:

**Volumen específico =  $(1/\rho)$**

$$\rho_{\text{agua}} = 0.998234 \quad V = 1.0018 \text{ mL /g}$$

$$\rho_{\text{alcohol}} = 0.78506 \quad V = 1.27379 \text{ mL /g}$$

$$\rho_{\text{jarabe}} = 1.37579 \text{ g/mL} \quad V = 0.72685 \text{ mL /g}$$

$$V_{\text{total}} = (1.0018 \text{ mL/g}) (0.40) + (1.27379 \text{ mL/g}) (0.20) + (0.72685 \text{ mL/g}) (0.40)$$

$$V_{\text{total}} = 0.94622 \text{ mL/g}$$

Puesto que se requieren 97.83 mL de mezcla cosolvente, esto equivale a:

$$\frac{97.83 \text{ mL}}{0.94622 \text{ mL/g}} = 103.390 \text{ g de mezcla}$$

$$103.390 \text{ g} (0.4) = 41.356 \text{ g H}_2\text{O}$$

$$103.390 \text{ g} (0.2) = 20.678 \text{ g alcohol}$$

$$103.390 \text{ g} (0.4) = 41.356 \text{ g jarabe}$$

Para la comprobación del método aplicamos la suma de las contribuciones volumétricas de todos los componentes:

$$2.5 \text{ g acetaminofén} (0.868 \text{ mL /g}) = 2.17 \text{ mL acetaminofén}$$

$$41.356 \text{ g H}_2\text{O} (1.0018 \text{ mL /g}) = 41.43 \text{ mL H}_2\text{O}$$

$$20.678 \text{ g alcohol} (1.27379 \text{ mL/g}) = 26.34 \text{ mL alcohol}$$

$$41.356 \text{ g jarabe} (0.72685 \text{ mL /g}) = \frac{30.06 \text{ mL jarabe.}}{100 \text{ mL solución}}$$

TABLA 12 COMPOSICIÓN DEL JARABE DE ACETAMINOFÉN AL 2.5%  
USANDO VOLÚMENES ESPECÍFICOS PARCIALES

Componente	Masa (g)	Volumen (mL)
Acetaminofén	2.5	—
Alcohol	20.678	26.34
Jarabe	41.356	30.06
Agua	41.356	41.43

Los resultados de esta tabla nos permiten observar la composición masica y volumétrica del jarabe de acetaminofén mediante los cálculos explicados anteriormente utilizando la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial.

**La comparación de las cantidades necesarias en la formulación de jarabe de acetaminofén, calculadas de la manera tradicional y las cantidades correspondientes, utilizando la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial se realizan de la siguiente manera:**

La misma formulación presentada en el método anterior sin considerar el volumen específico de cada uno de los componentes es la siguiente:

Acetaminofén 2.5 gramos

sistema cosolvente c.s.p 100.0 mL.

Asumiendo que el volumen de desplazamiento del acetaminofén es de 1.00 mL/g.

Para poder estimar el volumen requerido de mezcla se tiene lo siguiente:

$V_{\text{cosolvente}} = V_{\text{total de la formulación}} - (\text{gramaridad de la solución})(\text{volumen de desplazamiento})$

$$V_{\text{cosolvente}} = 100 - (2.5 \text{ g})(1 \text{ mL/g})$$

$$V_{\text{cosolvente}} = 97.5 \text{ mL}$$

A partir de los datos de literatura de las densidades de los tres solventes a utilizar tenemos:

$$\rho_{\text{agua}} = 1.0 \text{ g/mL} \quad , \quad \rho_{\text{alcohol}} = 0.800 \text{ g/mL} \quad , \quad \rho_{\text{jarabe}} = 1.313 \text{ g/mL}$$

Para obtener el volumen específico de mezcla cosolvente se utiliza los valores de volúmenes específicos de los tres solventes en lugar de los volúmenes específicos parciales.

$$0.4 / 1.0 \text{ g/mL} = 0.4 \text{ mL/g} \text{ de agua}$$

$$0.2 / 0.8 \text{ g/mL} = 0.25 \text{ mL/g} \text{ de alcohol}$$

$$0.4 / 1.313 \text{ g/mL} = \frac{0.305 \text{ mL/g}}{0.955 \text{ mL/g}} \text{ de Jarabe}$$

$$97.5 \text{ mL} / 0.955 \text{ mL/g} = 102.09 \text{ g}$$

$$102.094 \text{ g} (0.4) = 40.8376 \text{ g} \text{ de agua}$$

$$102.094 \text{ g} (0.2) = 20.4188 \text{ g} \text{ de alcohol}$$

$$102.094 \text{ g} (0.4) = 40.8376 \text{ g} \text{ de Jarabe}$$

$$2.5 \text{ g} (1 \text{ mL/g}) = 2.5 \text{ mL} \text{ de acetaminofén}$$

$$20.4188 \text{ g} (1.25 \text{ mL/g}) = 25.524 \text{ mL} \text{ de alcohol}$$

$$40.8376 \text{ g} (1.0 \text{ g/mL}) = 40.4376 \text{ mL} \text{ de agua}$$

$$40.8376 \text{ g} (0.762 \text{ mL/g}) = \frac{31.118 \text{ mL}}{99.98 \text{ mL}} \text{ de Jarabe}$$

Por lo que se tienen 99.98 mL de solución.

TABLA 13 COMPOSICIÓN DEL JARABE DE ACETAMINOFÉN AL 2.5 G  
USANDO VOLÚMENES ESPECÍFICOS PARCIALES.

Componente	Masa (g)	Volumen (mL)
Acetaminofén	2.5	—
Alcohol	20.678	26.34
Jarabe	41.356	30.06
Agua	41.356	41.43

TABLA 14 COMPOSICIÓN DEL JARABE DE ACETAMINOFÉN AL 2.5 G  
USANDO MÉTODO APROXIMADO

Componente	Masa (g)	Volumen (mL)
Acetaminofén	2.5	—
Alcohol	20.419	25.524
Jarabe	40.838	31.118
Agua c.s.p.	40.838	40.434

Al comparar las tablas 13 y 14, en el caso del segundo método, las cantidades estimadas de los compuestos presentes en la formulación varían con relación a las calculadas cuando se aplica la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial, en los diferentes componentes.



