

**UNIVERSIDAD DE ALCALA DE HENARES**



**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMEDICAS**

**UNIDAD DOCENTE DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA**

“Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas  
farmacéuticas”

TESIS DOCTORAL  
Ana Belén Sánchez de Dios  
Abril, 2013



D. Francisco Zaragoza García, Director del Departamento de Ciencias Biomédicas y Catedrático de la Universidad de Alcalá de Henares,

**Certifica:**

Que la tesis doctoral titulada “**Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas**” elaborada por Ana Belén Sánchez de Dios ha sido realizada en este departamento bajo la dirección conjunta de **Maria Angeles Peña Fernandez** y **Begoña Escalera Izquierdo**, y se encuentra concluida. Autorizo, por tanto su presentación al Tribunal correspondiente para que pueda ser juzgada.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Alcalá de Henares, a 30 de abril de 2013.



Dña. Maria Ángeles Peña Fernández, Profesora contratado doctor de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Alcalá, y Dña Begoña Escalera Izquierdo, Profesora Titular de la misma facultad,

**Certifican:**

Que la tesis doctoral titulada “**Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas**” elaborada por Ana Belén Sánchez de Dios ha sido realizada en este departamento bajo la dirección conjunta de **Maria Ángeles Peña Fernández** y **Begoña Escalera Izquierdo**, se encuentra concluida y reúne todos los requisitos para su juicio y calificación.

Alcalá de Henares a 30 de abril 2013

**Maria Ángeles Peña Fernández**

**Begoña Escalera Izquierdo**









A los que habéis estado,  
A los que estáis,  
A los que estaréis.

∞



Quién le iba a decir a aquella ingenua muchacha que era yo hace ya algunos años, que iba a escribir una tesis doctoral. Y tan matemática... con lo que las odiaba. Pero ahora no cambiaría todo el trabajo y todo el sufrimiento que me ha llevado a estar aquí y que me ha convertido en la persona que soy, por nada. Y aunque sí, ha habido mucho esfuerzo y sufrimiento, de estos años me quedaré solo con lo positivo.

Y también debo decir que aquí he sido feliz, en este campus tan campestre con la inocencia de sus jóvenes alumnos y con el interés y la preocupación de sus profesores. He sido feliz en mi coqueto laboratorio con su balsámica soledad, y del cuál siempre supe que solo sería mío durante un tiempo prestado, antes de pasarlo al siguiente afortunado. He sido feliz mientras los experimentos daban sus frutos y las páginas de mis archivos aumentaban. Y he sido feliz con la buena compañía de mis colegas del departamento.

Y como no, agradecer sobretodo a mis directoras de tesis. A la paciente y trabajadora Maria Angeles Peña, con la que he compartido tantos esfuerzos, penas y alegrías. ¿Qué puedo decir? Sin tu colaboración habría sido imposible. Tus consejos y tu ejemplo siempre quedarán impresos en mi vida. A Begoña Escalera, mi dinámica directora. Tu meticulosidad me ha resultado reconfortante e imprescindible, pero también has sabido siempre situarme.

No menos importante ha sido para mí la colaboración del resto del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. A Guillermo Torrado, por su calor y amistad. Contigo al lado, siempre me he sentido protegida y has atenuado la dureza de la vida universitaria. Lo mismo podría decir para Jesús Molpeceres. Tu interés por tus alumnos me ha salpicado tan de lleno, que si me descuido habría acabado siendo uno de ellos. Y yo tan feliz. Sigue así. A la responsable Rosario Aberturas, “Chari”, tu amistad ha sido un interesante descubrimiento, aunque siempre fuiste para mí un modelo de mujer trabajadora.

En lo que a mí respecta, todos habéis logrado vuestro cometido: que aprenda. Gracias.

Gracias también a Aurora Reillo, María Jose Fresno, Manuel Guzmán y Pilar Bustamante (no solo por tus modelos), por hacer sentirme como un miembro integrante del departamento. A Martín Alonso, nuestro técnico de laboratorio, mi “compañero de despacho”. Gracias por tu amistosa presencia a mi lado. Gracias por ayudarme con los aparatos y con los ordenadores. Y no me olvido de Santiago Vega, ni de Guillermo Manteiga, los secretarios de departamento. Gracias por vuestra amistad y vuestra preocupación.

Y gracias a mis escasos y a veces, invisibles, compañeros doctorandos: Principalmente a Nadia Aragón, tus consejos, tu seguridad y tu inteligencia me ha resultado muy útiles. No imaginas cuanto. Y a Concha. Ánimo.

Y fuera de la Universidad también ha habido personas que han colaborado activamente en la consecución de esta tesis, aunque no fuera con los libros. Principalmente agradeceré a mis padres. Sin su colaboración durante estos años haciendo fácil mi vida, permitiendo con su apoyo logístico y emocional, que pudiera trabajar y estudiar a la vez, jamás lo habría conseguido. Ahora veo lo positivo de vuestra paciencia, vuestra fe en mí. Espero haber cumplido en algo vuestras expectativas.

Gracias también por su apoyo logístico, colaborativo y emocional a mi hermano. Espero devolverle la misma fe que él puso en mí.

Y como no, gracias también a mis compañeros farmacéuticos y adláteres. Gracias a Flori y a Patricia por sostenerme, por no dejarme caer. Por seguir conmigo en el camino. A Sara y a Amal, por animarme a embarcarme en esta aventura. Gracias a mis compañeros de trabajo, A TODOS. Y en especial a los que me han brindado su fe y su admiración, y me han transmitido su ilusión, que día a día empujaba mi desgana.

Y también agradeceré al resto de mis amigos, por su amistad y su apoyo. Gracias por estar aquí. Y en especial, a aquellos que han sabido verme, a pesar de mí, seáis lo que seáis.

También quería agradecer al paciente lector que se haya sobrepuesto a la aridez de estas páginas. Sabed, queridos lectores, que mucho ha sido nuestro empeño en que la comprensión de esta tesis resultara de lo más factible posible. Cada esforzada lectura, le dará a este humilde trabajo, una gran importancia. Gracias.

Y como decía antes, esta tesis la dedicaré a los que han estado, a los que están y a los que estarán apoyándome. Todos habréis dejado huella en mí.

## Abstract

Solubility is an inherent physico-chemical property of drugs. The acknowledge of the factors that conduct the process of solubility constitute an important requirement in technology and the development of pharmaceutical substances. The aim of this memory is the characterization of the solubility of four active substances (allopurinol and probenecid, used to treat hyperuricemia and its complications, and magnesian dypirone and sodium naproxen like analgesic and/or antipyretic) in a mixed solvent battery of varying percentage of dissolvent mixture, which covers a huge range of polarity(14-48MPa<sup>1/2</sup>), and at several temperatures (15-35°C).

Experimental solubility is firstly determined in saturated concentrations at several temperatures and different co-solvent mixtures by spectrophotometric techniques. Solubility profiles are represented by the determined solubility expressed in molar fraction versus solvent solubility parameter, which represents the solvent polarity in ethanol-water, ethyl acetate-ethanol and hexane-ethyl acetate system. The solubility profile can be related to the polarity of each drug. One or two maximum profile could be found. Two peaks are indicative of chameleonic effect, which can be quantitatively described in terms of cavity formation and specific and non-specific interactions, represented by Hildebrand solubility parameter and acid-base solubility parameters.

By the other hand, solubility parameter of the drugs and other characteristics which could give an idea of the soluble behavior of a drug, are determined and characterized for all substances.

Solubility predicts models are a tool designed to save economic and logistic resources by the theoretical estimation of the solubility. Several mathematical models of predicting solubility are tested in this work, demonstrating that the application of the estimations models is a useful advantage.

Another element that affects the mechanism that manages the solubility of the solutes is the thermodynamics factors. The thermodynamic magnitudes are extensively studied in this work. Enthalpy, entropy and free energy Gibbs in dissolution, mixed or transfer process are determined.

An enthalpy-entropy compensation analysis confirms the two different mechanisms involved in solubility. Enthalpy versus dissolution energies plot is non-linear for allopurinol and probenecid, changing the slope from positive to negative above particulars proportions. Compensation analysis for these drugs shows that at polar regions, the structure of the mixture itself determines solubility, meanwhile at larger co-solvent concentrations, solute-solvent interactions are the dominant mechanism depending of the nature of the solute.

Both salt derivatives shows a linear behavior above the heat of solution versus mixture composition plot, where not a defined maximum is observed. These drugs have a single maximum drug solubility profile, where the peak is localized in the water-ethanol region. A linear enthalpy-entropy compensation is observed in the two mixture fractions, however a change in the slope suggest that the change of solubility is determined by a single mechanism: enthalpy.





# ÍNDICE

---

---

## SECCIÓN PRIMERA: INTRODUCCIÓN

### Capítulo I: Introducción

- 1. Introducción .....4
- 2. Referencias bibliográficas .....6

## SECCIÓN SEGUNDA: OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

### Capítulo II: Objetivos y plan de trabajo

- 1. Objetivos.....12
- 2. Plan de Trabajo .....13
- 3. Referencias bibliográficas .....14

## SECCIÓN TERCERA: PARTE TEÓRICA

### Capítulo III: Conceptos teóricos de la solubilidad

- 1. Disoluciones y solubilidad. Aspectos generales.....19
  - 1.1. Disoluciones: definición y expresiones de la concentración
  - 1.2. Tipos de disoluciones.....20
- 2. Factores que influyen en la solubilidad.....22
  - 2.1. Temperatura.....22
  - 2.2. Polaridad del medio.....23
  - 2.3. Ph.....24
  - 2.4. Adicción de sustancias.....25
  - 2.5. Estado sólido del soluto.....25
    - 2.5.1. Grado de cristalinidad.....25
    - 2.5.2. Polimorfismo.....26
    - 2.5.3. Hidratos y solvatos.....33
  - 2.6. Interacciones intermoleculares.....34
    - 2.6.1. Fuerzas de Van der Waals.....35
      - 2.6.1.1. Orientación, o polarización o Fuerzas de Keeson.....35
      - 2.6.1.2. Dispersión o Fuerzas de London.....36
      - 2.6.1.3. Inducción o Fuerzas de Debye.....36
      - 2.6.1.4. Repulsión.....36



|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 2.6.2. Enlaces de hidrógeno.....   | 36 |
| 2.6.3. Acido – base de Lewis.....  | 37 |
| 2.6.4. Efecto hidrofóbico.....     | 37 |
| 2.7. Efecto salino.....            | 37 |
| 3. Referencias bibliográficas..... | 38 |

#### Capítulo IV: Consideraciones termodinámicas

|  |    |
|--|----|
| 1. Termodinámica de las disoluciones.....                                | 44 |
| 2. Compensación entalpía-entropía.....                                   | 47 |
| 2.1. Conceptos teóricos.....   | 47 |
| 2.2. Compensación entalpía-entropía y su aplicación en disoluciones..... | 48 |
| 2.2.1. Conceptos generales.....  | 48 |
| 2.2.2. Compensación entalpía-entropía en mezclas Cosolventes.....        | 50 |
| 2.3. Discusión sobre el fenómeno compensatorio Utilidades.....           | 54 |
| 3. Referencias bibliográficas.....                                       | 56 |

#### Capítulo V: Estimación teórica de la solubilidad

|  |    |
|--|----|
| 1. Conceptos teóricos.....   | 62 |
| 1.1. Estimación de la solubilidad en medio acuoso a partir del coeficiente de reparto.....                           | 62 |
| 1.2. Estimación teórica de la solubilidad de sustancias iónicas: Ecuación de Henderson-Hasselbach.....               | 63 |
| 1.3. Cálculo de la solubilidad en medicamentos no polares: Ecuación de Hildebrand y el parámetro de solubilidad..... | 65 |
| 1.3.1. Ecuación de Hildebrand.....   | 65 |
| 1.3.2. El parámetro de solubilidad.....  | 66 |
| 2. Estimación teórica de la solubilidad en mezclas de disolventes.....   | 67 |
| 2.1. Modificación de la ecuación de Hildebrand.....  | 67 |
| 2.1.1. Modelos de Martin et al: Método de Hildebrand ampliado.....   | 67 |
| 2.1.2.1. Modificación del modelo de Martin.....  | 67 |
| 2.1.2. Aproximación de Willians y Amidon.....  | 68 |
| 2.2. Parámetros de solubilidad parciales.....  | 69 |
| 2.2.1. Parámetros de cohesión polar - no polar.....  | 69 |
| 2.2.2. Parámetros de Hansen.....   | 70 |
| 2.2.3. Parámetros de Karger.....   | 70 |
| 2.3. Modelos de predicción para sustancias con comportamiento camaleónico.....                                       | 71 |
| 2.4. Otros modelos de predicción.....  | 72 |
| 2.5. Predicción de la solubilidad a partir del coeficiente   |    |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| de reparto.....                    | 73 |
| 3. Referencias bibliográficas..... | 75 |

## Capítulo VI: Descripción farmacológica de los principios activos

|   |    |
|---|----|
| 1. Fármacos antiinflamatorios y analgésicos.....          | 80 |
| 1.1. AINES.....   | 81 |
| 1.1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas..... | 81 |
| 1.1.2. Farmacocinética.....                               | 81 |
| 1.1.3. Aplicaciones terapéuticas.....                     | 82 |
| 1.1.4. Efectos adversos.....                              | 83 |
| 1.2. Metamizol.....                                       | 84 |
| 1.2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas..... | 84 |
| 1.2.2. Farmacocinética.....                               | 84 |
| 1.2.3. Aplicaciones terapéuticas.....                     | 84 |
| 1.2.4. Efectos adversos.....                              | 85 |
| 1.3. Naproxeno.....                                       | 85 |
| 1.3.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas..... | 85 |
| 1.3.2. Farmacocinética.....                               | 85 |
| 1.3.3. Aplicaciones terapéuticas.....                     | 85 |
| 1.3.4. Efectos adversos.....                              | 85 |
| 2. Fármacos hipouricemiantes.....                         | 86 |
| 2.1. Alopurinol.....                                      | 86 |
| 2.1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas..... | 86 |
| 2.1.2. Farmacocinética.....                               | 86 |
| 2.1.3. Aplicaciones terapéuticas.....                     | 86 |
| 2.1.4. Efectos adversos.....                              | 87 |
| 2.2. Probenecid.....                                      | 87 |
| 2.2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas..... | 87 |
| 2.2.2. Farmacocinética.....                               | 87 |
| 2.2.3. Aplicaciones terapéuticas.....                     | 88 |
| 2.2.4. Efectos adversos.....                              | 89 |
| 2.3. Otros fármacos para el tratamiento de la gota.....   | 89 |
| 3. Referencias bibliográficas.....                        | 90 |

## SECCIÓN CUARTA: PARTE EXPERIMENTAL

### Capítulo VII: Materiales y métodos

|   |    |
|---|----|
| 1. Material.....  | 94 |
| 1.1. Disolventes.....                                   | 94 |
| 1.2. Principios activos objeto del estudio.....         | 94 |
| 2. Dispositivos.....                                    | 94 |
| 3. Métodos.....   | 96 |
| 3.1. Métodos de caracterización física y farmacotécnica |    |

|  |     |
|--|-----|
| de materias primas.....  | 96  |
| 3.1.1. Determinación del calor molar de fusión y temperatura de fusión.....      | 96  |
| 3.1.2. Solubilidad ideal.....  | 98  |
| 3.1.3. Caracterización visual: microscopia óptica.....                           | 99  |
| 3.1.4. Espectroscopia infrarroja.....  | 100 |
| 3.1.5. Métodos para determinar la humedad.....                                   | 100 |
| 3.1.5.1. Análisis volumétrico de Karl-Fisher.....                                | 100 |
| 3.1.5.2. Calorimetría diferencial de barrido: Método de Kankari.....             | 101 |
| 3.2. Técnicas analíticas para la cuantificación de los principios activos.....   | 102 |
| 3.2.1. Espectrofotometría ultravioleta-visible.....                              | 102 |
| 3.2.2. Recta patrón.....   | 102 |
| 3.2.2.1. Cálculo recta patrón del alopurinol.....                                | 103 |
| 3.2.2.2. Cálculo recta patrón del metamizol magnésico.....                       | 105 |
| 3.2.2.3. Cálculo recta patrón del naproxeno sódico.....                          | 106 |
| 3.2.2.4. Cálculo recta patrón del probenecid.....                                | 107 |
| 3.3. Determinación de las solubilidades experimentales.....                      | 108 |
| 3.3.1. Preparación de las disoluciones saturadas.....                            | 108 |
| 3.3.1.1. Curvas de saturación.....   | 108 |
| 3.3.1.1.1. Alopurinol.....   | 109 |
| 3.3.1.1.2. Metamizol magnésico.....  | 110 |
| 3.3.1.1.3. Naproxeno sódico.....   | 113 |
| 3.3.1.1.4. Probenecid.....   | 115 |
| 3.3.1.2. Determinación de la solubilidad a distintas temperaturas.....           | 118 |
| 3.3.2. Determinación de la densidad.....   | 119 |
| 3.3.3. Determinación de las fracciones molares.....                              | 119 |
| 3.3.4. Tratamiento estadístico de los datos de solubilidad.....                  | 120 |
| 3.3.5. Parámetro de solubilidad de las mezclas disolvente.....                   | 120 |
| 3.3.6. Métodos de predicción de la solubilidad.....                              | 120 |
| 3.3.7. Método teórico de Fedors.....   | 123 |
| 3.3.8. Métodos experimentales de determinación del parámetro de solubilidad..... | 123 |
| 3.3.8.1. Método de Lin y Nash.....   | 123 |
| 3.3.8.2. Método de Chertkoff y Martin.....                                       | 124 |
| 3.3.8.3. Método de James y Roberts.....  | 124 |
| 3.3.8.4. Método de Martin y Carstensen.....                                      | 124 |
| 3.4. Análisis termodinámico.....   | 125 |
| 3.4.1. Tratamiento estadístico del estudio termodinámico.....                    | 125 |
| 4. Referencias bibliográficas.....   | 126 |

## Capítulo VIII: Caracterización fisicoquímica de los principios activos y disolventes

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 1.     | Caracterización fisicoquímica de los principios activos.....  | 130 |
| 1.1.   | Información general.....  | 130 |
| 1.2.   | Caracterización del parámetro de solubilidad.....   | 130 |
| 1.2.1. | Método de Fedors.....   | 130 |
| 1.2.2. | Método de Lin y Nas.....  | 134 |
| 1.3.   | Microscopía óptica.....   | 134 |
| 1.3.1. | Alopurinol.....   | 135 |
| 1.3.2. | Metamizol Magnésico.....  | 135 |
| 1.3.3. | Naproxeno sódico.....   | 136 |
| 1.3.4. | Probenecid.....   | 137 |
| 1.4.   | Calorimetría diferencial de barrido (DSC).....  | 138 |
| 1.4.1. | Relación de la solubilidad con las propiedades<br>térmicas de la fase sólida en equilibrio<br>con las disoluciones saturadas..... | 138 |
| 1.4.2. | Relación de los perfiles de solubilidad con la<br>polaridad y la naturaleza del medio disolvente.....                             | 151 |
| 1.5.   | Espectroscopia infrarroja (IR).....   | 152 |
| 2.     | Caracterización fisicoquímica de los disolventes.....   | 156 |
| 2.1.   | Información general.....  | 156 |
| 3.     | Referencias bibliográficas.....   | 158 |

## SECCIÓN QUINTA: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Capítulo IX: Caracterización del perfil de solubilidad de los principios activos.

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 1.     | Conceptos teóricos.....   | 164 |
| 2.     | Alopurinol.....   | 165 |
| 2.1.   | Perfil de solubilidad en relación con la fase<br>sólida y la polaridad del medio.....   | 165 |
| 2.1.1. | Relación de la solubilidad con las propiedades<br>térmicas de la fase sólida en equilibrio<br>con las disoluciones saturadas..... | 172 |
| 2.2.   | Modelos de predicción de la solubilidad.....  | 174 |
| 2.2.1. | Modificaciones de la ecuación de Hildebrand.....  | 174 |
| 2.2.2. | Modelo de Bustamante (1994).....  | 178 |
| 2.2.3. | Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997).....   | 182 |
| 2.2.4. | Modelo de Jouyban (2002).....   | 185 |
| 2.2.5. | Modelo de Machatha (2004).....  | 190 |
| 3.     | Metamizol magnésico.....  | 193 |
| 3.1.   | Perfil de solubilidad en relación con la fase   |     |

|  |     |
|--|-----|
| sólida y la polaridad del medio.....   | 193 |
| 3.1.1. Relación de la solubilidad con las propiedades<br>térmicas de la fase sólida en equilibrio<br>con las disoluciones saturadas..... | 198 |
| 3.2. Modelos de predicción de la solubilidad.....  | 200 |
| 3.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand.....  | 200 |
| 3.2.2. Modelo de Bustamante (1993).....  | 204 |
| 3.2.3. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997).....   | 207 |
| 3.2.4. Modelo de Jouyban (2002).....   | 209 |
| 4. Naproxeno sódico.....   | 213 |
| 4.1. Perfil de solubilidad en relación con la fase<br>sólida y la polaridad del medio.....   | 213 |
| 4.1.1. Relación de la solubilidad con las propiedades<br>térmicas de la fase sólida en equilibrio<br>con las disoluciones saturadas..... | 217 |
| 4.2. Modelos de predicción de la solubilidad.....  | 218 |
| 4.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand.....  | 218 |
| 4.2.2. Modelo de Bustamante (1993).....  | 220 |
| 4.2.3. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997).....   | 223 |
| 4.2.4. Modelo de Jouyban (2002).....   | 226 |
| 5. Probenecid.....   | 229 |
| 5.1. Perfil de solubilidad en relación con la fase<br>sólida y la polaridad del medio.....   | 229 |
| 5.1.1. Relación de la solubilidad con las propiedades<br>térmicas de la fase sólida en equilibrio<br>con las disoluciones saturadas..... | 234 |
| 5.2. Modelos de predicción de la solubilidad.....  | 237 |
| 5.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand.....  | 237 |
| 5.2.2. Modelo de Bustamante (1993).....  | 239 |
| 5.2.3. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997).....   | 243 |
| 5.2.4. Modelo de Jouyban (2002).....   | 246 |
| 5.2.5. Modelo de Machatha (2004).....  | 249 |
| 5.2.6. Modelo de Jouyban-Acree (2006).....   | 251 |
| 6. Comparación de parámetros de solubilidad.....   | 252 |
| 7. Referencias bibliográficas.....   | 254 |

**Capítulo X:** Termodinámica y compensación entalpía-entropía.

|  |     |
|--|-----|
| 1. Conceptos teóricos.....   | 260 |
| 2. Alopurinol.....   | 261 |
| 2.1. Funciones termodinámicas de disolución.<br>Cambios con la composición de disolventes..... | 261 |
| 2.2. Funciones termodinámicas de mezcla.....   | 265 |
| 2.3. Funciones termodinámicas de transferencia.....  | 267 |
| 2.4. Compensación entalpía-entropía.....   | 269 |

|   |     |
|---|-----|
| 3. Metamizol magnésico.....                         | 272 |
| 3.1. Funciones termodinámicas de disolución.        |     |
| Cambios con la composición de disolventes.....      | 272 |
| 3.2. Funciones termodinámicas de mezcla.....        | 275 |
| 3.3. Funciones termodinámicas de transferencia..... | 277 |
| 3.4. Compensación entalpía-entropía.....            | 279 |
| 4. Naproxeno sódico.....                            | 281 |
| 4.1. Funciones termodinámicas de disolución.        |     |
| Cambios con la composición de disolventes.....      | 281 |
| 4.2. Funciones termodinámicas de mezcla.....        | 284 |
| 4.3. Funciones termodinámicas de transferencia..... | 286 |
| 4.4. Compensación entalpía-entropía.....            | 287 |
| 5. Probenecib.....                                  | 288 |
| 5.1. Funciones termodinámicas de disolución.        |     |
| Cambios con la composición de disolventes.....      | 288 |
| 5.2. Funciones termodinámicas de mezcla.....        | 292 |
| 5.3. Funciones termodinámicas de transferencia..... | 293 |
| 5.4. Compensación entalpía-entropía.....            | 295 |
| 6. Referencias bibliográficas.....                  | 297 |

## SECCIÓN SEXTA: CONCLUSIONES

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Conclusiones..... | 301 |
|-------------------|-----|

## SECCIÓN SEPTIMA: ANEXOS

### Anexo I: Validación del método

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 1. Linealidad.....                   | 308 |
| 2. Precisión.....                    | 309 |
| 2.1. Repetibilidad.....              | 309 |
| 2.2. Reproducibilidad.....           | 311 |
| 3. Exactitud.....                    | 316 |
| 4. Selectividad (Especificidad)..... | 321 |
| 5. Referencias bibliográficas.....   | 321 |

### Anexo II: Simbología y abreviaturas

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 1. Abreviaturas y acrónimos.....   | 324 |
| 2. Símbolos.....                   | 325 |
| 3. Unidades de medida.....         | 329 |
| 4. Referencias bibliográficas..... | 330 |







**SECCIÓN PRIMERA:**  
**INTRODUCCIÓN**



2013

# INTRODUCCIÓN

## Capítulo I

La solubilidad constituye un elemento muy notable en las etapas de desarrollo galénico y de mejora en el aprovechamiento de los medicamentos, de otro lado los métodos para optimizar la solubilidad de fármacos adquieren especial relevancia en el ámbito farmacéutico para aumentar la biodisponibilidad de estos.



## 1. Introducción

Resulta de especial interés, además de centrar esfuerzos en la creación de nuevas moléculas, la mejora de las formas farmacéuticas actuales, de manera que se garantice una adecuada biodisponibilidad, correcta asimilación y minimización de los efectos tóxicos de los fármacos. Factores como la absorción, la estabilidad o la velocidad de liberación de los medicamentos están condicionados, en gran medida, por la **solubilidad**.

La mayoría de los principios activos se presentan en su forma natural en estado sólido, aunque en contraste, las formas farmacéuticas líquidas como colirios o gotas y jarabes, suspensiones o preparaciones parenterales, constituyen una respuesta muy conveniente a pacientes en los que no sea oportuna la administración de las formas sólidas. Además, en muchas de las fases previas a la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, se requiere la solubilización de los principios activos y/o excipientes. En estos casos, la solubilidad y la minuciosa elección de un disolvente apropiado juegan un trascendental papel, especialmente en aquellos fármacos que presentan una baja solubilidad, y en donde el efecto terapéutico debe quedar garantizado.

Dentro de los factores que determinan la solubilidad, tienen especial significación la **temperatura y la polaridad del medio**. En la presente Memoria se han considerado ambos factores con el fin de descubrir pautas comunes de comportamiento y así extrapolar ese conocimiento a otros principios activos.

Los **parámetros de solubilidad**, son indicativos de cómo interaccionaran a nivel molecular los distintos componentes y tienen una gran aplicación en el diseño de formas farmacéuticas tanto sólidas como líquidas, además, nos permiten prever en cierta medida, cuál será el comportamiento de un principio activo en disolución, atendiendo a las interacciones que se establecen *de cohesión* soluto-soluto o disolvente-disolvente y *de adhesión*, soluto-disolvente (Gadalla et al, 1987). La solubilidad consecuentemente es el resultado de las interacciones de cohesión y de adhesión.

Por otro lado, se debe destacar la existencia de **polimorfismo en determinados principios activos y excipientes**, que se define como la capacidad de los principios activos/excipientes para adoptar diferentes configuraciones espaciales. Las variaciones en las formas del empaquetamiento molecular tienen su origen en las condiciones fisicoquímicas específicas en las que se realiza la síntesis en el laboratorio. Su importancia trasciende a las aplicaciones terapéuticas, por sus repercusiones farmacocinéticas, y en general, afecta al mundo de la industria, ya que la formación de formas polimórficas puede producir precipitación de los solutos en las disoluciones, pérdida de actividad terapéutica o incluso toxicidad, aunque en otros casos, la búsqueda del polimorfo adecuado resulta indispensable para obtener una actividad terapéutica concreta (Dharmendra et al, 2004). El estudio combinado de estos dos factores permite dilucidar en cada caso cual será la forma polimórfica para cada principio activo/excipiente y para cada caso particular.

El empleo de **modelos de predicción de la solubilidad** se ha establecido como una herramienta útil y eficaz, principalmente en aquellas ocasiones en las que sea conveniente un ahorro, tanto en la cantidad de los principios activos, cuyo estudio no resulte viable por su elevado precio o escasa disponibilidad, como en tiempo y recursos, lo que por otra parte, constituye una sólida línea de investigación a nivel académico e industrial desde hace varias décadas. El número de combinaciones posibles soluto-disolvente y disolvente-

disolvente es bastante elevado, y los **modelos de predicción** permiten orientar los experimentos. En esta Memoria, se prueban varios modelos de predicción de la solubilidad en cuatro fármacos con diferente estructura química y en sistemas co-solventes de uso farmacéutico, que se utilizan habitualmente en formulación de medicamentos y en operaciones básicas para estudiar la solubilidad (Hildebrand et al, 1970; Martin et al, 1981; Bustamante et al, 1989; 1993; 1994; Jouyban, 1997; Jouyban, et al, 2002; Machatha, 2004; Jouyban, 2007). Los resultados demuestran la necesidad de mejorar las estrategias teóricas disponibles para la estimación de la solubilidad, y así mismo, demuestran la importancia de la determinación experimental de la solubilidad de los fármacos en función de la temperatura y mezclas co-solventes que pueden ser útiles durante el proceso de diseño de formulaciones líquidas.

Además, en esta Memoria, se determinan las **magnitudes termodinámicas** que se emplean para comprobar si existen relaciones de compensación entalpía-entropía ( $\Delta H$ - $\Delta G$ ). Esta **relación extratermodinámica** se ha utilizado para diferenciar mecanismos de interacción, y se ha confirmado en un cierto número de procesos (Krug et al, 1976; Tomlinson, 1983; Smithrud & Diederich, 1990; Irwin et al, 1994; Spink et al, 1994) y, recientemente, se está aplicando en el área de investigación sobre solubilidad de fármacos, nuestro equipo de investigación ha encontrado una relación de compensación entalpía-entropía, para varios fármacos en mezclas disolventes (Bustamante & Escalera, 1995; Bustamante et al, 1995; Bustamante & Bustamante, 1996; Bustamante et al, 1998; Peña et al, 2009; Martínez et al, 2011), sin precedentes en la bibliografía. En estos estudios, se describen relaciones de compensación no lineales para diversos fármacos en las mezclas disolventes dioxano-agua, etanol-agua y etanol-acetato de etilo, y que han permitido detectar un cambio del mecanismo dominante, entropía o entalpía, en función de la concentración de co-disolvente.

La **compensación entalpía-entropía** se expresa en forma de relaciones lineales o no lineales, este fenómeno revela que las fuerzas que dirigen la solubilidad se relacionan con un efecto de intercambio energético entre las moléculas (entálpico) o con un efecto de posicionamiento u ordenamiento de las mismas (entrópico) y ayudan a dilucidar el mecanismo de acción co-disolvente. Los cambios favorables de entropía se han relacionado con la disminución del efecto hidrofóbico producido por el codisolvente. Al efecto hidrofóbico se atribuye la baja solubilidad de muchos fármacos en agua, y se debe a una mayor ordenación de las moléculas del agua alrededor de los grupos no polares del soluto, que disminuye la entropía del sistema. El efecto hidrofóbico es más acusado en solutos con cadenas alquílicas largas, ya el número de sitios donde pueden agruparse las moléculas de agua y reforzar sus puentes de hidrógeno es mayor. Los resultados apoyan la hipótesis de que la compensación entalpía-entropía es característica de la solubilidad de fármacos en mezclas disolventes, tanto acuosas como no acuosas.

Por todo ello, podemos concluir que un diseño inteligente de las formas farmacéuticas para una correcta dosificación, requiere un estudio previo y detallado de las propiedades físicas de cada principio activo, así como de su comportamiento soluble y de sus probables interacciones moleculares. En esta Memoria se pretende aportar una pequeña contribución al extenso campo de las Ciencias Farmacéuticas, con objeto de mejorar el conocimiento en el ámbito de la solubilidad y de sus implicaciones prácticas en formulación.

## 2 .Referencias bibliográficas

Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. Predicting the solubility of sulfamethoxy pyridazine in individual solvents I. Calculating partial solubility parameters. *J Pharm Sci.* 1989, 78:567-573.

Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. A modification of the extended Hildebrand. Approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993, 45:253-257.

Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera B. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chem Pharm Bull.* 1994, 42(5):1129-1133.

Bustamante P., Escalera B. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxy pyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *J Pharm Pharmacol.* 1995, 47:550-555.

Bustamante P, Romero S, Reillo A. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharm Pharmacology.* 1995, 1 (11):505-507.

Bustamante C, Bustamante P. Non linear enthalpy entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water solvent mixtures. *J Pharm Sci.* 1996, 85(10):1109-1111.

Bustamante P, Romero S, Peña A, Escalera B, Reillo A. Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water. *J Pharm Sci.* 1998, 87(12):1590-1596.

Dharmendra S, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004, 56 (3):335-347.

Gadalla MAF, Ghaly GM, Samaha MG. The effect of the composition of binary systems on the solubility and solubility parameter estimation of nalidixic and salicylic acids. *Int J Pharm.* 1987, 38:71-78.

Hildebrand JM, Prausnitz JM, Scott RL. Regular and related solutions. Van Nostrand Reinhold, New York. 1970.

Irwin PL, Pfeffer PE, Doner LW, Sapers GM, Brewster GN, Hicks KB. Binding geometry, stoichiometry, and thermodynamics of cyclomalto-oligosaccharide (cyclodextrin) inclusion complex formation with chlorogenic acid, the major substrate of apple polyphenol oxidase. *Carbohydr Res.* 1994, 256(1):13-27.

Jouyban-Gharamaleki A. Chameleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvents mixtures. *Chem Pharm Bull.* 1997, 45(8):1383-1384.

Jouyban A, Romero S, Chan HK, Clark BJ, Bustamante P. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chem Pharm Bull.* 2002, 50(5):594-599.

Jouyban A. Prediction of drug solubility in water-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model. *Pharmazie*. 2007, 62:365-367.

Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation 1, some fundamental statistical problems associated with the analysis of Van't Hoff and Arrhenius data. *J Phys Chem*. 1976, 80(21):2341-2351.

Machatha SG, Bustamante P, Yalkowsky SH. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int J Pharm*. 2004, 283:83-88.

Martin A, Paruta AN, Adjei A, Lindstrom RE, Elworthy PH. Extended Hildebrand solubility approach: methylxantines in mixed solvents. *J Pharm Sci*. 1981, 70:1115-1119.

Martinez F, Peña MA, Bustamante P. Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non aqueous mixtures. *Fluid Phase Equilib*. 2011, 308:98-106.

Peña MA, Escalera B, Reillo A, Sánchez AB, Bustamante P. Thermodynamics of cosolvent action: phenacetin, salicylic acid and probenecid. *J Pharm Sci*. 2009, 98 (3):1129-1135

Smithrud DB, Diederich, F. Strength of molecular complexation of apolar solutes in water and in organic solvents is predictable by linear free energy relationships: a general model for solvation effects on apolar binding. *J Am Chem Soc*. 1990, 112(1):339-343.

Spink CH, Clouser D, O'Neil J. Thermodynamics of transfer of indocarbocyanines from gel to fluid phases of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta* 1994, 1191(1):164-172.

Tomlinson E. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *Eur J Pharm Sci*. 1983, 13:115-144.





**SECCIÓN SEGUNDA:**  
**OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO**



2013

# OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

## Capítulo II

Los estudios de solubilidad constituyen un factor determinante a la hora de optimizar y desarrollar los procesos tecnológicos durante las etapas de pre- formulación.

La predicción de solubilidad de los principios activos en sistemas co-disolventes se estudia para mejorar esos procesos tecnológicos y resulta clave en procesos de desarrollo e investigación en el diseño farmacéutico racional de medicamentos seguros y eficaces.



## 1 .Objetivos

El **objetivo general de la Memoria** consiste en el estudio detallado de la solubilidad de cuatro principios activos y su aplicación a las fases previas de la formulación de medicamentos en mezclas disolventes. Los disolventes pueden tener un efecto en la solubilidad, estabilidad y velocidad de reacción, así que su elección resulta clave en el control cinético y termodinámico del proceso.

Para ello, se consideran los siguientes **objetivos específicos**:

1. Estudio de la relación entre la forma de los perfiles de solubilidad y la polaridad del principio activo.
2. Aplicación de modelos matemáticos de solubilidad para la estimación de la solubilidad teórica de principios activos en mezclas disolventes.
3. Estudio de la influencia de la fase sólida en la determinación y predicción de la solubilidad
4. Determinación del parámetro de solubilidad de principios activos.
5. Estudio termodinámico.

La *determinación de la solubilidad experimental* del **primer objetivo**, se lleva a cabo con cuatro principios activos, alopurinol, metamizol magnésico, naproxeno sódico y probenecid, y responde a una aportación directa en la optimización del desarrollo tecnológico para establecer mejoras galénicas, ya que suministra información sobre qué parámetros condicionan la solubilidad. Las *mezclas disolventes* que se emplean han sido elegidas en base a diferentes criterios, bien porque habitualmente se utilizan en formulación (agua-etanol), o proporcionan amplios intervalos de polaridad o perfiles bien definidos (agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano), o bien porque garantizan buenos resultados de predicción con los modelos de predicción seleccionados (**segundo objetivo**). Se debe señalar que, la predicción, suple datos no determinados experimentalmente y sirve para ahorrar experimentos, a menudo muy costosos, en el desarrollo de nuevos fármacos.

Las fases sólidas en equilibrio con las disoluciones saturadas fueron analizadas por calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopia de infrarrojos y termomicroscopía, para conocer su influencia en la solubilidad o posibles cambios de la actividad termodinámica (**tercer objetivo**).

Para llevar a cabo el **cuarto objetivo** y determinar la solubilidad de los cuatro principios activos, se han utilizado varios métodos empleando las solubilidades experimentales. Se comparan los resultados obtenidos y los inconvenientes o ventajas para seleccionar el método más adecuado.

Se han determinado las magnitudes termodinámicas para desarrollar el **quinto objetivo**. Estas magnitudes también sirven para conocer para comprobar la existencia de *relaciones extratermodinámicas de compensación entalpía-entropía* y proponer un *mecanismo general de la acción co-disolvente*. Este objetivo, proporciona información útil sobre los mecanismos de solubilidad desde un punto de vista físico y termodinámico, aplicando estos conceptos en la descripción energética y postural molecular del proceso de disolución, y su valoración en

mezclas disolventes para una mejor comprensión del comportamiento soluble de los principios activos en estas mezclas.

## **2 .Plan de trabajo**

Para el desarrollo de los **cinco objetivos** descritos anteriormente, se lleva a cabo el siguiente **plan de trabajo**:

### **Determinación de la solubilidad experimental de los cuatro principios activos seleccionados en mezclas disolventes.**

Para desarrollar **todos los objetivos** se determinó la solubilidad de los cuatro principios activos en mezclas de disolventes, en un amplio rango de polaridad de las mezclas seleccionadas y en un intervalo de temperaturas comprendido entre 15-35°C. Para realizar el estudio de los perfiles de solubilidad y el estudio termodinámico, o en algunos casos sólo a 25°C, para probar los modelos de predicción propuestos. El método utilizado para determinar experimentalmente la solubilidad, es la espectrofotometría ultravioleta visible. (Peña et al, 2004). La determinación experimental de la solubilidad se explica en el capítulo VII de la presente Memoria. Los principios activos seleccionados presentan grupos funcionales muy diferentes lo que permite extrapolar los resultados experimentales a otros principios activos

### **Estimación teórica de la solubilidad. Modelos de predicción de solubilidad de principios activos en mezclas disolventes.**

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. Para la **estimación teórica de la solubilidad** a partir de modelos teóricos capaces de proveer ecuaciones precisas y exactas, se hace necesaria la aportación de los datos parciales o totales de solubilidad experimental de los fármacos (**segundo objetivo**). La comparación entre los datos experimentales y los estimados justifica la exactitud en la predicción del comportamiento soluble de estos modelos para cada principio activo.

Los **modelos de predicción de la solubilidad** empleados en esta Memoria son los de Bustamante et al, 1993 y 1994; Martín et al, 1981; Jouyban-Gharamaleki, 1997; Jouyban et al, 2002; y Machatta et al, 2004.

### **Estudio de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones**

Este estudio es importante en el desarrollo de los **todos los objetivos** planteados en la Memoria para comprobar que la actividad termodinámica de la fase sólida permanece constante. Del mismo modo, permite identificar u observar la formación de *formas polimórficas* de la fase sólida en contacto con los disolventes y mezclas disolventes empleadas. Estos estudios tienen pocos precedentes en la literatura farmacéutica.

### Valoración de los parámetros termodinámicos

El **quinto objetivo** consiste en el estudio de los parámetros termodinámicos que condicionan la solubilidad en cada caso particular, y para cada mezcla soluto-disolvente. De esta manera, se obtiene una mejor comprensión del comportamiento soluble de cada principio activo, lo que tiene especial importancia en la formulación de formas farmacéuticas líquidas y prevención de la precipitación del principio activo. De esta forma, en la Memoria se considera el estudio del proceso de solubilidad examinando la magnitud de las *entalpías y entropías de fusión, mezcla, transferencia o disolución* para cada uno de los cuatro principios activos estudiados.

### 3. Referencias bibliográficas

Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. A modification of the extended Hildebrand Approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993. 45:253-257

Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera B. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chem Pharm Bull.* 1994. 42(5): 1129-1133.

Jouyban-Gharamaleki A. Chameleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvents mixtures. *Chem Pharm Bull.* 1997. 45(8):1383-1384.

Jouyban, A, Romero S, Chan HK, Clark BJ and Bustamante P. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chem Pharm Bull.* 2002. 50(5):594-599.

Machatha SG, Bustamante P, Yalkowsky SH. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int J Pharm.* 2004. 283: 83-88.

Martin A, Paruta AN, Adjei A, Lindstrom RE, Elworthy PH. Extended Hildebrand solubility approach: methylxantines in mixed solvents. *J Pharm Sci.* 1981. 70:1115-1119.

Peña MA, Bustamante P, Escalera B, Reillo A, Bosque-Sendra JM. Solubility and phase separation of benzocaine and salicylic acid in 1-4 dioxane water mixtures at several temperatures. *J Pharm Biomed Anal.* 2004. 36:571-578.

**SECCIÓN TERCERA:**

**PARTE TEORICA**



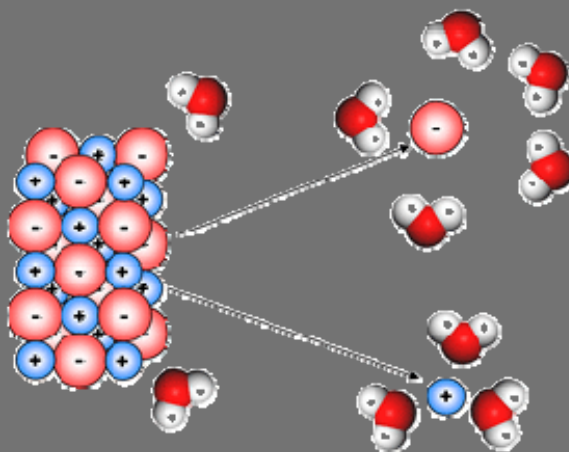


2013

# CONCEPTOS TEORICOS DE LA SOLUBILIDAD

## Capítulo III

Solubilidad, es la cantidad máxima de soluto que puede disolver un determinado disolvente. En este trabajo utilizaremos la fracción molar ( $X$ ) para referirnos a la solubilidad.



La **solubilidad** es una medida de la capacidad de una determinada sustancia para disolverse en otra, con gran influencia en los procesos farmacéuticos. El término solubilidad se utiliza tanto para designar el fenómeno cualitativo del proceso de disolución como para expresar cuantitativamente la concentración de un soluto en una disolución, entendiéndose que una disolución está saturada cuando el potencial químico o actividad termodinámica del soluto disuelto es igual al soluto no disuelto.

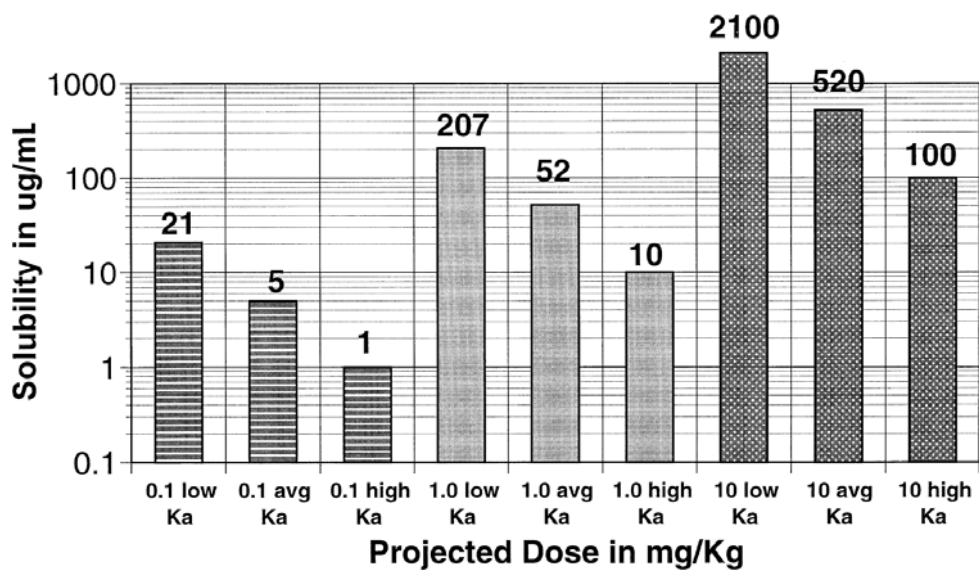
El **término de actividad del soluto,  $a_2$** , viene dado por la concentración,  $X_2$ , y el coeficiente de actividad del soluto,  $\alpha_2$ , según la siguiente ecuación:

$$a_2 = X_2 \alpha_2 \quad \text{Ec. III.1}$$

La **disolución de un principio activo** constituye uno de los procedimientos más empleados en *Tecnología Farmacéutica*, ya sea como proceso intermedio, o como producto final en la elaboración de medicamentos.

La solubilidad de una sustancia depende de la naturaleza del disolvente y del soluto, además de la temperatura y la presión del sistema. Así pues, la solubilidad que presenta un fármaco concreto en medio acuoso condiciona la absorción y distribución del fármaco en el organismo, cuanto más soluble sea una sustancia en medio acuoso, cabe esperar que sus propiedades farmacocinéticas sean mejores, alcanzando de esta manera una mayor biodisponibilidad y un mejor aprovechamiento del fármaco.

La **Figura III.1** muestra la relación entre la solubilidad, permeabilidad intestinal y la dosis proyectada de un compuesto (Lipinski CA, 2000). Así, cada barra corresponde a una clasificación de las sustancias medicamentosas, según tengan como característica una alta, media o baja solubilidad y solubilidad. Por ejemplo, un compuesto con una solubilidad y permeabilidad intermedia, requerirá una dosis de 52 mg/kg de peso para ejercer su efecto.



**Figura III.1:** Relación entre la solubilidad de un compuesto, expresada en  $\mu\text{g/ml}$ , la permeabilidad intestinal del mismo, expresada por su valor de  $K_a$  y la potencia proyectada del compuesto, expresada en  $\text{mg/ml}$ .

## 1 .Disoluciones y solubilidad. Aspectos generales

### 1.1. Disoluciones: definición y expresiones de la concentración

Una **disolución** se define como un sistema homogéneo (una sola fase) donde dos o más componentes forman una dispersión molecular. En una disolución varía la proporción de sus componentes, los que se encuentran en mayor proporción son el/los disolvente/s, mientras que los de menor proporción son el/los soluto/s. Una **disolución saturada** es la que el soluto está en equilibrio con la fase sólida (Martin, 1993), por ello es muy importante que haya un ligero exceso sin disolver, en suspensión, para que se establezca la condición de equilibrio.

Atendiendo a la naturaleza de esas fases nos podemos encontrar solutos y disolventes sólidos, líquidos o gaseosos, aunque las disoluciones más frecuentes en Farmacia son sólido en líquido o líquido en líquido. En la mayoría de las ocasiones, el disolvente es el componente mayoritario de la fase líquida, mientras que el soluto forma la fase sólida.

La **concentración de las disoluciones y la solubilidad** se pueden expresar con distintas expresiones cuantitativas de solubilidad (Vila Jato, 1997; **Tabla III.1**). Además, las Farmacopeas (Real Farmacopea Española, 2011) y Formularios (Merck Index, 2009) utilizan a menudo expresiones aproximadas de la solubilidad, como se recoge a continuación en las **Tablas III.2 y III.3**.

**Tabla III. 1: Expresiones cuantitativas de la solubilidad y la concentración de una disolución**

| Símbolo | Expresión               | Definición  | Unidades |
|---------|-------------------------|---|----------|
| % p/p   | Porcentaje peso/peso    | gramos soluto en 100 g de disolución                                      | % g/g    |
| % p/v   | Porcentaje peso/volumen | gramos de soluto en 100 ml de disolución                                  | % g/ml   |
| M       | Molaridad               | moles de soluto en 1000 ml de disolución                                  | mol/l    |
| m       | Molalidad               | moles de soluto en 1000 gramos de disolvente                              | mol/g    |
| X       | Fracción Molar          | cociente entre moles soluto y la suma de los moles de soluto y disolvente | -        |

**Tabla III.2: Expresiones cualitativas y semicuantitativas de la solubilidad (Real Farmacopea Española, 2011)**

| Término descriptivo     | Mililitros de disolvente por gramo de soluto |
|-------------------------|--|
| Muy soluble             | Inferior a 1                                 |
| Fácilmente soluble      | De 1 a 10                                    |
| Soluble                 | De 10 a 30                                   |
| Bastante soluble        | De 30 a 100                                  |
| Poco soluble            | De 100 a 1000                                |
| Muy poco soluble        | De 1000 a 10000                              |
| Prácticamente insoluble | Mayor que 10000                              |

**Tabla III.3: Nomenclatura establecida en la Real Farmacopea Española, 2011**

| Abreviatura | Término                 | Valor                          | Término inglés        |
|-------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| M           | Miscible                | En todas proporciones          | Miscible              |
| Ms          | Muy soluble             | 1 en menos de 1                | Very soluble          |
| Fs          | Fácilmente soluble      | De 1 en 1 a 1 en 10            | Freely soluble        |
| S           | Soluble                 | De 1 en 10 a 1 en 30           | Soluble               |
| Bs          | Bastante soluble        | De 1 en 30 a 1 en 100          | Sparingly soluble     |
| Ps          | Poco soluble            | De 1 en 100 a 1 en 1000        | Slightly soluble      |
| Mps         | Muy poco soluble        | De 1 en 1000 a 1 en 10000      | Very slightly soluble |
| I           | Prácticamente insoluble | 1 en más de 1000               | soluble               |
| Pas         | Parcialmente soluble    | No se disuelve en su totalidad | Practically insoluble |

En este trabajo se utiliza la unidad química, **fracción molar (X)**, para expresar la concentración de un soluto en una disolución dada (**Ec. III.2**), esta expresión formula la proporción en que se encuentran los moles de soluto con respecto a los moles totales de disolución, es decir:

$$X_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2} \quad \text{Ec. III.2}$$

En donde n corresponde al número de moles de soluto (subíndice 1), y de disolvente (subíndice 2).

## 1.2. Tipos de disoluciones

Las **disoluciones pueden ser reales o ideales**. A su vez las disoluciones reales se clasifican en regulares e irregulares.

En las **disoluciones ideales** la mezcla de los componentes se produce de forma homogénea, el soluto se mezcla en igual proporción con el disolvente, se supone que no se desprende calor en la mezcla y que las moléculas se ordenan de forma aleatoria, y donde todas las interacciones entre soluto y disolvente tienen naturaleza similar.

En las disoluciones ideales las interacciones se deben a las fuerzas de dispersión o fuerzas de London, y la solubilidad, al no producirse calor de mezcla ( $\Delta H_2^M = 0$ ), depende exclusivamente de las propiedades del soluto, es decir, la solubilidad a una temperatura

dada, dependerá del calor de fusión del sólido ( $\Delta H_2^F$ ) y de la temperatura de fusión de este ( $T_2^F$ ).

$$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H_2^F}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_2^F} \right) \quad \text{Ec. III.3}$$

$X_2^i$  es la solubilidad ideal del soluto; R, la constante de los gases 8,3143 kJ/mol y T, es la temperatura experimental (K).

**En resumen:**

$\Delta V$ - no hay cambio de volumen al formarse la disolución pues no cambia la estructura espacial.

$\Delta U$ - no cambia la energía de las interacciones al formarse.

$\Delta H$ - no hay calor de mezcla a P constante; ni absorbe ni desprende Q.

$\Delta S > 0$ - aumenta el desorden.

$\Delta G < 0$ - formación de la disolución: espontánea.

Sin embargo, la gran mayoría de sustancias de interés farmacéutico no forman disoluciones ideales, sino que en estas sustancias durante el proceso de mezcla, existe intercambio de calor y las moléculas no se mezclan de forma aleatoria, sino que tienden a establecerse formando enlaces de hidrogeno o enlaces claramente polares. En este tipo de disoluciones, la actividad termodinámica no es igual a la fracción molar, como ocurre con las disoluciones ideales (Ec. III.1), sino al producto de ésta por el coeficiente de actividad,  $\alpha_2$ .

La **solubilidad** puede expresarse como un equilibrio del soluto entre la fase sólida y la fase disuelta. El equilibrio se establece a temperatura y presión constante y la energía libre de disolución de Gibbs,  $\Delta G_2^S$ , dirige el proceso, de acuerdo con la expresión:

$$\Delta G_2^S = \Delta H_2^S - T\Delta S_2^S \quad \text{Ec. III.4}$$

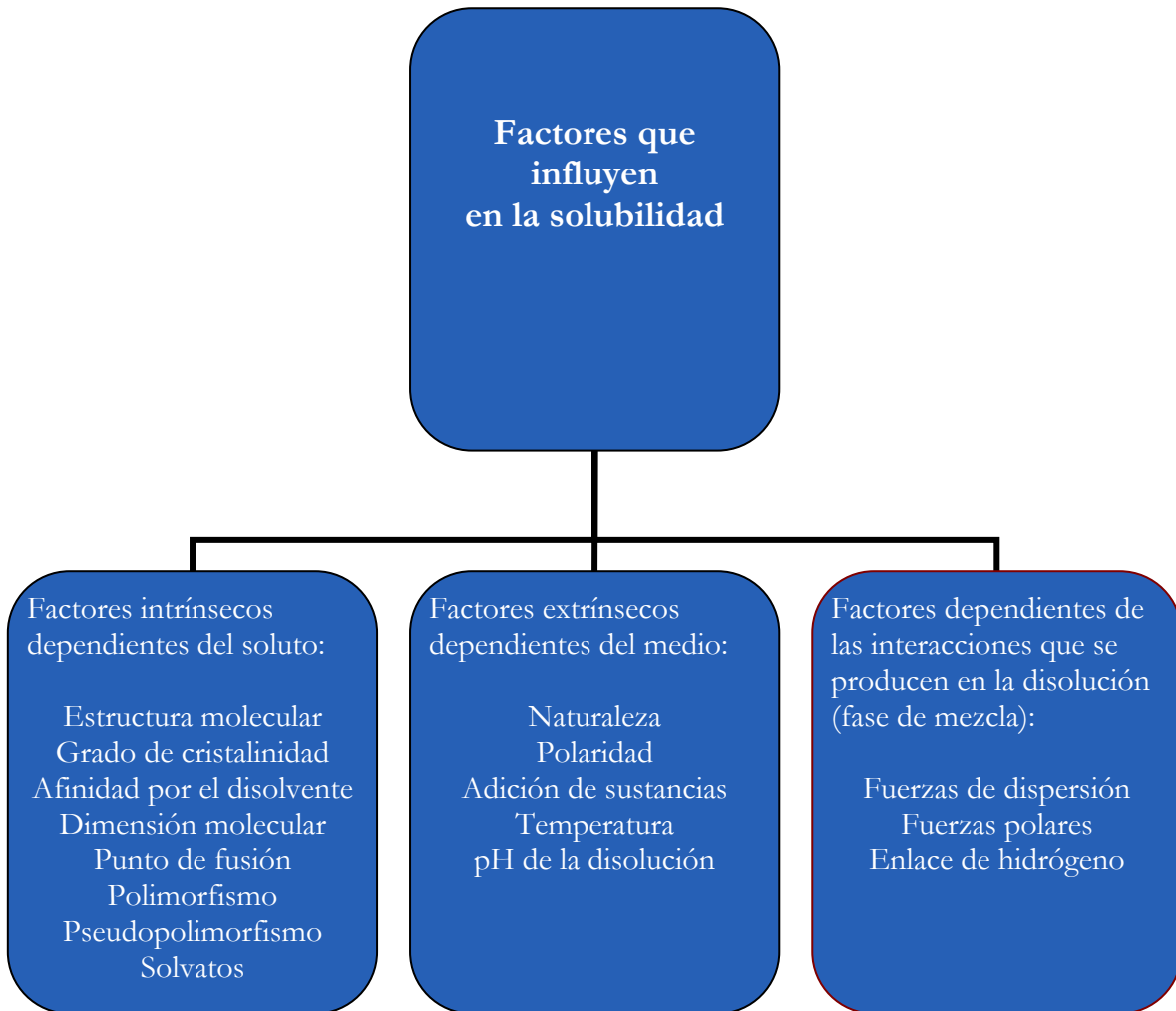
$$\Delta G_2^S = -RT \ln X_2 \alpha_2 = -RT \ln X_2 + RT \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. III.5}$$

El **coeficiente de actividad** es un parámetro que tiene en cuenta las interacciones que se producen entre los distintos componentes de una disolución. Sin embargo, no se trata de un valor tabulado, sino que su valor hay que determinarlo en función de consideraciones más complejas. De acuerdo con la naturaleza del soluto, podemos clasificar las disoluciones en disoluciones con principios activos no polares, semipolares o compuestos iónicos (Faulí, 1993).

Las **disoluciones irregulares** son las que se utilizan habitualmente en Farmacia, puesto que presentan interacciones dipolo-dipolo (Tycko et al, 2000), enlaces de hidrógeno (Gupta, 2002), complejos de transferencia de carga y/o interacciones hidrofóbicas (Southall et al, 2002).

## 2. Factores que influyen en la solubilidad

Hay distintos factores que influyen en la solubilidad de manera positiva o negativa, y se clasifican según su intervención proceda de la naturaleza del medio, de las propiedades del soluto o de las interacciones que se producen en la disolución, dicha clasificación se recoge en la **Figura III.1**.



**Figura III.2: Factores que afectan a la solubilidad**

### 2.1. Temperatura

La **temperatura y la solubilidad** tienen una relación directamente proporcional en la mayoría de los principios activos. En un proceso en el que se aumenta la temperatura, aumentará también la energía cinética entre las moléculas, lo que favorece el proceso de mezcla, y por tanto, la solubilidad. En la mayor parte de los principios activos, la solubilidad aumenta con la temperatura, se trata de un proceso endotérmico (Mota et al, 2009).

A partir de la ecuación III.3, se deduce que la solubilidad aumenta cuando la temperatura de fusión del sólido es menor, debido a que cuanto menor sea la energía contenida en los enlaces, menor temperatura habrá que aplicar, y por tanto la solubilidad será mayor. Por lo general, para que el proceso de disolución tenga lugar, en la mayoría de las sustancias

estudiadas se requiere aporte de energía, es decir, se demanda una entalpía de disolución positiva (proceso endotérmico). Aunque existen excepciones, como en el caso de la ciclosporina (Ismailos et al, 1991), donde en el proceso de disolución se desprende calor.

La relación existente entre la solubilidad y la temperatura, se representa mediante las gráficas de Van't Hoff. Las gráficas de Van't Hoff, han sido utilizadas en diferentes estudios de determinación de la solubilidad (Peña et al, 2004; 2008).

$$\ln X_2 = -\left(\frac{\Delta H_2^S}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) + cte \quad \text{Ec. III.6}$$

En la que  $\Delta H_2^S$ , es la entalpía de disolución; R, es la constante de los gases con valor 8,3143 kJ/mol y T, es la temperatura.

## 2.2. Polaridad y naturaleza del medio

Para determinar la **polaridad del medio** se puede utilizar en el campo farmacéutico la constante dieléctrica,  $\epsilon$ , (Paruta et al, 1964), el parámetro de solubilidad,  $\delta$ , (Rubino & Yalkowsky, 1987) o la tensión superficial,  $\gamma$ . Otros parámetros para determinar la polaridad del medio son el momento dipolar,  $\mu$ , o la capacidad para formar enlaces de hidrógeno o el equilibrio hidrófilo-lipófilo para medir la polaridad de los tensoactivos.

La **constante dieléctrica** ( $\epsilon$ ) mide la capacidad que tiene el disolvente de separar moléculas iones de soluto de carga opuesta. Será, por tanto más utilizado en disoluciones de carácter iónico. El agua tiene una constante dieléctrica muy alta, mantiene disociadas gran número de sustancias. En general, los disolventes polares, poseen una constante dieléctrica elevada, disuelven a los compuestos iónicos porque son capaces de vencer sus fuerzas de cohesión. Los hidrocarburos no polares, debido a su baja constante dieléctrica no pueden romper las fuerzas de atracción intermolecular de los electrolitos, y como consecuencia no se disuelven. El término requerimiento dieléctrico (RD) se definió en varios estudios (Lordi et al, 1964; Gorman y Hall, 1964) relacionando valores de constante dieléctrica con solubilidades óptimas; se usa para elegir el mejor disolvente o mezcla disolvente del principio activo. El RD, en general, es independiente del sistema disolvente empleado. Por tanto, el término RD, se puede utilizar para optimizar la elección de un disolvente, Paruta et al (1964) presentaron muchos trabajos para diferentes principios activos, como el ácido salicílico o el ácido benzoico, donde se observó que determinados valores de constante dieléctrica se correspondían con la máxima solubilidad.

En general, la solubilidad de un soluto en un disolvente será mayor cuanto más próximas se encuentren sus constantes dieléctricas. De esta forma, los solutos iónicos, que poseen altas constantes dieléctricas, se disolverán mejor en disolventes más polares. Se sigue la regla general de que *“lo semejante disuelve a lo semejante”*. Con esta idea, se recurre al uso de codisolventes para adaptar la polaridad del medio a un soluto/s determinado, y optimizar la solubilidad de éste/éstos.

El **parámetro de solubilidad** ( $\delta$ ) se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva (moléculas con una misma naturaleza):

$$\delta = -(\Sigma \Delta E / \Sigma \Delta V)^{1/2} \quad \text{Ec. III.7}$$

En la que,  $\Delta E$ , es la energía cohesiva molar y  $\Delta V$ , el volumen molar.

$\delta$  es la energía necesaria para mantener unidas las moléculas de un compuesto, se mide en unidades de presión ( $\text{MPa}^{1/2}$ ) porque está relacionado con la presión interna de los líquidos. Los valores más altos corresponden a los compuestos polares, asociados mediante enlaces de hidrógeno (agua, glicerina, propilenglicol) ya que su energía cohesiva es muy alta. La mayoría son semipolares con parámetros de solubilidad entre 18-30  $\text{MPa}^{1/2}$ . El parámetro de solubilidad se relaciona con la lipofilia de las moléculas, los valores más bajos se corresponden con compuestos lipófilos. De igual manera, proporcionan una idea cualitativa de afinidad entre soluto y disolvente, ya que dos compuestos serán más miscibles entre sí cuanto más semejantes sean sus parámetros de solubilidad.

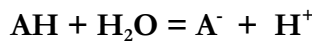
### 2.3. pH

El **pH del medio** afecta a la solubilidad de las sustancias en disolución, partiendo del hecho de que la mayoría de los principios activos son ácidos o base débiles. Esto significa que en disolución se encuentran coexistiendo en equilibrio la forma disociada y no disociada del principio activo, y el porcentaje en el que se encuentran éstos, dependerá del pH del medio.

La tendencia a la ionización que presente un soluto, se mide a través de la constante de ionización, constante de acidez del ácido,  $K_a$ , y constante de basicidad de la base,  $K_b$ , o bien en disoluciones farmacéuticas la forma de logaritmo negativo de la constante de ionización ( $pK_a$  y  $pK_b$ , respectivamente).

La complejidad estructural de los principios activos hace que puedan tener más de un grupo ionizable, cada uno con su propia constante, lo que hace que la solubilidad responda, en parte, a la naturaleza de los grupos estructurales que posee el principio activo.

La solubilidad del soluto se verá afectada por el pH, en la medida que éste condiciona el grado de ionización (o disociación) del soluto, pues las especies ionizadas son más solubles, que la parte no disociada. De esta forma, un principio activo que sea un ácido débil, a pH bajos, habrá mayor porcentaje de forma no disociada según la expresión:



$$pH = pKa + \log \frac{A^-}{AH} \quad \text{Ec. III.8}$$

Por lo tanto, a un pH bajo este principio activo será menos soluble. Sin embargo, en ocasiones, el pH requerido para una óptima solubilidad no coincide con el pH fisiológicamente aceptado, por lo que habrá que buscar otros métodos para mejorar la solubilidad. Los principios activos anfóteros, pueden actuar como ácidos y bases, dependiendo del pH del medio. Son innumerables los artículos publicados en relación al efecto del pH en la solubilidad de los principios activos (Streng y Tan, 1985; Fort y Mitra, 1990; Streng, 1999).



## 2.4. Adición de sustancias

Para mejorar la solubilidad de principios activos en agua, se utilizan diferentes métodos como la **cosolencia**, que consiste en mejorar la solubilidad de un electrolito débil o de un compuesto no polar en agua alterando la polaridad del disolvente. Para ello, se puede añadir otro disolvente miscible en agua en el que sea soluble el compuesto. Los vehículos que se usan combinados para aumentar la solubilidad de un fármaco se denominan **codisolventes** y a menudo la solubilidad de este sistema mixto es mayor de lo que se puede predecir a partir de la solubilidad del material en cada disolvente por separado.

Como se ha demostrado que la solubilidad de un fármaco dado, es máxima cuando un disolvente o sistema disolvente posee una constante dieléctrica particular, en la elección del disolvente o mezclas de disolventes quedarán descartados aquellos sistemas que aporten otras constantes dieléctricas. No obstante, en algunos casos se ha demostrado que la naturaleza química del sistema disolvente utilizado puede tener la mayor importancia.

La elección de los codisolventes adecuados es algo limitada en el campo farmacéutico como consecuencia de su posible toxicidad o capacidad irritativa, en particular si se destina al uso oral o parenteral. Lo ideal es que las mezclas adecuadas posean valores de constante dieléctrica entre 25 y 80. El sistema más utilizado que abarca este intervalo es la mezcla de agua y etanol. Otros disolventes adecuados que se pueden usar con agua son sorbitol, glicerol, propilenglicol y jarabe. En esta Memoria se utiliza la adición de codisolventes, que aumentan la hidrosolubilidad de solutos hidrofóbicos.

## 2.5. Estado sólido del soluto

### 2.5.1. *Grado de cristalinidad*

Los sólidos se pueden clasificar en **amorfos y cristalinos**. El estado en el que cristalizan los sólidos puede depender de varios factores, como el pH, la temperatura o la adición de un cosolvente. En general, cuando estas condiciones varían drásticamente los cristales tenderán a colocarse de una forma desordenada, es decir, adquieren forma amorfa, porque no dará tiempo a que las moléculas se recolocuen de una forma regular.

En ocasiones, y durante el proceso de elaboración de las formas farmacéuticas, utilizando diferentes procedimientos como la liofilización, pulverización mecánica y desecación en lecho fluido, se pueden producir recristalizaciones parciales, dando lugar a sólidos parcialmente amorfos, pues los sólidos amorfos tenderán con el tiempo a organizar sus moléculas y cambiar su estructura cristalina a una más organizada. Esta recristalización parcial, puede considerarse como una forma especial de polimorfismo, en el se producen cambios en la solubilidad y en la velocidad de disolución. La obtención de formas amorfas puede ser ventajosa para los principios activos poco solubles en agua, ya que su solubilidad y biodisponibilidad son superiores a las de las formas cristalinas. El problema práctico con las formas amorfas es su tendencia a cristalizar espontáneamente durante su almacenamiento, así como su dificultad de predecir el tiempo que requiere la formación del núcleo cristalino y su crecimiento.

