

ARTÍCULO ORIGINAL

Predicción de la solubilidad del mebendazol en mezclas disolventes

Solubility prediction of mebendazole in solvent mixtures

Escalera B, Bustamante P, Muela S, Peña MA*

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 28871 Madrid. Tel: (91) 8854725. Fax: (91) 8854658.

*angeles.pena@uah.es.

RESUMEN

Los estudios de solubilidad proporcionan una valiosa información que puede emplearse en optimizar el proceso en las fases previas en el desarrollo de medicamentos. En los últimos años, se han desarrollado diferentes métodos de predicción de la solubilidad. En esta investigación se han probado dos modelos de Jouyban con el mebendazol (MB) a 298,15 K en mezclas binarias formadas por etanol y agua y etanol-acetato de etilo. Estos modelos son sencillos de aplicar y resultan muy útiles puesto que sólo se requiere un número pequeño de resultados experimentales.

El primer modelo utilizado fue el siguiente:

$$\ln X_m = \phi_1 \ln X_1 + \phi_2 \ln X_2 + \phi_3 \ln X_3, B_1 (\phi_1^2 \phi_2) + B_2 (\phi_1 \phi_2) + B_3 (\phi_3^2 \phi_2) + B_4 (\phi_3 \phi_2) \quad (\text{ec.1})$$

en la que, X_1 , X_2 , y X_3 son las solubilidades del soluto en los disolventes puros 1-3, respectivamente, B_{1-4} son constantes del modelo.

El otro modelo semiempírico de predicción fue:

$$\ln X_{m,T} = \phi_1 \ln X_{1,T} + (1-\phi_1) \ln X_{2,T} + \phi_1 (1-\phi_1) \left[\frac{85,254}{T} + \frac{735,662(\Phi_1 - (1-\Phi_1))}{T} \right] \quad (\text{ec.2})$$

en la que ϕ_1 es la fracción de volumen de la mezcla agua-etanol, y T, la temperatura experimental. El tercer término es el factor de exceso de Jouyban-Acree (Factor JA).

Los dos modelos semiempíricos de predicción empleados proporcionan una excelente reproducibilidad del perfil de solubilidad. Se concluye que los modelos propuestos, pueden ser útiles en preformulación para predecir el incremento de solubilidad en mezclas disolventes, ahorrando determinaciones experimentales, que consumen tiempo y un importante gasto económico en el diseño de formulaciones líquidas.

PALABRAS CLAVE: solubilidad, modelos de solubilidad, ecuación de Jouyban-Acree, mebendazol.

ABSTRACT

Solubility studies provide valuable information that can be used to optimize the process in the previous stages in development of drugs. In recent years, different methods of prediction of solubility have been developed. In this research, two models of Jouyban was tested with mebendazole (MB) to 298,15 K in binary mixtures of water- ethanol and ethanol-ethylacetate. These models are very easy to apply and useful since only a small number of experimental results is required.

The first model used was the following:

$$\ln X_m = \phi_1 \ln X_1 + \phi_2 \ln X_2 + \phi_3 \ln X_3, B_1 (\phi_1^2 \phi_2) + B_2 (\phi_1 \phi_2) + B_3 (\phi_3^2 \phi_2) + B_4 (\phi_3 \phi_2) \quad (\text{ec.1})$$

where X_1 , X_2 and X_3 are the solubility of the solute in the pure solvents, respectively, B_{1-4} are constant model.

The other semiempirical prediction model tested was:

$$\ln X_{m,T} = \phi_1 \ln X_{1,T} + (1-\phi_1) \ln X_{2,T} + \phi_1 (1-\phi_1) \left[\frac{85,254}{T} + \frac{735,662(\Phi_1 - (1-\Phi_1))}{T} \right] \quad (\text{ec.2})$$

where ϕ_1 is the fraction of the volume of the mixture ethanol-water, and T, the experimental temperature. The third term is the factor of excess Jouyban-Acree (Factor JA).

The two semiempirical prediction models employed offer an excellent reproducibility of the profile of

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 763-770.

solubility. It is concluded that the proposed models may be useful in preformulación to predict increased solubility in mixing solvents, saving experimental determinations, which consume time and economic effort in the design of liquid formulations.