Las cantidades masicas y volumétricas calculada a partir de cada método presentan diferencias entre cada componente del jarabe según el método utilizado presentando mayor exactitud cuando se pone en práctica la propiedad físico química estudiada.

Obteniéndose una diferencia entre la composición del jarabe de Acetaminofén usando el método aproximado y el de volúmenes específicos parciales.

$$\text{Alcohol} = \frac{20.678g - 20.419g}{20.678g} \times 100 = 1.25 \%$$

$$\text{Jarabe} = \frac{41.356g - 40.838g}{41.356g} \times 100 = 1.25\%$$

La diferencia entre las cantidades calculadas de la manera tradicionalmente usada y las cantidades correspondientes utilizando la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial a nivel farmacéutico es cercana al 1.25% para el sistema cosolvente estudiado en este trabajo ( agua-alcohol-jarabe) por lo que el estudio de esta propiedad fisicoquímica permite una mayor aproximación al comportamiento real del sistema.

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## VI CONCLUSIONES

1. Al aplicar la propiedad volumen específico parcial en el diseño de jarabes de acetaminofén se obtuvo como resultado una diferencia cercana al 1.25% entre las cantidades calculadas de la manera tradicional y las cantidades correspondientes utilizando la propiedad fisicoquímica.
2. En los sistemas no ideales, como lo son los disolventes utilizados en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, los volúmenes de los componentes no son aditivos, lo que representa una diferencia en el volumen total al mezclar los componentes de la formulación y por lo tanto es necesario utilizar la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial o molar parcial, lo cual permite tener una mayor aproximación del comportamiento real del sistema.
3. Al medir el volumen de desplazamiento del sistema 40% H<sub>2</sub>O – 20% Alcohol - 40% Jarabe se obtuvo un mayor volumen desplazado por el principio activo en la concentración 1.0G y un menor volumen a la concentración 4.0G, por lo tanto el volumen de desplazamiento depende de las propiedades fisicoquímicas del acetaminofén y del sistema cosolvente en el que se trabaje.

4. Al calcular el volumen de agua libre a 1000 mL de jarabe simple con una concentración al 65 % p/p utilizando la propiedad fisicoquímica volumen molar parcial se obtuvo como resultado 526.8 mL de agua libre y al calcularlo de la manera tradicional se tuvo un volumen de 450.5 mL de agua, teniéndose una diferencia entre ambos métodos de 76.3 mL de agua, lo que equivale a un 14% del volumen total del jarabe.

(ver anexo 7)

5. Al calcular el volumen de sacarosa en 1000 mL de jarabe simple con una concentración al 65% p/p utilizando la propiedad fisicoquímica volumen molar parcial se obtuvo como resultado 473.2 mL de sacarosa y al calcularlo de la manera tradicional se tuvo un volumen de 549.95 mL de sacarosa, presentando una diferencia de 76.75 mL de sacarosa, lo que equivale a un 14% del volumen total de jarabe. (ver anexo 7)

6. Al determinar el volumen molar del agua a las soluciones de sacarosa a las diferentes concentraciones se obtuvo como resultado un valor casi constante. La variación que presentan los resultados obtenidos es mínima con respecto al volumen molar parcial del agua pura reportado en la bibliografía ( $\overline{V}_{\text{agua}} = 18.068 \text{ cm}^3$ ).

7. Para escoger el solvente adecuado es necesario contar con toda la información bibliográfica de cada uno de los componentes de la formulación, así como también de determinaciones realizadas en el laboratorio, fijándose condiciones de temperatura, humedad y presión ya que en la mayoría de los casos el comportamiento de algunas de las propiedades fisicoquímicas de dichos componentes se ven afectados por estos factores.
  
8. Al trabajar en el sistema binario 40% agua - 60% jarabe se utilizaron concentraciones bajas de acetaminofén con respecto a los otros sistemas, debido a la poca solubilidad presentada por el activo en dicho cosolvente ,poniéndose de manifiesto que la solubilidad no solo depende de la naturaleza y la concentración del activo si no también del vehículo a utilizar.

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## VII RECOMENDACIONES

1. Para desarrollar una forma farmacéutica a nivel industrial se debe conocer las diferentes propiedades físicas y químicas de cada uno de los componentes a utilizar en la formulación, fijándose condiciones de trabajo óptimas de laboratorio.
2. Para el desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos líquidos homogéneos, es importante hacer ensayos con rangos amplios de concentración, tanto del principio activo como de vehículos cosolventes, para obtener datos más precisos sobre su comportamiento en el momento del diseño de un fármaco.
3. Para mejorar la calidad de los medicamentos líquidos homogéneos, es necesario que las cantidades dentro de las formulaciones de preparados sean calculadas haciendo uso de la propiedad fisicoquímica volumen molar parcial, evitando con esto las variaciones en la composición, lo que permitiría brindar productos de una mejor calidad, seguridad y eficacia al consumidor.

4. En la etapa del diseño y desarrollo de un jarabe de acetaminofén es necesario realizar ensayos con el principio activo y los cosolventes en estudio para evaluar el comportamiento en el volumen de desplazamiento, puesto que en esta investigación se encontró que para el fármaco en estudio el valor de esta propiedad depende de su naturaleza y del sistema cosolvente con el que se esté trabajando.
  
5. Para la formulación de jarabes es necesario, aplicar la propiedad fisicoquímica volumen molar parcial para conocer las cantidades exactas de cada uno de los componentes , ya que con este trabajo se demuestra que existe una diferencia con respecto al calculo utilizado en la manera tradicional .