En general, los sólidos amorfos presentan mayor solubilidad que los sólidos cristalinos, debido a que éstos últimos presentan mayor energía de enlace, y para romperlos hará falta emplear más energía para destruirlos en el proceso de disolución, por lo que el empleo de

las formas amorfas puede ser especialmente ventajoso en el caso de principios activos poco solubles. Egawa et al (1992) analizaron los parámetros de solubilidad de la cefalexina en diferentes grados de cristalización, observando que los parámetros de solubilidad mayores se correspondían con la forma amorfa de ésta. Mohammad et al (2011) investigaron si la miscibilidad predicha mediante los parámetros de solubilidad parciales de Hansen podrían ser usados para predecir la formación de cristales.

La aplicación de las formas amorfas de los principios activos en el campo de la terapéutica conlleva mejores ventajas, ya que estas formas suelen presentar mejor velocidad de disolución y absorción. Los problemas de estabilidad que presentan los principios activos en este estado, son los que limitan el desarrollo galénico de las formas amorfas, aunque los últimos estudios en relación al polimorfismo de fármacos (Craig et al, 1999) se dirigen hacia la mejora de la estabilidad de estas formas inestables.

### 2.5.2. Polimorfismo

Las moléculas de los sólidos pueden adoptar distinta ordenación en su estructura interna. A esta capacidad que presentan algunos principios activos, por la cuál son capaces de producir diferente ordenación espacial y empaquetamiento de sus moléculas, se la conoce como **polimorfismo**, y cada forma sólida capaz de cristalizar dentro de la red cristalina, se la conoce como **polimorfo o forma polimórfica**. Según la ordenación interna que adopten las moléculas se clasifican en:

- **Sólidos amorfos:** no presentan ningún orden en su estructura interna. Es una ordenación caótica.
- **Sólidos cristalinos:** presentan una estructura interna regular y ordenada. La disposición de los átomos, moléculas o iones se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio.

Conocer la transformación de la forma cristalina del fármaco a la amorfa es fundamental porque influye directamente en su comportamiento como el aumento de la solubilidad de dicho fármaco, para detectar estos cambios se utilizan diferentes técnicas, como el DSC, rayos X o infrarrojo con transformada de Fourier. En la **Figura III.3** se muestra la clasificación de los compuestos químicos según su estructura interna. En esta Memoria se estudiará la existencia o posible aparición de polimorfos, solvatos o hidratos de los cuatro principios activos estudiados.

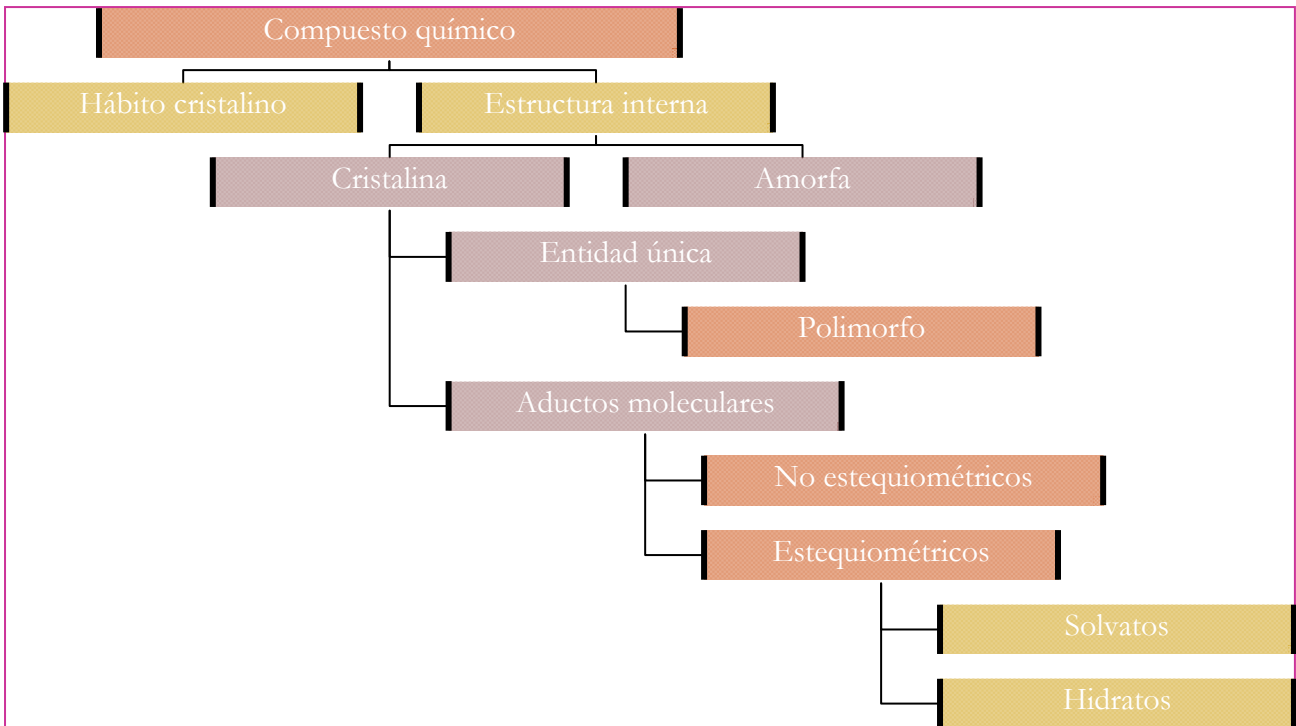


Figura III.3: Clasificación de los sólidos según su estructura cristalina

Muchos son los trabajos en los que se detecta una amorfización de un cristal, Chen et al (2004) observaron la conversión a la forma amorfa de la tolbutamida (a) cuando hacen dispersiones sólidas usando como “carrier” la HPMC (e, f):

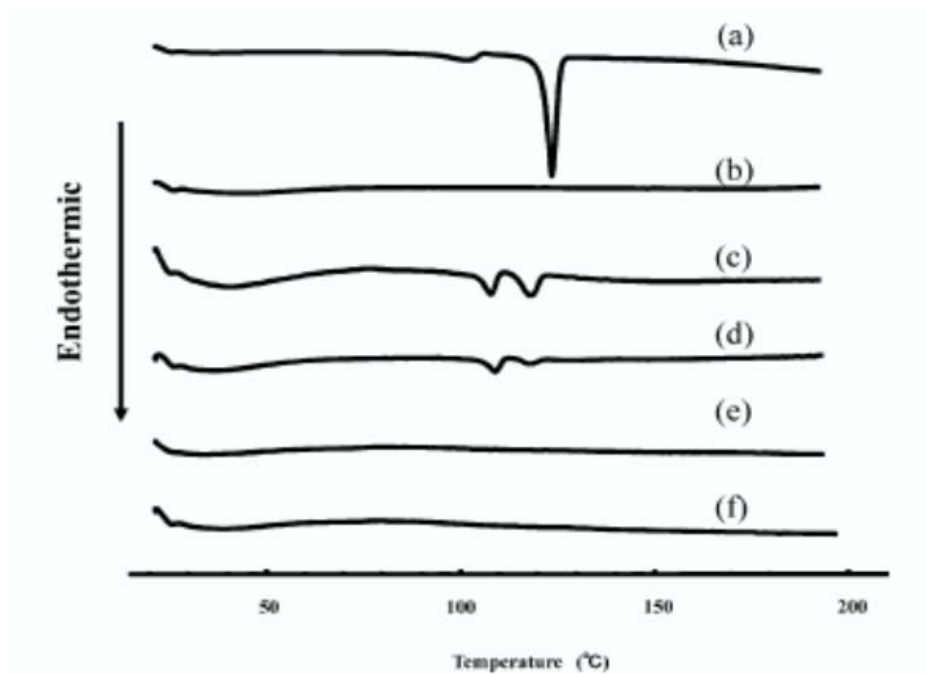


Figura III.4: (a) Fusión de tolbutamida a 123°C, (d) Termograma de HPMC, (c, d, e, f) dispersiones sólidas de tolbutamida + HPMC (Chen et al, 2004)

El-Badry et al, 2009; Muela et al, 2010; Sinha et al, 2010; El-Badry 2011; Mahapatra et al, 2011; Miura et al, 2011; Hemanth et al 2011, son ejemplos de publicaciones en las que hay operaciones farmacéuticas como la elaboración de dispersiones sólidas que conducen a una transformación de la estructura cristalina del principio activo en un amorfo cuya solubilidad es mayor, objetivo de la elaboración de dispersiones sólidas.

El **termino polimorfismo**, procede del griego poli (varios) y morfos (formas), e indica la diversidad de un fenómeno, hecho u objeto. En el mundo de la química aparece por primera vez en 1882 cuando Mitscherling, durante el estudio de arseniatos y fosfatos, observó que composiciones idénticas cristalizaban con diferentes formas (Mitscherling, 1822a-b). Ello llevó a sospechar en principio y a demostrar más tarde, que algunas especies químicas son capaces de agruparse en el espacio de forma variada, con lo que originan fases cristalinas con propiedades diversas en cada caso.

El polimorfismo tiene una gran importancia en los estudios de preformulación de medicamentos, durante el procesamiento de los mismos e incluso durante su almacenamiento, tanto desde el punto de vista biofarmacéutico como tecnológico. Por ello, juega un papel fundamental en la eficacia farmacológica del principio activo y en el proceso de producción industrial, porque cada polimorfo presenta distintas propiedades fisicoquímicas, como distinto punto de fusión y sublimación, distinta solubilidad, dureza, densidad, color, capacidad calorífica, forma del cristal, propiedades ópticas o eléctricas, presión de vapor o estabilidad (**Tabla III.4**).

**Tabla III.4: Propiedades físicas que difieren entre los diferentes polimorfos**

| Propiedades físicas            |   |
|--------------------------------|---|
| Propiedades de empaquetamiento | Volumen molar y densidad<br>Índice de refracción<br>Conductividad eléctrica y térmica<br>Higroscopicidad  |
| Propiedades termodinámicas     | Temperaturas de sublimación y de fusión<br>Energía interna<br>Capacidad calorífica<br>Entropía<br>Energía libre y potencial químico<br>Actividad termodinámica<br>Presión de vapor<br>Solubilidad |
| Propiedades electroscópicas    | Transiciones electrónicas<br>Transiciones vibracionales<br>Transiciones nucleares de spin   |
| Propiedades cinéticas          | Velocidad de disolución<br>Estabilidad  |
| Propiedades de superficie      | Tensiones interfaciales<br>Energía libre superficial<br>Hábito  |
| Propiedades mecánicas          | Dureza<br>Compactabilidad<br>Fluidez, mezclabilidad y manejabilidad   |

Tan solo de forma ocasional, diferentes polimorfos de un fármaco presentaran idénticos comportamientos cuando pasan a solución. También se da la posibilidad de que varios polimorfos coexistan como resultado del mismo proceso industrial.

El número de polimorfos en el que un compuesto es capaz de cristalizar es variable. Así, a mayor flexibilidad molecular, mayor número de posibilidades de configuración. La flexibilidad molecular, se refiere, a la capacidad molecular para adoptar distintas formas en sucesivos instantes. No hay una norma internacional para la *nomenclatura de polimorfos* de una especie química y los criterios utilizados son muy variados. Los compuestos orgánicos, incluidos por la mayoría de fármacos, se nombran mediante números arábigos (1, 2, 3...), romanos (I, II, III, IV,...), letras latinas minúsculas o mayúsculas (a, b, c,... o A, B, C,...), letras griegas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ...) o incluso por propiedades descriptivas u organolépticas (forma roja, de baja temperatura, modificación metaestable,...). Un **polimorfo** puede presentar algunas propiedades indeseables respecto a sus otras formas posibles, que pueden imposibilitar la adecuada preparación industrial de los medicamentos. Aspectos como el grado de solubilidad, fluidez, compresibilidad e higroscopicidad pueden imposibilitar operaciones tecnológicas de compresibilidad, pulverización/molienda, liofilización, secado, etc. En estos casos, es necesario elaborar formas puras en los procesos industriales, para evitar la coexistencia de polimorfos con propiedades indeseables. Un ejemplo es el caso del ritonavir, un inhibidor de la proteasa vírica, utilizado en el tratamiento contra el SIDA (Datta et Grant, 2004). La aparición de una forma polimórfica inesperada del Rinonavir durante la fase final de fabricación y posterior distribución, puso en peligro la supervivencia de los enfermos tratados con este fármaco, ya que la nueva forma no presentaba las mismas características adecuadas de disolución y biodisponibilidad. En algunos casos, un polimorfo puede transformarse en otro que sea más estable termodinámicamente en un rango de temperatura y presión específica. Esto puede ocurrir con simples cambios ambientales de presión y temperatura durante la producción, distribución o almacenaje o cambios en la polaridad del disolvente, concentración inicial o variaciones de las características del método de re-cristalización. Así, es frecuente también, la transformación de polimorfos durante tratamientos de molienda y secado. La simple existencia o ausencia de algunos excipientes, como los frecuentes microcristales de celulosa, pueden catalizar o inhibir estas transformaciones. Este sería el caso del piroxicam, donde la transformación de una forma a otra queda patente por el apreciable cambio de color blanquecino del polimorfo I, al intenso color amarillo del polimorfo II (Kozjek et al, 1982; Sheth al, 2004)

Según su estabilidad física, los polimorfos pueden ser:

- **Monotropos.** De todos los polimorfos aislados sólo uno es estable a cualquier temperatura inferior a su punto de fusión y los demás son inestables y tienden a transformarse en el estable en un período más o menos largo y en condiciones ambientales.  
⇒ Ej.: *palmitato de cloranfenicol*
- **Enantiotropos.** De los polimorfos, uno sólo es estable en un intervalo de temperatura determinado, mientras que a otra temperatura el único estable es el otro. Uno pasa a otro de forma reversible en la temperatura de transición, siempre debe ser inferior al punto de fusión.  
⇒ Ej.: *carbamacepina*

Para poder identificar polimorfos se utilizan las tres reglas siguientes:

| Nº | REGLA   | MONOTROPÍA  | ENANTIOTROPÍA   |
|----|---|---|---|
| 1  | <b>MÁXIMA ESTABILIDAD TERMODINÁMICA DE LOS POLIMORFOS</b> | A cualquier temperatura, la forma con punto de fusión más alto                              | A cualquier temperatura, la forma con punto de fusión más alto                                |
| 2  | <b>REGLA DE LOS CALORES DE TRANSICIÓN</b>                 | Las transformaciones exotérmicas implican a los polimorfos monotropos                       | Las transformaciones endotérmicas implican a los polimorfos enantiotropos                     |
| 3  | <b>REGLA DE LOS CALORES DE FUSIÓN</b>                     | El polimorfo de mayor punto de fusión y de mayor calor de fusión es el polimorfo monotropo. | El polimorfo de mayor punto de fusión y de menor calor de fusión es el polimorfo enantiotropo |

Higuchi (1963) puso de manifiesto la importante diferencia de solubilidad en los dos polimorfos de la metilprednisolona en tres disolventes de distinta naturaleza: agua, decil alcohol y dodecanol, y en función de la temperatura. Aunque en ambas formas polimórficas se observa un incremento de la solubilidad en función de la temperatura (**Figuras III.5 y III.6**), si se perciben diferencias en el comportamiento soluble: la forma II alcanza inicialmente mayores valores de solubilidad con la temperatura, pero llega a valores constantes a temperaturas más bajas.

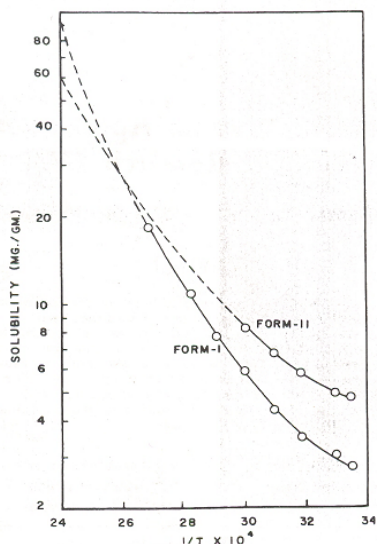


Fig.III.5: Solubilidad de las dos formas de metilprednisolona en decilalcohol en función de la temperatura

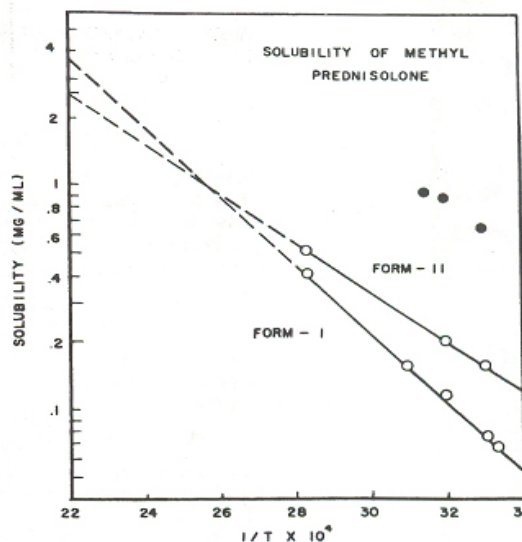


Fig.III.6: Solubilidad en agua de la metilprednisolona en función de la temperatura. ○ datos de las formas I y II. ● estudios previos de solubilidad de las formas anhidras de metilprednisolona

Estas diferencias en la solubilidad de las dos formas, podrían deberse a la diferencia en la entropía de los dos polimorfos, siendo la forma más soluble la más inestable.

Normalmente, a presión y temperatura constantes, el polimorfo más estable se corresponde al de menor solubilidad, ya que habrá que emplear más energía para destruir sus enlaces. Aunque siempre que hablamos de polimorfismo, habrá que tener en cuenta que solo una de las formas polimórficas es estable.

El resto se pueden definir como *formas metaestables*, que solo se obtienen bajo determinadas condiciones, y que con el tiempo se transformarán en forma estable. Es el caso del cloramfenicol (Aguiar et al, 1967), cuya forma metaestable, (polimorfo B) es la que presenta mejores niveles en sangre, y por tanto mejor perfil de biodisponibilidad.

A pesar de que estas formas intermedias son menos estables y sufren mayor degradación, la existencia de técnicas que aíslan o estabilizan esta forma, permite su desarrollo farmacéutico. Blagden et al (1998) mediante la adición de un aditivo que inhibe la transformación polimórfica del sulfatiazol a su polimorfo más estable, consiguieron aislar el polimorfo I, menos estable, del mismo.

Sin embargo, hay distintas técnicas que permiten prolongar la existencia de un polimorfo metaestable durante periodos relativamente largos, como modificar el tamaño del cristal.

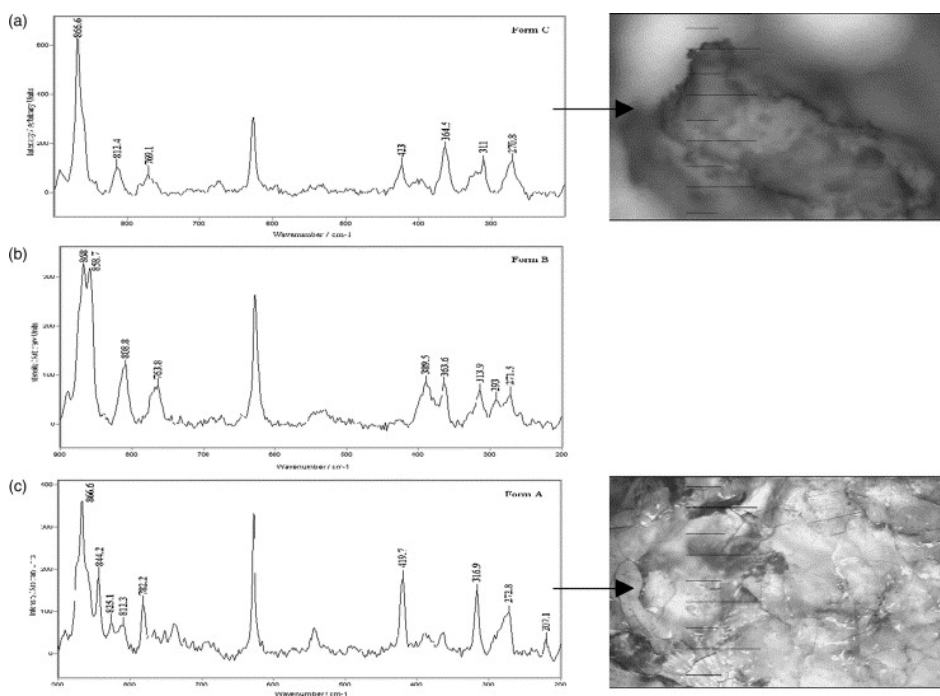
En resumen, **el polimorfo más estable es el de menor:**

- Energía libre
- Fugacidad
- Presión de vapor
- Actividad termodinámica
- Solubilidad
- Velocidad de disolución
- Velocidad de reacción (descomposición)

Su **elección viene condicionada** por la forma farmacéutica: así las formas estables se eligen en suspensiones y en cápsulas y comprimidos la inestable. Para detectar la presencia de posibles polimorfos. La Real Farmacopea Española (2011, pág. 597) describe algunas técnicas para la identificación de formas polimórficas:

- Difracción de Rayos X, de polvos y de un solo cristal
- Análisis térmico, que incluye análisis calorimétrico diferencial, termo-gravimetría y termo-microscopía.
- Microcalorimetría
- Análisis de la absorción de agua
- Microscopía óptica y electrónica
- Resonancia Magnética Nuclear del estado sólido
- Espectrometría de absorción del infrarrojo
- Espectrometría Raman
- Medida de la solubilidad y la velocidad intrínseca de disolución
- Medida de la densidad.

En la **Figura III.7** se muestra el ejemplo de la caracterización de los distintos polimorfos del cloramfenicol a través de la técnica RAMAN (Gamberini et al, 2006).



**Figura III.7: Imágenes de las formas polimórficas del palmitato de cloramfenicol: (a) Micro espectro Raman y apariencia óptica del polimorfo C a 30°C. (b) Micro espectro Raman del polimorfo B a 65°C (c) Micro espectro Raman y apariencia óptica del polimorfo A temperatura ambiente.**

**En la presente Memoria se ha estudiado la fase sólida de cada uno de los principios activos estudiados, en equilibrio con las diferentes disoluciones saturadas.**

Esto se ha llevado a cabo con diferentes técnicas experimentales, tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), estudios de infrarrojos o microscopía en placa caliente. Se ha comprobado que la evaporación con mezclas disolventes binarias constituye uno de los métodos de obtención de formas polimórficas y se han comparado los resultados con los de cada polvo original. De manera que, si con un disolvente simple no se obtienen los resultados esperados, se suelen utilizar mezclas de disolventes, seleccionadas según la solubilidad del soluto en esas mezclas. A continuación se muestran diferentes ejemplos obtenidos aplicando esta técnica:

1. Forma B del fenobarbital (Otsuka et al, 1994). Con una disolución saturada en metanol-agua a temperatura ambiente y Forma E con la misma técnica pero con una disolución saturada de dioxano.
2. Forma A de la L-histidina (Kitamura et al, 1994). Decece rápidamente cuando la fracción de volumen de etanol en agua se incrementa por encima de 0,2 y la Forma B se obtiene a cuatro fracciones de volumen de etanol. La concentración de la Forma A decrece más con la concentración de etanol que la Forma B.
3. Forma  $\vartheta$  de la indometacina (Otsuka y Kaneniwa, 1988). Por recristalización con éter a temperatura ambiente y la Forma  $\alpha$  se prepara por disolución con metanol y precipitación con agua a temperatura ambiente.
4. Forma II de midodrina HCl (Burger y Ratz, 1988). Por precipitación con una disolución de metanólico y acetato de etilo o diclorometano.

En esta Memoria, las fases sólidas estudiadas por DSC se sometieron a un tratamiento térmico mediante un ciclo estandarizado de calentamiento-enfriamiento-calentamiento, por el que también es posible identificar formas polimórficas en el equipo de DSC.



Por otro lado, las transformaciones polimórficas pueden ocurrir en función de la velocidad de calentamiento empleada. Por ejemplo, el cambio de la Forma II a la I en la fenilbutazona cuando se emplean dos velocidades diferentes (Ibrahim et al, 1977); resultados semejantes se encuentran para el butilhidroxianisol (McMahon, 2004), la metolazona (Burger, 1975) o el diclofenaco (Fini, 2010). Por esta razón, en este trabajo se han hecho los estudios en el equipo DSC a diferentes velocidades de calentamiento.

#### 2.5.3. *Hidratos y solvatos*

En la cristalización de sólidos en el que el disolvente es agua, las moléculas de dicho sólido quedan atrapadas en una red de las moléculas del agua por simple absorción, y el polimorfo que se obtiene a partir esta cristalización será un **hidrato**. Si se trata de otro disolvente distinto, hablaremos de un **solvato**. La formación de hidratos o solvatos se conoce como pseudopolimorfismo.

El **concepto de pseudopolimorfismo** da lugar a debate entre diversos autores. Se utiliza el término pseudopolimorfismo debido a que en los hidratos y solvatos las moléculas de disolvente quedan retenidas en lugares específicos de la red cristalina y algunas propiedades del hidrato o solvato formado, como la solubilidad, varían de forma similar a las de un sólido polimórfico propiamente dicho. Otros autores, consideran desechar el término de pseudopolimorfismo para referirse simplemente a estas formas como hidratos o solvatos, ya que serán moléculas con sus propias características (Bernstein, 2005), pero más relacionadas con la sustancia original que los polimorfos propiamente dichos. Las moléculas de disolvente que quedan ligadas fuertemente a las del sólido en proporciones estequiométricas pueden eliminarse por calentamiento y, la totalidad de las moléculas del cristal se separan entre sí para reorganizarse posteriormente con una nueva estructura cristalina o de polimorfo.

La formación de **hidratos** son una forma común en los principios activos, ya que constituyen las formas más fisiológicas en comparación con los **solvatos**, y dan lugar a la formación de enlaces de hidrógeno y otras interacciones polares (Khankari y Grant, 1995), que, al igual que en el polimorfismo, producen diversos cambios en sus características fisicoquímicas, tales como la solubilidad, la velocidad de disolución, biodisponibilidad o estabilidad.

Los solvatos suelen ser bastante más solubles en agua que las formas no solvatadas, pero son menos solubles en el disolvente en el que forman el solvato. Por otro lado, los hidratos son menos solubles en agua y su forma sólida más estable que las formas no anhidras. Esto es debido a que la energía interna contenida en la estructura del cristal es menor para las formas anhidras, ya que su red cristalina es más caótica, y por tanto más fácil de deshacer. Bogardus (1983) contrastó este hecho con el caso de la cafeína, en la que sus formas hidratadas presentaban menor solubilidad que las anhidras. De la misma forma, el estudio de la solubilidad de la carbamazepina (Qu et al, 2006) en un rango de mezclas solventes etanol-agua a distintas temperaturas, muestra diferencias en la solubilidad entre las formas anhidra e hidratada de la carbamazepina, según la contribución de la fase acuosa, siendo en esta fase donde la solubilidad es mayor, en particular para la forma anhidra.

En resumen, las propiedades que más afectan a la solubilidad de solvatos sólidos son el polimorfismo, el grado de cristalinidad y la formación de hidratos o solvatos. Los solutos sólidos deben vencer previamente la energía de cohesión de la red cristalina, pasando al estado líquido antes de que se realice el proceso de mezcla. Los sólidos cristalinos, son en

general menos solubles que los amorfos, debido a que hay que aportar más energía para fundir el cristal, así a mayor calor de fusión y temperatura de fusión menor solubilidad tendrá.

Tal y como se ha dicho, la **biodisponibilidad** puede verse afectada en caso de que un principio activo forme **pseudopolimorfos**. La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que pasa inalterada a circulación sistémica, y la velocidad a la que esta tiene lugar, y que se hace por tanto, disponible para ejercer su acción. La mayor o menor biodisponibilidad se relaciona con el polimorfismo, considerando que la biodisponibilidad es una propiedad intrínseca de principio activo, y cada polimorfo presenta unas características fisicoquímicas distintas que afectan de diferente forma a la solubilidad y por ende, a la liberación del fármaco al torrente sanguíneo, siendo la velocidad de disolución un factor limitante para la absorción, y los posteriores procesos ADME. (Absorción, distribución, metabolismo y eliminación). Como se ha comentado anteriormente, estas diferencias producen alteraciones importantes en la eficacia del tratamiento, como sucede con el ritonavir (Datta et Grant, 2004).

Igual que para cualquier principio activo, entre los factores que condicionan la solubilidad del polimorfo se encuentran las energías contenidas en la estructura cristalina del compuesto: las entalpías de enlace definidas por el punto de fusión. Un principio activo que posea varios polimorfos, dependiendo de las características de estos, la forma que posea la adecuada solubilidad presentará la acción terapéutica deseada, mientras que un polimorfo de menor solubilidad, al disolverse más lentamente y en menor proporción, alcanza biodisponibilidad insuficiente para ejercer su efecto. (Martín y Molina, 2006) Y sin embargo, el hecho de que la forma menos estable sea la más soluble, requiere mejoras en la tecnología farmacéutica y de formulación.

La elección de una forma cristalina que se disuelva con una alta velocidad alcanzara una concentración plasmática elevada en un intervalo de tiempo pequeño, y tendrá una concentración mayor a la terapéutica (sobre dosificación) y, consecuentemente, provocará toxicidad en el paciente.

### 2.6. Interacciones intermoleculares

Durante la fase de mezcla del soluto con el disolvente se producen diferentes interacciones, que condicionan las variaciones de entropía y entalpía, y por tanto, determinan las variaciones de solubilidad. La solubilidad también se verá condicionada por la naturaleza de las interacciones preexistentes entre soluto y disolvente, y su contribución a ésta puede ser determinante. Debido a que estos enlaces previos han de romperse para que se produzca la disolución, es lógico pensar que cuanto más fuerte sean estas uniones, menos soluble será el soluto.

En general, las interacciones estables soluto-soluto y disolvente-disolvente, tienden a disminuir la solubilidad, ya que estas interacciones compiten con la formación de los nuevos enlaces soluto-disolvente.

Las moléculas de disolvente, como por ejemplo los alcoholes, que tienden a formar enlaces de hidrógeno entre sí, presentarán mayor dificultad para disolver estos enlaces y formar nuevos enlaces soluto-disolvente. Por el contrario, la interacción soluto-disolvente, en las que el soluto se rodea de moléculas de disolvente, se denomina solvatación, tiende a

aumentar la solubilidad. Si hay un gran número de enlaces de hidrógeno formados, aumentará el valor de la energía libre ( $\Delta G$ ), y el sistema es más estable.

Las fuerzas de Van de Waals, entre las que situamos las fuerzas dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido y fuerzas de dispersión de London, que se producen entre las moléculas de soluto y las de disolvente, ayudan a mejorar la solubilidad, pues las Fuerzas de Van der Waals pueden establecerse en cualquier dirección y para su anulación solo se requiere un pequeño aporte de energía.

La asociación alcohol-agua es positiva para aumentar la solubilidad, ya que ambos disolventes rompen sus enlaces alcohol-alcohol y agua-agua, para formar nuevos enlaces alcohol-agua que forman una estructura más abierta, que facilita la entrada del soluto.

Una técnica para aumentar la solubilidad es la formación de micelas. Con una estructura en la que los grupos polares hacia fuera, y otra parte lipofílica interna, estas estructuras son capaces de solubilizar compuestos insolubles en disoluciones acuosas.

### 2.6.1. Fuerzas de Van der Waals

Podemos encontrar distintos tipos de fuerzas intermoleculares, que varían en función de la naturaleza y la estructura de los átomos que componen la molécula. Este equilibrio de fuerzas atractivas y repulsivas, no afectan solo a la propia molécula, sino que podemos encontrar fuerzas intermoleculares entre moléculas situadas próximas.

La contribución a la solubilidad de cada tipo de fuerza, puede ser determinada matemáticamente a partir de los parámetros de solubilidad parciales, y tomada en cuenta a la hora de realizar el cálculo de la solubilidad. Algunas de las contribuciones que han de tenerse en cuenta a la hora de determinar la solubilidad, son:

#### 2.6.1.1. Orientación, o polarización o Fuerzas de Keeson (dipolo permanente-dipolo permanente)

Este tipo de interacción se produce entre moléculas en las que existe un momento dipolar ( $\mu$ ) permanente, es decir entre moléculas cuyos átomos enlazados poseen distinta electronegatividad. Se produce entonces un posicionamiento de las moléculas de tal forma, que se colocan los átomos formando una molécula polarizada, en la que sus cargas positivas y negativas se sitúan en posiciones opuestas. Esta asociación ocurre cuando dos moléculas con un momento dipolar similar se orientan entre sus dipolos positivo y negativo, y se produce un intercambio de fuerzas entre ellas.

La temperatura afecta a este tipo de asociación de forma que al aumentar la temperatura, tiende a producir un cambio de posición y orientación de las moléculas, con lo que se favorece la destrucción de este tipo de asociación.

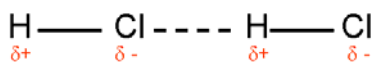


Figura III.7: Esquema molecular de las Fuerzas de Keeson

#### 2.6.1.2. Dispersión o Fuerzas de London (dipolo inducido instantáneo-dipolo inducido)

Se producen entre moléculas que no poseen momento dipolar permanente. Es decir, los dipolos que se forman debido a las fluctuaciones de carga positiva y negativa de las moléculas, quedan compensados con los de otras moléculas, y el momento dipolar sería igual a cero. Sin embargo esta situación es solo virtual, ya que los movimientos vibratorios de la propia molécula hacen que en realidad se presenten dipolos no permanentes, que pueden tener cierta participación en la formación de los enlaces. Este tipo de fuerzas intermoleculares se pueden producir entre moléculas de cualquier naturaleza, polares o no.

