

Estudio del Comportamiento del 2,6-Diiodo-4-Nitrofenol (Disofenol) a diferentes Humedades Ambientales. Modelado de las Curvas de Adsorción-Desorción.

Jhoany ACOSTA, Armando PANEQUE, Lauro NUEVAS y Gustavo PARRA

Centro de Química Farmacéutica,
Apartado Postal 16042, La Habana, Cuba

RESUMEN. El 2,6-diiodo-4-nitrofenol (disofenol) es un producto con actividad anti-helmíntica reconocida. Durante su proceso de obtención el secado constituye la etapa final y decisiva, pues el contenido de humedad es uno de los parámetros a tener en cuenta en el control de calidad del producto como materia prima. Por tal razón se estudió el comportamiento del mismo a diferentes humedades ambientales. Las muestras fueron almacenadas a diferentes humedades relativas y su contenido de agua se determinó periódicamente por el método de Karl Fischer. Las curvas de humedad de equilibrio del disofenol obtenidas para los procesos de adsorción y desorción se ajustaron por modelos empíricos.

SUMMARY. "Study of the behaviour of 2,6-diiodo-4-nitrophenol (disophenol) at different relative humidity environments. Modelation of sorption-desorption curves". 2,6-diiodo-4-nitrophenol (disophenol) is a product with recognized antihelmintic activity. During its obtaining process, drying is the last and decisive step, because the moisture content is one of the parameters to be considered in the quality control of disophenol. For this reason in this paper the study of the behaviour of disophenol under atmospheric humidity was carried out. Samples were stored at different relative humidity environments and their water content was periodically determined according to Karl Fischer titration procedure. The obtained curves of equilibrium humidity of disophenol for the process of adsorption-desorption were fitted for empiric models.

INTRODUCCION

El 2,6-diiodo-4-nitrofenol (disofenol) (Figura 1), es un sólido de color amarillo con actividad antihelmíntica ¹. Presenta un espectro amplio de actividad biológica que incluye el tratamiento de la fasciolosis en ganado vacuno y aves ²⁻⁵, del *Haemonchus contortus* y del *Oesophagostomum columbianum* en ovejas y carneros ^{2,5-7}, del *Ancylostomas caninum* en gatos y perros ^{8,9} y de la ascariasis en aves ¹⁰. Sin embargo, en la literatura consultada no se reportan estudios que aborden sus propiedades adsorptivas.

PALABRAS CLAVE: Disofenol, 2,6-diiodo-4-nitrofenol, Modelado, Adsorción, Desorción

KEY WORDS: Disophenol, 2,6-diiodo-4-nitrophenol, Modelation, Adsorption, Desorption

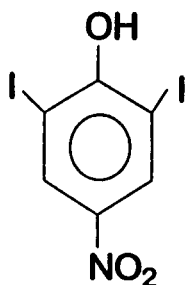


Figura 1. Fórmula estructural del disofenol.

La humedad medioambiental es una de las causas más frecuentes de alteración de la calidad de medicamentos, especialmente de las formas sólidas. Además de favorecer el desarrollo microbiano es la responsable de las reacciones hidrolíticas y puede inducir importantes alteraciones físicas tanto en los principios activos como en las formulaciones ¹¹. Por otro lado el porcentaje de humedad residual que acompaña al producto después de su síntesis es otro factor que favorece la degradación.

La información obtenida del estudio de la influencia de la humedad ambiental orienta la estrategia a seguir durante los estudios de estabilidad y determina los elementos de la formulación, la elección de la técnica de elaboración y el estado físico de la forma terminada ¹¹.

El conocimiento del contenido de humedad de equilibrio de un sólido es especialmente importante en la desecación, porque representa el contenido de humedad límite que puede ser extraído durante el secado en ciertas condiciones de humedad y temperatura ¹². Si el material se seca a un contenido de humedad inferior al que posee normalmente en equilibrio con el aire atmosférico, volverá a su valor de equilibrio al almacenarse, a menos que se tomen precauciones especiales.

La determinación del contenido de humedad de equilibrio puede efectuarse a partir de métodos estáticos donde el volumen de aire permanece estancado o métodos dinámicos donde el flujo de aire circula constantemente; por esta razón deben esperarse tiempos de equilibrio más pequeños cuando se emplea este último ¹³.