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Alberty, R. y otros. 1984. Fisicoquímica versión SI. 1 ed. México D.F. Editorial Continental S.A. de C.V. p. 83-86.
2. Alfonso, R. 1998. Remington Farmacia .19 ed. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana S.A. p.1836, 2127-2128, 2131-2133, 2151-2152, 2303-2307.
3. Atkins P, W. 1991. Fisicoquímica. 3 ed. Wilmington. Delaware, E.U.A. Addison-Wesley Iberoamericana S.A. p.184-188.
4. Bolaños, CI. Y otros. 1999. Solubilidad de acetaminofén en los sistemas agua-alcohol USP –jarabe USP y agua-alcohol USP-sorbitol USP. Revista colombiana de ciencias Químico-Farmacéuticas N°28. p. 71-75.
5. Bonilla G. 1998. Estadística I, Elementos de estadística descriptiva y probabilidad. 5 ed. San Salvador , El Salvador .UCA editores.
6. Bromberg, JP. 1980. Physical Chemistry. USA. Editorial Allyn and Bacon Inc. p. 208-214

7. Daniel C .Harry .2001. Análisis Químico Cuantitativo. 2 ed. Barcelona, España . Editorial reverté S.A.
8. Farmacopeica convention de los Estados Unidos. 2002. Farmacopea de los Estados Unidos. 25 ed. Estados Unidos.Rockville. p.2071
9. Levine, IN. 1996. Fisicoquímica. 4 ed. Madrid, España. Editorial Mc Graw-Hill. V .1. p. 243-252.
10. Maron y Prutton. 1984. Fundamentos de Fisicoquímica . México .Editorial Limusa .p. 110-116.
11. Martín, A. 1967. Principios de fisicoquímica para farmacia y biología. 1 ed. Madrid, España. Editorial. Alambra, S.A. p. 152-155, 372-373.
12. Martínez, F. Y otros.2002. Volúmenes molales parciales de Transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol (  $x = 0.5$ ) (en línea).Bogota D.C. Colombia consultada 16 de marzo 2004 disponible en:  
<http://sedici.unlp.edu.ar/search/request.hp?id-document-arg-farmart-0000000017&request=request>.

13. Pozo, A. y otros. 1963. Enciclopedia Farmacéutica. Barcelona, España. Editorial científico-medica. Tomo 2.p. 280, 441-446 ,462-463 524-527 , 537,543,546.
14. Reyes Gómez, RA. Monterrosa Salomón. JA. 1998. Aplicación del concepto de agua libre en la preservación de jarabe simple. Trabajo de Graduación. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador. 88 p.
15. Saunders, L. 1978. Fisicoquímica para estudiantes de biología farmacia y medicina. 2 ed. México. Editorial El Manual Moderno S.A. p.133-139.
16. Vargas, RA. Y otros. 2000. Uso de los volúmenes específicos parciales en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos. Revista colombiana de ciencias químico-farmacéuticas. N° 29. p. 57-64
17. Voigt, R. 1982. Tratado de tecnología farmacéutica. 3 ed. Editorial Acriba. Zaragoza .España p. 362.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

### CRISTALERÍA Y EQUIPO

#### CRISTALERÍA:

- Agitadores de vidrio
- Agitadores magnéticos
- Balones volumétricos de 50.0 mL, 100.0 mL, 200.0 mL, 250.0 mL ,  
500.0 mL, 1000.0 mL.
- Bureta de 50.0 mL
- Embudo de cuello largo de vidrio
- Frasco lavador de 250.0 mL
- Frascos de vidrio ámbar de 120.0 mL
- Frascos de vidrio con capacidad de 2 litros.
- Goteros de vidrio
- Probeta de 10 mL, 25 mL.
- Vasos de precipitado de 30 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL, 600 mL, 1000 mL

**EQUIPO:**

- Balanza analítica digital Adventurer OHAUS
- Balanza semianalítica digital Metler PM-4800 Delta Range
- Baño de María
- Desecador
- Estufa
- Picnómetro de 25 mL
- Stirrer / hot plate
- Termómetro 100°C
- Agitador eléctrico

## **ANEXO 2**

### **MATERIALES**

- Algodón
- Caja de plástico
- Tapones de corcho
- Cuaderno de anotaciones de laboratorio
- Detergente
- Gasa
- Guantes de látex
- Pañuelos desechables
- Lápiz graso
- Lava pchas
- Mascones
- Papel (parafilm, filtro, toalla)
- Tapones de plástico para balones volumétricos
- Tapones de hule para balones volumétricos
- Tirro
- Toallas de mano para laboratorio
- Viñetas
- Malla de asbesto

- Micro espátula
- Pinza para crisol
- Pinza de extensión
- Pinza de sostén
- Pinza para bureta
- Soporte metálico
- Espátula



**ANEXO 3****MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS****MATERIAS PRIMAS:**

- Sacarosa
- Agua ultra pura
- Acetaminofén
- Jarabe simple
- Agua destilada

**REACTIVOS:**

- Alcohol Absoluto
- Acetona

## **ANEXO 4**

### **GRAVEDAD ESPECÍFICA < 841> USP 25**

A menos que otra cosa sea especificada en la monografía individual, la determinación de la gravedad específica es aplicable solo a líquidos, es basada en la relación del peso de la sustancia en el aire a 25° C con un volumen igual de agua a la misma temperatura. Cuando la sustancia es sólida a 25°C se determina la gravedad específica a la temperatura directamente como en la monografía individual y de referencia el agua a 25°C.

Procedimiento:

Seleccionar un picnómetro limpio y seco que ha sido previamente calibrado por determinación del peso y el peso contenido con agua recientemente hervida a una temperatura de 25°C.

Ajustar la temperatura de la sustancia a 20°C; y llenar el picnómetro con ésta. Ajustar la temperatura del picnómetro lleno a 25°C, remover algún exceso de la sustancia y pesar. Restar el peso de la tara del picnómetro con el peso del picnómetro lleno.

La gravedad específica de la sustancia es el cociente obtenido dividiendo el peso de la sustancia contenido en el picnómetro por el peso conteniendo agua ambos determinada a 25°C, A menos que se especifique de otra manera en la monografía individual.

## ANEXO 5

### CÁLCULOS Y RESULTADOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN EXPERIMENTAL POR 1000 G DE AGUA Y LA OBTENCIÓN DEL POLINOMIO CÚBICO

#### CÁLCULO DE MOLALIDAD

$$m = \frac{1000 \times \% \text{solución}}{PM_{\text{azúcar}} \times (100 - \% \text{solución})}$$

DONDE :

m = MOLALIDAD

$PM_{\text{AZUCAR}} = 342.30 \text{ g/ mol}$

Para solución 5%

$$m = \frac{1000 \times 5\%}{342.30(100 - 5\%)} = 0.15376 \text{ m}$$

$$m^2 = (0.15376)^2 = 0.02364$$

$$m^3 = (0.15376)^3 = 0.00364$$

$$m^4 = (0.15376)^4 = 0.00056$$

$$m^5 = (0.15376)^5 = 0.00009$$

$$m^6 = (0.15376)^6 = 0.00001$$

TABLA 1 RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE LA MOLALIDAD DE LAS DIFERENTES SOLUCIONES DE SACAROSA EN PORCENTAJES DE P/P