#### 2.6.1.3. Inducción o Fuerzas de Debye (dipolo permanente-dipolo inducido)

Se denominan también interacciones dipolo-dipolo inducido, y se producen entre moléculas con momento dipolar permanente, y otra molécula cualquiera, polar o no, sin ningún tipo momento dipolar, pero que son susceptibles de sufrir polarizaciones e inducir a la formación de un dipolo. La acción de la temperatura no verá afectada la formación de esta asociación, ya que el dipolo inducido puede variar su posición en función de la naturaleza del dipolo que lo induce, que es más estable.

Estos tipos de fuerzas intermoleculares vistos anteriormente, en los que se producen intercambio de fuerzas atractivas y repulsivas, se pueden referir como Fuerzas de Van der Waals, y el cálculo de la suma de la energía de las tres contribuciones al enlace, constituye la energía total de atracción debida a la Fuerza de Van der Waals:

$$\mathcal{E}_{\text{vdw}} = \mathcal{E}_{\text{or}} + \mathcal{E}_{\text{dis}} + \mathcal{E}_{\text{ind}}$$

En la que  $\mathcal{E}_{\text{vdw}}$  corresponde la energía total de Van der Waals,  $\mathcal{E}_{\text{or}}$  sería la energía de orientación de las moléculas,  $\mathcal{E}_{\text{dis}}$  correspondería a la energía de dispersión y  $\mathcal{E}_{\text{ind}}$  sería la energía de inducción.

Por general, las Fuerzas de Van der Waals, tienen un importante papel a la hora de mantener la estructura tridimensional de la molécula.

#### 2.6.1.4. Repulsión

Además de todas estas fuerzas de asociación, existen unas fuerzas repulsivas debidas a la repulsión electrostática entre cargas del mismo signo, y al cambio conformacional que sufren las moléculas cuando se produce un acercamiento entre ellas, con respecto a su geometría, simetría, distancias y ángulos de enlaces.

### 2.6.2. Enlaces de hidrógeno

Los enlaces de hidrógeno constituyen uno de los factores intermoleculares que más afectan al cálculo de la solubilidad.

Como se vio en el apartado III.2.5, la formación de enlaces de Hidrogeno puede afectar a la solubilidad. Este tipo de uniones se forma en moléculas que contienen enlaces O-H y/o N-H o F/H unidos covalentemente. Estos enlaces, se encuentran muy polarizados debido a la diferencia de su carga electrostática, y pueden fácilmente formar uniones con un átomo de

una molécula distinta, al realizar la carga positiva del protón una fuerte atracción sobre este átomo, que deberá tener irremediablemente carga negativa.

Los enlaces de hidrógeno suelen ser bastante más estables que las Fuerzas de Van der Waals, por lo que su contribución a la solubilidad será más negativa.

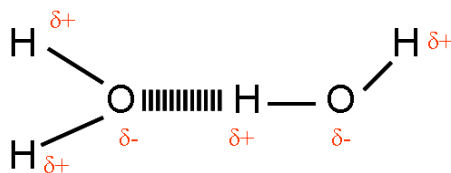
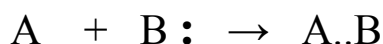


Figura III.8: Esquema molecular del enlace de Hidrógeno

### 2.6.3. *Ácido-base de Lewis*

La teoría de Lewis dice que una base es aquella sustancia que posee un par de electrones y es capaz de donarlos, y un ácido es toda sustancia que posee un orbital vacío y puede aceptar un par de electrones.



El propio enlace de hidrógeno, visto desde un punto de vista donde la molécula con átomos de hidrógeno cede protones, es decir, son átomos que aportan un orbital vacío, podría tratarse como una especie donde se producen interacciones ácido-base de Lewis.

### 2.6.4. *Efecto hidrofóbico*

Cuando una molécula de naturaleza apolar se rodea de moléculas de agua (solvatación hidrofóbica), tienden a producirse complejos cambios en la red estructural, como la ruptura de los enlaces de hidrogeno, o bien en la orientación de las moléculas de agua. Estos cambios se traducen en una pérdida de energía libre, ya sea por la disminución de la entalpía al romper los enlaces de hidrógeno y formar nuevas cavidades, bien por un cambio de entropía por el cambio de orientación (Ruelle, 1998a,b). A este efecto se le conoce como efecto hidrofóbico.

Dado que la solubilidad se ve afectada por cambios en la entalpía y entropía del sistema, es lógico pensar que el efecto hidrofóbico afectará a la solubilidad. Incluir este efecto como factor que afecta a la solubilidad ha dado buenos resultados en nuevos métodos para predecir la solubilidad en mezclas de agua y etanol (Ruelle, 1998a,b).

Algunas sustancias han demostrado que en presencia de disolventes polares como el agua, pueden inducir a una solvatación hidrofóbica del solvente, con una pérdida de la estructura de éste, con lo que el proceso de disolución estará dirigido por la variación de la entropía del sistema (Bustamante et al, 1996; 1998; 2002).

## 2.7. Efecto salino

La presencia de aditivos en la disolución, como azúcares o sales, puede modificar la solubilidad debido al **efecto salino**. Un efecto salino positivo se produce cuando el

momento dipolar del fármaco es mayor que el del disolvente o cuando las fuerzas de atracción ión-soluto superan las de ión-disolvente, y se produce un aumento de la solubilidad.

### **3. Referencias bibliográficas**

Aguiar JA, Krc J jr, Kinkel AW, Samyn JC. Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate. *J Pharm Sci.* 1967. 56(7): 847-853.

Bernstein J....And Another Comment on Pseudopolymorphism. *Cryst Growth Des.* 2005. 5(5):1661-1662.

Blagden N, Davey RJ, Rowe R, Roberts R. Disappearing polymorphism and the role of reaction by-products: the case of sulphathiazole. *Int J Pharm.* 1998. 172:169-177.

Bogardus JB. Crystalline anhydrous-hydrate phase changes of caffeine and theophylline in solvent-water mixtures. *J Pharm Sci.* 1983. 72 (7):837-838.

Burger A. Dissolution and polymorphism of metolazone. *Arzneim.-Forsch.* 1975. 25:24-27.

Burger A, Ratz A. Polymorphie und Auflösungsverhalten von Midodrinhydrochlorid. *Pharm. Ind.* 1988. 50(10):1186-1189.

Bustamante C, Bustamante P. Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water solvent mixtures. *J Pharm Sci.* 1996. 85(10):1109-1111.

Bustamante P, Romero S, Peña A, Escalera B, Reillo A. Enthalpy-Entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane-water. *J Pharm Sci.* 1998. 87(12):1590-1596.

Bustamante P, Navarro J, Romero S, Escalera B. Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: niflumic acid and caffeine. *J Pharm Sci.* 2002. 91(3): 874-883.

Chen R, Tagawa M, Hoshi N, Ogura T, Okamoto H, Danjo K. Improved dissolution of an insoluble drug using a 4-fluid nozzle spray-drying technique. *Chem Pharm Bull.* 2004. 52(9):1066-70.

Craig DQM, Royall PG, Kett VL, Hopton ML. The relevance of amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *Int J pharm.* 1999. 179: 179-207.

Datta S, Grant DJW. Crystal structure of drugs: advances in determination, predictions and engineering. *Drug Discov.* 2004. 3:42-57.

Egawa H, Maeda S, Yonemochi E, Oguchi T, Yamamoto K, Nakai Y. Solubility parameter and dissolution behaviour of cefalexin powders with different crystallinity. *Chem Pharm Bull.* 1992. 40(3):819-820.

- El-Badry M, Feith G, Fathy M. Improvement of solubility and dissolution rate of Indomethacin by solid dispersions in Gelucire 50/13 and PEG 4000. *Saudi Pharm J*. 2009. 17:217-225.
- El-Badry M. Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam-Gelucire 50/13 binary systems. *Scienta Pharm*. 2011. 79:375-386.
- Faulí I Trillo. Tratado de Farmacia Galénica. 1993. Editorial Luzán. Pg. 359-361.
- Fini A, Cavallari A, Ospitali F. Diclofenac Salts V. Examples of polymorphism among diclofenac salts with alkyl-hydroxy amines studied by DSC and HSM. *Pharmaceutics*. 2010. 2(2):136-158.
- Fort JJ, Mitra AK. Solubility and stability characteristics of a series of methotrexate dialkyl esters. *Int. J. Pharm*, 1990. 59:271-279.
- Gamberini MC, Baraldi C, Tinti A, Rustichelli C, Ferioli, Gamberini G. Solid state characterization of chloramphenicol palmitate. Raman spectroscopy applied to pharmaceutical polymorphs. *J Mol Struct*. 2006.785 (1-3):216-224.
- Gorman WG, Hall GD. Dielectric constant correlations with solubility and solubility parameters. *J Pharm Sci*. 1964. 53(9):1017-1020.
- Gupta MK, Tseng YC, Goldman D, Bogner RH. Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. *Pharm Res*. 2002. 19(11):1663-1672.
- Hemanth R, Potluri K, Bandari S, Jukanti R, Veerareddy PR. Solubility enhancement and physicochemical characterization of carvedilol solid dispersion with Gelucire 50/13. *Arch Pharmacol Research*. 2011. 34 (1):51-57.
- Higuchi WI, Lau PK, Higuchi T, Shell W. Polymorphism and drug availability. Solubility relationships in the methylprednisolone systems. *J Pharm Sci*. 1963. 52(2):150-153.
- Ibrahim HG, Pisano F, Bruno A. Polymorphism of phenylbutazone: Properties and complexional behavior of crystals. *J Pharm Sci*. 1977. 66(5):669-673.
- Ismailos G, Reppas C, Dressman JB, Mcheras P. Unusual solubility behaviour of cyclosporin A in aqueous media. *J Pharm Pharmacol*. 1991. 43(4):287-289.
- Khankari RK, Grant DJW. Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta*. 1995. 248:61-79.
- Kitamura M, Furukawa H, Asaeda M. Solvent effect of ethanol on crystallization and growth process of L-histidine polymorphs. *J Cryst Growth*. 1994. 141 (1-2):193-199.
- Kozjet F, Golic L, Zupet P, Palka E, Vodopivec P, Japelj M. Physico-chemical properties and bioavailability of two crystal forms of piroxicam. *Acta Pharm Jugosj*. 1985. 32:13-20.
- Lipinski CA. Poor Aqueous Solubility-an industry wide problem in ADME screening. *Amer Pharm Review*. *Spotfire*, 2002.

Lordi NG, Sciarrone BJ, Ambrosio TJ, Paruta AN. Dielectric constants and solubility. *J Pharm Sci.* 1964.53(4):463-464.

Mahapatra AK, Murthy PN, Biswal S, Mahapatra APK, Pradhan SP. Dissolution enhancement and physicochemical characterization of valsartan in solid dispersions with  $\beta$ -CD, HP  $\beta$ -CD, and PVP K-30. *Dissolution Technologies.* 2011.18(1):39

Martin A. Physical Pharmacy. 4<sup>th</sup> Edition.1993. Lea and Febirger, Philadelphia.

Miura H, Kanebako M, Shirai H, Nakao H, Inagi T, Terada K. Influence of particle design on oral absorption of poorly water-soluble drug in a silica particle supercritical fluid system. *Chem Pharm Bull.* 2011. 59(6):686-91.

Mistcherling E. Sur la relation qui existe entre la forma cristallina et les proportions chimiques. Mémoire sur les arsénates et les phosphates. *Ann Chim Phys.* 1822. 19:350-419.

Mistcherling E. Considering the materials which can crystallise in two different crystal forms. *Abhl Akad.* 1822. Berlin. 43-48.

Mohammad MA, Alhalaweh A, Velaga SP. Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation. *Int J pharm.* 2011.407:63-71.

McMahon JA, Zaworotko MJ, Remenar JF. Polymorphism in butylated hydroxy anisole (BHA). *Chem Commun.* 2004. 278-279.

The Merck Index.14th Edition. 2006.

Martin F, Molina E. Polimorfismo farmacéutico. Repercusiones industriales y farmacocinéticas. *Ámbito farmacéutico.* Vol 25. 2006.

Mota FL, Carneiro AP, Queimada AJ, Pinho SP, Macedo EA. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceuticalal compounds: Measurements and modelling. *Eur J Pharm Sci.* 2009. 37:499 -507.

Muela S, Escalera B, Peña MA, Bustamante P. Influence of temperature on the solubilization of thiabendazole by combined action of solid dispersion and co-solvents. *Int J Pharm.* 2010. 384:93-99.

Otsuka M, Onoe M, Matsuda, Y. Physicochemical characterization of phenobarbital polymorphs and their pharmaceutical properties. *Drug Dev. Pharm.* 1994. 20(8):1453-1470.

Otsuka M, Kaneniwa N. A kinetic study of the crystallization process of noncrystalline indomethacin under isothermal conditions. *Chem. Pharm. Bull.* 1988. 36(10): 4026-4032.

Paruta AN, Sciarrone BJ, Lordi NG. Solubility of salicylic acid as a function of dielectric constant. *J Pharm Sci.* 1964. 53 (11):1349-1353.

Peña, MA, Bustamante P, Escalera B, Reillo A, Bosque-Sendra,, JM. Solubility and phase separation of benzocaine and salicylic acid in 1-4 dioxane water mixtures at several temperatures *Pharm Biomed Anal.* 2004. 36 (3):571-578.



- Peña MA, Bustamante P, Sánchez AB, Escalera B. Predicción del perfil de solubilidad del probenecid en mezclas disolventes. *Industria Farmacéutica*. 2008. 142: 87-91.
- Qu H, Louhi-Kultanen M, Kallas J. Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures. *Int J pharm*. 2006. 321:101-107.
- Real Farmacopea Española. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cuarta Edición 2011.
- Rubino JT, Yalkowsky SH. Cosolvency and cosolvent polarity. *Pharm Res*. 1987. 4(3):220-230.
- Ruelle P, Kesselring UW. The hydrophobic effect 1: a consequence of the mobiler order in H-Bonded liquids. *J Pharm Sci*. 1998a. 87(8):987-998.
- Ruelle P, Kesselring UW. The hydrophobic effect 2: relative importance of the hydrophobic effect on the solubility of hydrophobes and pharmaceuticals in h-bonded solvents. *J Pharm Sci*. 1998b. 87(8):998-1014.
- Streng WH, Tan H. General treatment of pH solubility profiles of weak acids and bases. II. Evaluation of thermodynamic parameters from the temperature dependence of solubility profiles applied to a zwitterionic compound. *Int. J. Pharm*. 1985. 25(2):135-145.
- Streng WH. The Gibbs constant and pH solubility profiles. *Int. J. Pharm*, 1999. 186(20): 137-140.
- Sinha S, Ali M, Baboota S, Ahuja A, Kumar A, Ali J. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water soluble drug Ritonavir. *APS Pharm Sci Tech*. 2010. 11(2):518-27.
- Southall NT, Dill KA, Haymet ADJ. A View of the Hydrophobic Effect. *J. Phys. Chem. B* 2002. 106: 521-533.
- Sheth AR, Bates S, Muller FX, Grant DJW. Polymorphism in piroxicam. *Cryst Growth Des*. 2004, 4(6): 1091-1098.
- Tycko R, Blanco FJ, Ishii Y. Alignment of Biopolymers in Strained Gels: A new way to create detectable dipole-dipole couplings in high-resolution biomolecular NMR. *J Am Chem Soc*. 2000. 122:9340-9341.
- Vila Jato. *Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacêuticos y operaciones básicas*. Editorial Síntesis. 1999.Volumen I.



2013

# CONSIDERACIONES TERMODINÁMICAS

## Capítulo IV

Las contribuciones de las fuerzas intermoleculares al proceso de disolución, pueden expresarse mediante aportaciones entálpicas y entrópicas.

En este capítulo se desglosarán, analizarán y compararán las intervenciones de cada una de estas magnitudes termodinámicas al proceso de solubilidad para los cuatro principios activos experimentados.



entropía



## 1. Termodinámica de las disoluciones

Para poder entender cómo se produce el proceso de disolución, se requiere conocer los factores que le afectan, y por tanto, los factores que influyen en la energía libre de una disolución ( $\Delta G_2^S$ ). El valor de esta magnitud, indicará si el proceso es espontáneo o no.

En el proceso de disolución de un fármaco sólido (Figura IV.1) se pueden distinguir dos pasos bien diferenciados (James, 1986):

- En primer lugar se destruye la red cristalina del sólido que pasa al estado líquido a este proceso lo denominamos **fusión**.
- En segundo lugar el soluto sólido fundido se **mezcla** con el/ los disolvente/ s.

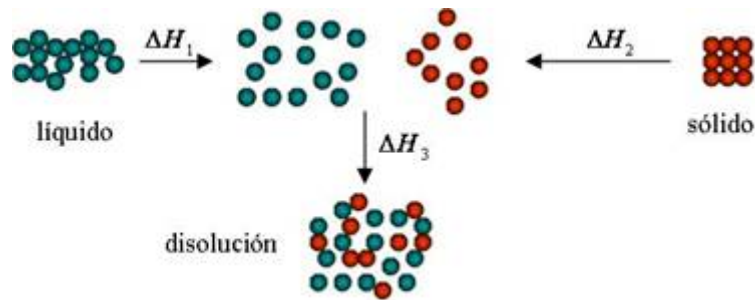


Figura IV.1: Esquema de las etapas de la disolución

Cada etapa (fusión y mezcla) viene definida por sus correspondientes entalpías y entropías, que determinan el signo y magnitud de la energía libre de disolución  $\Delta G_2^S$ , directamente relacionada con la solubilidad ( $X_2$ ).

$$\Delta G_2^S = \Delta H_2^S - T\Delta S_2^S = -RT \ln X_2 \quad \text{Ec. III.4}$$

en la que  $X_2$ , es la solubilidad expresada en fracción molar del soluto y  $\Delta G_2^S$ , se calcula a temperatura y presión constantes.

### **Etapa de fusión**

Es lógico que la solubilidad de un sólido dependa de las **fuerzas cohesivas de la red cristalina**, que se relacionan con su entalpía de fusión y punto de fusión ( $\Delta H_2^F$ ,  $T^F$ ), siendo la solubilidad tanto mayor cuanto menores sean estas fuerzas. El **calor de fusión** son siempre de signo positivo, y el aumento de entropía durante la fusión es el factor que favorece el primer paso, de sólido a líquido, en la disolución. Esta etapa no tiene lugar si el soluto es un líquido (James, 1986). La **entalpía de fusión** se obtiene experimentalmente mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). La **entropía de fusión** ( $\Delta S_2^F$ ) se calcula a partir de la ecuación:

$$\Delta S_2^F = \Delta H_2^F / T^F \quad \text{Ec.IV.1}$$

en la que,  $\Delta S_2^F$  es la entropía de fusión;  $\Delta H_2^F$ , la entalpía de fusión y  $T^F$ , la temperatura de fusión.

La entalpía de fusión del soluto es constante e independiente del disolvente. Su signo es siempre positivo, ya que la fusión requiere aporte de calor. Sin embargo, la fusión se hace posible porque produce un aumento de entropía (mayor desorden).

**Etapa de mezcla**

El proceso de mezcla del soluto líquido con el disolvente es más complicado, y se puede dividir a su vez en dos sub-etapas hipotéticas (Vila Jato, 1997):

1) Las moléculas del soluto deben separarse superando sus fuerzas cohesivas (atractivas). Por otra parte, en el disolvente se crean cavidades para acomodar al soluto. En esta etapa se absorbe calor, por lo que la entalpía es endotérmica y su contribución a la solubilidad es desfavorable.

2) Las moléculas de soluto se introducen en las cavidades creadas en el disolvente. Se produce la solvatación, es decir, la interacción entre el soluto y el disolvente mediante fuerzas de van der Waals y/o enlaces de hidrógeno. Esta segunda etapa contribuye favorablemente a la solubilidad porque el proceso es exotérmico, con liberación de calor.

Las etapas 1) y 2) determinan la magnitud y el signo de la entalpía  $\Delta H_2^M$ , entropía  $\Delta S_2^M$ , y energía libre  $\Delta G_2^M$  de mezcla. Este proceso será favorable si la energía libre procedente de la interacción soluto-disolvente supera la de formación de cavidad.

**Proceso de disolución**

El proceso de disolución está tanto más fácil cuanto mayor sea:

1. El desprendimiento de calor (proceso exotérmico).
2. El aumento en el desorden.

El siguiente esquema, aplicable a fármacos sólidos y líquidos resume los procesos descritos:

**FUSIÓN**

Soluto sólido + disolvente → fusión del sólido

$$\Delta H_2^F, \Delta S_2^F \qquad \Delta G_2^F = \Delta H_2^F - T\Delta S_2^F \qquad \text{Ec. IV.2}$$

**MEZCLA**

(a) Formación de cavidad

$$\Delta H_2^{cav}, \Delta S_2^{cav} \qquad \Delta G_2^{cav} = \Delta H_2^{cav} - T\Delta S_2^{cav} \qquad \text{Ec. IV.3}$$

(b) Interacción soluto-disolvente

$$\Delta H_2^{S-D}, \Delta S_2^{S-D} \qquad \Delta G_2^{S-D} = \Delta H_2^{S-D} - T\Delta S_2^{S-D} \qquad \text{Ec. IV.4}$$

**DISOLUCION**

$$\text{Fusión + Mezcla} \qquad \Delta G_2^S = \Delta G_2^F + \Delta G_2^M \qquad \text{Ec. IV.5}$$

Como se aprecia en el esquema, la disolución es la suma de los procesos de fusión y mezcla. Si el soluto es líquido, sólo se considera la segunda etapa de manera que, el calor de disolución es

igual al de mezcla,  $\Delta H_2^S = \Delta H_2^M$ . Lo mismo se aplica a las entropías y energías libres de disolución y mezcla,  $\Delta S_2^S = \Delta S_2^M$ , y  $G_2^D = G_2^M$ . Por lo tanto, los términos disolución y mezcla se emplean indistintamente para líquidos, pero no son equivalentes para los sólidos.

El calor de mezcla  $\Delta H_2^M$  se puede expresar como la suma algebraica de las entalpías que corresponden a las diferentes clases de posibles interacciones en disolución:

$$\Delta H_2^M = \Delta H_2^{\text{cav}} + \Delta H_2^{\text{S-D}} + \Delta H_2^{\text{H}} \quad \text{Ec. IV.6}$$

Esta relación permite una interpretación a nivel molecular del proceso de disolución. La entalpía de formación de la cavidad  $\Delta H_2^{\text{cav}}$  es endotérmica, ya que se realiza un trabajo contra las fuerzas cohesivas del soluto. La entalpía de interacción soluto-disolvente,  $\Delta H_2^{\text{S-D}}$ , es exotérmica y resulta, principalmente, de las interacciones de van der Waals y ácido-base de Lewis. Hollenbeck (1980) precisa que el cálculo de la entalpía de solución ( $\Delta H_2^S$ ) en este proceso, corresponde a la suma de la entalpía de la mezcla soluto-solvente ( $\Delta H_2^M$ ) y de la entalpía de fusión del soluto ( $\Delta H_2^F$ ).

$$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M \quad \text{Ec. IV.7}$$

$\Delta H_2^F$  se calcula a través de calorimetría diferencial de barrido y  $\Delta H_2^M$  mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta H_2^M = RT \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. IV.8}$$

en la que  $R$  es la constante de los gases,  $T$  la temperatura y  $\alpha_2$  es el coeficiente de actividad del soluto, que determina en cierta manera, la entropía de éste.

El signo de la entalpía de mezcla es difícil de predecir debido a la contribución de magnitudes de signo opuesto. Puede ser exotérmica (negativo) si la contribución de las interacciones soluto-disolvente (puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals) supera a la entalpía positiva que corresponde a la formación de la cavidad (interacciones iónicas e hidrofóbicas).

En el caso de la hidratación hidrofóbica ( $\Delta H_2^{\text{H}}$ ), se refuerza la estructura de las moléculas del agua alrededor del soluto, disminuyendo la entropía del sistema. El efecto hidrofóbico es más marcado a medida que aumenta la longitud de la cadena alquílica del soluto, porque se incrementa el número de sitios donde pueden agruparse las moléculas de agua y reforzar sus enlaces de hidrógeno. La  $\Delta H_2^{\text{H}}$  es siempre negativa, es decir, es un proceso exotérmico. A partir de los valores de entalpía y entropía, y según el primer principio de la termodinámica, se puede determinar la energía libre de Gibbs de disolución ( $\Delta G_2^S$ ) que se calcula con el correspondiente valor de la entalpía y entropía de disolución, y se relaciona de forma directa con la solubilidad (**Ec. III.4**).

La variación de la energía libre se puede definir como el calor neto que se intercambia en un proceso a presión y temperatura constantes. Es decir, será la energía necesaria para que se produzca la reacción de disolución. Esta energía libre nos sirve para saber si un proceso es espontáneo o no, de manera que si  $\Delta G_2 < 0$ , el sistema será espontáneo, pues no se requiere aporte de energía, y el proceso será reversible, siempre y cuando la presión y la temperatura sean constantes. Por el contrario, si  $\Delta G_2 > 0$ , se requiere aporte de energía para que tenga lugar el proceso de disolución. La disolución de un compuesto, sólido o líquido, será posible si la energía libre de disolución disminuye. Los valores negativos de  $\Delta G_2^S$  favorecen la solubilidad.

## 2. Compensación entalpía-entropía

### 2.1. Conceptos teóricos

En una disolución formada por dos o más disolventes, las relaciones entre solutos y disolventes, se complican, y cada componente tiene una influencia concreta en la solubilidad. La complejidad de los enlaces entre moléculas y la distinta naturaleza de estas uniones, ya sean de carácter electrostático, uniones covalentes o tipo dipolo, dificulta establecer las contribuciones en el intercambio de termodinámico de cada componente.

Dentro de un sistema que contenga varios componentes, como en una disolución formada por la mezcla de un soluto con varios disolventes, el flujo de calor o la energía liberada (G) puede tener distintos orígenes: puede provenir de una influencia de la entalpía (H), en donde el mecanismo prevalente será la formación y destrucción de los enlaces, o bien por una influencia entrópica (S) donde, más que ruptura de los enlaces, hay reordenación de las moléculas de soluto y disolvente.

La **ecuación III.4** pone de manifiesto la relación directa entre la energía libre de Gibbs, y la entalpía y entropía ( $\Delta G_2 = \Delta H_2 - T\Delta S_2$ ), existe una relación lineal entre  $\Delta H$  y  $\Delta S$  dada por una constante  $\beta$ , de tal forma que:

$$\delta \Delta H_2 = \delta \beta \Delta S_2 \quad \text{Ec. IV.9}$$

en la que  $\delta$ , representa aquí parámetros que modifican la entalpía y la entropía y  $\beta$  es una constante de proporcionalidad, que nos da la relación lineal entalpía-entropía (Lowry y Richarson, 1981).

Para entender el efecto compensatorio entalpía- entropía, hay que tener en cuenta que  $\Delta H$  y  $\Delta S$  son dependientes de la temperatura, por lo que ha de suponer que  $\Delta G$  también lo será. Sin embargo, si comparamos la variación de  $\Delta H$  o  $\Delta S$  frente a la temperatura, ésta es mucho mayor que la variación de  $\Delta G$  frente a la temperatura. Esto se debe a que la variación de  $\Delta H$  compensa la de  $T\Delta S$ . A este efecto, se le conoce como compensación entalpía-entropía, y habitualmente se representa mediante gráficas que relacionan  $\Delta H$  y  $\Delta S$ , que darán lugar a líneas rectas.

Entendiendo el fenómeno de compensación entalpía-entropía enmarcado en el proceso de disolución de un soluto en uno o varios solventes, Gruwald (1995) teoriza que el intercambio de calor (H) y la reorganización molecular (S) del sistema, tienen similar valor, por lo que la variación de energía libre del sistema ( $\Delta G^{\text{sist}}$ ) tendrá un valor cercano a cero. Es decir, como  $\Delta G^{\text{sist}} = 0$ , y en función de la primera ley de la termodinámica

$$\Delta H^{\text{sist}} = T \Delta S^{\text{sist}} \quad \text{Ec. IV.10}$$

Se encuentra pues, una relación proporcional, donde la temperatura es la constante de proporcionalidad. Sin embargo algunos autores encuentran que estas líneas rectas son mas debidas a efectos estadísticos, que al propio efecto compensatorio (Krug et al, 1976a). Krug mantiene que los errores estadísticos de los efectos termodinámicos entalpía-entropía al utilizar la ecuación de Van't Hoff (**Ec. III.5**), son superiores a los verdaderos efectos químicos que ocurren durante el proceso de solución, y que las líneas rectas obtenidas en

las representaciones  $\Delta H / \Delta S$  se deben más a estos errores estadísticos. Para compensar los errores en el cálculo de la entropía, Krug et al (1976b) proponen utilizar la temperatura harmónica media ( $T_{hm}$ ), que será una media de rango de las temperaturas empleado ( $T_{hm} = [(1/T - T_{hm})]$ ), y la representación gráfica ha de ser de  $\Delta G_{T_{hm}}$  frente a  $\Delta H$ . Si sustituimos el término de la **ecuación IV.9** en la **ecuación III.4**:

$$\delta \Delta G = \delta \Delta H - (T/\beta) (\delta \Delta H) \quad \text{Ec. IV.11}$$

luego:

$$\delta \Delta G = \delta \Delta H (1 - T/\beta) \quad \text{Ec. IV.12}$$

Existirá entonces una relación lineal entre la energía libre de Gibbs, y la variación de la entalpía del sistema, que viene dada por la temperatura (Lowry et al, 1981).

## 2.2. Compensación entalpía-entropía y su aplicación en disoluciones

### *2.2.1. Conceptos Generales*

Las gráficas de Vant'Hoff se utilizan para obtener las entalpías molares aparentes y entropías de disolución de compuestos inorgánicos y orgánicos. Estas magnitudes termodinámicas facilitan una mejor comprensión de la fuerza impulsora del proceso de disolución, que unas veces estará determinado por procesos entálpicos y otras veces por procesos entrópicos. La disolución de fluoruro de litio en disolventes puros y mezclas de agua alquil carbonatos fue un fenómeno de entropía impulsado fuertemente ligado a la estructura solvente (Jones et al, 2009). La solubilidad de simvastatina, un agente hipolipemiente, en varios alcoholes es un proceso endotérmico favorecido por los cambios de entropía (Nti-Gyabaah et al, 2009). La entalpía de disolución puede considerarse como un reflejo de la naturaleza de las interacciones intermoleculares (Mota et al, 2009).

El análisis del comportamiento de solubilidad en mezclas disolventes a diferentes temperaturas tiene aplicación en diferentes campos o circunstancias, tales como la evaluación de la estabilidad física en la formulación de formas de dosificación de líquidos o en estudios de preformulación de diseños de fármacos (Bhattachar et al, 2006).

El número de fármacos poco solubles en agua es muy alto, lo que provoca problemas importantes para el diseño de formas de dosificación de líquidos por la disminución de la biodisponibilidad. La mezcla de disolventes puede emplearse para mejorar la solubilidad en el agua (Yalkowsky y Roseman, 1985; Li A, 1988; Li et al, 1999; Yalkowsky, 2012). Los datos de mezclas de disolventes también han servido para probar los modelos de predicción para solutos no polares en las mezclas de disolventes no acuosas (Jouyban y Acree, 2005). Las mezclas acuosas son de particular interés para la industria farmacéutica (Jouyban, 2008) para predecir la solubilidad de los fármacos en mezclas de agua co-disolventes.

El análisis de la compensación de entalpía-entropía constituye una herramienta útil para identificar cambios en el mecanismo de la acción de co-disolvente (Bustamante y Bustamante, 1996; Romero et al, 1996; Bustamante et al, 1998). El cambio de las magnitudes termodinámicas con la composición disolvente se ha vinculado a los cambios



del mecanismo que controla la acción de co-disolvente (Martínez et al, 2001; Bustamante et al, 2002; Peña et al, 2009).

La **compensación de entalpía-entropía** se ha observado en procesos biológicos y químicos (Bamford et al, 2002; Wolfenden, 2003). Las relaciones generalmente son lineales y se obtuvieron representando la entalpía de disolución ( $\Delta H_2^S$ ) frente a la entropía de disolución ( $\Delta S_2^S$ ) estimada a partir de rectas de Vant'Hoff (Tomlinson, 1983; Gilli et al, 1994). Sin embargo Krug et al (1976) mostraron que este tipo de rectas sólo pueden reflejar una compensación estadística en lugar de un efecto de compensación química verdadera porque los errores de la pendiente y de la intercepción de las estimaciones están correlacionados. Los errores no se correlacionan cuando se trazan los valores de  $\Delta H_2^S$  frente a los  $\Delta G^S$ . Los valores obtenidos en la media armónica de la temperatura experimental ( $T_{hm}$ ). El método de Krug ha sido aplicado en varios trabajos para estudiar el efecto de la temperatura en la solubilidad, en el efecto de absorción del material de almidón (McMinn et al, 2005) o en el estudio de las fuerzas conductoras de la solubilidad en agua de ciertos compuestos iónicos (Leung et al, 2008). Mediante este procedimiento, (Bustamante y Bustamante, 1996) encontraron, por primera vez, una compensación de entalpía-entropía de la solubilidad de una molécula de un fármaco (fenacetina) en mezclas acuosas de agua-dioxano.

La relación era no lineal. Posteriormente se encontraron nuevas relaciones de compensación no lineal para otros compuestos en mezclas de etanol-agua (Bustamante et al, 2002; Jiménez et al, 2006; Peña et al, 2009; Martínez et al, 2011). Los antiinflamatorios no esteroideos como el naproxeno y el ibuprofeno mostraron relaciones de compensación no lineal en las mezclas no acuosas de mezclas de etanol-propileno glicol con pendientes positivas y negativas, respectivamente (Pacheco et al, 2007). Nuestro equipo de investigación utiliza el análisis de una compensación de entropía entalpía en mezclas de disolventes con datos termodinámicos obtenidos de la solubilidad experimental de moléculas de fármacos de estructura química distinta. El objetivo es realizar un estudio sistemático **(a)** para comprobar si una indemnización de entalpía-entropía es un efecto general de la solubilidad de los fármacos en las mezclas de disolventes y **(b)** para comprobar la utilidad de este tipo de análisis para detectar cambios en el mecanismo que controla la acción co-disolvente.