El contenido de humedad de un producto puede ser diferente, dependiendo de que el producto comience a humedecerse (sorción o adsorción) o a secarse (desorción). El estudio del comportamiento del disofenol a diferentes humedades relativas y la determinación de la humedad de equilibrio en los procesos de sorción y desorción constituirán los objetivos del presente trabajo.

METODO

Preparación de ambientes de humedad controlada

En la determinación de la isoterma de sorción se empleó el método dinámico. Para esto las estufas Heraeus con control automático de temperatura y humedad relativa fueron programadas para obtener valores de humedades relativas de 43, 48, 62, 74, y 79 % a una temperatura constante de 22 °C.

Para la determinación de la curva de desorción se empleó el método estático. Para ello se prepararon soluciones de ácido sulfúrico-agua ¹⁴ para obtener cinco humedades relativas. A estas soluciones se les midió la densidad con el densímetro PAAR DMA 38 para determinar la concentración de acuerdo a la tabla que aparece en la bibliografía ¹⁵. A partir de los valores de concentración se determinaron los valores de humedad relativa según se indica en la bibliografía ¹⁴. Los valores obtenidos fueron 43, 48, 62, 74, y 79 % a una temperatura constante de 22 °C.

Preparación de la muestra

Las muestras de disofenol se colocaron en placas de vidrio formando una película muy fina de producto que se distribuyó en no más de 3 mm de espesor. Estas placas de vidrio se introdujeron en las desecadoras y en la estufa manteniéndose protegidas de la luz. El contenido de humedad de partida fue de 0,03% en la determinación de la curva de sorción y 30 % de humedad para la determinación de la curva de desorción.

Determinación del contenido de humedad de equilibrio

El contenido de humedad fue determinado cada cierto período de tiempo por el método de Karl Fischer hasta obtener un valor constante. Este valor final representa el contenido de humedad de equilibrio para las condiciones establecidas. Las curvas de sorción y desorción se obtienen graficando las humedades de equilibrio en función de sus porcentajes de humedad relativa correspondientes.

Modelado matemático de las curvas de sorción y desorción

Las curvas de contenido de humedad-humedad relativa para los procesos de sorción-desorción fueron ajustadas por los modelos tradicionales de adsorción (Langmuir, BET y Henry ¹⁶) y por modelos empíricos.

RESULTADOS

En la Figura 2 se muestra la variación de la humedad en el tiempo, a diferentes humedades relativas. Los valores de contenido de humedad adsorbida durante el estudio para humedades relativas de 43 y 48% no difieren notablemente respecto al valor inicial, lo que demuestra que el disofenol no adsorbe agua en estas condiciones.

Para humedades relativas superiores al 55% se observa un aumento gradual del contenido de agua adsorbida, hasta alcanzar los valores de las correspondientes humedades de equilibrio. Por los resultados obtenidos se puede considerar al disofenol como un sólido ligeramente higroscópico, para humedades relativas superiores al 55%.

Para las condiciones estudiadas el contenido de agua máximo adsorbido por el producto

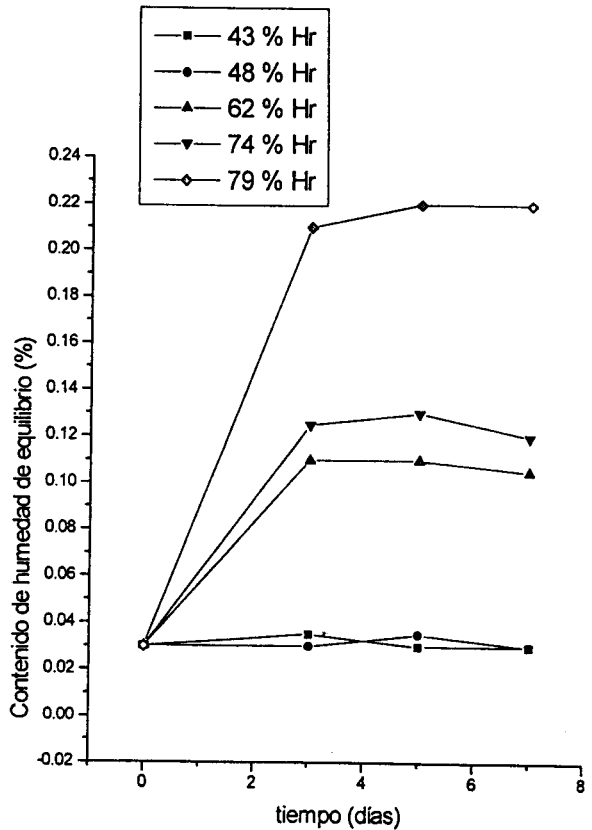


Figura 2. Curva de equilibrio del disofenol. Proceso de adsorción.