% de azúcar	m	m <sup>2</sup>	m <sup>3</sup>	m <sup>4</sup>	m <sup>5</sup>	m <sup>6</sup>
5	0.15376	0.02364	0.00364	0.00056	0.00009	0.00001
10	0.32460	0.10537	0.03420	0.01110	0.00360	0.00117
15	0.51554	0.26579	0.13702	0.07064	0.03642	0.01878
20	0.73035	0.53342	0.38958	0.28453	0.20781	0.15177
25	0.97380	0.94830	0.92345	0.89926	0.87571	0.85277
30	1.25203	1.56759	1.96268	2.45734	3.07667	3.85210
35	1.57307	2.47455	3.89263	6.12338	9.63250	15.15259
40	1.94761	3.79318	7.38764	14.38823	28.02265	54.57717
45	2.39025	5.71328	13.65617	32.64162	78.02156	186.49086
50	2.92141	8.53466	24.93327	72.84041	212.79700	621.66813
55	3.57062	12.74931	45.52289	162.54481	580.38527	2072.33356
60	4.38212	19.20298	84.14980	368.75459	1615.92723	7081.18857
65	5.42548	29.43587	159.70380	866.47024	4701.01964	25505.30251
70	6.81663	46.46648	316.74492	2159.13374	14718.02142	100327.34441
75	8.76424	76.81194	673.19839	5900.07351	51709.67139	453196.06830
TOTALES	41.7415322	208.6263403	1332.640076	9586.693979	73657.69897	589065.0027

En donde m = 0.15376

$$m^2 = (0.15376)^2 = 0.02364 \dots \dots \dots m^6 = (0.15376)^6 = 0.0000$$

TABLA 2 RESULTADO DEL CALCULO DEL VOLUMEN PROMEDIO DE LAS DIFERENTES SOLUCIONES DE SACAROSA

Concentración de la solución (%)	Volumen promedio (mL)	Coefficiente de variación
5	30.74583 ± 0.4359	0.57%
10	31.76290 ± 0.1570	0.20%
15	33.13568 ± 0.6409	0.78%
20	34.61854 ± 0.2973	0.35%
25	36.20086 ± 0.0736	0.08%
30	44.16393 ± 0.1266	0.11%
35	66.05813 ± 1.1430	0.64%
40	83.79299 ± 1.4617	0.70%
45	96.95515 ± 0.4281	0.18%
50	118.92830 ± 0.7800	0.26%
55	172.04431 ± 3.3390	0.78%
60	187.90288 ± 1.1544	0.25%
65	207.67224 ± 2.1730	0.42%
70	234.20078 ± 7.0200	1.20%
75	271.88458 ± 9.2310	1.37%

Volumen experimental por 1000 g de agua. (Vi)

Solución 5%:

30.74583 mL ----- 30 g de agua

Vi -----1000 g de agua

Vi= 1024.861 mL

Vi m= (1024.861) (0.15376)=157.5826274

Vi m<sup>2</sup>= (1024.861) (0.02364)= 24.2277140

Vim<sup>3</sup> = (1024.861) (0.00364) = 3.7304940

Vim<sup>4</sup> = (1024.861) (0.00056) = 0.5739221

Vim<sup>5</sup>= (1024.861) (0.00009) = 0.0922374

Vim<sup>6</sup>= (1024.861) (0.00001) = 0.010248

TABLA 3 RESULTADO DEL PRODUCTO DE VOLUMEN EXPERIMENTAL EN 1000 G DE AGUA POR LAS MOLALIDADES ELEVADAS A POTENCIAS.

Concentración de azúcar	Volumen	$V_i m$	$V_i m^2$	$V_i m^3$	$V_i m^4$	$V_i m^5$	$V_i m^6$
	experimental						
	por 1000 g agua ( $V_i$ )						
5	1024.861	157.5826274	24.22771404	3.73049404	0.57392216	0.09223749	0.01024861
10	1058.76333	343.6745769	111.5618921	36.20970589	11.75227296	3.811547988	1.238753096
15	1104.52267	569.4256173	293.5710805	151.3416962	78.02348141	40.22671564	20.74293574
20	1153.95133	842.7883539	615.5407184	449.5563591	328.3337719	239.8026259	175.1351934
25	1206.69533	1175.079912	1144.309181	1114.322802	1085.132842	1056.715167	1029.033577
30	1261.82657	1579.84472	1978.026713	2476.561772	3100.736904	3882.223953	4860.68213
35	1321.1626	2078.281251	3269.282912	5142.797172	8089.980642	12726.09874	20019.0352
40	1396.54983	2719.934414	5297.364884	10317.20739	20093.88016	39135.02709	76219.73749
45	1491.61769	3565.339184	8522.029516	20369.78475	48688.81782	116378.3391	278173.0658
50	1585.71067	4632.511008	13533.50143	39536.95228	115503.8153	337434.4734	985785.7869
55	1720.4431	6143.048542	21934.46242	78319.54199	279649.0968	998519.8331	3565331.974
60	1879.0288	8234.129685	36082.95247	158119.8977	692900.4947	3036373.804	13305757.26
65	2076.7224	11267.21585	61130.13059	331660.4588	1799418.156	9762712.789	52967433.04
70	2342.0078	15964.60063	108824.8586	741819.0733	5056708.06	34469720.97	234967423.2
75	2718.8458	23828.61711	208839.8205	1830322.615	16041390.08	140590622.9	1232170227
$\Sigma$	23342.70892	974360.4363	4869903.935	31107429.39	223779407.1	1719370227	13750372893

Para la determinación del polinomio cúbico se utilizan las siguientes ecuaciones:

$$A. \sum_{i=1}^{15} V_i = 15a + b \sum_{i=1}^{15} m + c \sum_{i=1}^{15} m^2 + d \sum_{i=1}^{15} m^3$$

$$B. \sum_{i=1}^{15} m V_i = a \sum_{i=1}^{15} m + b \sum_{i=1}^{15} m^2 + c \sum_{i=1}^{15} m^3 + d \sum_{i=1}^{15} m^4$$

$$C. \sum_{i=1}^{15} m^2 V_i = a \sum_{i=1}^{15} m^2 + b \sum_{i=1}^{15} m^3 + c \sum_{i=1}^{15} m^4 + d \sum_{i=1}^{15} m^5$$

$$D. \sum_{i=1}^{15} m^3 V_i = a \sum_{i=1}^{15} m^3 + b \sum_{i=1}^{15} m^4 + c \sum_{i=1}^{15} m^5 + d \sum_{i=1}^{15} m^6$$