KEYWORDS: solubility, solubility models, equation of Jouyban-Acree, mebendazole.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han desarrollado diferentes métodos de predicción de solubilidad. En esta investigación se han probado dos modelos de predicción^{1,2} con el mebendazol (MB) a 298,15 K en mezclas binarias formadas por etanol-agua y etanol-acetato de etilo. El MB farmacológicamente está clasificado dentro del grupo de los antiparasitarios, subgrupo de los antihelmínticos. El investigador Jouyban-Gharamaleki¹ planteó un modelo de predicción de curvas con dos máximos de solubilidad, en sistemas ternarios, utilizando la fracción de volumen (ϕ) en lugar del parámetro de solubilidad (δ). Este modelo expresa la solubilidad de un fármaco ($\ln X_m$) en mezclas disolventes en mezclas disolventes con un co-disolvente común (etanol):

$$\ln X_m = \phi_1 \ln X_1 + \phi_2 \ln X_2 + \phi_3 \ln X_3 + B_1 (\phi_1^2 \phi_2) + B_2 (\phi_1 \phi_2) + B_3 (\phi_3^2 \phi_2) + B_4 (\phi_3 \phi_2)$$

(ec.1)

en la que X_1 , X_2 y X_3 son las solubilidades del soluto en los disolventes puros (agua, etanol y acetato de etilo), respectivamente, ϕ , la fracción de volumen de cada mezcla y B_{1-4} son constantes del modelo.

Se intentó probar otro modelo semiempírico de predicción propuesto por Jouyban². Este modelo fue empleado por el autor para predecir la solubilidad en un sistema disolvente binario, en concreto agua-propilenglicol a varias temperaturas, permite además reducir el número de experimentos de cinco a dos valores.

$$\ln X_{m,T} = \phi_1 \ln X_{1,T} + (1-\phi_1) \ln X_{2,T} + \phi_1 (1-\phi_1) \left[\frac{85,254}{T} + \frac{735,662(\Phi_1 - (1-\Phi_1))}{T} \right]$$

(ec.2)

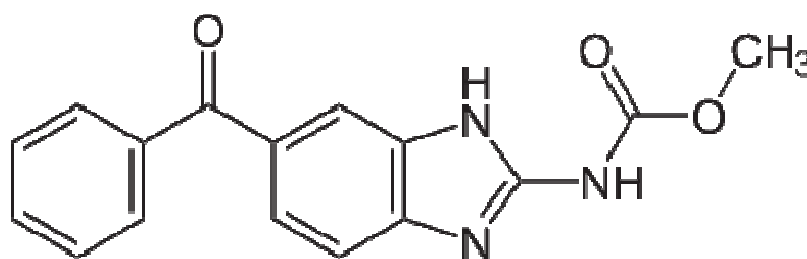
donde X_1 y X_2 son las solubilidades del fármaco en cada disolvente puro, el cosolvente y el agua respectivamente; ϕ_1 , la fracción de volumen de la mezcla agua-etanol, y T , la temperatura experimental. El tercer término es el factor de exceso de Jouyban-Acree (Factor JA).

Se usó el programa estadístico NCSS (2001)³ para obtener los coeficientes de las ecs.1 y 2 a partir de regresiones múltiples lineares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Materiales: Mebendazol (MB). Su estructura química se representa en la **figura 1**. Fue suministrado por Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemania) (lote 35H0610). Etanol y acetate de etilo (Grado espectrofotométrico. Panreac, Monplet & Esteban, Barcelona, España).

Figura 1. Estructura química del mebendazol



Métodos:

Determinación de la solubilidad. Para disminuir el tiempo requerido para alcanzar la saturación, las suspensiones se introducen previamente durante una hora en un baño de ultrasonidos (Branson 3200, Connecticut, USA). Después se mantienen durante 24 horas en un baño termostato a $25^{\circ}\text{C} \pm 0,01$ provisto de agitación constante (Heto SB22, AT 110). Tras alcanzar el equilibrio de solubilidad, la fase sólida se separa por filtración a través de membranas Durapore (tamaño de poro 0,22 micras), compatibles con los disolventes empleados. El filtrado se diluye con etanol de 96° y se mide la concentración disuelta en un espectrofotómetro ultravioleta-visible (Bausch & Lomb 2000), a $\lambda_{\text{max}} = 247$ nm. Previamente se comprueba que no hay interferencias con las lecturas espectrofotométricas. El coeficiente de variación [$\text{CV} = (\text{Sd}X_2/X_2)100$, siendo X_2 la fracción molar experimental media y $\text{Sd}X_2$ su desviación estándar] es inferior al 3% en todos los casos. Las densidades de las disoluciones saturadas se determinan en picnómetros calibrados, a 25°C , para convertir la molaridad en unidades de fracción molar.