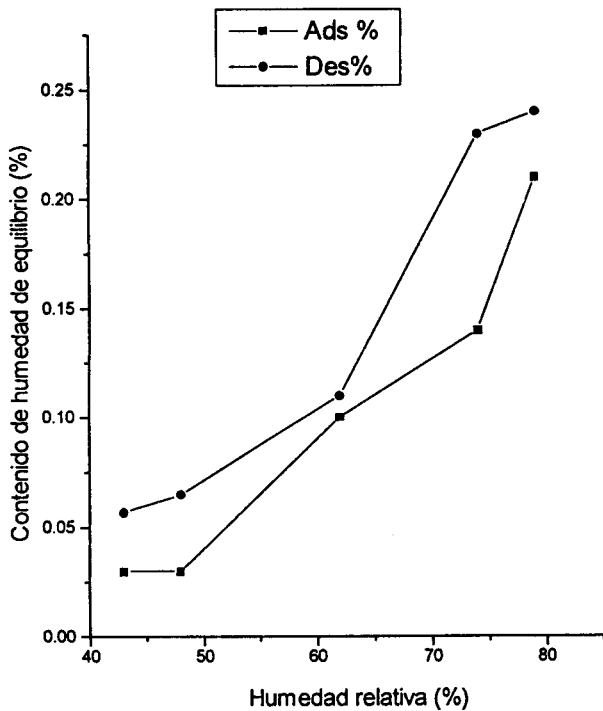


Figura 3. Curvas de humedad de equilibrio del disofenol para los procesos de sorción-desorción.

La Figura 3 muestra la representación gráfica de los valores de humedad de equilibrio obtenidos para las humedades relativas utilizadas en el estudio de adsorción y desorción.

Como se observa en las curvas de ambos procesos, los valores del contenido de humedad de equilibrio tienden a aumentar con el incremento de la humedad relativa, excepto para las humedades comprendidas entre 43-48%, donde el comportamiento de la curva de adsorción es constante.

Por las características de estas curvas se puede considerar al disofenol como un principio activo que presenta histéresis, pues sus curvas de sorción-desorción en el rango de humedades ambientales estudiado son diferentes, característica muy común de los productos farmacéuticos ¹⁷.

Los valores de humedad de equilibrio obtenidos en el proceso de desorción son los valores límites de humedad que deben ser alcanzados durante el secado del disofenol cuando se trabaje con los valores de humedad relativa para los cuales se realizó el estudio.

El comportamiento de las curvas representadas en la Figura 3 no se ajustan a los modelos semiempíricos propuestos por Langmuir, BET y Henry. Para el modelado de las mismas fue necesario probar varios modelos empíricos, ofreciendo mejores resultados los que se muestran a continuación:

Para la curva de adsorción el modelo es de la forma:

$$X_e = \frac{A \cdot H_r}{1 + B \cdot H_r} \tag{1}$$

fue < 0,25%. Si los requerimientos de humedad para el proceso de fabricación, formulación y envase del disofenol fuesen menores que el antes referido, entonces deben tomarse precauciones especiales en lo concerniente a su manipulación y almacenamiento.

A partir de los 3 días de exposición del producto en los estudios de sorción y 45 días en los estudios de desorción, las variaciones de los resultados obtenidos fueron del mismo orden de magnitud que la dispersión del método analítico para las diferentes condiciones estudiadas. El test de Sheffé realizado a 3 mediciones a partir de este tiempo permitió determinar las correspondientes humedades de equilibrio.