Utilizando el polinomio cúbico, determinar el volumen de todas las soluciones, de acuerdo a la siguiente expresión: (Resolver por matrices para la ecuación)

$$V_i = a + bm + cm^2 + dm^3$$

$$a = 994.161582, b = 215.859481, c = -4.417064, d = 0.256262$$



Volumen Polinomial:

$$V = 994.161582 + 215.859481 m - 4.417064 m^2 + 0.256262 m^3$$

Para solución 5 %:

Sustituyendo la molalidad (tabla 6)

$$V = 994.161582 + 215.859481 m - 4.417064 m^2 + 0.256262 m^3$$

$$V = 994.161582 + 215.859481 (0.15376) - 4.417064 (0.15376)^2 + 0.256262 (0.15376)^3$$

$$V = 1027.248639 \text{ mL}$$

## ANEXO 6

### CÁLCULOS PARA LA DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN MOLAR PARCIAL DE UNA SOLUCION BINARIA DE SACAROSA Y AGUA

Calculando los volúmenes molares parciales.

$$\bar{V}_B = \left( \frac{\partial V}{\partial m} \right)$$

$\bar{V}_B$  = Volumen Molar Parcial del soluto (azúcar)

V = Volumen a partir del polinomio

m = molalidad

$$d\bar{V}_A = -\frac{m}{55.508} d\bar{V}_B$$

$d\bar{V}_A$  = derivada del volumen molar parcial del solvente (agua)

$d\bar{V}_B$  = derivada del volumen molar parcial del soluto.

Derivando la ecuación:

$$V = 994.161582 + 215.859481 m - 4.417064 m^2 + 0.256262 m^3$$

$$\bar{V}_B = \left( \frac{\partial V}{\partial n_{\text{Azúcar}}} \right)_{T, P, n_{\text{H}_2\text{O}}} = \left( \frac{\partial V}{\partial m} \right)$$

$$\bar{V}_B = 215.859481 - 8.834128 m + 0.768786 m^2$$

Para solución al 5 %

$$\bar{V}_B = 215.859481 - 8.834128 (0.15376) + 0.768786 (0.15376)^2$$

$\bar{V}_A$  = Volumen molar del agua (solvente)

$$d\bar{V}_A = - (m/55.508) d\bar{V}_B$$

$$\bar{V}_B = 215.859481 - 8.834128 m + 0.768786 m^2$$

$$d\bar{V}_B = - 8.834128 dm + 1.537572 m dm$$

$$d\bar{V}_A = - ( m/55.508) (- 8.834128 dm + 1.537572 m dm)$$

$$\int_{m=0}^m d\bar{V}_A = 0.159150536 \int_{m=0}^m m dm - 0.0277 \int_{m=0}^m m^2 dm$$

$$\bar{V}_A - \bar{V}_{o_A} = 0.079575268 m^2 - 0.009233333 m^3$$

$$\bar{V}_A = 18.068 + 0.079575268 m^2 - 0.009233333 m^3$$

$$\bar{V}_A = 18.068 + 0.079575268 (0.15376)^2 - 0.009233333 (0.15376)^3$$

$$\bar{V}_A = 18.06985 \text{ mL.}$$

## ANEXO 7

### CÁLCULOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA UTILIDAD DEL AGUA LIBRE Y APLICACIÓN DEL VOLUMEN MOLAR PARCIAL

Según la USP el jarabe simple contiene 850 g de sacarosa en 1000 mL de jarabe, aproximadamente el 65% en peso de sacarosa.

65% Peso

850 g sacarosa ——— 1000 mL Jarabe

#### VOLUMEN DE AGUA CONSERVADO

1 g de sacarosa \_\_\_\_\_ 0.53 mL H<sub>2</sub>O

850 g sacarosa \_\_\_\_\_ x

$$x = 450.5 \text{ mL H}_2\text{O}$$

#### VOLUMEN APARENTE DE LA SACAROSA

1 g de sacarosa \_\_\_\_\_ 0.647 mL

850 g sacarosa \_\_\_\_\_ x

$$x = 549.95 \text{ mL de sacarosa}$$

1000 mL Jarabe

- 450.5 mL H<sub>2</sub>O

- 549.95 mL sacarosa

---

0.0 H<sub>2</sub>O libre

## SOLUCIÓN 65% PESO/PESO SACAROSA

$$\rho_{s \text{ ln } 65\%} = 1.3758 \text{ g/mL}$$

$$V = \overline{v_{H_2O}} n_{H_2O} + \overline{V_{SAC}} n_{SAC}$$

$$\overline{v_{H_2O}} = V - \overline{V_{SAC}} n_{SAC}$$

$$\overline{v_{H_2O}} = 1000 \text{ mL} - (190.55995 \text{ mL/mol}) (850\text{g}/342.3 \text{ g/mol})$$

$$\overline{v_{H_2O}} = 1000 \text{ mL} - 473.2 \text{ mL de sacarosa}$$

$$\overline{v_{H_2O}} = 526.8 \text{ mL H}_2\text{O}$$

$$549.95 \text{ mL de sacarosa} - 473.2 \text{ mL de sacarosa} = 76.75 \text{ mL de sacarosa}$$

$$526.8 \text{ mL H}_2\text{O} - 450.5 \text{ mL H}_2\text{O} = 76.3 \text{ mL de agua sin conservar}$$

$$\underline{76.75 \text{ mL}} \times 100 = 14 \% \text{ de sacarosa}$$

$$549.95 \text{ mL}$$

## ANEXO 8

### MONOGRAFÍA DEL JARABE SIMPLE FARMACOPEA 25

#### Syrup

» Syrup is a solution of Sucrose in Purified Water. It contains a preservative unless it is used when freshly prepared.