El efecto compensatorio entalpía-entropía, puede ser estudiado en campos tan variados de las ciencias farmacéuticas, como en técnicas de HPLC, para la descripción de la hidrofobicidad de mezclas de disolventes, formación de complejos de inclusión en medios acuosos y no acuosos (Smithrud, 1990; Irving et al, 1994), unión a receptores (Spink et al, 1994; Kato et al, 1995; Perozzo, 2004) o en la predicción de efectos de formación de complejos y liposomas (Tomlinson, 1983).

Las **relaciones extratermodinámicas** se pueden expresar en forma de relaciones lineales, aunque también no lineales, y se ha confirmado en un cierto número de procesos (Krug et al, 1976; Tomlinson, 1983; Smithrud y Diederich, 1990; Irwin et al, 1994; Spink et al, 1994). Esta relación se ha utilizado para diferenciar mecanismos de interacción, y, recientemente, se está aplicando en el área de investigación sobre solubilidad de fármacos. Las mezclas disolventes se utilizan en formulación de medicamentos y en operaciones básicas para estudiar la solubilidad. En nuestro laboratorio, se encontró una compensación entalpía-entropía, para varios fármacos, en mezclas disolventes (Bustamante et al, 1995a; Bustamante y Bustamante, 1996; Bustamante et al, 1998; Peña et al, 2009), sin precedentes en la bibliografía. La acetanilida, paracetamol, fenacetina y ácido nalidixico presentan relaciones de compensación no lineales

en mezclas disolventes de dioxano y agua (Bustamante y Bustamante, 1996; Bustamante et al, 1998). Por su parte, el paracetamol (Bustamante et al, 1996) y la sulfametoxipiridacina (Bustamante y Escalera, 1995b) también siguen relaciones similares en mezclas de etanol-agua, y en un intervalo de polaridad mayor, en agua-etanol y etanol-acetato de etilo, la fenacetina, ácido salicílico y probenecid (Peña et al, 2009), el ácido niflúmico y la cafeína (Bustamante et al, 2002) o la indometacina (Martínez et al, 2011). Estas investigaciones corroboran una relación general que puede permitir identificar los mecanismos dominantes de la acción co-disolvente que, en último término podría proporcionar predicciones aplicables a formulación de fármacos.

### 2.2.2. Compensación entalpía-entropía en mezclas co-disolventes

Las **aplicaciones del efecto compensatorio** tienen especial interés en el estudio de las relaciones termodinámicas en relación al efecto co-disolvente en mezclas de varios disolventes de polaridad variable. Martínez et al (2011) reflejan esta utilidad para la solubilidad de la indometacina en el sistema cosolvente agua-etanol y etanol-acetato de etilo. Estudios similares han sido realizados para el ibuprofeno y el naproxeno (Pacheco et al, 2007) en mezclas etanol-propilenglicol y agua-propilenglicol (Manrique et al, 2008), y para el ketoprofeno (Gantiva & Martínez, 2010) en mezclas agua-propilenglicol.

Las magnitudes termodinámicas de interés, entalpía de disolución ( $\Delta H_2^S$ ) y entropía de disolución ( $\Delta S_2^S$ ), se obtienen a partir de las pendientes y ordenadas en el origen de gráficas de Van't Hoff entre el logaritmo neperiano de la solubilidad,  $\ln X_2$ , y  $1/T-1/T_{hm}$ , utilizando la media armónica de la temperatura de estudio  $T_{hm}$ , expresada en kelvin:

La pendiente y la ordenada en el origen se calculan a partir de la ecuación de Van't Hoff:

$$\ln X_2 = -\left(\frac{\Delta H_2^S}{R}\right)\left(\frac{1}{T}\right) + cte \quad \text{Ec. III.6}$$

La ecuación de Van't Hoff se puede expresar como la ecuación de una recta con la forma  $y = ax + b$ , en la que  $\ln X_2$  sería la variable dependiente (y) y la temperatura ( $1/T$ ) sería la variable independiente (x),  $a = -\Delta H / R =$ pendiente, y por último  $b =$  constante = ordenada en el origen.

Esta ecuación quedaría representada en la **Figura IV.1**. Por tanto:

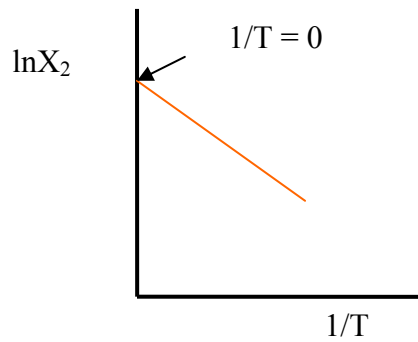
$$\Delta H_2^S = - [\text{pendiente}] \times R \quad \text{Ec. IV.13}$$

$$\Delta S_2^S = [\text{ordenada en el origen}] \times R \quad \text{Ec. IV.14}$$

Para poder calcular  $\Delta S$ , lo hacemos cuando la temperatura es igual cero, luego  $\Delta H$  será igualmente cero y se asume que no se produce intercambio de calor.

$$\ln X_2 = -\Delta H \left(\frac{1}{R}\right) \left(\frac{1}{T}\right) + cte$$

$$\ln X_2 = \text{cte} \quad \leftarrow \text{Ordenada en el origen} \quad \text{Ec. IV.15}$$



**Fig IV.1: Representación de las gráficas de Van't Hoff**

Como puede observarse en la **Figura IV.1**, cuando  $1/T = 0$ , el valor de  $\ln X_2$  es constante, y se corresponde con la ordenada en el origen (**b**).

La relación entre la solubilidad y la energía libre, viene expresado por la siguiente ecuación:

$$\Delta G_2 = \Delta H_2 - T \Delta S_2 = -RT \ln X_2 \quad \text{Ec. III.4}$$

La **ecuación III.4** mantiene que  $X_2$  es una constante de equilibrio, y como tal, se relaciona con la energía libre ( $\Delta G$ ), y si la energía libre disminuye, se produce el proceso de disolución.  $X_2$  es una constante, que en las gráficas de Van't Hoff se corresponde a la ordenada en el origen:

$$\Delta G_2 = -\text{ordenada} \times RT \quad \text{Ec. IV.16}$$

De igual manera, para el cálculo de la entropía en disoluciones ideales:

$$\begin{aligned} \Delta G_2 &= \overset{0}{\cancel{\Delta H_2}} - T \Delta S_2 = -RT \ln X_2 \\ -T \Delta S_2 &= -RT \ln X_2 \end{aligned}$$

La variación de la entropía, viene dada por la siguiente ecuación, en disoluciones ideales:

$$\Delta S_2 = R \ln X_2 \quad \text{Ec. IV.17}$$

Si  $X_2$  es una constante que corresponde a la ordenada en el origen:

$$\Delta S_2 = [\text{ordenada en el origen}] \times R \quad \text{Ec. IV.14}$$

Sin embargo, existen numerosas sustancias en los que no existe una relación lineal entre temperatura y solubilidad (Escalera et al, 2003; Bustamante et al, 1996). Obtenemos gráficas de Van't Hoff no lineales e indican cambios importantes en la capacidad calorífica ( $C_p$ ). Grant (1984) definió un polinomio que permite el cálculo de la solubilidad en aquellos solutos que no muestran un comportamiento lineal en la relación temperatura-solubilidad:

$$\ln X_2 = -a/RT + b/R \ln T + c \quad \text{Ec. IV.18}$$

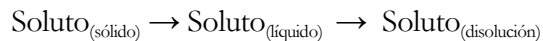
En la que  $a$ ,  $b$  y  $c$  son los coeficientes de regresión calculados. Con este polinomio los autores tratan de encontrar mayor precisión en la determinación de los parámetros termodinámicos.

Freed (2011) introduce un modelo a partir del estudio de dilución de un gas, en el que la ecuación de la recta se convierte en una ecuación cuadrática en la que se calcula  $\Delta G$ :

$$\beta \Delta \Delta G = \varphi_p [a + b\beta + c(\beta)^2] \quad \text{Ec. IV.19}$$

En donde la variable independiente sería  $\beta$  y correspondería a un factor de proporcionalidad de la temperatura, denominado temperatura de compensación ( $\beta = 1/kT$  siendo  $k$  la constante de equilibrio de la reacción);  $\varphi_p$  representa la solubilidad en concentraciones aditivas ( $\varphi_p = \ln(S/S_0)$ ) y las constantes  $a$ ,  $b$  y  $c$  serían las constantes del sistema, siendo  $T_0 = -c/b$ .

Desde el punto de vista del soluto, el proceso de disolución se puede desglosar en tres fases: (Garzón & Martínez, 2004):



Según esta idea, el **balance termodinámico del proceso de disolución** se puede dividir en tres fases:

- a) La primera fase relativa a los cambios en la estructura del soluto, en la que se determinan las funciones termodinámicas de disolución.
- b) Una segunda fase en la que el soluto se incorpora al disolvente, en la que se determinan las funciones de mezcla
- c) En la tercera fase, las funciones termodinámicas de transferencia se determinan para establecer la migración de las contribuciones termodinámicas del solvente más polar al menos polar.

Cada una de estas fases, posee sus propias funciones termodinámicas, como se ha señalado en el capítulo III:

➔ Las **funciones termodinámicas de disolución** vienen representadas por el cálculo del calor aparente de solución ( $\Delta H_2^S$ ). Este parámetro se define como la suma de la entalpía de fusión y de la entalpía de mezcla, como se puede deducir por la ecuación **IV.5**:

$$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M \quad \text{Ec. IV.20}$$

El cálculo de  $\Delta H_2^S$  se puede realizar teóricamente a través de las gráficas de Van't Hoff, en donde  $\Delta H^S$  será la pendiente en la representación gráfica  $\ln X_2$  frente a  $(1/T - 1/T_{hm})$  para un rango de temperaturas dado, según la ecuación siguiente:

$$\ln X_2 = \frac{\Delta H_2^S}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right) \quad \text{Ec. IV.21}$$

➤ Las **funciones termodinámicas de mezcla** son la entalpía y la entropía de mezcla ( $\Delta H_2^M$  y  $\Delta S_2^M$  respectivamente), y vienen definidas por la **ecuación IV.24**, de forma que su cálculo se efectúa por simple diferencia:

$$\Delta H_2^M = \Delta H_2^S - \Delta H_2^F \quad \text{Ec. IV.22}$$

Y de igual forma para la entropía de mezcla:

$$\Delta S_2^M = \Delta S_2^S - \Delta S_2^F \quad \text{Ec. IV.23}$$

➤ Las **funciones termodinámicas de transferencia** son una medida de los cambios de los valores termodinámicos en función de los cambios de polaridad del sistema disolvente. El cálculo de estos valores se realiza por la diferencia de la entalpía y/o entropía de mezcla del porcentaje de mezcla más polar y el porcentaje de mezcla menos polar.

El cómputo de la contribución entalpía-entropía se puede expresar en porcentaje (Perlovich, 2004) para cada función termodinámica, según la ecuación siguiente:

$$\xi_H = \frac{|\Delta H|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} \cdot 100 \quad \text{Ec. IV.24}$$

Y de igual forma para la contribución entrópica:

$$\xi_{TS} = \frac{|T\Delta S|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} \cdot 100 \quad \text{Ec. IV.25}$$

### 2.3. Discusión sobre el fenómeno compensatorio. Utilidades.

El **efecto de compensación entalpía-entropía** es un fenómeno ampliamente estudiado y discutido, y actualmente, todavía no existe un consenso entre los diferentes autores sobre cuál sería el mecanismo por el que a menudo se encuentra una relación lineal entre entalpía y entropía, con una energía libre de Gibbs cercana a cero.

A pesar de la falta de conformidad de una teoría común que permita esclarecer el mecanismo que da lugar a este efecto, si existe numerosa bibliografía en donde el fenómeno compensatorio aparece con frecuencia, en campos tan variados como en la formación complejos de DNA-ligandos (Breslauer et al, 1987; Qu et al, 2003) o complejos proteicos (Eftink et al, 1983), interacciones fármaco-receptor (Gilli et al, 1994; Todorova y Schwarz, 2008), en cromatografía (Melander et al, 2002; Miyabe, 2009), formación de micelas (Lee, 1995) o en polímeros (Safonov et al, 2002).

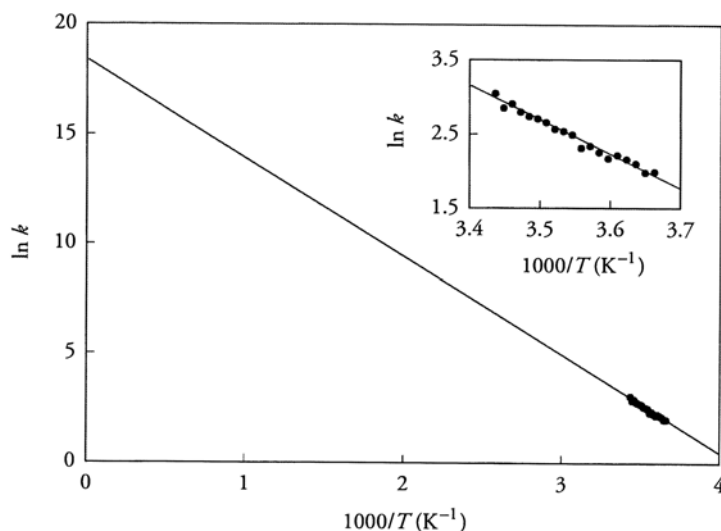
Como se señala, el **efecto compensación entalpía-entropía** ha sido muy estudiado: son varios los autores que imputan la relación lineal entre el volumen estructural y los cambios en la entalpía a un verdadero efecto compensatorio. Bustamante et al (1995; 1998) encuentran correlación entalpía-entropía en distintas disoluciones de fármacos en solventes de diversa polaridad, analizando las aportaciones a los valores termodinámicos de la polaridad del medio o de la capacidad de las sustancias por formar enlaces.

Borsarelli y Braslvsy (1998) estudiaron la variación de la entalpía y entropía (volumen estructural) en varios complejos moleculares con número creciente de grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno en comparación con compuestos salicados. Se observó que las moléculas con grupos formadores de enlaces de hidrógeno, presentaban mayor volumen estructural y mayor variación entálpica que los compuestos carentes de estos grupos; por lo que este efecto se atribuye a un verdadero efecto compensatorio.

Esto es cierto, pues en general este efecto se observa con mayor facilidad en aquellas moléculas que poseen grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno (Borsarelli y Braslavsky, 1998). Grudwald (1995) observa efectos de compensación entalpía-entropía que ocurren en procesos biológicos, como en las membranas proteicas o en la unión de aminoácidos, en ambos casos, con un gran número de elementos formadores de enlaces de hidrógeno.

El **efecto hidrofóbico** también tiene una importante influencia en los valores de las magnitudes termodinámicas, dado que se produce ruptura de enlaces de hidrógeno, con la consiguiente liberación de energía, y una reordenación de los grupos apolares. Este efecto cobra especial importancia en el caso de las proteínas, en las que dada su compleja naturaleza y la necesidad que presentan de un cambio conformacional en función de las distintas situaciones biológicas, las variaciones en las contribuciones termodinámicas serán intensas y complejas. Sturtvant (1977) encuentra un verdadero efecto compensatorio en el caso de la unión de la enzima “gliceraldehido-3-fosfatodeshidrogenasa” con su sustrato  $\text{NAD}^+$ , en el que se encuentra que  $\Delta G$  adquiere un valor casi constante, y atribuye esta situación al equilibrio creado entre el efecto hidrofóbico y las vibraciones intramoleculares.

Algunos autores niegan la existencia de este fenómeno compensatorio: Cornish-Bowden (2002) aduce que la extrapolación de la recta para el cálculo de los termodinámicos a valores infinitos de temperatura, pierde significancia estadística, como se aprecia en la **Figura IV.1**, y que en realidad se trataría de la misma variable medida de dos formas distintas.



**Figura IV.2:** se aprecia que la extrapolación para calcular la ordenada en el origen, que se correspondería a la solubilidad, pierde significancia al aumentar la temperatura.

En la misma línea, Sharp (2001) cuestiona la existencia de este fenómeno, en el que este efecto solo se observaría en pequeños rangos de temperatura, y elabora un complejo mecanismo estadístico en el que, aunque no descarta la existencia de un fenómeno extra-termodinámico, si cuestiona la probabilidad de encontrar un verdadero efecto compensatorio con las mediciones experimentales.

El hecho de que en algunos estudios se haya podido encontrar un verdadero efecto compensatorio, y en otros casos pueda descartarse como un mero efecto estadístico, lleva a plantearse la posibilidad de que en realidad exista un fenómeno compensatorio y otro efecto anti-compensatorio (Ford, 2005). Ford examina las características termodinámicas de una serie de disoluciones gaseosas, y observa que en algunos casos se encuentra una fuerte correlación entalpía-entropía y en otros casos no, concluyendo que la existencia de esta relación estaría asociada en gran medida con las características del disolvente, de manera que los disolventes con menor número de átomos de carbono y más de hidrógeno presentan mayor correlación.

En esta Memoria el análisis de compensación se aplica a la solubilidad de principios activos de estructura diversa en varios medios disolventes (agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano) para proponer una explicación general del mecanismo de acción codisolvente.

### 3. Referencias bibliográficas

- Bamford HA, Poster DL, Huie RE, Baker JE. Using extrathermodynamic relationships to model the temperature dependence of Henry's Law constants of 209 PCB Congeners. *Environ Sci Technol.* 2002. 36 (20):4395-4402.
- Bhattachar SN, Deschenes LA, Wesley JA. Solubility: it's not just for physical chemists. *Drug Discov Today.* 2006. 11(21-22):1012-1018.
- Borsarelli CD, Braslavsky SE. Volume changes correlate with Enthalpy changes during the photoinduced formation of the 3MLCT state of ruthenium (II) bipyridine cyano complexes in the presence of salts. A case of the entropy–enthalpy compensation effect. *J Phys Chem B,* 1998. 102 (32):6231–6238.
- Breslauer KJ, Remeta DJ, Chou WY, Ferrante R, Curry J, Zaunczkowski D, Snyder JG, Marky LA. Enthalpy-entropy compensations in drug-DNA binding studies. *Biochemistry.* 1987. 84:8922-8926.
- Bustamante P, Romero S, Reillo A. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic—aprotic solvent mixtures. *Pharm Pharmacology.* 1995a. 1(11):505-507.
- Bustamante, P., Escalera B. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxy pyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *J Pharm Pharmacol.* 1995b. 47:550-555.
- Bustamante C, Bustamante P. Non linear enthalpy entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water solvent mixtures. *J Pharm Sci.* 1996. 85(10):1109-1111.
- Bustamante P, Romero S, Peña A, Escalera B, Reillo, A. Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane-water. *J Pharm Sci.* 1998. 87(12):1590-1596.
- Bustamante P, Navarro J, Romero S, Escalera B. Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: niflumic acid and caffeine. *J Pharm Sci.* 2002. 91(3):874-883.
- Cornish-Bowden A. Entropy-enthalpy compensation: A phantom phenomenon. *J Biosci.* 2002. 27(2):121-126.
- Eftink MR, Anusiem AC, Biltonen RL. Enthalpy-entropy compensation and heat capacity changes for protein-ligand interactions: general thermodynamic models and data for the binding of nucleotides to ribonuclease A. *Biochemistry.* 1983. 22(16):3884-3896.
- Escalera B, Romero S, Bustamante P. Mecanismo de acción codisolvente del ácido oxolínico en sistema disolvente etanol-agua. VI Congreso SEFIG. 2003.
- Ford DM. Enthalpy-entropy compensation is not a general feature of weak association. *J Am Chem Soc.* 2005.127:16167-16170.



Freed KF. Entropy-enthalpy compensation in chemical reactions and adsorption: an exactly solvable model. *J Phys Chem B*. 2011. 115:1689-1692.

Gantiva M, Martínez F. Thermodynamic analysis of the solubility of ketoprofen in some propylene glycol+water cosolvent mixtures. *Fluid Phase Equilib*. 2010. 293:242-250.

Garzón LC, Martínez F. Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents. *J Solution Chem*. 2004. 33:1379-1395.

Gilli P, Ferreti V, Gilli G, Borea PA. Enthalpy-entropy compensation in drug receptor binding. *J Phys Chem*. 1994. 98 (5):1515-1518.

Grant DJW, Mehdizadeh M, Chow AHL, Fairbrother JE. Non-linear Van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation. *Int J Pharm*. 1984.18:25-38.

Grundwald E, Steel C. Solvent reorganization and thermodynamic enthalpy-entropy compensation. *J Am Chem Soc*. 1995. 117:5687-5692.

Hollenbeck RG. Determination of differential heat of solution in real solutions from variation in solubility with temperature. *J pharm Sci*. 1980. 69:1241-1242.

Irwin PL, Pfeffer PE, Doner LW, Sapers GM, Brewster GN, Hicks KB. Binding geometry, stoichiometry, and thermodynamics of cyclomalto-oligosaccharide (cyclodextrin) inclusion complex formation with chlorogenic acid, the major substrate of apple polyphenol oxidase. *Carbohydr Res*. 1994. 256(1):13-27.

James KC. Solubility and related properties in drug and pharmaceutical sciences. Marcel Dekker. New York, 1986.

Jiménez JA, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. *J. Braz. Chem. Soc*. 2006. 17.1. doi.org/10.1590/S0103-50532006000100018

Jones J, Anouti M, Caillon-Caravanier M, Willmann P, Lemordant D. Thermodynamic of LiF dissolution in alkylcarbonates and some of their mixtures with water. *Fluid Phase Equilib*. 2009. 285(1-2):62-68.

Jouyban A, Soltani S, Chan HK, Acree WE. Modelling acid dissociation constant of analytes in binary solvents at various temperatures using Jouyban-Acree model. *Thermochim Acta*. 2005.428 (1-2):119-123.

Jouyban A. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures *J. Pharm. Pharm. Sci*. 2008. 11:32-58.

Kato M, Makino R, Lizuka T. Thermodynamic aspects of the CO-binding reaction to cytochrome P-450cam. Relevance with their biological significance and structure. *Biochimica Biophysica Acta (BBA)-protein Structure and molecular enzymology*. 1995. 1246(2):178-184.

- Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of Van't Hoff and Arrhenius data. *J Phys Chem.* 1976a. 80(21):2341-2351.
- Krug R.R, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J Phys Chem.* 1976b. 80(21):2341-2351.
- Lee DJ. Enthalpy-entropy compensation in ionic micelle formation. *Colloid Polym Sci.* 1995. 273(6):539-546.
- Leung DH, Bergman RG and Raymond KN. Enthalpy-entropy compensation reveals solvent reorganization as a driving force for supramolecular encapsulation in water. *J Am Chem Soc.* 2008. 130:2798-2805.
- Li A. The effect of cosolutes and cosolvents on aqueous solubility and octanol-water partition coefficient of polychlorinated biphenyls. 1988. Thesis (M.S.). Utah State University.
- Li P, Zhao L, Yalkowsky SH. Combined effect of cosolvent and cyclodextrin on solubilization of nonpolar drugs. *J Pharm Sci.* 1999. 88(11):1107-1111.
- Lowry TH, Schueller RK. Mechanism and theory in organic chemistry. Harper & Row, New York, 1981. pg. 143-145.
- Manrique YJ, Pacheco DP. Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol+water cosolvent mixtures. *J Solution Chem.* 2008. 37:165-181.
- Manzo RH, Ahumada AA. Effects of solvent medium on solubility V: enthalpic and entropic contributions to the free energy changes of i-substituted benzene derivatives in ethanol: water and ethanol: cyclohexane mixtures. *J Pharm Sci.* 1990. 79(12):1109-1115.
- Martínez F, Gómez A. Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water and the mutually saturated solvents. *J Solution Chem.* 2001. 30(10):909-923.
- Martínez F, Peña MA, Bustamante P. Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2011. 308(1-2):98-106.
- McMinn WAM, Al-Muhtaseb AH, Magee TRA. Enthalpy-entropy compensation in sorption phenomena of starch materials. *Food Res Int.* 2005.3 8(5):505-510.
- Melander W, Campbell DE and Horváth C. Enthalpy-entropy compensation in reversed-phase chromatography. 1978. *J Chromatogr A.* 158: 215-225. doi: 10.1016/S0021-9673(00)89968-9
- Miyabe K. Thermodynamic interpretation of retention equilibrium in reversed-phase liquid chromatography. *Anal Sci.* 2009. 25(2):219-227.
- Mota FL, Carneiro AP, Queimada AJ, Pinho SP, Macedo EA. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: measurements and modeling. *Eur J Pharm Sci.* 2009. 37:499 -50

- Nti-Gyabaah J. Solubility and activity coefficient of pharmaceutical compounds in liquid organic solvents. Dissertation of graduate Program in Chemical and Biochemical Engineering. 2009.
- Pacheco DP, Manrique YJ, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen and naproxen in some ethanol+propylene glycol mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2007. 262:23-31.
- Peña MA, Escalera B, Reíllo A, Sánchez AB, Bustamante P. Thermodynamics of cosolvent action: phenacetin, salicylic acid and probenecid. *J Pharm Sci.* 2009. 98 (3):1129-1135.
- Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A. Thermodynamics of solutions III. Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDS. *Eur J Pharm. Biopharm.* 2004. 57:411-420.
- Perozzo R, Folkers G, Scapozza L. Thermodynamics of protein-ligand interactions: history, presence, and future aspects. *J Recept Signal Transduct Res.* 2004. 24(1-2):1-52.
- Qu X, Ren J, Riccelli PV, Benight AS, Chaires JB. Enthalpy/entropy compensation: Influence of DNA flanking sequence on the binding of 7-amino actinomycin D to its primary binding site in short DNA duplexes. 2003. *Biochemistry.* 42 (41):11960-11967.
- Romero S, Reíllo A, Escalera B, Bustamante P. The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic-aprotic solvents. Relationships of solubility curves to specific and non specific interactions. *Chem Pharm Bull.* 1996. 44(5):1061-1064.
- Safronov AP, Adanoma MV. Thermodynamics of dissolution of glassy polymers. *Polymer.* 2002. 43:2653-2662.
- Sharp K. Entropy-enthalpy compensation: Fact or artefact?. *Prot Sci.* 2001. 10:661-667.
- Smithrud, DB, Diederich, F. Strength of molecular complexation of apolar solutes in water and in organic solvents is predictable by linear free energy relationships: a general model for solvation effects on apolar binding. *J. Am. Chem. Soc.* 1990. 112(1):339-343.
- Spink CH, Clouser D, O'Neil J. Thermodynamics of transfer of indocarbocyanines from gel to fluid phases of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acte.* 1994. 1191 (1):164-172.
- Sturtevant, JM. Heat capacity and entropy changes in processes involving proteins. *Biochemistry.* 1977. 74(6):2236-2240
- Todorova NA, Schwarz FP. Effect of the phosphate substrate on drug-inhibitor binding to human purine nucleoside phosphorylase. *Arch Biochem Biophys.* 2008. 480 (2):122-131.
- Tomlinson E. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *Eur J Pharm Sci.* 1983. 13:115-144.
- Vila Jato. Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Editorial Síntesis. 1999.Volumen I.

Wolfenden R. Thermodynamic and extrathermodynamic requirements of enzyme catalysis. *Biophys Chem.* 2003. 105(2-3):559-572.

Yalkowsky SH, Roseman TJ. Solubilization by cosolvents: organic solutes in propylene glycol–water mixtures. *J Pharm Sci.* 1985. 74(4):416-421.

Yalkowsky SH. Perspective on improving passive human intestinal absorption. *J Pharm Sci.* 2012.101(9):3047-3050.

2013

# ESTIMACIÓN TEÓRICA DE LA SOLUBILIDAD

## Capítulo V

Desde hace bastante tiempo, en la literatura farmacéutica y química se han descrito diferentes métodos para estimar la solubilidad de diferentes clases de solutos en mezclas codisolventes. Algunos de estos métodos han sido ampliamente desafiados recientemente frente a la solubilidad experimental de algunos principios activos; en esta Memoria muchos de esos modelos, han sido aplicados con los cuatro principios activos seleccionados, y a continuación se describen ampliamente en este capítulo



## 1. Conceptos teóricos

### 1.1. Estimación de la solubilidad en medio acuoso a partir del coeficiente de reparto

El agua, por su naturaleza y sus características fisicoquímicas, es un buen disolvente. Debido a la polaridad de sus moléculas es capaz de establecer interacciones de tipo fuerzas de van der Waals. Además, es idónea para actuar como aceptor o donador de protones dependiendo de la naturaleza del soluto y establecer puentes de hidrógeno. A la hora de determinar la solubilidad en agua hay que distinguir entre electrolitos fuertes o sustancias iónicas y electrolitos débiles. La gran mayoría de principios activos, son electrolitos débiles o “no electrolitos” y su solubilidad dependerá más de una variedad de factores como la entropía, la estructura química, y la formación de enlaces intermoleculares (Yalkowsky y Valvani, 1980).

El **coeficiente de reparto, K**, expresa la capacidad de un soluto de distribuirse en dos fases distintas e inmiscibles, siendo una de las fases la acuosa y la otra la lipídica. El coeficiente de reparto es importante no sólo en solubilidad, sino también en relaciones estructura-actividad porque simula la distribución de un principio activo entre una fase acuosa y una biofase o membrana biológica. Aunque el coeficiente de reparto puede ser tan variado como distintas pueden ser las mezclas de fases, el más utilizado es el **coeficiente de reparto octanol-agua, K<sub>ow</sub>**, que fue determinado para la mayoría de las sustancias, y se calcula de la siguiente manera:

$$K_{ow} = \frac{C_o}{C_a} \quad \text{Ec. V.1}$$

En la que, K<sub>ow</sub>, es el coeficiente de reparto octanol-agua; C<sub>o</sub>, es la concentración de soluto en octanol y C<sub>a</sub> es la concentración de soluto en la fase acuosa.

Yalkowsky y Valvani (1980) establecieron una relación teórica entre el coeficiente de reparto octanol-agua, y la solubilidad molar del soluto en agua (S<sub>w</sub>). Esta ecuación de calcula la solubilidad molar del fármaco en agua utilizando el coeficiente de reparto octanol-agua y el punto de fusión del principio activo:

$$\log S_w = \frac{\Delta S_2^F - (T^F - 25)}{2,302RT} - \log K_{ow} + 0,8 \quad \text{Ec. V.2}$$

Donde S<sub>w</sub>, es la solubilidad del soluto en agua; ΔS<sub>2</sub><sup>F</sup>, en la entropía de fusión del soluto; T<sup>F</sup>, es la temperatura de fusión del soluto; R, la constante de los gases; T, la temperatura en grados absolutos y K<sub>ow</sub>, el coeficiente de reparto octanol-agua.

En resumen, se debe indicar que se utiliza el logaritmo del coeficiente de reparto para indicar la solubilidad de numerosos fármacos y disolventes, de modo que las sustancias más lipófilas tienen valores mayores log K<sub>ow</sub>.

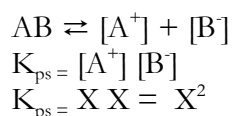
A continuación en el siguiente resumen se puede observar cómo los compuestos más lipófilos son los menos soluble, como ocurre con el diclofenaco, y generalmente su punto de fusión PF es proporcional al coeficiente de reparto, sin embargo, hay excepciones con

algunos principios activos como el naproxeno que siendo más hidrófilo ( $\log k_{ow} = 3,18$ ) que el ibuprofeno ( $\log k_{ow} = 3,5$ ) es menos soluble por su PF:

| FÁRMACO     | LOG $K_{ow}$ | $S_o$ | PF  |
|-------------|--------------|-------|-----|
| Diclofenaco | 4,40         | 8     | 176 |
| Ibuprofeno  | 3,50         | 380   | 76  |
| Naproxeno   | 3,18         | 70    | 155 |
| Ketoprofeno | 3,12         | 700   | 94  |

## 1.2. Estimación teórica de la solubilidad de sustancias iónicas: Ecuación de Henderson-Hasselbach

Las **soluciones de electrolitos** se caracterizan porque en ellas los solutos se disocian en especies iónicas cargadas eléctricamente, es decir son capaces de conducir la electricidad. Cuando los solutos se ionizan totalmente, incluso en soluciones diluidas, estamos hablando de electrolitos fuertes. Los electrolitos fuertes suelen ser especies bastante solubles, y su solubilidad se calcula a partir de la constante de solubilidad,  $K_{ps}$ :



**Ec. V.3a**

**Ec. V.3b**

**Ec. V.3c**

La concentración (X) expresa la solubilidad del soluto. Normalmente el cálculo de la solubilidad a partir del producto de las concentraciones de las especies iónicas se utiliza para sales poco solubles. La constante,  $K_{ps}$  se denomina también **producto de solubilidad**, esta tabulado para la mayoría de las sustancias, y es constante porque se presupone una concentración de iones en disolución mucho menor que el sólido no disuelto. En las soluciones iónicas compuestas por electrolitos fuertes, se establecen interacciones ión-ión e ión-disolvente. La actividad de cada componente está relacionada con la concentración y el coeficiente de actividad de este.

$$a_2 = \alpha_2 X_2$$

**Ec. V.4**

En la que  $a_2$ , es la actividad del componente;  $\alpha$ , el coeficiente de actividad y X, la concentración.

Sin embargo la mayoría de los principios activos son electrolitos débiles, esto es, no se disocian en su totalidad, sino que se encuentran parcialmente disociados en disolución. La solubilidad será entonces la suma de la concentración de las partes disociadas, y la solubilidad de las especies no disociadas ( $S_0$ ):

$$S = S_0 + [A^-]$$

**Ec.V.5**

En los electrolitos débiles, la concentración de las especies disociadas estará condicionada en gran medida por el pH. Si tenemos en cuenta la **Ec.V.5**, la solubilidad en un ácido débil se expresa:

$$pH - pK_a = \log \left( \frac{S - S_0}{S_0} \right)$$

**Ec. V.6**

y para electrolitos débiles básicos:

$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S_0}{S - S_0}\right)$$

Ec. V.7

A una temperatura de 25° C, la solubilidad de un electrolito débil se puede calcular a partir de la ecuación de Yalkowsky (**Ec.V.2**).