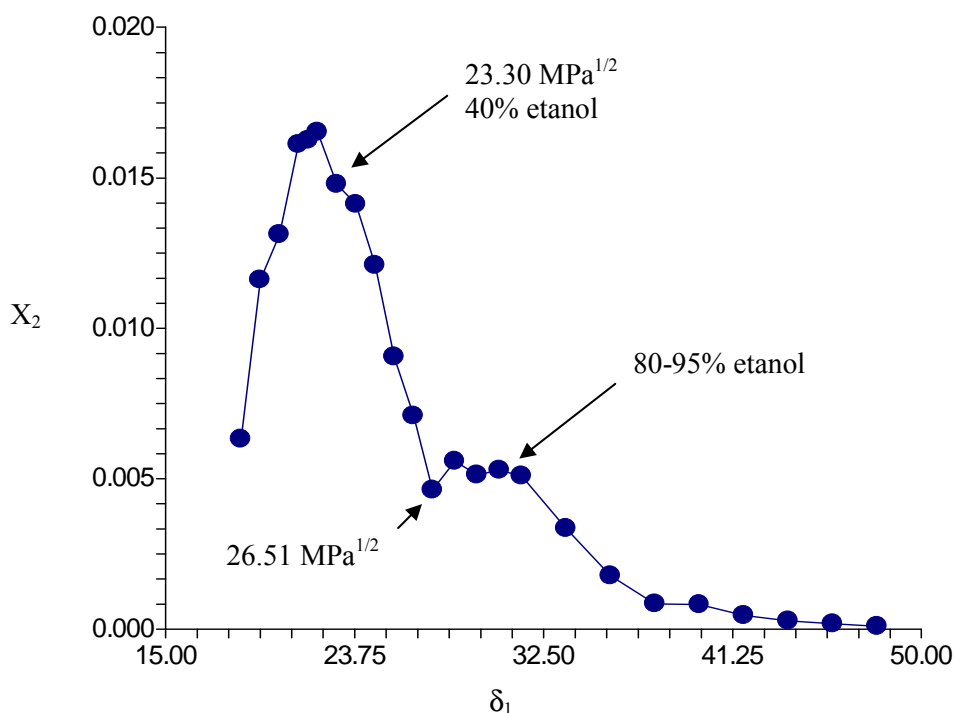
Los resultados experimentales se determinan al menos por triplicado en todos los casos.

RESULTADOS

La **figura 2** muestra la variación de solubilidad del MB frente al parámetro de solubilidad total de Hildebrand de las mezclas disolventes empleadas (δ)⁴. Se observa un primer máximo de solubilidad en el 60% de acetato de etilo en etanol ($\delta_1 = 23,30 \text{ MPa}^{1/2}$) y otro máximo de solubilidad en la mezcla etanol-agua 80-95 % de etanol en agua (parte derecha de la figura, $\delta_1 = 30,81$ y $27,58 \text{ MPa}^{1/2}$). Se aprecia un cambio de pendiente en el

100% de etanol ($26,51 \text{ MPa}^{1/2}$), al pasar desde la mezcla mas polar (etanol-agua) a la menos polar (etanol-acetato de etilo) dando lugar a un incremento notable de solubilidad en esta última.

Figura 2. Solubilidad experimental expresada en fracción molar a 25°C frente al parámetro de solubilidad total.



Se evaluó la validez de los dos modelos de predicción (ecs. 1-2) para estimar la solubilidad del MB en etanol-agua y etanol-acetato de etilo, en función de la temperatura (25°C). La **Tabla 1** resume las solubilidades experimentales y calculadas aplicando ambos modelos. Tras aplicar la ec. 1 de Jouyban-Gharamaleki¹, utilizando los datos experimentales en las mezclas binarias a 25°C , se obtienen los siguientes resultados:

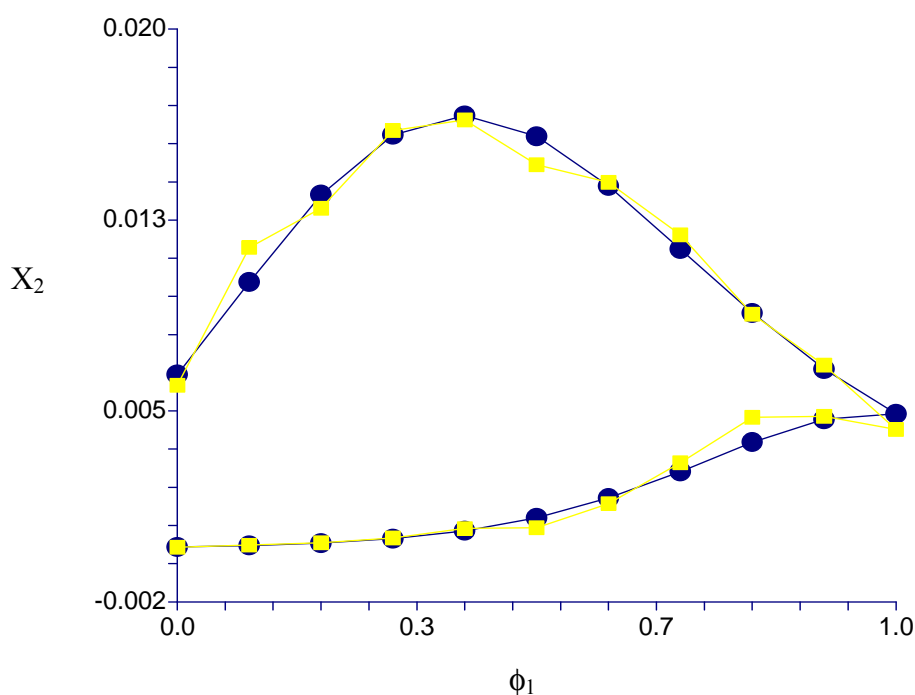
$$\ln X_2 = 0,9878 (\pm 0,01) \phi_1(\ln X_1) + 0,9775 (\pm 0,02) \phi_2(\ln X_2) + 0,9875 (\pm 0,02) \phi_3(\ln X_3) - 4,7278 (\pm 1,8) \phi_1^2 \phi_2^2 + 4,3432 (\pm 1) \phi_1 \phi_2 + 2,6265 (\pm 1,8) \phi_3^2 \phi_2 + 2,6310 (\pm 1) \phi_3 \phi_2$$

$$r^2 = 0,999 \quad n = 21 \quad \text{RMSE} = 0,1456 \quad \text{ec.3}$$

Tabla 1. Solubilidades experimentales y calculadas (fracción molar X_2) del mebendazol con los modelos estudiados.			
%	X_2 (exp)	X_2 (ec.3)¹	X_2 (ec.4)²
Etanol			
0	9.55 10 ⁻⁵	0.00010	
10	0.00017	0.00015	
20	0.00027	0.00025	
30	0.00045	0.00042	
40	0.00081	0.00072	
50	0.00084	0.00122	
60	0.00177	0.00198	0.00014
70	0.00334	0.00300	0.00017
80	0.00508	0.00412	0.00024
90	0.00512	0.00500	0.00037
100	0.00462	0.00521	0.00061
Acetato etilo			
10	0.00708	0.00694	0.00175
20	0.00904	0.00909	0.00282
30	0.01209	0.01154	0.00420
40	0.01411	0.01396	0.00554
50	0.01477	0.01587	0.00626
60	0.01650	0.01667	
70	0.01610	0.01593	
80	0.01311	0.01363	
90	0.01160	0.01027	
100	0.00631	0.00672	

Como ejemplo gráfico de los resultados encontrados con el modelo anterior (ec.3), se muestra la **figura 3**, que exhibe el perfil de solubilidad experimental y calculado, con esta ecuación, frente a la fracción de volumen de cada mezcla disolvente empleada.

Figura 3. Solubilidad del MB frente a la fracción de volumen (ϕ_1) de etanol-agua y etanol-acetato de etilo. [● experimental y ● calculado (ec. 3)]