Sucrose . . . . .	850 g
Purified Water, a sufficient quantity, _____	
to make . . . . .	1000 mL

Syrup may be prepared by the use of boiling water or, preferably, without heat, by the following process. Place the Sucrose in a suitable percolator, the neck of which is nearly filled with loosely packed cotton, moistened after packing with a few drops of water. Pour carefully about 450 mL of Purified Water upon the Sucrose, and regulate the outflow to a steady drip of percolate. Return the percolate, if necessary, until all of the Sucrose has dissolved. Then wash the inside of the percolator and the cotton with sufficient Purified Water to bring the volume of the percolate to 1000 mL, and mix.

**Packaging and storage**—Preserve in tight containers, preferably in a cool place.

**Specific gravity (841)**: not less than 1.30.

**Organic volatile impurities, Method I (467)**: meets the requirements.

**Talc**—see *Talc USP*

## ANEXO 9

### MATERIAS PRIMAS

Las sustancias edulcorantes naturales integran una gran proporción de los sólidos que componen los jarabes. La sacarosa o sucrosa, componente oficial de los jarabes y de gran aceptación por su sabor dulce característico, agradable; su gran solubilidad en agua y viscosidad de sus soluciones, hacen de ella una sustancia de intenso empleo en farmacia. (2)

#### **SACAROSA**

$\alpha$ -D-Glucopiranosido,  $\beta$ -D-Fructofuranosil, azúcar; azúcar de caña; azúcar de remolacha.

Sacarosa ( 57-50-11) $C_{12}H_{22}O_{11}$ (342.30): azúcar obtenido de *Saccharium officinarum* Linneo (Fam. Quenopodiáceas). Y otras fuentes.

No contiene sustancias adicionales.

#### **Preparación:**

Comercialmente a partir de la caña de azúcar, la raíces de remolacha y sorgo. Originalmente la única fuente era la caña de azúcar, pero en la actualidad en Europa y cada vez mas en los Estados Unidos, se utiliza en forma mayoritaria la raíz de *Beta vulgaris* para la fabricación de sacarosa.

La caña de azúcar se aplasta y se exprime el jugo, que contiene alrededor de el 80%, de sacarosa, con molinos de rodillos. El jugo después de la purificación con cal y eliminación del exceso de cal con ácido carbónico gaseoso se pasa a unas cámaras al vacío para su concentración y el jugo de sacarosa se evapora hasta que comienza a cristalizar.

Después de completada la cristalización la mezcla caliente de cristales y jarabe se conduce a centrifugas, de modo que los cristales de azúcar cruda se decantan y se secan. El jarabe resultante como subproducto de la azúcar en crudo se denomina melaza. El azúcar cruda de remolacha se prepara con un proceso similar y es mas laborioso para purificarlo que el azúcar de caña.

El azúcar refinado, sea de caña o de remolacha, se prepara disolviendo el azúcar en crudo en agua, clarificando, filtrando y finalmente decolorando la solución pasándola por filtros de negro de hueso. La solución acuosa blanca final se evapora a presión reducida hasta el punto de cristalización y después se fuerza a cristalizar en pequeños gránulos que se recogen y se drenan en una centrifuga.



**Descripción:**

Cristales incoloros o blancos, masas o bloques de cristalinos, o polvo cristalino blanco; inodoro; sabor dulce; estable al aire; soluciones neutras al tornasol; funde con descomposición entre 160° y 185°C; densidad alrededor de 1.57; rotación específica a 20°C no menor de + 65.9°C; a diferencia de los que sucede con los otros azúcares oficiales (dextrosa, fructosa, y lactosa). No reduce el licor de Fehling ni siquiera en soluciones calientes, también se diferencia de estos azúcares en que se oscurece y se carboniza por el ácido sulfúrico en frío; es fermentable. Y en soluciones diluidas acuosas. Se fermenta a alcohol y finalmente a ácido acético.

La sacarosa es hidrolizada por ácidos minerales diluidos, lentamente en frío, y con rapidez al calentarla. En una molécula de dextrosa y otra de levulosa. Este proceso se conoce técnicamente como “inversión “ y el producto se denomina “azúcar invertida”; el término inversión deriva del cambio debido a la hidrólisis, de la rotación óptica de la forma dextrógira de la sacarosa a la levógira del producto hidrolizado. La enzima invertasa también hidroliza la sacarosa.

**Solubilidad:**

Un gramo en 0.5 mL de agua, 170 mL de alcohol o en un poco más de 0.2 mL de agua hirviente; insoluble en cloroformo o en éter.

**Usos:**

Principalmente como necesidad farmacéutica para la preparación de jarabes y tabletas. Confiere viscosidad y consistencia a los líquidos.

La administración intravenosa de soluciones hipertónicas de sacarosa se ha empleado sobre todo para iniciar la diuresis osmótica. Este procedimiento no es completamente inocuo y puede causar daño tubular renal, sobre todo particularmente en pacientes con patología renal existente. Se dispone de diuréticos más seguros y eficaces.

**AGUA PURIFICADA**

Agua obtenida por destilación, tratamiento con resinas de intercambio iónico, ósmosis reversa o cualquier otro procedimiento adecuado; no contiene sustancias agregadas.

Advertencia: No usarla en preparaciones destinadas a la administración parenteral. Para estos fines usar agua para inyección, agua bacteriostática o agua estéril para inyectables.

**Preparación:**

Con agua que cumpla con las regulaciones EPA respecto del agua potable. Más abajo se presenta un procedimiento oficial antiguo, cuando se la preparaba por destilación. El farmacéutico que prepara soluciones estériles y debe tener disponible agua recientemente destilada de calidad excepcionalmente buena, no sólo libre de todo desarrollo bacteriano y microscópico o de otros tipos, sino también de los productos de los procesos metabólicos resultantes del desarrollo de dichos microorganismos, puede seguir con provecho esas indicaciones. Los productos metabólicos suelen denominarse pirógenos y generalmente consisten en compuestos orgánicos complejos que causan reacciones febriles si se encuentran presentes en el solvente de sustancias medicinales para administración parenteral.

**Proceso de destilación:**

Agua..... 1000 vol

Para obtener.....750 vol

Destilar el agua en un aparato adecuado, provisto de un condensador estañado o de vidrio. Recoger los primeros 100 volúmenes y desechar esta porción. Recoger después 750 volúmenes y conservar el agua destilada en botellas; frascos con tapón de vidrio que hayan sido lavados con vapor o agua destilada muy caliente inmediatamente antes de llenarlos.