Como se ha dicho, cambios de pH pueden ocasionar cambios en la solubilidad. Las disoluciones reguladoras de pH son capaces de salvar cambios drásticos de pH cuando se añaden cantidades de ácidos o bases. Las disoluciones reguladoras de pH se utilizan mucho en Farmacia, ya que evitan estos cambios de pH. Estas disoluciones consisten en la mezcla de un ácido o base débil, con su correspondiente sal, es decir, una base o ácido conjugado.

En las disoluciones reguladoras, la **ecuación de Henderson-Hasselbach**, permite calcular el pH de un medio a partir de los valores de pKa y de las concentraciones de equilibrio del ácido o la base, y respectivo ácido o base conjugada. Los valores de la concentración de ácido y su sal sustituyen los términos S y S<sub>0</sub> de las **ecuaciones V.6 y V.7**:

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[sal]}{[ácido]}$$

Ec. V.8

o bien para una solución reguladora de una base débil:

$$pH = pK_w - pK_b - \log\left(\frac{[base]}{[sal]}$$

Ec. V.9

Estas ecuaciones son bastante útiles, ya que permiten predecir el pH por encima o debajo del cual un principio activo precipitará, según su naturaleza ácida o básica, y el pH del medio.

Hay que tener en cuenta que los principios activos son moléculas grandes, que poseen varios grupos funcionales, que pueden ionizarse y rodearse de iones de carga contraria. Por tanto, en una misma molécula puede haber varias zonas con distintas características, lo que confiere complejidad al proceso de disolución de principios activos.



### 1.3. Cálculo de la solubilidad en medicamentos no polares: Ecuación de Hildebrand y el parámetro de solubilidad

Los estudios de solubilidad constituyen un factor determinante a la hora de optimizar y desarrollar los procesos tecnológicos durante las etapas de preformulación. La mayoría de los principios activos son de naturaleza semipolar o no polar, por lo que se disolverán mejor en disolventes o mezclas de disolventes de polaridad media.

#### 1.3.1. Ecuación de Hildebrand

La solubilidad en fármacos poco polares puede determinarse a partir de métodos semiempíricos, como el de **Hildebrand y Scott (1950)**, que se detalla más adelante y que se basa en el concepto de disolución regular. En una disolución regular las moléculas se disponen con una ordenación aleatoria, sin orientación específica, y no hay efectos químicos como enlaces de hidrógeno. La entropía de mezcla será entonces como en una disolución ideal, sin embargo la entalpía de mezcla no es igual a cero, sino que debido las diferencias entre las fuerzas intermoleculares del soluto y del disolvente, se desprenderá calor durante el proceso, es decir es un proceso exotérmico.

**Hildebrand propuso la idea de que una molécula sería atraída de forma preferente por otra de similar presión interna.** De esta manera, cuanto más parecida sea la presión interna entre soluto y disolvente, mayor será su calor de mezcla se disminuye su volumen de mezcla y su miscibilidad será mayor, por tanto, la solubilidad aumenta. La ecuación de Hildebrand, se expresa del siguiente modo:

$$\ln X_2 - \ln X_2^i + \frac{V_2 \Phi_1^2}{RT(\delta_1 - \delta_2)^2} \quad \text{Ec.V.10}$$

Los términos  $X_2$  y  $X_2^i$ , corresponden respectivamente a la solubilidad real y a la solubilidad ideal de soluto;  $V_2$ , es el volumen molar del soluto;  $R$ , es la constante de los gases y  $T$  la temperatura en Kelvin;  $\delta_1$  y  $\delta_2$  son el parámetro de solubilidad del disolvente y del soluto respectivamente. Por último, el término  $\Phi_1$ , se define como la fracción de volumen del disolvente, y viene determinado por la expresión:

$$\Phi_1 = (1-X_2) V_1 / (1-X_2) V_1 + X_2 V_2 \quad \text{Ec.V.11}$$

siendo  $V_1$  el volumen molar del disolvente. Si reagrupamos términos:

$$\ln \left( \frac{X_2^i}{X_2} \right) = \ln(\alpha) = U(\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{Ec.V.12}$$

siendo  $U = V_2 \Phi_1^2 / RT$ . El término  $(\delta_1 - \delta_2)^2$  representa el proceso de mezcla de ambos. El término  $U$  representa la relación  $V_2 \Phi_1^2 / RT$  y considera la formación de las cavidades en el disolvente y las interacciones soluto-disolvente.

La **ecuación de Hildebrand y Scott (1950)** se puede aplicar a principios activos sólidos que se disuelven formando disoluciones regulares; es útil en disoluciones de principios activos no polares en disolventes apolares. Sin embargo, no todas las mezclas utilizadas forman soluciones regulares en donde predominan las fuerzas de dispersión de London y no haya efectos químicos como los enlaces de hidrógeno, sino que muchas de las preparaciones farmacéuticas son principios activos semipolares disueltos en disolventes acuosos o mezclas de disolventes de polaridad media.

### 1.3.2. El parámetro de solubilidad

Uno de los términos más importantes que introduce **la ecuación de Hildebrand** es el **parámetro de solubilidad ( $\delta$ )**. El parámetro de solubilidad da una idea de la lipofilia de la molécula, de manera que los valores más altos se corresponden con moléculas más polares. Según la ecuación de Hildebrand (**Ec. V.10**), cuanto más cercanos estén los parámetros de solubilidad del soluto y del disolvente, es decir, más próxima será su naturaleza, y más óptima será la solubilidad entre ambos. De acuerdo con la ecuación de Hildebrand, cuando  $\delta_1 = \delta_2$  el segundo término es igual a cero, y la solubilidad es máxima, igual a la ideal.

El **parámetro de solubilidad del soluto ( $\delta_2$ )** se define como la densidad de energía cohesiva, es decir, como la atracción que una molécula sufre respecto a las de su misma especie. El parámetro de solubilidad se puede calcular a partir de la energía interna del cristal, U. El parámetro de solubilidad del disolvente ( $\delta_1$ ), se expresa (Barton, 1991):

$$\delta_1 = \sqrt{\frac{\Delta U}{V}} = \sqrt{\frac{\Delta H - RT}{V}}$$

**Ec. V.13**

en la que,  $\Delta U$ , corresponde a la medida de la variación de la energía molar de vaporización, V, el volumen molar;  $\Delta H$ , la entalpía de vaporización.

Paruta et al (1962) encontraron una relación lineal entre el parámetro de solubilidad y la constante dieléctrica, que es más fácil de determinar. En otro estudio de la solubilidad de pares iónicos en disolventes orgánicos, se encontró buena correlación entre  $\log S$  y  $\delta$  (Martín et al, 1982). De esta forma, el conocimiento del parámetro de solubilidad del soluto tiene especial aplicación en la formulación de medicamentos, pues proveerá información acerca de la afinidad y compatibilidad entre el soluto y los disolventes y excipientes (Hancock et al, 1997; Peña et al, 2006).

Hay diferentes métodos que permiten el cálculo de los parámetros de solubilidad. Uno de los más directos, es el que permite calcular este parámetro a partir de  $\Delta H$  (**Ec. V.13**) que se calcula experimentalmente utilizando la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

## 2. Estimación teórica de la solubilidad en mezclas de disolventes

### 2.1. Modificación de la ecuación de Hildebrand

Debido a que la ecuación de Hildebrand (Hildebrand y Scott, 1950) no resulta aplicable a la mayoría de las disoluciones con interés farmacéutico, **se desarrollaron modificaciones al método que permiten el cálculo de la solubilidad en disoluciones no regulares.** Martin et al (1981) estudiaron los perfiles de solubilidad de la teobromina, teofilina, y cafeína en mezclas binarias de dioxano - formamida, agua - polietilenglicol 400 y glicerina - propilenglicol utilizando el método ampliado de Hildebrand-Scatchard.

#### *2.1.1. Modelo de Martin et al (1979). Método de Hildebrand ampliado*

**Martin et al (1979) modificaron la ecuación de Hildebrand para calcular la solubilidad de principios activos semipolares en mezclas de disolventes polares.** La ecuación modificada es la siguiente:

$$\log (X_2^i/X_2) = \log \alpha_2 = U (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad \text{Ec. V.14}$$

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_m^F (T_m - T)}{2,303RT T_m} + U (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad \text{Ec. V.15}$$

Martin et al (1979) añaden el **término W**, que asume las desviaciones de la media geométrica en el producto  $\delta_1 \delta_2$ , y es un factor que tiene en cuenta las interacciones soluto-disolvente como las fuerzas de Van der Waals.

$$W = K (\delta_1 \delta_2) \quad \text{Ec. V.16}$$

El **término K** sería una constante de proporcionalidad que asume la desviación de la media geométrica del producto  $\delta_1 \delta_2$ .

Martin et al (1980) y Adjei et al (1980) sugieren el cálculo de W a partir del parámetro de solubilidad, mediante el empleo de un polinomio en grado n.

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V.17}$$

En general, este método produce buenos resultados, y las diferencias encontradas entre la solubilidad empírica y la experimental puede variar entre 1-30%.

#### *2.1.2.1 Modificación del modelo de Martin*

Bustamante et al (1993) utilizaron un método para predecir la solubilidad introduciendo un nuevo término que tiene en cuenta las desviaciones debido a las diferencias de tamaño entre las partículas de soluto y las del disolvente:

$$RT \ln \alpha_2 = V_2 \Phi^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F) + RT (\ln (V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)) \quad \text{Ec. V.18}$$

donde,  $V_1$  y  $V_2$ , corresponden a los volúmenes molares del disolvente y soluto respectivamente.  $W_F$  es un término similar al de la **ecuación V.16**, pero se le añade el subíndice F porque los valores numéricos de  $W_F$  no se corresponden con los de  $W$ .

Reagrupando términos:

$$RT \ln \alpha_2 = V_2 \Phi^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F) + RT (\ln (V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)) \quad \text{Ec. V.19}$$

$$RT \ln \alpha_2 - (\ln (V_2/V_1) + 1 - ((V_2/V_1)/ V_2 \Phi_1^2)) = (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F) \quad \text{Ec. V.20}$$

Si definimos el **término B** como:

$$B = RT (\ln \alpha_2 - (\ln (V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)/ V_2 \Phi_1^2)) \quad \text{Ec. V.21}$$

$$B = \delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F \quad \text{Ec. V.22}$$

Despejando  $W_F$ :

$$W_F = \delta_1^2 + \delta_2^2 - B / 2 \quad \text{Ec. V.23}$$

De manera similar a la **ecuación V.16**, el **término B** se puede calcular como una ecuación polinómica en grado n:

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V.24}$$

Bustamante et al (1993) observaron que se puede establecer una relación directa entre el parámetro de solubilidad y la solubilidad mediante la ecuación siguiente:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V.25}$$

La **Ec.V.25** tiene la ventaja de permitir el cálculo de la solubilidad de una forma directa, conociendo únicamente los parámetros de solubilidad de cada uno de los componentes, y sus concentraciones.

### 2.1.2. Aproximación de Williams y Amidon

Estos autores consideran el término  $W$ , utilizado por Martin et al (1979) en su ampliación de la ecuación de Hildebrand, como un término difícil de definir de forma independiente y requiere el previo cálculo de otros valores necesarios, tales como la entalpía y la temperatura de fusión, el volumen molar y el parámetro de solubilidad, para poder aplicar su ecuación.

El modelo propuesto por estos autores, **desglosa la solubilidad en tres tipos de contribuciones**: la solubilidad pura de cada componente, la interacción soluto-soluto y la interacción soluto-solvente, considerando este último como una mezcla de dos o más disolventes (Williams et al, 1984a,b). Los autores proponen varias ecuaciones en función de los componentes del sistema, sean éstos un soluto y un disolvente, o un soluto y varios solventes.

La ecuación siguiente describe el modelo para la determinación de la solubilidad para un sistema de mezcla etanol-agua (Williams et al, 1984a,b).

$$\ln X_{2,m}^s = \hat{Z}_1 \ln X_{2,1}^s + \hat{Z}_3 \ln X_{2,3}^s - A_{1-3} \hat{Z}_1 \hat{Z}_3 (2 \hat{Z}_1 - 1)(q_2/q_1) + A_{1-3} 2 \hat{Z}_1^2 \hat{Z}_3 (q_2/q_1) + C_2 \hat{Z}_1 \hat{Z}_3$$

**Ec. V.26**

Los subíndices 1, 2 y 3 indican agua, soluto y etanol, respectivamente;  $X_{2,m}^s$ , es la solubilidad del soluto en la mezcla;  $X_{2,1}^s$  y  $X_{2,3}^s$ , la solubilidad ideal del soluto en agua y etanol;  $\hat{Z}_i$ , la fracción de volumen de cada componente;  $q_i$ , el volumen molar de cada componente,  $A$ , una constante del modelo celulada matemáticamente, que viene dada por la interacción entre los solventes, y  $C_2$ , corresponde a una constante del modelo que describe la interacción soluto-disolvente.

## 2.2. Parámetros de solubilidad parciales

Como se ha visto anteriormente, la solubilidad depende de varios factores, y para el cálculo de la solubilidad habrán de tenerse en cuenta las contribuciones que aportan el propio soluto, el disolvente y la destrucción/ formación del enlace. El parámetro de solubilidad, como definió Hildebrand mide el aporte a la solubilidad de la *densidad energía cohesiva*. Esta densidad de energía cohesiva, es debida a interacciones débiles que se establecen en la disolución. Posteriormente el parámetro de solubilidad se dividió en la contribución de varios parámetros parciales, a fin de que se puedan aplicar a sistemas polares.

Han sido varios los autores que han propuesto la división del parámetro de solubilidad en parámetros de solubilidad parciales. Algunos de estos parámetros se definen a continuación.

### 2.2.1. *Parámetros de cohesión polar - no polar*

**Small (1953) define el término energía molar cohesiva**, como la energía necesaria para romper los enlaces intermoleculares que se establecen en un mol de líquido. Propone para el cálculo de la densidad de energía cohesiva varias posibilidades en función de su naturaleza polar-apolar. Si el disolvente es apolar o débilmente polar, capaz de formar dipolos, Small suma al parámetro de solubilidad el **término  $\epsilon$** , que representa otro parámetro que asume la energía de la interacción dipolo-dipolo. De esta forma, si a la **Ec.V.13** se le suma este término, se obtendrá la siguiente ecuación:

$$U_1/V_1 = \delta_1^2 + \epsilon_1^2/T$$

**Ec. V.27**

en la que,  $U_1$ , es la energía interna del soluto;  $V_1$ , su volumen molar y  $T$ , la temperatura.

Si el disolvente es polar, capaz de formar enlaces de hidrógeno, la contribución a la solubilidad es más patente, e introduce dos parámetros ( $\sigma$  y  $\tau$ ), que miden la capacidad de donación y aceptación de protones respectivamente, y determinara la contribución a la solubilidad en el cálculo de la energía de mezcla ( $\Delta H^M$ ):

$$\Delta H^M = \varphi_1 \varphi_2 (\sigma_1 - \sigma_2) (\tau_1 - \tau_2)$$

**Ec. V.28**

en la que,  $\varphi_1 \varphi_2$ , son las fracciones de volumen de disolvente y soluto, respectivamente.

### 2.2.2. Parámetros de Hansen

Crowley et al (1966) fueron los primeros en sugerir un modelo con tres parámetros de solubilidad para asumir las fuerzas intermoleculares:  $\mu$  para el momento dipolar y  $\gamma$  para los enlaces de hidrogeno. Es un modelo que da más precisión en la predicción de la solubilidad. Pero quizá fue Hansen (1967), el que consiguió una aproximación más exacta para el cálculo de los parámetros de solubilidad.

**Hansen (1967) subdivide el parámetro de solubilidad estableciendo la suma de tres contribuciones parciales, de tal forma que:**

$$\delta_T^2 = E/V = \frac{\Delta E}{V} = \frac{\Delta E_d}{V} + \frac{\Delta E_p}{V} + \frac{\Delta E_h}{V} \quad \text{Ec. V.29}$$

en la que,  $\Delta E$ , es la energía de vaporización del compuesto;  $\Delta E_d$ , es la energía cohesiva molar de dispersión;  $\Delta E_p$ , es la energía cohesiva molar polar;  $\Delta E_h$ , es la energía cohesiva molar de enlaces de hidrógeno y  $V$ , es el volumen molar del compuesto. La **ecuación V.29**, se puede resumir en la siguiente expresión:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad \text{Ec. V.30}$$

en la que,  $\delta_T$ , sería el parámetro de solubilidad total, que viene definido por la suma de los parámetros de solubilidad parciales: dispersión ( $\delta_d$ ), polar ( $\delta_p$ ) y enlace de hidrógeno ( $\delta_h$ ). Parece ser que el enlace de hidrógeno es el parámetro que más interviene en la solubilidad, y por tanto  $\delta_h$  debe ser el parámetro parcial que más aporta al cálculo de  $\delta_T$ .

Posteriores estudios verifican y amplían la idoneidad de la aplicación de los parámetros de solubilidad parciales en la determinación de la solubilidad de determinadas sustancias (Wu et al, 1982; Barra et al, 1997; Bustamante et al, 1998a, 1998b; 2005). Sin embargo, este modelo presenta limitaciones, los parámetros de solubilidad parciales de Hansen no pueden utilizarse para predecir la solubilidad de moléculas complejas, o de alto peso molecular, y tienen difícil aplicación en disoluciones de electrolitos.

### 2.2.3. Parámetros de Karger

**Karger et al (1976) consideraron el parámetro parcial de enlace de hidrogeno ( $\delta_h$ ) como el producto de los parámetros  $\delta_a$  y  $\delta_b$ , siendo estos el parámetro parcial ácido y básico, respectivamente, en función de su capacidad de aceptar o donar protones. De esta manera, el cálculo del parámetro de solubilidad sería:**

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + 2 \delta_{in} \delta_d + \delta_o^2 + 2 \delta_a \delta_b \quad \text{Ec. V.31}$$

en la que,  $\delta_d$ , es el parámetro de solubilidad de dispersión;  $\delta_{in}$ , es el parámetro de solubilidad de inducción;  $\delta_o$ , es el parámetro de solubilidad de orientación;  $\delta_a$  y  $\delta_b$ , los parámetros de solubilidad parciales ácido y básico respectivamente y  $\delta_T$ , es el parámetro de solubilidad total, siendo este la suma de las contribuciones de los parámetros de solubilidad parciales.

Se considera,  $\delta_d^2$  la contribución de las fuerzas de dispersión,  $2 \delta_{in} \delta_d + \delta_o^2$  las fuerzas de inducción de dipolo y orientación respectivamente. Considerando la contribución de los enlaces de hidrógeno como aceptor-donador de protones, se supone:

$$\delta_p^2 = 2 \delta_{in} \delta_d + \delta_o^2 \quad \text{Ec. V.32}$$

Se resume:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + 2 \delta_a \delta_b \quad \text{Ec. V.33}$$

Este modelo de parámetros de solubilidad parciales ha dado buenos resultados en la predicción de la solubilidad de principios activos, tales como la sulfadiazina y sulfametoxipiracina en mezclas disolventes de diferente polaridad (Bustamante et al, 1989; 1993) y en la determinación de parámetros de solubilidad en disolventes puros (Bustamante et al, 1998a, 1998b, 2000; Barra et al, 2000; Peña et al, 2000).

### 2.3. Modelos de predicción para sustancias con comportamiento camaleónico

Al estudiar los perfiles de solubilidad de ciertas sustancias, se puede encontrar que algunos principios activos presentan un único pico o máximo de solubilidad, y otros pueden presentar dos máximos de **solubilidad, Hoy (1970) es el primero en observar la presencia de dos máximos**, atribuye este comportamiento a aquellas sustancias que son capaces de establecer interacciones intermoleculares, tanto en medios polares como en medios no polares, adaptando sus estructuras según el medio que les rodea. A este comportamiento lo denominó carácter *camaleónico* de las sustancias que lo presentan. Más adelante, Bustamante et al (1994) estudiaron el carácter camaleónico que presentan un grupo de sulfonamidas, y propusieron un nuevo modelo de predicción de la solubilidad en sustancias que muestran dos máximos de solubilidad, basándose en las premisas sobre el parámetro de solubilidad de Karger (1976) anteriormente descrito. La ecuación que propusieron, permitió predecir curvas de solubilidad con dos máximos:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_{1a} + C_4 \delta_{1b} + C_5 \delta_{1a} \delta_{1b} \quad \text{Ec. V.34}$$

en la que,  $X_2$ , es la fracción molar del soluto;  $\delta_1$  es el parámetro de solubilidad total de Hildebrand,  $\delta_{1a}$  y  $\delta_{1b}$ , son los parámetros parciales de solubilidad ácido y básico de Karger, respectivamente y  $C_0$ -  $C_5$ , son las constantes del modelo.

Siguiendo el planteamiento de modelos capaces de predecir curvas con dos máximos de solubilidad Jouyban-Gharamaleki (1997) presentaron una aproximación de la ecuación de Bustamante (**Ec. V.34**):

$$\ln X_m = f_a \ln X_a + f_b \ln X_b + f_c \ln X_c + B_1 f_a^2 f_b + B_2 f_a f_b + B_3 f_c^2 f_b + B_4 f_c^2 f_b \quad \text{Ec. V.35}$$

en la que,  $B_0$ - $B_4$ , son las constantes del modelo y  $f_a$ ,  $f_b$  y  $f_c$ , son las fracciones de volumen de los solventes a, b y c, respectivamente. Este modelo presenta mayor precisión y predictibilidad que el modelo anterior, como se demuestra en el capítulo IX de la presente Memoria.

Este autor junto a otros colaboradores, ha seguido modificando su modelo de predicción (**Ec. V.34**) y en 2002 introdujeron un nuevo modelo de predicción de solubilidad para principios activos que presentan un comportamiento camaleónico en un sistema binario (1 y 2) y en donde la temperatura es tenida en consideración. La ecuación para cada sistema binario de disolventes es la siguiente (Jouyban et al, 2002):

$$\ln X_2 = f_1 \ln X_{1,T} + f_2 \ln X_{2,T} + J_1(f_1 f_2 / T) + J_2(f_1^2 f_2 / T) \quad \text{Ec. V.36}$$

en la que  $\ln X_{m,T}$ ,  $\ln X_{1,T}$  y  $\ln X_{2,T}$ , es la solubilidad del sistema binario a una Temperatura T y en los disolventes puros 1 y 2 respectivamente;  $f_1$  y  $f_2$ , son las fracciones de volumen de los disolventes respectivamente, y  $J_1$  y  $J_2$ , son las constantes del modelo.

## 2.4. Otros modelos de predicción

Machatha et al (2004) introdujeron un modelo preciso de predicción de solubilidad. El modelo utiliza ecuaciones logarítmicas donde se considera la desviación del comportamiento lineal del perfil de solubilidad de una sustancia. En este estudio, se determina el perfil de solubilidad de 51 sustancias en mezclas agua-etanol, y se obtiene un modelo parabólico de predicción de la solubilidad:

$$\log S^M = \log S_{\text{agua}} + a f_c / (1 + b f_c + c f_c^2) \quad \text{Ec. V.37}$$

en la que  $\log S^M$ , es la solubilidad de la mezcla;  $\log S_{\text{agua}}$ , la solubilidad de la sustancia en agua,  $f_c$ , la fracción de cosolvente y a, b y c, son las constantes del modelo.

En la literatura actual, podemos además describir otros modelos de predicción como el propuesto por Vargas et al (2007), estos autores presentan uno de los modelos más simples para estimar la solubilidad en mezclas codisolvente-agua. Este sencillo modelo se basa en la regla de la mezcla algebraica de fármacos no polares en una mezcla binaria:

$$\log X_2 = f \log X_{\text{cosolv}} + (1 - f) \log X_{\text{agua}} \quad \text{Ec. V.38}$$

en la que,  $X_2$ , es la solubilidad calculada en la mezcla cosolvente considerada,  $X_{\text{cosolv}}$ , la solubilidad en el cosolvente puro;  $X_{\text{agua}}$ , la solubilidad en agua pura y  $f$ , la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

La **ecuación V.38** es una forma práctica del modelo logarítmico-lineal desarrollado por Yalkowsky y Roseman (1981):

$$\log S_2 = \log S_{\text{agua}} + \sigma f \quad \text{Ec. V.39}$$

en la que,  $S_2$  y  $S_{\text{agua}}$ , son las solubilidades en la mezcla cosolvente y en el agua, respectivamente; y  $\sigma$ , es el factor de potencia codisolvente-solubilizante del sistema soluto-solvente. El término  $\sigma$  de la **ecuación V.38** ha sido correlacionado con diferentes índices de polaridad de los solventes, tales como el coeficiente de reparto octanol-agua ( $\log K_{ow}$ ), el parámetro de solubilidad de Hildebrand, y las tensiones interfaciales, entre otros (Rubino y Yalkowsky, 1987). Estos investigadores encontraron desviaciones para diferentes solutos, sugirieron que las interacciones cosolvente-agua son las principales responsables de estos comportamientos. Fue así, como plantearon que los codisolventes pueden interactuar con el agua mediante dos mecanismos:

- El agua se coloca alrededor de las porciones apolares del codisolvente, esto es, el efecto de la hidratación hidrofóbica. Puesto que dicho fenómeno depende de la capacidad del agua de formar uniones cohesivas con otras moléculas de agua, es de



esperar que este tipo de interacción sea predominante a bajas concentraciones de cosolvente, en las cuales se tiene presente un exceso de moléculas de agua.

- El agua interacciona mediante enlaces de hidrógeno con alcoholes de cadena corta, éstos pueden aumentar la estructuración del agua a través de esos enlaces, en adición a lo conseguido por el efecto hidrofóbico.

Por lo que Jouyban et al (2006a) propusieron una nueva ecuación a fin de tener en cuenta esas desviaciones:

$$\log X_2 = f \log X_{\text{cosolv}} + (1 - f) \log X_{\text{agua}} + f (1 - f) \frac{\Sigma J(f - (1 - f))}{T}$$

**Ec. V.40**

en la que, T, es la temperatura absoluta, y J, son los respectivos coeficientes con un significado teórico importante, puesto que son función de las energías de interacción entre dos y tres cuerpos que describen las atracciones entre las diferentes moléculas en solución.

La **Ec. V.39** es asimismo, una derivación de la ecuación originalmente propuesta por Redlich y Kister (1948). Su desarrollo, así como su significado, han sido descritos previamente en la literatura (Acree, 1992; Jouyban-Gharamaleki et al, 1999).

$$\log X_{2\text{-mix}} = f \log X_{2\text{-cosolv}} + (1 - f) \log X_{2\text{-agua}} + \text{factor JA}$$

**Ec. V.41**

Recientemente, Jouyban y Acree (2006b), mediante análisis de regresión, procesaron los valores de solubilidad hallados en la literatura para diferentes fármacos (expresados en fracción molar) frente a la **Ec. V.39**, obteniendo una nueva expresión, en la cual se evalúa el significado de las constantes del modelo mediante la prueba t de Student, siendo estas constantes estadísticamente significativas con  $p < 0,05$ .

## 2.5. Predicción de la solubilidad a partir del coeficiente de reparto

Desde que Hildebrand expuso su ecuación aplicable fundamentalmente al cálculo de la solubilidad de sustancias no polares, se han realizado diversas aportaciones a esta ecuación para tratar de ampliar el cálculo de la solubilidad al máximo número de solutos y disolventes posibles. Los nuevos métodos para predecir la solubilidad utilizan modelos estadísticos que incluyen cálculos matemáticos complejos. Algunos de estos métodos son el modelo UNIFAC (UNiversal Funcional Activity Coefficient), COSMO SAC (CONductor-like a Screening MOdel Segment Activity Coefficient) y NRTL SAC (Nonrandom Two liquid Segment Activity Coefficient). Todos ellos basan su predicción en el cálculo previo del coeficiente de reparto.

El **pionero es el método UNIQUAC** (Abrams y Prausnitz, 1975) que considera que para la determinación de la solubilidad en un sistema, deben aunarse conceptos como el de la energía latente contenida en las uniones del líquido y las contribuciones a la solubilidad por parte de cada segmento en los que está dividida la estructura del líquido. Este método requiere cálculos matemáticos complejos. A partir de las consideraciones matemáticas de este método surge uno nuevo, denominado **UNIFAC**.

El **método UNIFAC** (Fredenslund, 1975) es un método semiempírico que basa su predicción en el cálculo del coeficiente de reparto a partir de las interacciones entre las estructura de los grupos funcionales de las moléculas que intervienen. El coeficiente de actividad, se divide en la suma de las contribuciones de varios segmentos a la solubilidad:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad \text{Ec. V.42}$$

en la que  $\gamma_i^R$  y  $\gamma_i^C$ , son las contribuciones residuales y combinatorias al coeficiente de actividad respectivamente, y pueden ser calculados matemáticamente. La solubilidad será calculada posteriormente con la ecuación siguiente:

$$\ln X_i^{\text{SAT}} = \frac{\Delta S^F}{R} \left( 1 - \frac{T_m}{T} \right) - \ln \gamma_i^{\text{SAT}} \quad \text{Ec. V.43}$$

en la que  $X_i^{\text{SAT}}$ , es la solubilidad del componente  $i$  a saturación;  $\Delta S^F$ , es la variación de la entropía de fusión;  $R$ , la constante de los gases;  $T_m$ ;  $T$ , es la Temperatura y  $\gamma_i^{\text{SAT}}$ , es la contribución a concentración saturada del coeficiente de actividad del componente  $i$ .

Este método presenta como limitación que no es aplicable a electrolitos, y resulta complejo su estudio en moléculas con muchos grupos funcionales.

El método **COSMO SAC** (Lin y Sandler, 2002) también se basa en la contribución de la carga de los grupos funcionales y la solvatación de las moléculas. Introduce un parámetro sigma que representa la distribución de la densidad superficial de la carga en la molécula. En este modelo el cálculo del coeficiente de actividad se produce a través de la suma de las contribuciones de los segmentos: el segmento de la energía libre de la formación de enlaces del soluto y el segmento de la energía libre debida a la formación de las cavidades.

$$\ln \gamma_i^s = \frac{\Delta G_{i/s}^{\text{SG}} + \Delta G_{i/i}^{\text{SG}}}{RT} + \ln \gamma_i^{\text{SG}} \quad \text{Ec. V.44}$$

en la que  $\gamma^{i/s}$ , es el coeficiente de actividad para el soluto;  $\Delta G_{i/s}$  y  $\Delta G_{i/i}$ , son la energía libre de solvatación de soluto y disolvente, respectivamente; y  $\gamma_{i/s}^{\text{SG}}$ , es un parámetro que mide la contribución del coeficiente de actividad debido a formación de cavidades. A pesar de ello, este método simplifica los cálculos matemáticos del modelo UNIFAC.

En el **modelo NRTL-SAC** (Chen et al, 2004) los segmentos del coeficiente de actividad se definen en función de las características de las especies químicas: encontramos un segmento hidrofóbico, otro polar y un último segmento hidrofílico. Al igual que el método UNIFAC y COSMO-SAC, divide al coeficiente de actividad en la suma de las contribuciones de varios segmentos, y su cálculo es a través de la **ecuación V.42** Este método permite la predicción de la solubilidad en moléculas complejas y electrolitos en un amplio número de solventes, y son varios los estudios que lo utilizan con muy buenos resultados (Mota et al, 2009).

### 3. Referencias bibliográficas

Abrams DS, Prausnitz JM. Statistical thermodynamics of liquid mixtures: a new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE J.* 1975. 21(1):116-128.

Acree Jr WE. Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing mode. *Thermochim Acta.* 1992; 198 (1):71-79.

Adjei A, Newburger J, Martin A. Extended Hildebrand Approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *J Pharm Sci.* 1980. 69(6):659-661.

Barra J, Lescure F, Doelker E, Bustamante P. The expanded Hansen approach to solubility parameters. Paracetamol and citric acid in individual solvents. *J Pharm Pharmacol* 1997. 49:644-651.

Barra J, Peña MA, Bustamante P. Proposition of group molar constants for sodium to calculate the partial solubility parameters of sodium salts using the van Krevelen group contribution method. *Eur J Pharm Sci.* 2000. 10(2):153-161.

Barton AFM. Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. Second Edition. 1991.

Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. Predicting the solubility of sulfamethoxypyridazine in individual solvents I. Calculating partial solubility parameters. *J Pharm Sci.* 1989. 78: 567-573.

Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. A modification of the extended Hildebrand Approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993. 45:253-257.

Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera B. Chameleonic effect of sulphanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chem Pharm Bull.* 1994. 42(5): 1129-1133.

Bustamante P, Peña, M.A., Barra J. Partial solubility parameters of piroxicam and niflumic acid. *Int J Pharmaceutics.* 1998a. 174:141-150.

Bustamante P, Peña MA, Barra J. Partial-solubility parameters of naproxen and sodium diclofenac. *J Pharm Pharmacol* 1998b. 50: 975-82.

Bustamante P, Peña MA, Barra J. The modified Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing single hydrogen bonding group and their sodium derivatives: Benzoic acid/Na and ibuprofen/Na. *Int J Pharm.* 2000. 194: 117-24.

Bustamante P, Navarro-Lupi3n J, Escalera B. A new method to determine the partial solubility parameters of polymers from intrinsic viscosity. *Eur J Pharm Sci.* 2005. 24: 229-237.

Chen CC, Song Y. Solubility Modeling with a nonrandom two-liquid segment activity coefficient model. *Ind Eng Chem. Res.* 2004. 43:8354-8362.

Crowley JD, Teague GS, Lowe JW. A three-dimensional approach to solubility. *J Paint Tech.* 1966. 38(496):269-280.

Fredenslund AAGE, Jones RL, Prausnitz JM. Group-contribution estimation of activity coefficients in non-ideal liquid mixtures. *AIChE J.* 1975. 21(6):1086-1099.

Hancock BC, York P, Rowe RC. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *Int J Pharm.* 1997. 148: 1-21.

Hansen CM. The three-dimensional solubility parameters. Key to paint component affinities. *J Paint Technol.* 1967, 39:505-511.

Hildebrand y Scott. The solubility of non electrolytes. 3<sup>a</sup> edition, Reinhold. New York, 1950.

Hoy KL. New Values of the solubility parameters from vapor pressure data. *J Paint Technol.* 1970. 42(541):76-118.