Para el ajuste de la curva de desorción el modelo es el siguiente:

$$X_e = A \cdot H_r^B \quad (2)$$

donde:

X_e : humedad de equilibrio (%)

H_r : humedad relativa (%)

A y B : parámetros del modelo

En la Tabla 1 se muestran los valores de los parámetros de los modelos obtenidos, del coeficiente de correlación (r) y el error de la determinación (e) de ambos procesos.

Procesos	A	B	r	e
Adsorción	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$-1,05 \cdot 10^{-2}$	0,9849	$7,02 \cdot 10^{-4}$
Desorción	$2 \cdot 10^{-6}$	2,7305	0,9842	$9,87 \cdot 10^{-4}$

Tabla 1. Coeficientes de los modelos (A , B), coeficiente de correlación (r) y error de la determinación (e)

Los modelos propuestos ajustan satisfactoriamente las curvas de sorción y desorción. Los errores de estimación fueron $7,02 \cdot 10^{-4}$ y $9,87 \cdot 10^{-4}$, respectivamente, y están en el mismo orden de magnitud de los resultados experimentales.

CONCLUSIONES

Se estudió el comportamiento del disofenol a diferentes humedades ambientales. Para el rango de humedades relativas en estudio, la cantidad máxima de humedad que se adsorbe es menor del 0,25%.

Al obtenerse la curva de desorción del disofenol se determinó la humedad de equilibrio del mismo; indispensable en los estudios cinéticos del proceso de secado.

El estudio de las propiedades sortivas demostró que el disofenol es un principio activo que presenta histéresis.

Se obtuvieron modelos que describen correctamente los procesos de adsorción y desorción del disofenol para un rango de humedades relativas comprendido entre el 43 y 79%, siendo los mismos de gran utilidad en los estudios de secado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *The Index Merck* (1989) Merck y Co. eds., pág. 3375
2. *Compendio veterinario indicador terapéutico de productos para medicina veterinaria* (1990) Organización Andrei Editora Ltda., 24a. edición, Brasil
3. Campbell, A. y P.E. Montague (1981) *Mol. Biochem. Parasitol.* 4:139-47
4. Bhatta, A.K. & G.K. Roychoudhury (1985) *Ind. Vet. Assoc.* 62: 405-6

5. Soetedjo, R., D. Beriajaya, A.W.K. Henderson & J.D. Kelly (1980) *Tropic. Anim. Health and Prod.* **12**: 198-202
6. Reinecke, R.K., C. Bruckner & I.L. De Villiers (1981) *J. Vet. Res.* **48**: 235-8
7. Rocha, U.F & M. Santos de Campos (1967) *Bol. Ind. Anim.* **24**: 89-103
8. Arle, B.K, D.U. Lokhande, V.E. Narwade & J.H. Kazi (1992) *Ind.Vet. J.* **69**: 831-3
9. González, M.C & P.C. Concalves (1973) *Pesqui. Agropecu. Bras. Ser. Vet* **8**: 21-4
10. Vyhvalex, J. (1970) *Vet. Med.* **15**: 77-81
11. Cartensen, J.T. (1992) "Drug and the Pharmaceutical Sciences", en *Drug Stability. Principles and Practice* (J. Swarbrick, ed.), Marcel Dekker, Inc., Vol. **43**, págs. 165-207
12. Perry, J.H. (1967) "*Chemical and Engineers' Handbook*". Edición Revolucionaria, La Habana, Vol. **2**, págs. 15-41
13. Mólnar, K. (1992) "Experimental Techniques in Drying", en *Handbook of Industrial Drying*, A.S. Mujumdar, ed.), Marcel Dekker Inc., Quebec, págs. 50-9
14. Lange, N.A. (1961) "Relatives humidities and aqueous tensions of aqueous solutions of H₂SO₄", en "*Handbook of Chemistry*", McGraw-Hill Book Co. Inc., New York, pág 1423
15. Lange, N.A. (1961) "Specific gravity of aqueous sulfuric acid solutions" en: *Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill Book Co. Inc., New York, págs 1145-7
16. Treybal, R.E. (1978) *Operaciones con transferencia de masa*. Editorial Pueblo y Educación, La Habana, págs 653-8
17. Zdzislaw, P. & A.S. Mujumdar A.S. (1992) "Drying of Pharmaceutical Products", en *Handbook of Industrial Drying* (A.S. Mujumdar, ed.), Marcel Dekker Inc., Quebec, págs. 609-15