Los primeros 100 volúmenes se descartan para eliminar las sustancias volátiles extrañas que se encuentran habitualmente en el agua común y se recogen solo 750 volúmenes, dado que el residuo que queda en el alambique contiene sólidos concentrados disueltos

**Descripción:** Líquido claro, incoloro, inodoro e insípido.

**Usos:** Es un auxiliar farmacéutico (vehículo y solvente).

Debe usarse para la elaboración de las formas posológicas para administración interna (oral) así como para preparaciones farmacéuticas estériles de uso externo, como colirios y preparados dermatológicos, pero estos deben de esterilizarse antes de usar.

Siempre que se requiera agua para pruebas y ensayos oficiales, debe usarse esta agua purificada.

## JARABE SIMPLE

Sacarosa.....850 g

Agua purificada, cantidad suficiente para.....1000 mL

Puede prepararse con agua hirviente o preferentemente, sin calor por medio del siguiente procedimiento:

Colocar la sacarosa en un percolador adecuado, cuyo cuello esté casi lleno con algodón suelto humedecido, después de colocado con unas pocas gotas de agua: Verter cuidadosamente sobre la sacarosa 450 mL de agua purificada y regular la salida a un goteo constante del percolado. Utilizar el percolado nuevamente, si es necesario, hasta que se haya disuelto toda la sacarosa. Luego lavar el interior del percolador y el algodón con cantidad suficiente de agua purificada para llevar el volumen final del percolado a 1000 mL y mezclar bien.

**Densidad:** No menor de 1.30

**Usos:** Vehículo dulce, edulcorante y base de muchos jarabes con sabor y medicinales.

## ALCOHOL

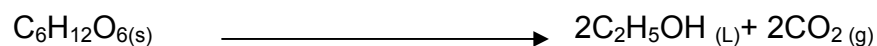
Etanol; Spiritus Vini Rectificatus; S.V.R; espíritu de vino; Metilcarbinol

Alcohol etílico[64-17-5]; contiene 92.3 a 93.8 % en peso (94.9 a 96% en volumen) a 15.56°C (60°F) de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (46.07)

### Preparación:

Durante siglos se ha hecho por fermentación de ciertos hidratos de carbono en presencia de zimasa, una enzima presente en las células de la levadura. Los materiales utilizables que contienen hidratos de carbono incluyen la melaza, la caña de azúcar, los jugos de frutas, el maíz la cebada, el trigo, las papas, la madera y los licores de sulfito de desecho. Como la levadura es capaz de fermentar sólo a la D-glucosa, D-fructosa, D-mannosa y D-galactosa, es esencial que los hidratos de carbono más complejos, como el almidón sean convertidos a uno o más de estos azúcares simples antes de que puedan ser fermentados. Esto se logra de diferentes maneras, casi siempre por hidrólisis catalizada por enzimas o ácidos.

La reacción neta que ocurre cuando una hexosa por ejemplo la glucosa es fermentada a alcohol puede representarse como:



Pero el mecanismo del proceso es muy complejo, el líquido fermentado que contiene alrededor de 15 % de alcohol, se destila para obtener un destilado que contiene 94.9% de  $C_2H_5OH$  en volumen, para producir alcohol absoluto, el producto al 95 % se deshidrata por diferentes procedimientos.

También puede ser producido por hidratación del etileno del cual existen abundantes provisiones en los gases naturales y en los hornos de coque, a partir de los gases de desecho de la industria del petróleo y de otras fuentes. En otras síntesis etacetileno, se hidrata a acetaldehído el que luego es hidrogenado catalíticamente a alcohol etílico.

**Descripción:** líquido transparente, incoloro, móvil, volátil; olor suave pero característico; sabor quemante; hierve a  $78^{\circ}C$  pero se volatiliza aun a bajas temperaturas y es inflamable; cuando el alcohol está puro, es neutro frente a todos los indicadores; densidad a  $15.56^{\circ}C$  (la temperatura estándar del Gobierno de los Estados Unidos para el alcohol) no mayor de 0.816 lo que indica un contenido de no menos del 92.3% de  $C_2H_5OH$  por peso ni menos del 94.9% por volumen.

**Solubilidad:** Miscible con agua, acetona, cloroformo, éter o muchos otros disolventes orgánicos.

**Incompatibilidades:** El alcohol y las preparaciones con alto contenido alcohólico precipitan muchas sales inorgánicas que están en una solución acuosa. La goma arábiga precipita generalmente en un medio hidroalcohólico cuando el contenido de alcohol es mayor del 35%.

Los agentes oxidantes fuertes como el cloro, el ácido nítrico, el permanganato o el cromato en solución ácida reaccionan, en algunos casos violentamente, con el alcohol para producir productos de oxidación.

Los álcalis causan un oscurecimiento del color debido a las pequeñas cantidades de aldehído habitualmente presentes en él.

**Usos:** En farmacia, sobre todo por sus poderes disolventes. También se usa como punto de partida en la fabricación de muchos compuestos importantes, como el éter, el cloroformo etc. También se usa como combustible, principalmente en su forma desnaturalizada.

Es un depresor del Sistema Nervioso Central. En consecuencia se lo ha administrado a veces por vía intravenosa para la sedación preoperatoria y postoperatoria en pacientes en los cuales otras medidas son ineficaces o están contraindicadas. La dosis empleada es de 1 a 15 mL/kg. Su uso intravenoso es un procedimiento especializado y sólo debe ser realizado por alguien que tenga experiencia en la técnica de dicho uso.



El alcohol potencia los efectos de algunas otras drogas sedantes y depresoras sobre el SNC, por lo tanto no debe ser usado por pacientes que están tomando ciertas drogas recetadas o medicamentos de venta libre.

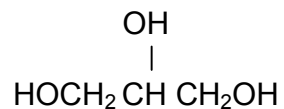
Es un disolvente para el Toxicodendrol que causa el envenenamiento por hiedras y debe ser usado para lavar la piel escrupulosamente después del contacto. En concentración de 25% se usa para bañar la piel con el propósito de refrescar y reducir la fiebre.

En concentraciones altas es rubefaciente y componente de muchos linimentos. En concentraciones del 50% empleado para evitar la sudoración en lociones astringentes y anhidróticas. También para limpiar y endurecer la piel y es útil para prevenir la ulcera de cubito en pacientes postrados en cama.