Jouyban-Gharamaleki A. Chameleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvents mixtures. *Chem Pharm Bull.* 1997. 45(8):1383-1384.

Jouyban-Gharamaleki A, Valaee L, Barzegar-Jalali M, Clark BJ, Acree Jr WE. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. *Int J Pharm.* 1999. 177 (1): 93-101.

Jouyban, A, Romero S, Chan HK, Clark BJ, Bustamante P. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chem Pharm Bull.* 2002. 50(5):594-599.

Jouyban A, Chew NYK, Chan HK, Khoubnasabjafari M, Acree Jr WE. Solubility prediction of salicylic acid in water-ethanol-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model. *Pharmazie.* 2006a. 61 (4): 318-331.

Jouyban A, Acree Jr WE. In silico prediction of drug solubility in water-ethanol mixtures using Jouyban-Acree model. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2006b. 9 (2): 262-269.

Karger BL, Snyder LR, Eon C. An Expanded Solubility Parameter Treatment for Classification and use of Chromatographic Solvents and Adsorbents. Parameters for dispersion, dipole and hydrogen in bonding interactions. *J Chromatogr A.* 1976. 125:71-88.

Lin ST, Sandler SI. A Priori Phase Equilibrium Prediction from a Segment Contribution Solvation Model. *Ind Eng Chem Res.* 2002.41(5):899-913.

Machatha SG, Bustamante P, Yalkowsky SH. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int J Pharm.* 2004. 283: 83-88.

Martin A, Newburger J, Adjei A. New solubility equation. *J Pharm Sci.* 1979.68(10):487-488.

- Martin A, Newburger J, Adjei A. Extended Hildebrand Solubility Approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents. *J Pharm Sci.* 1980.69(5):487-491.
- Martin A, Paruta AN, Adjei A, Lindstrom RE, Elworthy PH. Extended Hildebrand solubility approach: Methylxantines in mixed solvents. *J Pharm Sci.* 1981. 70:1115-1119.
- Martin A, Wu PL, Adjei A, Lindstrom RE, Elworthy PH. Extended Hildebrand Solubility Approach and the Log Linear Solubility Equation. *J Pharm Sci.* 1982. 71 (8): 849-856.
- Mota FL, Carneiro AP, Queimada AJ, Pinho SP, Macedo EA. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *Eur J Pharm Sci.* 2009. 37: 499 -507.
- Paruta AN, Sciarrone BJ, Lordi NG. Correlation between solubility parameters and dielectric constants. *J Pharm Sci.* 1962.51(7):704-705.
- Peña MA, Daali Y, Barra, J. Partial solubility parameters of lactose, manitol and saccharose using the modified extended Hansen method and evaporation light scattering detection. *Chem Pharm Bull.* 2000.48(2):179-183.
- Peña MA, Reillo A, Escalera B, Bustamante P. Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *Int J Pharm.* 2006. 321:155-161.
- Redlich O, Kister AT. Algebraic representation of thermodynamic properties and the classification of solutions. *Ind Eng Chem.* 1948. 40 (2):345-348.
- Rubino JT, Yalkowsky SH. Cosolvency and cosolvent polarity. *Pharm Res.* 1987. 4 (3): 220-230.
- Small PA. Some Factors Affecting the solubility of Polymers. *J Appl Chem.* 1953. 3:71-80.
- Valvani SC, Yalkowsky SH, Roseman TJ. Solubility and partitioning IV: aqueous solubility and octanol-water partition coefficients of liquid nonelectrolytes. *J Pharm Sci.* 1981. 70(5):502-507.
- Vargas EF, Manrique YJ, Pacheco DP, Torres NS, Martínez F. Desviaciones al modelo logarítmico-lineal en la solubilidad de ibuprofen y naproxen en mezclas cosolventes propilenglicol-agua. *Quim Nova.* 2007. 30 (8): 1945-1950.
- Williams NA, Amidon GL. Excess Free Energy Approach to the Estimation of Solubility in Mixed Solvent Systems I: Theory. *J Pharm Sci.* 1984a.73(1): 9-13.
- Williams NA, Amidon GL. Excess Free Energy Approach to the estimation of solubility in mixed solvent systems II: ethanol-water mixtures. *J Pharm Sci.* 1984b.73(1): 14-18.
- Wu PL, Beerbower A, and Martin A. Extended Hansen Approach: calculating partial solubility parameters of solid solutes. *J Pharm Sci.* 1982. 71(11): 1285-1287.
- Yalkowsky SH, Valvani SC. Solubility and Partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. *J Pharm Sci.* 1980. 69(8):912-922.

Yalkowsky SH, Roseman TJ. Solubilization of drugs by cosolvents. En: Yalkowsky SH, Editor. Techniques of solubilization of drugs. New York: Marcel Dekker, 1981.

2013

# DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

## Capítulo VI

En este capítulo se describen los principios activos seleccionados:  
antiinflamatorios no esteroideos e hipoureциmiantes.

Descripción

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Farmacocinética

Aplicaciones terapéuticas

Efectos adversos



## **1. Fármacos antiinflamatorios y analgésicos**

El hecho de que la incidencia de las afecciones que cursan con dolor e inflamación, tales como enfermedades reumatológicas, atrofas inflamatorias, gotas y diferentes procesos dolorosos de carácter crónico, sea muy elevada, hace que el uso de medicamentos analgésicos y antiinflamatorios haya ido en aumento durante los últimos años.

Solo en España, durante los años 1992 a 2007 el consumo de los AINEs arilpropionicos se incrementó de 6 a 28 DDD/1000 habitantes, es decir casi un 80% de aumento del consumo en 15 años, y en el caso del metamizol un 62 % (datos del Ministerio de Sanidad y Política Social y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2011).

Los datos de consumo de fármacos antiinflamatorios (datos de facturación farmacia asistencial) durante el periodo de tiempo 2007-2010, se mantiene estable durante este periodo, observándose en algunos casos hasta un ligero descenso. Sin embargo, se encuentra un aumento en el número de envases dispensados en el caso del alopurinol, que alcanza un incremento del 14%, y también se encuentra el mismo valor, un incremento del 14%, en el consumo de metamizol (datos del Ministerio de Sanidad y Política Social y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2011).

Las **enfermedades reumatológicas** engloban un amplio abanico de afecciones que cursan con dolor, inflamación y en ocasiones con degeneración y deformación articular. En muchos casos el tratamiento solo es sintomático. La gota es una enfermedad que se asocia a altos niveles de ácido úrico en sangre (hiperuricemia), y que como consecuencia de estos, pueden dar lugar a la formación de cristales de urato, principalmente en articulaciones, lo que se traduce en un proceso inflamatorio y doloroso que puede llegar a ser muy intenso. Esta enfermedad tiene un componente genético, aunque existen factores que pueden fomentar su aparición como la obesidad, diabetes o enfermedades renales (Bleyer y Hart, 2006).

Baumal y Broder (1968) y Gordon et al (1969) estudiaron la posibilidad de que la respuesta antiinflamatoria en gota y enfermedades reumatoides pudiera estar asociada a la formación de un complejo antígeno-anticuerpo, que implican la liberación de otros factores activadores reumatológicos y desencadenan la inflamación, y la enfermedad.

El tratamiento para estos procesos, dependerá de cuál sea su origen. Así, enfermedades de tipo reumático, que tienen como síntoma dolor crónico, se tratan habitualmente con analgésicos y antiinflamatorios. En el caso de la gota, los fármacos antiinflamatorios se utilizan para el tratamiento de las crisis agudas. Los fármacos que reducen los niveles de ácido úrico (hipouricemiantes) y que ayudan a diluir los depósitos de cristales ya formados, bien inhibiendo la síntesis de ácido úrico (alopurinol), bien aumentando su excreción por orina (uricosúricos) se utilizan más bien para el tratamiento crónico de la enfermedad, en pacientes que tengan altos niveles de ácido úrico en sangre.



## 1.1. AINEs (antiinflamatorios no esteroideos)

Dentro de los **medicamentos antiinflamatorios**, se encuentran una gran variedad de sustancias, clasificados en familias, clases, subclases, cada uno con sus características especiales, indicaciones y efectos secundarios (Goodman y Gilman, 2006).

Uno de los tratamientos más utilizados para las afecciones reumatológicas son los AINEs, y entre ellos el que mejor balance riesgo/beneficio presenta para este tipo de enfermedades, es el naproxeno (Burmester et al, 2010).

### 1.1.1. *Mecanismo de acción y acciones farmacológicas*

Los **antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)** forman grupo variado y con gran diversidad química de fármacos. Su empleo, aunque varía en función del fármaco en cuestión, es principalmente como antiinflamatorio, analgésico y antipirético, ya que disminuyen los síntomas de la inflamación, ayudan a mitigar el dolor y reducen la fiebre. El término no-esteroideo se refiere a que los efectos clínicos son similares a los de los corticoides pero no les acompañan las consecuencias secundarias que caracterizan a los esteroides. Los AINEs constituyen un grupo de antiinflamatorios de tipo no esteroideo, y se utilizan, entre otras acciones, para prevenir los ataques agudos de gota.

Los antiinflamatorios no esteroideos actúan mediante la inhibición de los mediadores celulares que intervienen en el proceso de inflamación, concretamente inhiben la actividad tanto de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como a la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, por lo tanto, impiden la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, lo que conlleva a la interrupción de la cascada de reacciones que da lugar al proceso de inflamación. Existen AINE que son inhibidores selectivos de la COX-2, es decir su acción fundamental tiene lugar principalmente sobre esta enzima. Estos inhibidores selectivos son de uso preferente frente a aquellos que inhiben simultáneamente la COX-1 en aquellos casos en los que haya que minimizar los efectos adversos, pues se ha observado que los inhibidores selectivos producen menor prevalencia de hemorragias digestivas y úlceras.

Los antiinflamatorios no esteroideos se indican en la medicina humana para el alivio sintomático de procesos crónicos o agudos caracterizados por dolor e inflamación. Entre los AINEs utilizados para prevenir ataques agudos de gota se encuentran la indometacina, el naproxeno, o el piroxicam. La fenilbutazona, ha sido descartada por su tendencia a producir agranulocitosis irreversible y alteraciones sanguíneas (Cuthbert, 1974).

### 1.1.2. *Farmacocinética*

Los **antiinflamatorios no esteroideos, AINEs** constituyen una extensa familia, y cada uno de ellos tiene características que son propias de cada fármaco. En esta Memoria se ha trabajado con el naproxeno sódico y el metamizol magnésico. Los AINEs en general, presentan efecto de primer paso hepático y son metabolizados por glucuronidación por la familia enzimática del citocromo P450. En general presentan buena biodisponibilidad (**Tabla VI.1**) siendo algo menor en el diclofenaco y en el celecoxib. La vida media varía de un AINE a otro, siendo los oxicams y los inhibidores selectivos de la COX-2 los que mayor semivida presentan. La unión proteica es reversible, por lo que el volumen de distribución esta comprometido. El porcentaje de unión a proteínas se encuentra cercano al 90%, con las notables excepciones del metamizol y del ácido salicílico, cuya unión a proteínas se sitúa en el 50%. En general, tienen una buena distribución por difusión pasiva

pH dependiente, así como gran liposolubilidad. La eliminación es fundamentalmente renal y, en su mayoría, en forma de metabolitos. A pesar de que la absorción de AINEs puede verse reducida con la ingesta de alimentos, si se recomienda el consumo de estos con la administración del fármaco para minimizar los efectos adversos sobre la mucosa gástrica.

La **Tabla VI.1** muestra las características farmacocinéticas de algunos de los AINEs más utilizados:

**Tabla VI.1: Características farmacocinéticas de los AINEs**

| Fármaco                        | Biodisponibilidad (%) | Vida media (h) | Volumen de distribución (l/Kg) | Unión a proteínas (%) | Aclaramiento (ml/kg/min) |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <b>Salicilatos</b>             |                       |                |                                |                       |                          |
| Ácido acetilsalicílico         | >80                   | 0,25-0,30      | 0,15                           | 49                    | 9,3                      |
| Salicilato sódico              | 100                   | 2-4            | 0,17                           | 95                    | 0,18                     |
| <b>Paraaminofenoles</b>        |                       |                |                                |                       |                          |
| Paracetamol                    | 75-90                 | 1,5-3          | 0,95                           | <20                   | 5                        |
| <b>Pirazolonas</b>             |                       |                |                                |                       |                          |
| Metamizol                      | >90                   | 6-9            | 0,20                           | 40-60                 | -                        |
| Propifenazona                  | >90                   | 1-1,5          | -                              | -                     | -                        |
| <b>Ácidos propiónicos</b>      |                       |                |                                |                       |                          |
| Ibuprofeno                     | >80                   | 2-3            | 0,15                           | 99                    | 0,75                     |
| Ketoprofeno                    | 100                   | 1,8            | 0,15                           | 99,2                  | 1,2                      |
| Naproxeno                      | 99                    | 14             | 0,16                           | 99                    | 0,13                     |
| <b>Ácidos acéticos</b>         |                       |                |                                |                       |                          |
| Diclofenaco                    | 54                    | 1-6            | 0,17                           | 99,5                  | 4,2                      |
| Indometacina                   | 90-100                | 4-6            | 0,29                           | 90                    | 1,4                      |
| Ketorolaco                     | 80-100                | 7-8            | 0,21                           | 99,2                  | 0,5                      |
| <b>Oxicams</b>                 |                       |                |                                |                       |                          |
| Meloxicam                      | 89                    | 20             | -                              | 99,5                  | 0,036                    |
| Piroxicam                      | 100                   | 30-60          | 0,15                           | 99                    | 0,025                    |
| <b>Inhibidores de la COX-2</b> |                       |                |                                |                       |                          |
| Celecoxib                      | 22-40                 | 11             | 5,7                            | >97                   | 0,7                      |
| Etoricoxib                     | 95-100                | 22             | 1,7                            | 92                    | -                        |

### 1.1.3. Aplicaciones terapéuticas

- **Antiinflamatorio:** La mayoría de los AINEs, presentan actividad antiinflamatoria. El proceso de inflamación puede estar desencadenado por diversos estímulos, en este proceso intervienen una serie de mediadores celulares en una reacción en cadena que tienen por objeto iniciar el proceso de inflamación. Este proceso inflamatorio constituye un mecanismo de defensa ante determinados patógenos, aunque a veces este proceso puede prolongarse en el tiempo sin ningún beneficio manifiesto.
- **Analgésico:** La mayoría de los AINEs tienen también efecto analgésico, y resultan especialmente eficaces en procesos que cursan con dolor leve o moderado, e inflamación, como en artritis reumatoide, gota, dolores postoperatorios o postraumáticos, dismenorreas y cólico nefrítico y biliar.

- Antipirético: La fiebre puede ocurrir como consecuencia de un proceso de infección, inflamación, lesión tisular o cualquier otra patología. Los AINEs tienen efecto sobre el centro termorregulador en el hipotálamo, que es el responsable de que se produzca un desequilibrio entre la producción y pérdida de calor. Además, producen vasodilatación periférica y aumentan la sudoración, lo que favorece la pérdida de calor.
- Uricosúrico: Esta acción uricosúrica solo se encuentra presente en algunos AINEs y en ciertas dosis (Daskalopoulou et al, 2005) y se debe a una inhibición en la resorción tubular del ácido úrico. Este efecto, sumado a la acción antiinflamatoria y analgésica de los AINEs, constituye una elección adecuada en la terapia de antigotosos. En el caso de los salicilatos, y a pesar de su acción uricosúrica, no se recomienda su uso en el tratamiento de la gota, debido a la necesidad de realizar ajustes de dosis para dicha acción, y por su antagonismo con otros uricosúricos, como la sulfpirazona y el probenecid. (Yü et al, 1963).

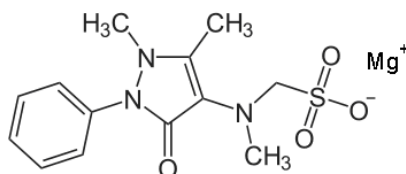
### 1.1.4. *Efectos adversos*

- Gastrointestinales: El principal efecto adverso son los gastrointestinales, que se suelen presentar con cierta frecuencia y tienen una intensidad variable. Los síntomas de carácter leve son: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor, diarrea y estreñimiento. Los síntomas de carácter grave son: ulceraciones o erosiones de la mucosa gástrica o duodenal, que pueden llegar incluso a dar lugar a perforaciones, y que se observan en mayor medida en aquellos casos donde el tratamiento se prolonga durante más de tres meses.
- Renales: Pueden producirse perturbaciones en la función renal, especialmente en aquellos pacientes con alteraciones cardíacas o renales. Estos efectos se relacionan con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Se observa una reducción en la función renal, retención de iones, y alteración por tanto del equilibrio electrolítico y edema. Un uso prolongado de los AINEs puede dar lugar a toxicidad renal crónica.
- Hipersensibilidad: Son reacciones raras (1-2% de los pacientes) y pueden ser de varios tipos, como rinitis alérgica, edema, erupciones, urticaria, asma bronquial o shock anafiláctico.
- Reacciones hematológicas: Se producen como consecuencia del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas y tromboxano, antiagregante plaquetario, lo que conduce a riesgo de hemorragia. También pueden relacionarse con efectos de tipo inmunitario, que pueden inducir agranulocitosis (frecuente en algunos AINEs), anemia aplásica, trombocitopenia y anemia hemolítica.

## 1.2. Metamizol (dipirona) y naproxeno

### 1.2.1. *Metamizol o dipirona*

El **metamizol** [(2 – fenil - 1,5 – dimetil – 3 – oxo - 2,3 – dihidro - 1 H -pirazol- 4- yl) metilamino] metanosulfonato magnésico, es un antiinflamatorio no esteroideo (**Figura VI.1**) perteneciente a la familia de la pirazonas, aunque su acción antiinflamatoria no es tan importante como la de otros fármacos AINEs.



**Fig. VI.1: Estructura química del metamizol magnésico ( C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SMg)**

Sin embargo, si tiene un importante papel como analgésico, especialmente en dolores viscerales (Florez, 2003) y tiene pocas repercusiones digestivas por su buena tolerancia digestiva. El metamizol, ha sido retirado del mercado en países como EE.UU, o algunos países europeos, debido al riesgo de causar agranulocitosis irreversible. Algunos estudios sugieren que determinadas poblaciones tienen mayor riesgo de sufrir este efecto adverso (Mérida et al, 2009), sin embargo, los datos epidemiológicos sugieren que el riesgo global es pequeño, y en España su uso está muy extendido.

#### 1.2.1.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Se utiliza como antitérmico y analgésico en dolores leves y moderados, y es especialmente eficaz para dolores agudos o tipo cólico, al producir un cierto relajamiento de la musculatura lisa. Como se ha comentado anteriormente, el metamizol pertenece al grupo de los AINEs, por lo que su mecanismo de acción es similar a estos, es decir, inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX), pero es una inhibición no competitiva, por lo que tiene menos efectos adversos a nivel de mucosa gástrica.

#### 1.2.1.2. Farmacocinética

Tiene una buena absorción vía oral, alcanzando niveles máximos entre 1-1,5 h. Se hidroliza rápidamente en metabolitos inactivos, y tiene una semivida entre 2-4 h, aunque parece ser que aumenta con la edad. Su eliminación es hepática.

#### 1.2.1.3. Aplicaciones terapéuticas

Se utiliza principalmente como analgésico, ya que tiene un poder analgésico superior al paracetamol y comparable al ácido acetilsalicílico, pero produce menos efectos lesivos sobre la mucosa gástrica y no produce complicaciones hemorrágicas. También se utiliza como antitérmico, especialmente en aquellos casos en que la fiebre no responda a otros antitérmicos.

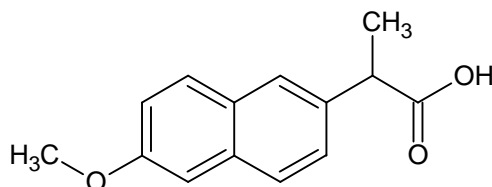
1.2.1.4. Efectos adversos

Aunque el efecto adverso más temido del metamizol son las complicaciones hematológicas como la agranulocitosis o la anemia aplásica, la incidencia global de casos es baja (Vargas et al, 1999), aunque si es cierto que presenta mayor riesgo en comparación con otros AINEs.

En su uso crónico, puede producir alteraciones renales. A altas dosis, puede producir convulsiones, coma, paro respiratorio y cuadros de insuficiencia hepática.

1.2.2. *Naproxeno sódico*

El **naproxeno** (ácido (S) - 2 - (6 - metoxi - 2 - naftil) propanoico) es un AINE de uso general (**Figura VI.2**) perteneciente a la familia de los derivados arilpropiónicos, y uso se extiende a procesos inflamatorios, dolores de leves a moderados y también como antipirético, la fiebre, la inflamación y la rigidez provocados por afecciones como la osteoartritis, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, diversas lesiones, la tendinitis y la bursitis, y en el tratamiento de la dismenorrea primaria y los calambres menstruales. Tiene como ventaja su elevada potencia y su moderada tolerancia. Como sal sódica, el naproxeno sódico, se absorbe más rápidamente en el tracto gastrointestinal.



**Fig. VI.2: Estructura química del naproxeno (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)**

1.2.2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Es antipirético, antiinflamatorio y analgésico para dolores moderados e intensos. Al igual que el metamizol actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, al inhibir la enzima ciclooxigenasa de forma competitiva e irreversible.

1.2.2.2. Farmacocinética

Formulada en su forma de sal sódica, se absorbe más rápidamente en el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media larga debido a que se une en gran medida a la albumina, llegando hasta 12 h de vida media. Aunque esta unión es saturable, por lo que no existe relación proporcional entre dosis administrada y concentraciones plasmáticas.

1.2.2.3. Aplicaciones terapéuticas

Su uso más extendido es para el tratamiento de alteraciones musculo-esqueléticas que cursan con procesos de dolor e inflamación.

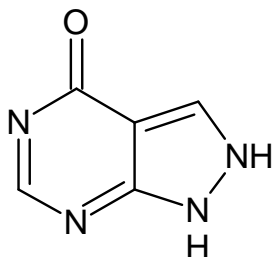
1.2.2.4. Efectos adversos

Sus principales efectos adversos, como en otros AINEs, son los trastornos gastrointestinales. Además puede producir fotosensibilización.

## 2. Fármacos hipouricemiantes

### 2.1. Alopurinol

Aunque el **alopurinol** (4 H - Pirazolo [3,4 - d] Pirimidin - 4 - ona, 1,5 dihidro) se diseñó como antineoplásico (**Figura VI.3**), se descartó para este uso por ser ineficaz para tal uso, pero si se apreció su efecto hipouricemiante por ser sustrato de la xantina-oxidasa. Actualmente se utiliza para el tratamiento crónico de la gota, pero resulta ineficaz también para el tratamiento de crisis agudas.



**Fig. VI.3: Estructura química del alopurinol (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O)**

#### 2.1.1. *Mecanismo de acción y acciones farmacológicas*

El alopurinol se emplea como agente reductor de los niveles de ácido úrico, al inhibir las fases finales en la biosíntesis de dicho metabolito. El alopurinol es un análogo de la hipoxantina, que junto con su principal metabolito, la aloxantina (u oxipurinol), constituyen un sustrato para la enzima xantina oxidasa, que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina, y de xantina a ácido úrico. El alopurinol o su metabolito compiten con el sustrato hipoxantina, y al unirse a esta enzima produce la inhibición de la misma, reduciendo los niveles de ácido úrico en sangre y en orina.

#### 2.1.2. *Farmacocinética*

Buena absorción por vía oral, con una muy buena biodisponibilidad, del 80%. Tiene buena distribución y no se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza por oxidación en su principal metabolito, el oxipurinol. Alcanza su máximo nivel en plasma entre 1-2 h, y a las 5 h lo alcanza el oxipurinol. El alopurinol se elimina vía renal y por heces, y el oxipurinol tiene una vida media más larga, entre 18-21 h, debido a que sufre resorción tubular.

#### 2.1.3. *Aplicaciones terapéuticas*

- Tratamiento eficaz contra la hiperuricemia primaria: puede ser utilizada en concomitancia con algún uricosúrico para reducir los niveles de ácido úrico.
- Profiláctico para la formación de cálculos en pacientes con leucemia o linfomas.
- Tratamiento de hiperuricemias iatrogenas ó provocadas por ciertos medicamentos, como las tiazidas.

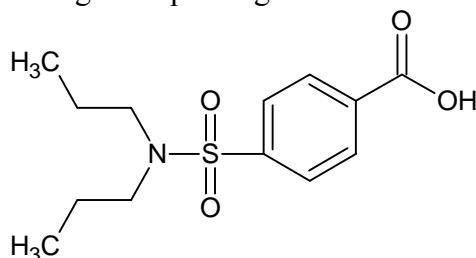
Otras indicaciones menos conocidas del alopurinol son: uso en algunas alteraciones cutáneas (Tsai et al, 2010) o para reducir los efectos adversos en pacientes que presentan altos niveles de uricemia asociados a fallos cardíacos. Diferentes estudios (Thanassoulis et al, 2010; Akhondzadeh et al, 2005) muestran que además resulta eficaz como coadyudante en el tratamiento de esquizofrenia que no responde a los tratamientos habituales.

#### 2.1.4. Efectos adversos

En general el alopurinol es bien tolerado, y las reacciones adversas son raras y poco frecuentes. El principal efecto adverso son las reacciones de hipersensibilidad, como erupciones cutáneas, prurito, leucopenia transitoria, pudiendo complicarse con erupciones descamativas, fiebre, eosinofilia y alteraciones renales y hepáticas. Otras reacciones esporádicas pueden ser molestias gastrointestinales, disfunciones hepáticas, cefalea, somnolencia y sensación metálica en la boca.

## 2.2. Probenecid

El **probenecid** (ácido 4 - (dipropilsulfamoil) benzoico) es un fármaco uricosúrico (**Figura VI.4**), es decir, éstos producen un aumento de la excreción renal del ácido úrico por la orina, reduciendo las concentraciones plasmáticas del mismo. El probenecid es capaz de inhibir por completo la excreción renal de ciertas drogas, aumentando así su concentración en el plasma sanguíneo prolongando la acción farmacológica de éstos.



**Fig. IV.4: Estructura química del probenecid (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S)**

#### 2.2.1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas

El probenecid tiene su efecto farmacológico a nivel renal: produce la inhibición de la secreción de fármacos y sus metabolitos, principalmente de origen ácido, disminuyendo las concentraciones de estos en orina, y aumentándolas en plasma. La acción uricosúrica del probenecid se debe al aumento de la excreción del ácido úrico, al bloquear la resorción tubular de este.

#### 2.2.2. Farmacocinética

Tiene su concentración máxima a las 4 h aproximadamente. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (albúmina). Su metabolismo en hígado por conjugación y oxidación, da lugar a diversos metabolitos que también poseen cierta actividad uricosúrica (Israili et al, 1972). Su vida media varía entre las 5 y las 8 h, dependiendo de la dosis administrada, aunque la fracción activa sufre procesos de secreción en el túbulo proximal.

### 2.2.3. *Aplicaciones terapéuticas*

El probenecib fue inicialmente sintetizado para maximizar la biodisponibilidad de ciertos medicamentos, concretamente la penicilina (Butler, 2005) al disminuir la secreción tubular de dicho antibiótico, y aumentar por tanto sus niveles en plasma durante más tiempo. Este efecto se puede extender además a ciertos fármacos de naturaleza ácida y sus metabolitos, como el metotrexato, clofibrato, y AINEs como indometacina, naproxeno y ketoprofeno. Esto, sin embargo, puede ocasionar interacciones en el caso de medicamentos donde no se busca aumentar los niveles plasmáticos (Perel et al, 1969).

El probenecib, muestra en cambio un efecto de inhibición de la resorción tubular del ácido úrico, y facilita la eliminación del metabolito activo del alopurinol, que habrá que tener en cuenta si administra juntos en el tratamiento de la gota, aunque la combinación de ambos da buenos resultados en el tratamiento de la hiperuricemia (Stocker et al, 2008) Se ha observado que con los salicilatos, el efecto uricosúrico del probenecib disminuye (Yü et al, 1963). Sin embargo su uso para el tratamiento de la gota, no es frecuente, debido a la tendencia del probenecib a producir cálculos de ácido úrico. También parece que actúa en otros niveles donde se produce transporte activo de ácidos orgánicos, como el líquido cefalorraquídeo o incluso en la bilis.

### 2.2.4. *Efectos adversos*

A altas dosis, el probenecib produce alteraciones gastrointestinales. También puede producir reacciones de hipersensibilidad, en particular a nivel cutáneo. Una sobredosificación de probenecib, puede inducir convulsiones nerviosas y muerte por insuficiencia respiratoria. En algunos casos se han observado anemia hemolítica, anemia aplásica, síndrome nefrótico y necrosis hepática. También se han descrito mareos, anemia y polaquiuria.

## 2.3 Otros fármacos para tratamiento de la gota

Otros uricosúricos empleados en el tratamiento de la gota, aunque con menor frecuencia, y en ocasiones asociados a otro tratamiento antigotoso, son la **benzbromarona** y la **sulfinpirazona**. La primera debe su efecto a la inhibición del intercambio de aniones-uratos en el túbulo proximal (Dan et al, 1990) impidiendo su resorción tubular y aumentando su excreción renal. Se consiguen mejores resultados cuando se administra en combinación con el alopurinol. Es particularmente eficaz en pacientes aquejados de gota con insuficiencia renal, o que no toleran otros medicamentos.

La sulfinpirazona, al igual que la benzbromarona, inhibe la resorción tubular del ácido úrico. Se ha encontrado además que posee un efecto hipoglucemiante. Se administra en el tratamiento de la gota crónica, aumentando la dosis paulatinamente, hasta llegar a la adecuada en la que se consigue un óptimo efecto antigotoso. Se considera más segura que la fenilbutazona, ya que no se han observado alteraciones hematopoyéticas.



### **3. Referencias bibliográficas**

Akhondzadeh S, Safarcherati A, Amini H. Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as add-on therapy for schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Prog Neurophysopharmacol Biol Psychiatry*. 2005. 29(2):253-259.

Baumal R, Broder I. Studies into the Occurrence of soluble antigen-antibody complexes in disease III: Rheumatoid arthritis and other human diseases. *Clin Exp Immunol*. 1968. 3: 555-569.

Bleyer AJ, Hart TC. Genetic factors associated with gout and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006. 13(2): 124-130.

Burmester G, Lanan A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, Scarpingato C, Smolen J, Stoevelaar H. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2010. 70(5):818-822.

Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature*. 2005.438(7064) :3.

Cuthbert MB. Section 4 Adverse reactions to non-steroidal antireumatic drugs. *Curr Med Res Opin*. 1974. 2(9):600-610.

Dan T, Koga H. Uricosurics inhibit urate transporter in rat renal brush border membrane vesicles. *Eur J Pharmacol*. 1990. 187:303-312.

Daskalopoulou SS, Tzovaras V, Mikhailidis BP, Elisaf M. Effect on serum uric acid levels of drug prescribed for indications others than treating hyperuricaemia. *Curr Pharm Des*. 2005. 11: 4161-4175.

Datos del Ministerio de Sanidad y Política Social, y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Utilización de Antiinflamatorios no Esteroides (AINE) en España 1992-2006. Utilización de analgésicos no opiodes en España 1992-2006.

Datos del Ministerio de Sanidad y Política Social, y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Editorial Mason. 2003. 4ª Edición.

Goodman & Gilman. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Mc Graw Hill. 2006. 11ª Edición.

Gordon DA, Bell DA, Baumal R and Broder I. Studies into the Occurrence of soluble antigen-antibody complexes in disease IV: Correlation between the rheumatoid biologically active factor and the clinical features of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 1969. 5(1):57-66.

<http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/AINE.pdf>

Israïli H, Perel JM, Cunningham RF, Dayton PG, Yü TF, Gutman AB, Long KR, Long RC Jr and Goldstein JH. Metabolites of Probenecid: Chemical, Physical and Pharmacological studies. *J Med Chem.* 1972. 15(7):709-713.

Mérida R, Faus F, Poveda G, García A. Agranulocitosis por metamizol: un potencial problema en la población británica. *Rev Clin Esp.* 2009. 209(4):176-9.

Perel JM, Dayton PG, Snell MM, Yü TF, Gutman AB. Studies of interactions among drug in man at the renal level: probenecid and sulfinpyrazone. *Clin Pharmacol Ther.* 1969. 10(6): 834-840.

Stocker SL, Williams KM, McLachlan AJ, Graham GG, Day RO. Pharmacokinetics and Pharmacodynamic interaction between alopurinol and Probenecid in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008. 47(2):111-8.

Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, alopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med.* 2010. 170(15):1358-64.

Tsai TF, Yeh TY. Allopurinol in Dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2010. 11(4):225-32.

Vargas J B, Canto A, Arcila H, Morales J, Vidal J, Valle LJ. Metamizol: evaluación del riesgo para agranulocitos y anemia aplásica. *Med. Interna Mex.* 1999. 15(1):6-10.

Yü TS, Dayton PG, Gutman AB. Mutual supression of the uricosuric effects of sulfinpyrazone and salycilate: a study in interactions between drugs. *J Clin Invest.* 1963. 42(8): 1330-1339.

**SECCIÓN CUARTA:**  
**PARTE EXPERIMENTAL**



2013

# MATERIAL Y METÓDOS

## Capítulo VII

En este capítulo se realiza una descripción de los principios activos y reactivos empleados, así como de las técnicas y dispositivos utilizados para el desarrollo de la presente Memoria.



## 1.1. Disolventes

Los **disolventes orgánicos** de calidad espectrofotométrica y agua han sido:

**Agua (H<sub>2</sub>O) bidestilada**, obtenida a través de equipos de obtención de agua purificada (véase dispositivos)

**Etanol 96%**, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) (Panreac) calidad para análisis

Lote N° 0000137622 y N° 0000069886

**Acetato de etilo**, (CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (Panreac) calidad para análisis

Lote N° 132007431

**Hexano 95%**, ((CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>) (Panreac) calidad para análisis

Lote N° 0000049606

En el capítulo VIII se realizará un análisis más detallado de los disolventes orgánicos empleados en la experimentación de esta Memoria.