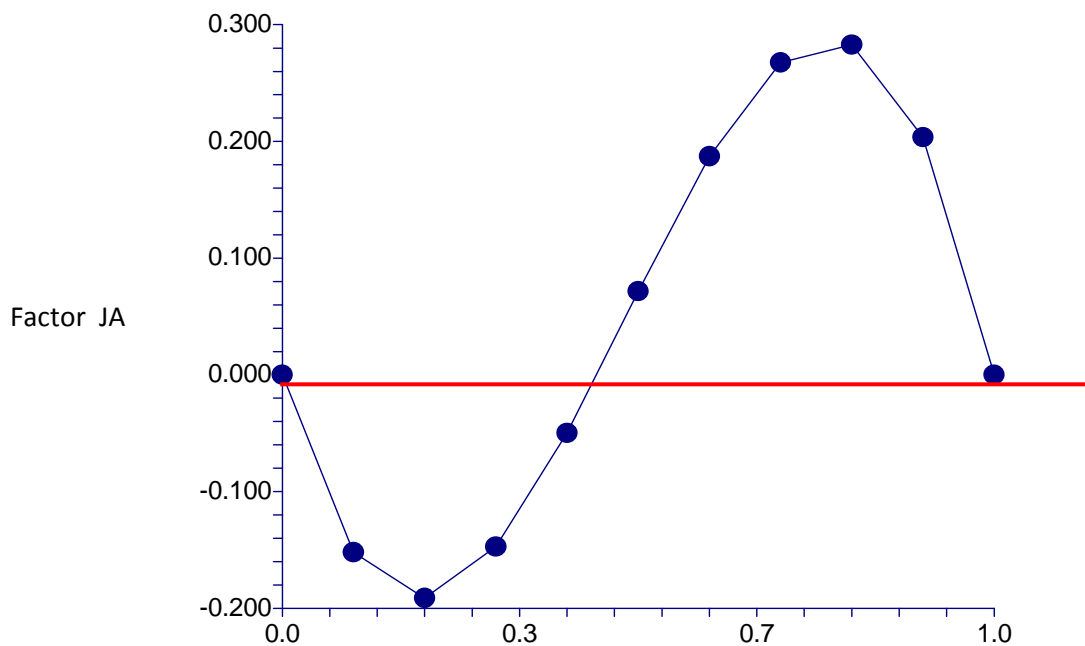
Por último, la ecuación de Jouyban² produce también buenos resultados, a continuación se muestran los resultados obtenidos para la mezcla disolvente etanol-agua:

$$\ln X_2 = 0,9433 (\pm 0,63) \phi_1 (\ln X_1) + 0,9888 (\pm 3,73) \phi_2 (\ln X_2) + 1,2532 (\pm 1,8) \phi_1 (1 - \phi_1) \left[\frac{85,254}{T} + \frac{735,662(\Phi_1 - (1 - \Phi_1))}{T} \right] \quad \text{ec.4}$$

$$r^2 = 0,9995 \quad n = 21 \quad \text{RMSE} = 0,2505$$

Los resultados observados en todos los casos son muy exactos. Estos modelos se han aplicado con anterioridad a otros principios activos como el probenecid⁵, tiabendazol⁶, ibuprofeno o naproxeno⁷ y del mismo modo, la reproducibilidad de los perfiles precisos, por los que resultan modelos muy atractivos para predecir la solubilidad de un principio activo.

La **Figura 4** muestra en las mezclas ricas en agua un valor negativo y positivo en las mezclas ricas del cosolvente (etanol). Una explicación posible para las desviaciones negativas es que el agua forma estructuras ordenadas alrededor de las partes no polares del compuesto, este efecto se conoce como hidratación hidrofóbica, la desestructuración se va produciendo cuando se reemplaza el agua por otro disolvente (etanol), aumentando la solubilidad del compuesto (**figura 2**), concretamente las solubilidades más altas corresponden a las proporciones 70-80% etanol en agua⁷.

Figura 4. Factor de Jouyban-Acree en función de la proporción de etanol a 25⁰C

En **conclusión** se encontró que los valores obtenidos con los dos modelos semiempíricos^{1,2} son bastante similares entre sí y que presentan escasas desviaciones respecto a los valores experimentales. Los resultados avalan el éxito fármaco-técnico en el desarrollo de modelos de estimación de la solubilidad que suponen una rentabilidad en la producción industrial de medicamentos, al reducir enormemente el número de mezclas cosolventes a ensayar en los estudios de preformación.

BIBLIOGRAFIA

1. Jouyban, A. Chamaleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvent mixtures. *Chem. Pharm. Bull.* 1997; 45, 1383-1384.
 2. Jouyban, A. Prediction of drug solubility in water-propylenglycol mixtures using Jouyban-Acree model. *Pharmazie* 2007; 62, 365-367.
 3. J. Hintze, Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, 1997.
 4. Bustamante, P., Muela S., Escalera, B., Peña MA. Solubility behavior and prediction for antihelmintics at several temperatures in aqueous and nonaqueous mixtures. *Chem.. Pharm. Bull.* 2010; 58, 644-649.
 5. Peña MA., Bustamante, P., Sánchez, AB., Reíllo, A., Escalera, B. Estimación de la solubilidad del probenecid. *Industria Farmacéutica* 2010; 156, 91-95.
 6. Muela, S., Escalera, B. Peña, M.A., Bustamante, P. Influence of temperatura on the solubilization of thiabendazole by combined action of solid dispersión and co-solvents. *Int. J. Pharm.* 2010; 384, 93-99.
 7. Vargas, E., Barbosa, H.J., Martínez, F. Utilidad del modelo de Jouyban-acree para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas disolventes. *Revista Ingeniería e Investigación* 2008; 28, 30-36.
-