Del 60-90% es germicida, a 70% en peso es un buen antiséptico para la piel (antiinfeccioso local) y también para los instrumentos.

## GLICERINA

1,2,3 Propanetriol; Glicerol.



Químicamente la glicerina es el mas simple de los alcoholes trihídricos. Merece un comentario especial por que los dos grupos de alcohol terminales son primarios y el del centro es secundario. En consecuencia el glicerol es el primer alcohol polihídrico capaz de producir una aldosa (gliceraldehído) y una cetosa (dihidroxiacetona)

### **Descripción:**

Líquido siruposo claro e incoloro que tiene sabor dulce y no más que un ligero olor característico, que no es duro ni desagradable; expuesto al aire húmedo ,absorbe agua y también gases como H<sub>2</sub>S y SO<sub>2</sub> ; las soluciones son neutras y

su densidad no es menor de 1,249 ( no menos de 95% de C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>(OH)<sub>3</sub>) ; hierve a unos 290° a una atmósfera , con descomposición , pero se le puede destilar intacto al vacío.

**Solubilidad:**

Miscible con agua, alcohol y metanol; un gramo en unos 12 mL de acetato de etilo y unos 15 mL en acetona; insoluble en cloroformo, éter y aceites fijos y volátiles.

**Incompatibilidades:**

Puede ocurrir una explosión si se tritura glicerina con agentes oxidantes fuertes como trióxido de cromo, clorato de potasio y permanganato de potasio. En soluciones diluidas las reacciones se desarrollan con mayor lentitud y se forman varios productos de oxidación, el hierro es un contaminante ocasional de la glicerina y puede motivar un oscurecimiento en las mezclas que contienen fenoles, salicilatos, taninos etc.

Con el ácido bórico o borato de sodio la glicerina forma un complejo que se suele conocer como ácido glicerórico. Que es un ácido mucho más fuerte que el ácido bórico.

**Usos :**

Es uno de los productos más valiosos que se conoce en farmacia en virtud de su propiedad como disolvente. La glicerina es útil como humectante para mantener húmedas las sustancias a causa de su higroscopicidad. Su sabor agradable y su gran viscosidad hace que se preste para muchos fines.

## **PROPILENGLICOL**



### **Preparación:**

El propileno se convierte sucesivamente en su clorhidrina (con HOCL), epóxido ( con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) y glicol ( con agua en presencia de protones ).

### **Descripción :**

Líquido Claro, Incoloro, viscoso y prácticamente inodoro que tiene un sabor ligeramente acre; densidad 1,035 a 1,037; destila por completo entre 184° y 189° absorbe humedad del aire húmedo.

### **Solubilidad:**

Miscible con agua, alcohol, acetona y cloroformo; soluble en éter; disuelve a muchos aceites volátiles; no miscible con aceites fijos.

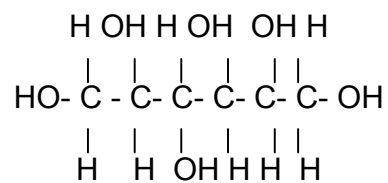
### **Usos:**

Disolvente, conservador y humectante.

## **SORBITOL**

Sionina ;Sorbit;D-Sorbitol

D-Glucitol Sorbo



### **Preparación :**

Comercialmente mediante reducción ( hidrogenación) de ciertos azucares como la glucosa.

### **Descripción :**

Polvo, gránulos o copos higroscópicos blancos de sabor dulce; la forma usual funde a unos 96°.

### **Solubilidad:**

Un gramo en unos 0.45 mL de agua; ligeramente soluble en alcohol, metanol y ácido acético.

**Usos:**

Diurético osmótico que se administra por vía intravenosa en solución al 50% (P/V) para reducir el edema, deprimir la presión cerebroespinal o disminuir la presión intraocular en el glaucoma, se usa también como laxante, edulcorante, humectante, plastificador y en, solución al 70% (p/p) como vehículo.

**ACETAMINOFENO**

N-acetil-p-aminofenol-N-(4-hidroxifenil)

Acetamida; P-acetamidofenol;

Tylenol (McNeil); varios fabricantes.

**Preparación :**

Se reduce p-nitrofenol y el p-aminofenol resultante se acetila calentando con una mezcla de anhídrido acético y ácido acético glacial. El producto crudo puede purificarse mediante recristalización a partir de una mezcla de etanol y agua o de otro disolvente apropiado.

**Descripción:**

Polvo cristalino blanco e inodoro que posee un ligero sabor amargo y funde entre 168 y 172; pH (solución saturada) entre 5.3 y 6.5; pKa 9.51.

**Solubilidad:**

Un gramo en 70 mL de agua, 20 mL de agua hirviente, 10 mL de alcohol, 50 mL de cloroformo y 40 mL de glicerina; ligeramente soluble en éter.

**Usos:**

Metabolito de la fenacetina y de la acetanilida que se emplea como analgésico y antipirético. Es eficaz en una amplia variedad de estados artríticos y reumáticos que se acompañan de dolor musculoesquelético, así como en el dolor de cefalea, dismenorrea, mialgias y neuralgias. El acetaminofeno reviste particular utilidad como analgésico y antipirético en pacientes sensibles a la aspirina y que experimentan otras reacciones adversas a la aspirina.

En forma ocasional se produce una reacción de sensibilidad, en cuyo caso hay que suspender la droga. Como el acetaminofeno carece de la acción antiinflamatoria de la aspirina, su utilidad solo es limitada en los trastornos reumáticos inflamatorios, no produce metahemoglobinemia, agranulocitosis ni anemia, a diferencia de lo que sucede a veces con el uso prolongado de la acetanilida y fenacetina. El acetaminofeno se diferencia de la aspirina en que no antagoniza los efectos uricosúricos. Aunque se ha indicado que las dosis grandes potencian a los anticoagulantes, las dosis pequeñas no influyen sobre el tiempo de la protombina.

**Dosificación :**

Cápsulas de 325 mg y 500 mg; gotas 100 mg/mL y 120 mg/2,5 mL; elixir, (120,160 y 325) mg/5 mL ; líquido , 165 mg/5 mL ; supositorios , (120,125,325 y 650) mg ; jarabe, 125 mg/5mL; comprimidos , (300, 325, 500 y 650) mg ; comprimidos masticables, 80 mg .