## 1.2. Principios activos objeto de estudio

Los **principios activos** utilizados para la realización de esta Memoria, han sido:

**Probenecid (Sigma)**. Lote N° 046K0093

**Alopurinol**: facilitado por Laboratorios Normon

**Metamizol magnésico (Fagrón)**. Lote N° 0207404

**Naproxeno sódico (Sigma)**. Lote N° 057K12511

En los capítulos VI y VIII se ha realizado una descripción farmacológica y se realizará una caracterización de los principios activos empleados en la experimentación de esta Memoria.

## 2. Dispositivos

Los **dispositivos** utilizados durante la realización de esta Memoria, han sido:

**Balanza de precisión**. Mettler Toledo AG 245

**Baño termostatzado**. JP Selecta CD 3000542

**Baños termostatzados con agitación constante**.

HETO TB SH02/100 ± 0,2°C

HETO type SBD5 0-1 bio

**Dedo frío**. JP Selecta CD 3000395

**Calorímetro diferencial de Barrido**.

Mettler TA 4000

**Centrífuga**. Nahita Centrifuge 2650

**Equipo de purificación de agua**: Sistema de filtración Elix® UV-10, filtros Millipore progard®. El proceso de purificación esta basado en una primera etapa de filtración física, una segunda etapa de eliminación de iones a través de osmosis inversa, una tercera etapa que refuerza la anterior por resinas de intercambio iónico y por último, una fase de eliminación bacteriana a través de lámparas UV.

**Espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier.**

Spectrum 2000 spectrometer. Perkin Elmer.

**Espectrofotómetro ultravioleta visible.**

Shimadzu UV-2101PC

Thermo Scientific Evolution 300 UV-Visible

**Estufas y hornos.**

Selecta modelo 207

Trade Rayna Esindus

**MicropH Crisol.** La calibración del aparato se lleva a cabo con dos disoluciones patrón de fosfato potásico y fosfato disódico a pH= 7,02 y la otra constituida por ftalato ácido de potasio a pH = 4,00.

**Micropipetas.**

Kartell Pluripet 100-1000  $\mu$ l

Biohit proline 50-200  $\mu$ l

Eppendorf 200  $\mu$ l

**Microscopio óptico con luz polarizada.**

Olympus BX50 System

Placa de calentamiento (HFS 91)

**Reactivo de Karl-Fischer.** Laboratorios Merck

**Sistema de filtración.** Filtros de 25 mm de diámetro de 0,2  $\mu$ m de tamaño de poro, compatibles químicamente con los cuatro disolventes orgánicos empleados. Estos filtros de membrana se emplean para separar mecánicamente las partículas en suspensión en un fluido. Consta de un portafiltros de entrada Luer-Lok, de acero inoxidable y juntas de teflón acoplado a una jeringa de vidrio de 50 ml. Los filtros son de nylon (membranas hidrofílicas de poliétersulfona), contenidos en una carcasa acrílica de propileno. Tienen un diámetro externo de 3,3 cm y un diámetro interno de 2,6 cm y un área de filtración de 4,5 cm<sup>2</sup>, pudiendo procesar hasta 200 ml de volumen líquido, aunque el volumen máximo contenido (excluyendo el aire) es de 0,1 ml. Soportan una presión máxima de 8,6 bar y una temperatura máxima de 45°C, y su flujo medio a 25°C (en agua destilada) es de 92 ml/min.

### 3. Métodos

#### 3.1. Métodos de caracterización física y farmacotécnica de materias primas

##### 3.1.1. *Determinación del calor molar de fusión y temperatura de fusión*

El **análisis térmico** es el conjunto de técnicas de análisis que estudian una determinada propiedad física en función de la temperatura o del tiempo. Dependiendo de la propiedad que se mida, se distinguen diferentes técnicas, entre las que destacan:

**DTA/SDTA (Análisis Térmico Diferencial).** Estudia las variaciones de temperatura entre la muestra y una referencia en función de la temperatura o del tiempo.

**DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido).** Estudia el calor que absorbe o desprende una muestra en función de la temperatura o del tiempo.

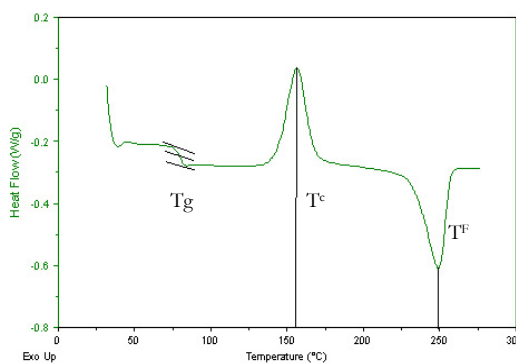
**TGA (Análisis Termogravimétrico).** Estudia la variación del peso de una muestra en función de la temperatura o del tiempo.

**TMA (Análisis Termomecánico).** Estudia las variaciones de longitud de una muestra en función de la temperatura o del tiempo.

**DMA (Análisis Dinamomecánico).** Estudia la viscoelasticidad de una muestra en función de la temperatura o del tiempo.

**TOA (Análisis Termo-óptico).** Estudia las transformaciones que sufre una muestra durante un calentamiento o enfriamiento mediante una observación óptica.

En la presente Memoria se ha utilizado la **calorimetría diferencial de barrido** (Differential Scanning Calorimetry, DSC). La técnica DSC mide calores y temperaturas de transición y reacción sometiendo la muestra y la referencia a un cambio programado, constante y continuo de temperatura. Los cambios físicos o químicos que dan lugar al intercambio de calor quedan reflejados (Willard et al, 1991) en un termograma (curva de flujo calorífico *versus* temperatura/ tiempo (ver figura), que muestran *eventos endotérmicos* ( $T^F$ ), cuando la muestra absorbe energía, los cambios de entalpía son endotérmicos. Ej.: Fusión o vaporización y *eventos exotérmicos* ( $T^C$ ), cuando la muestra desprende energía, los cambios de entalpía son exotérmicos. Ej.: cristalización u oxidación.





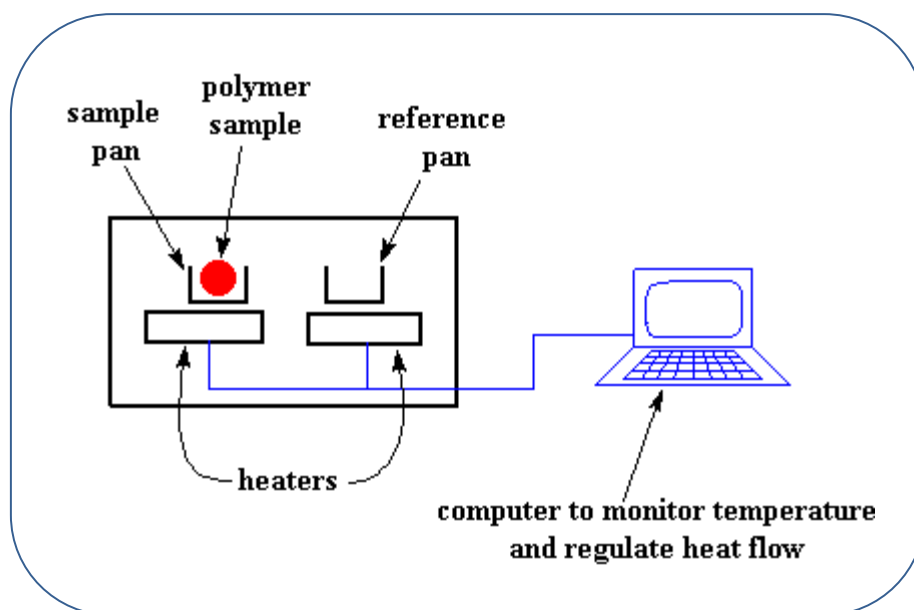


**Fig. VII.1: Fotografía del calorímetro diferencial de barrido Mettler TA 4000**

Utilización del DSC en la Industria Farmacéutica:

- Control de calidad
- Desarrollo de productos y procesos
- Caracterización de materiales
- Investigación de nuevos productos
- Estudios de seguridad
- Análisis de productos de la competencia
- Análisis de problemas en producción
- Establecimiento de rutas metabólicas
- Taxonomía bacteriana y fúngica
- Infectividad
- Caracterización de materiales metálicos
- Estabilidad de las oxidaciones
- Alimentación: Procesos de curado o determinación de la dinámica del agua

El calorímetro diferencial de barrido utilizado (Mettler TA 4000) consta de unos termopares de Au-AuPd que permiten determinar simultáneamente la temperatura y la diferencia de temperatura entre dos crisoles de aluminio en los que se coloca la muestra (3 - 5 mg de principio activo), y la referencia, ambas en cápsulas 40µl de capacidad (**Figura VII.2**). Los crisoles se sellan herméticamente, generalmente, para impedir la salida de muestra que pueda contaminar el horno. El aluminio es un material totalmente inerte con la mayoría de principios activos y otras sustancias en general, que se someten a un intervalo o a un ciclo de temperaturas y a una velocidad de calentamiento programados (entre 5 y 20 grados centígrados por minuto). Estas velocidades suponen una buena relación entre la exactitud, resolución y sensibilidad de los resultados.



**Figura VII.2: Esquema de un DSC**

En general, se puede afirmar que el uso de altas velocidades permite medir muestras en su estado original, es decir, altas velocidades consiguen que no haya tiempo para cambios en la muestra durante el experimento, como podría ocurrir con la cristalización. Este campo suscita controversias, podemos resumir que los experimentos realizados con velocidades de calentamiento muy rápidas, permiten:

- experimentaciones más cortas en el tiempo
- mejores sensibilidades en ciertos efectos, como la transición vítrea, porque se obtienen mayores señales en el flujo
- menor reorganización de las muestras durante el experimento

La velocidad de calentamiento depende en una serie de efectos, como eventos cinéticos, cristalización, reacciones químicas o transición vítrea, por lo que se debe tener en cuenta en la discusión y exactitud de los resultados. De otro lado, la velocidad de calentamiento es independiente de la fusión y otras propiedades físicas como la capacidad de calor específica.

Nuestro aparato utiliza nitrógeno como gas de purga, que previene la formación de vapores de condensación en el horno durante el proceso de enfriamiento (Elhissi et al 2006), así se pueden evitar interferencias en los resultados y prolongar la vida media del equipo.

La calibración del DSC se realiza aproximadamente cada 15 días con indio, metal cuyo punto de fusión es conocido (onset) y sirve como referencia. De la misma manera, la sensibilidad calorimétrica se evalúa a partir del valor conocido del área bajo la curva obtenida en la calibración con dicho metal. La calibración del equipo es determinante en la exactitud de los resultados, es conveniente utilizar la misma velocidad de calentamiento en la calibración que en el resto de medidas experimentales:

**Onset:** 156,6°C ± 0,3°C      **Flujo de calor:** 28,45 ± 0,6°C

### 3.1.2. Solubilidad ideal

La **solubilidad ideal** de una disolución ( $X_2$ ) se puede calcular a partir del calor molar de fusión ( $\Delta H_2^f$ ) y temperatura de fusión ( $T^f$ ) determinadas experimentalmente por DSC utilizando la **ecuación III.3**:

$$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H_2^f}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_2^f} \right) \quad \text{Ec. III.3}$$

La velocidad de calentamiento empleada es 5°C/min. La solubilidad ideal del soluto es la solubilidad del soluto en una disolución donde las fuerzas intermoleculares quedan compensadas unas con otras, y donde el único calor que se desprende es el producido por la fusión del soluto ( $\Delta H_2^f$ ). La solubilidad ideal proporciona información cualitativa sobre la conducta del principio activo. Cuanto menor sea la solubilidad ideal menor solubilidad tendrá un principio activo en cualquier disolvente. La solubilidad ideal es una constante independiente del disolvente y juega un papel importante en los modelos de predicción de solubilidad.

La **Tabla VII.1** recoge los valores de las temperaturas de fusión ( $T^f$ ) y del calor de fusión ( $\Delta H^f$ ) de los cuatro principios activos así como la solubilidad ideal ( $X_2^i$ )

**Tabla VII.1: Solubilidad ideal a diferentes temperaturas experimentales**

| Principio activo    | $T^f$ (K) | $T$ (°K)<br>(experimental) | $\Delta H^f$ (kJ/mol) | $X_2^i$                                |
|---------------------|-----------|----------------------------|-----------------------|--|
| Alopurinol          | 653,52    | 288,15                     | 63,798                | $2,01 \cdot 10^{-6}$                   |
|                     |           | 293,15                     |                       | $2,99 \cdot 10^{-6}$                   |
|                     |           | 298,15                     |                       | <b><math>4,34 \cdot 10^{-6}</math></b> |
|                     |           | 303,15                     |                       | $6,38 \cdot 10^{-6}$                   |
|                     |           | 308,15                     |                       | $9,15 \cdot 10^{-6}$                   |
| Metamizol magnésico | 429       | 288,15                     | 196,43                | 0,0677                                 |
|                     |           | 293,15                     |                       | 0,0779                                 |
|                     |           | 298,15                     |                       | <b>0,0892</b>                          |
|                     |           | 303,15                     |                       | 0,1016                                 |
|                     |           | 308,15                     |                       | 0,1153                                 |
| Naproxeno sódico    | 509,89    | 288,15                     | 32,304                | 0,00284                                |
|                     |           | 293,15                     |                       | 0,00357                                |
|                     |           | 298,15                     |                       | <b>0,00446</b>                         |
|                     |           | 303,15                     |                       | 0,00553                                |
|                     |           | 308,15                     |                       | 0,00681                                |
| Probenecid          | 470,9     | 288,15                     | 33,571                | 0,00435                                |
|                     |           | 293,15                     |                       | 0,00552                                |
|                     |           | 298,15                     |                       | <b>0,00694</b>                         |
|                     |           | 303,15                     |                       | 0,00867                                |
|                     |           | 308,15                     |                       | 0,01075                                |

Como se observa en la tabla anterior el principio activo de menor solubilidad y mayor punto de fusión es el alopurinol, por el contrario el de mayor solubilidad es el metamizol magnésico ( $X_2^i = 0,0892$ ), se comprueba que a mayor solubilidad ideal y menor temperatura de fusión y mayor solubilidad en agua u otros disolventes. Sin embargo, el naproxeno sódico tiene mayor  $T^f$  que el probenecid y la  $X_2^i$  es mayor en aquel. Esto se relaciona con las interacciones en disolución, que viene determinada por el segundo término de la ecuación de Hildebrand, que incluye los parámetros de solubilidad y el término U (se puede considerar constante).

### 3.1.3. Caracterización visual: microscopía óptica

La **microscopía óptica** es una técnica que proporciona información sobre el aspecto físico, propiedades morfológicas y ópticas, así como, detecta la presencia de posibles cambios en los estados cristalinos de un principio activo. Para una mejor descripción de los principios activos, el estudio de las propiedades ópticas se realiza tanto con los principios activos puros, como con los principios activos tras haber alcanzado el estado de equilibrio entre la fase disuelta y la fase sólida. La termomicroscopía permite detectar visualmente cambios en una muestra a la que se le aporta calor a una velocidad controlada. Los cambios que se pueden apreciar son: fusión, desolvatación, transiciones, sublimación, cristalización y degradación, como los observados en el estudio del polimorfismo de la tripalmitina (Kellens, 1992) o la carbamazepina con la adición de excipientes (Nair et al, 2002).

### 3.1.4. Espectroscopía infrarroja

La **técnica de espectroscopia infrarroja (IR)** se basa en la propiedad inherente de las moléculas de vibrar, en función de su densidad electrónica y de la distribución estructural de sus grupos químicos. Debido a que el espectro vibracional de cada molécula es generalmente único, esta técnica ofrece una gran selectividad. La técnica se fundamenta en la medida del espectro de la energía de absorción que emiten los átomos al vibrar, cuando estos son excitados por una fuente de radiación infrarroja, frecuentemente por los denominados cuerpos incandescentes de Nernst, en una frecuencia de longitud de onda entre 2,5 a 50  $\mu\text{m}$ . (Rubinson and Rubinson, 2001)

Aunque hay varios tipos de dispositivos de espectrofotometría IR, en general, la energía desprendida durante la excitación de las moléculas, se recoge por un detector, y se transforma por un transductor en una señal basada en diferencias de potencial. El resultado final es un espectro de absorción IR, que representa la intensidad de energía absorbida frente a la longitud de onda. Aunque esta técnica tiene sus limitaciones, pues solo es efectiva en moléculas con enlaces covalentes, la espectroscopía IR se ha establecido como un método para la identificación y caracterización de las moléculas (Mesley y Johnson, 1965; Bouche y Draguet-Brughmans, 1977; Britain, 1997; Yu et al, 1998; Ferrari et al, 2003; Carvalho et al, 2010; Ziémons et al 2011). Esta técnica, posee una gran selectividad, permite establecer pequeñas diferencias entre moléculas muy similares, siendo por tanto eficaz en la determinación de cambios polimórficos. También tiene especial interés en la determinación del grado de polimerización, como queda reflejado en el estudio del grado de desacetilación de los polímeros de Chitosan (Brugnerotto et al, 2001) o en estudios de estabilidad, para caracterizar los productos de degradación de Sinha y Damanjeet (2011).

### 3.1.5. Métodos para determinar la humedad

#### 3.1.5.1. Análisis volumétrico de Karl Fischer

Para cuantificar el contenido de agua se utiliza frecuentemente el **análisis volumétrico de Karl Fischer** que utiliza una valoración volumétrica para determinar trazas de agua en una muestra, expresado como porcentaje en gramos por miligramo de compuesto a partir de:

$$\% = \left( \frac{ab100}{m} \right) \qquad \text{Ec. VII.1}$$

Donde a son los mililitros de reactivo gastados en la valoración, b es propio del reactivo (5,3) y m el peso de la muestra en miligramos.

La popularidad de la técnica de Karl Fischer se debe en gran parte, a varias ventajas prácticas:

- Alta exactitud y precisión
- Selectividad para el agua
- Requiere sólo pequeñas cantidades de muestra
- Fácil preparación de la muestra
- Análisis de corta duración
- Rango de medición casi ilimitado (1 ppm a 100%)
- Utilidad para el análisis de: sólidos, líquidos y gases
- Independencia de la presencia de otros compuestos volátiles
- Facilidad de automatización

Sin embargo, el método presenta algunos inconvenientes, como no diferenciar entre agua adsorbida y agua de cristalización o la presencia de interferencias con la reacción de oxidación-reducción implicada en la reacción de Karl-Fischer. Para suplir estas desventajas se propone además realizar dichas determinaciones con la calorimetría diferencial de barrido (Khankari et al, 1992). En la **Tabla VII.2** se resumen los valores de humedad determinados para cada uno de los principios activos estudiados.

**Tabla VII.2: Determinación de la humedad utilizando la valoración de Karl Fischer**

| Principios activos  | Porcentaje de agua en peso |
|---------------------|----------------------------|
| Alopurinol          | 4,3                        |
| Metamizol magnésico | 2,9                        |
| Naproxeno sódico    | 3,1                        |
| Probenecid          | 3,8                        |

En todos los casos se aprecia que el contenido de agua es muy bajo, si se calcula el número de moléculas de agua por molécula de principio activo se obtiene una relación inferior a uno, por lo que el polvo original de cada principio activo son polvos prácticamente anhidros.

### 3.1.5.2. Calorimetría diferencial de barrido. Método de Khankari

Khankari et al (1992) desarrollaron un método para la **determinación estequiométrica del agua** de hidratos en principios activos. El método se basa en la hipótesis de la evaporación y determina el número de moléculas de agua por mol de sustancia anhidra. Para lo cual se utiliza la endoterma de deshidratación que se produce en el DSC en las sustancias hidratadas. El área bajo pico de deshidratación representa las entalpías de transición de la deshidratación. Los cambios de entalpía por unidad de masa ( $\Delta h$ ) a la vez que por mol ( $\Delta H$ ) se pueden determinar sin necesidad de conocer el número de moles de agua,  $n$ , ni el peso molecular del hidrato gracias a las siguientes relaciones:

$$\Delta H^d = \Delta h^d (M_s + nM_w) \quad \text{Ec. VII.2}$$

$$\Delta H^v = \Delta h^v M_w \quad \text{Ec. VII.3}$$

En la que  $\Delta h^d$  es la entalpía específica de deshidratación (J/g de hidrato),  $\Delta h^v$  es la entalpía específica de evaporación del agua (2261 J/g de agua),  $M_s$  es el peso molecular del sólido anhidro y  $M_w$  el peso molecular del agua.

Sustituyendo las **Ecs. VII.2** y **VII.3** en  $\Delta H^d = n\Delta H^v$ , se obtiene:

$$n = \Delta h^d M_s / \Delta h^v - \Delta h^d M_w \quad \text{Ec. VII.4}$$

## 3.2. Técnicas analíticas para la cuantificación de los principios activos

### *3.2.1. Espectrofotometría UV*

Los **métodos espectrofotométricos** se basan en la determinación de la intensidad y la longitud de onda de la energía radiante. La espectrofotometría ultravioleta-visible mide la energía que es capaz de absorber una muestra al someter a sus electrones a un estado de excitación. Por tanto, esta energía variará en función del tipo y disposición de los grupos funcionales que conforman la estructura de una sustancia (Christian and O`Reilly,2010). La radiación necesaria para llegar a este estado de excitación dentro de la región ultravioleta o visible, comprende longitudes de onda entre 150 y 800 nm. La energía producida por la excitación de los electrones de una muestra es medida por un detector, y transformada en impulsos eléctricos, que se traducen en el espectro de absorción de la sustancia o absorbancia.

Para separar la absorbancia de una sustancia con respecto a la absorbancia del disolvente en el que va diluida dicha muestra, en todas las determinaciones ha de establecerse una referencia o blanco que consistirá en el disolvente puro propiamente dicho, cuya absorbancia será restada del total de la absorbancia de la muestra.

La elección del disolvente en el que se diluye la muestra se realiza teniendo en cuenta que este no interfiera con el soluto. En este caso, la elección del disolvente con el que se realizarán todas las mediciones del espectro de absorción recae sobre el etanol, ya que se ha comprobado que es inerte con todas las sustancias en las que se realizaran las mediciones.

Para determinar la longitud de onda a la cuál un principio activo en concreto es capaz de absorber mayor energía, se realiza un barrido en una zona amplia de longitudes de onda. Una vez que se ha determinado esa longitud de onda donde la absorbancia es máxima, el resto de determinaciones se realizará en dicha longitud de onda.

### *3.2.2. Recta patrón*

De acuerdo con la ley de Beer, la absorbancia está relacionada linealmente con la concentración de la especie absorbente,  $c$ , y con la longitud de la trayectoria de la radiación en el medio absorbente,  $b$ . Esto es:  $A = \log (P_0/P) = abc$ , donde  $a$  es una constante de proporcionalidad llamada absortividad. Cuando la concentración  $c$  se expresa en moles/L, y  $b$  en cm, la constante de proporcionalidad se denomina absortividad molar, y se designa por el símbolo,  $\epsilon$ . En este caso, la ley de Beer adquiere la forma:  $A = \epsilon bc$

Para comprobar el cumplimiento de la **ley de Beer**, se elabora una recta patrón (Olsen, 1990) en la que se establece que han de prepararse unas diluciones de concentraciones perfectamente conocidas, y de todas ellas se medirá la absorbancia (A), la relación entre ambas ha de ser una línea recta, en todo el intervalo de concentraciones estudiado, y que tiene su inicio en el origen.

Para la realización de la recta patrón de todos los principios activos, se parte de una disolución madre, cuya concentración variará en función del principio activo, y se diluye hasta conseguir un rango de concentraciones apropiado. Las unidades de concentración se expresan en µg/ml.

Los datos se ajustan por el método de mínimos cuadrados, obteniéndose dos rectas de regresión,  $A=f(C)$  y  $C=f(A)$ . En ambos casos se comprueba que el coeficiente de determinación,  $r^2$ , es mayor de 0,985 y se calculan las ecuaciones de ambas rectas.

$$A=f(C) \Rightarrow A = a C + b \quad (\text{recta I})$$

El valor de t de Student de a (pendiente) debe ser  $>2$  (significativo), y el de b (ordenada en el origen) no debe diferir estadísticamente de cero ( $t < 2$ ) (b puede ser positivo o negativo; a siempre es positivo).

$$C=f(A) \Rightarrow C = a' C + b' \quad (\text{recta II})$$

Esta recta es la recta patrón o de calibración que se utilizará para calcular una concentración desconocida en función de una absorbancia experimental.

La ecuación  $C=f(A)$  es la que se utiliza para calcular las concentraciones desconocidas en las determinaciones de solubilidad. En este caso, la variable conocida es la absorbancia (variable independiente), y la concentración es la variable desconocida (variable dependiente). La absorbancia se determina por triplicado. Se lleva a cabo un estudio de validación del método espectrofotométrico de cada principio activo. Según las normas de Buena Fabricación y Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, la validación se debe aplicar tanto a los procesos de fabricación como a los métodos de análisis. Los resultados de los ensayos de validación de la técnica de espectrofotometría ultravioleta para la determinación del contenido de principio activo en disolución a saturación se muestran en el anexo I de esta Memoria.

### 3.2.2.1. Cálculo de la recta patrón del alopurinol

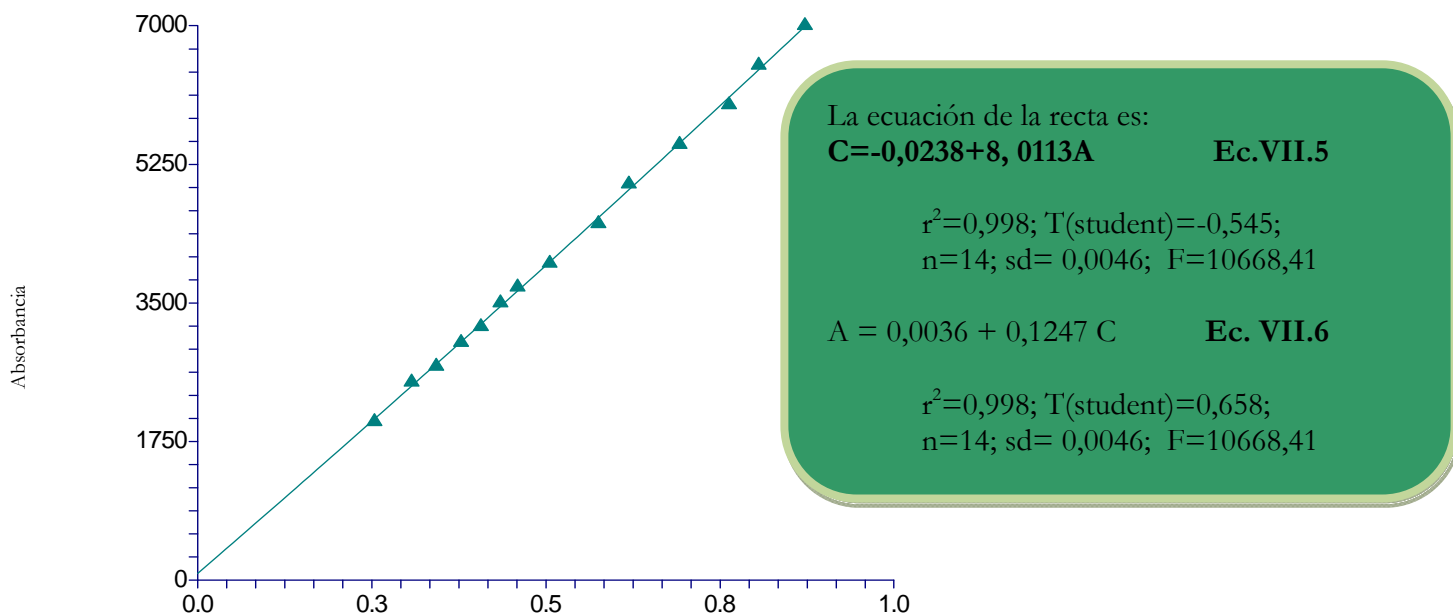
A partir de una disolución madre de alopurinol con una concentración 200 µg/ml se elaboró una batería de disoluciones de concentraciones conocidas (n=14), de las que se determinaron su absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción, previamente determinada,  $\lambda = 209$  nm.

En la **Tabla VII.3** se relacionan las absorbancias medias de las muestras ( $\bar{A}$ ) y la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la absorbancia.

**Tabla VII.3: Recta de calibración del alopurinol**

| CONCENTRACIÓN (µg/ml) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Ā     | DE     | CV    |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| 2                     | 0,257 | 0,255 | 0,25  | 0,254 | 0,0036 | 1,42  |
| 2,5                   | 0,305 | 0,306 | 0,311 | 0,307 | 0,0032 | 1,041 |
| 2,7                   | 0,34  | 0,343 | 0,345 | 0,342 | 0,0025 | 0,73  |
| 3                     | 0,373 | 0,383 | 0,379 | 0,378 | 0,0050 | 1,33  |
| 3,2                   | 0,407 | 0,402 | 0,412 | 0,407 | 0,0050 | 1,22  |
| 3,5                   | 0,439 | 0,432 | 0,434 | 0,435 | 0,0036 | 0,82  |
| 3,7                   | 0,464 | 0,454 | 0,461 | 0,459 | 0,0051 | 1,11  |
| 4                     | 0,508 | 0,505 | 0,504 | 0,505 | 0,0020 | 0,411 |
| 4,5                   | 0,573 | 0,573 | 0,581 | 0,575 | 0,0046 | 0,80  |
| 5                     | 0,618 | 0,617 | 0,623 | 0,619 | 0,0032 | 0,52  |
| 5,5                   | 0,698 | 0,678 | 0,701 | 0,692 | 0,0120 | 1,80  |
| 6                     | 0,765 | 0,758 | 0,767 | 0,763 | 0,0047 | 0,62  |
| 6,5                   | 0,803 | 0,808 | 0,807 | 0,806 | 0,0020 | 0,32  |
| 7                     | 0,878 | 0,864 | 0,875 | 0,872 | 0,0073 | 0,84  |

La representación gráfica de los valores de absorbancia obtenidos en función de la concentración aparece en la **Figura VII.3**.



**Figura VII.3: Recta patrón del alopurinol en etanol del 96°**

Una vez ajustada la recta de regresión es importante disponer de una medida que mida la bondad del ajuste realizado y que permita decidir si el ajuste lineal es suficiente o se deben buscar modelos alternativos. Como medida de bondad del ajuste se utiliza el coeficiente de determinación,  $r^2$ , en todos los casos es superior a 0,995.

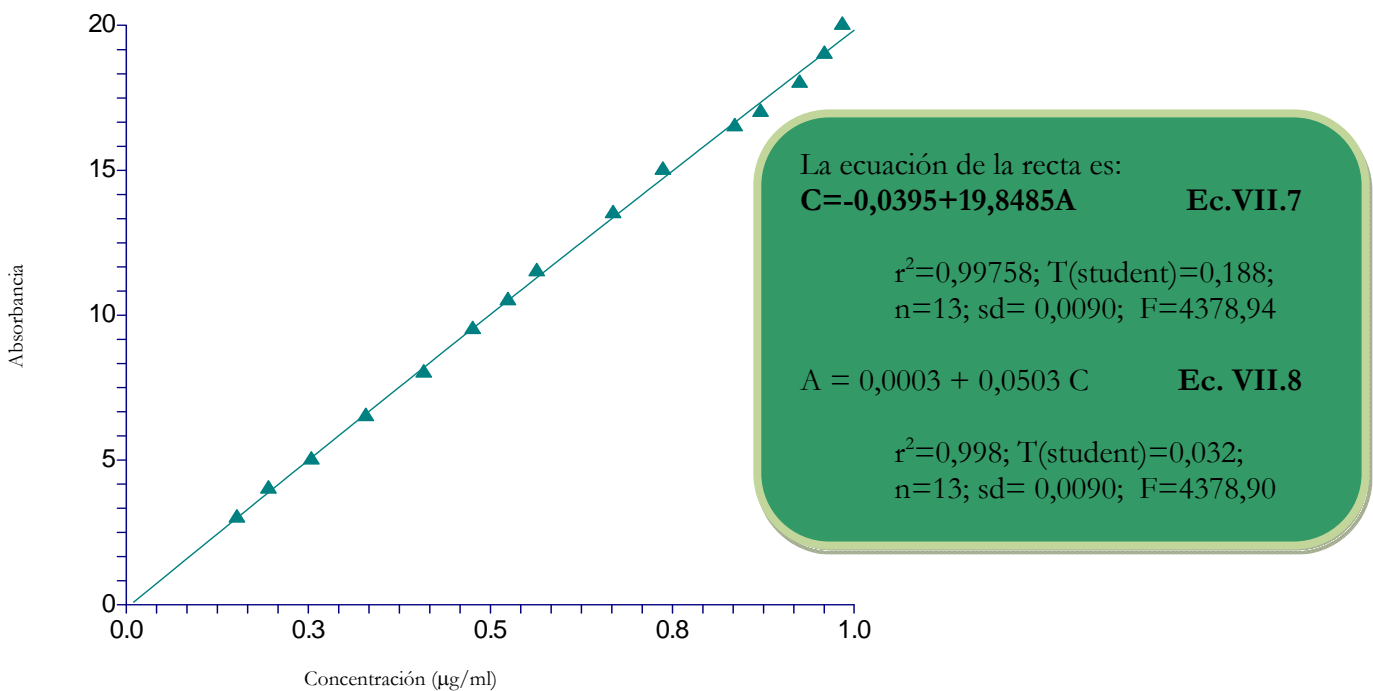


3.2.2.2. Calculo recta de la patrón del metamizol magnésico

Se preparó en primer lugar una disolución madre con una de concentración 800 µg/ml. A partir de esta disolución se elaboró una batería de concentraciones conocidas necesaria la construcción de la recta patrón con un número apropiado de puntos (n=13). La absorbancia se mide a la longitud de onda de 204 nm, previamente establecida. En la **Tabla VII.4** se relacionan las absorbancias medias de las muestras (Ā), la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la absorbancia, en ambos casos. La **Figura VII.4** muestra la representación gráfica de la recta de calibrado del metamizol magnésico.

**Tabla VII.4: Recta de calibración del metamizol magnésico**

| CONCENTRACIÓN (µg/ml) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Ā     | DE     | CV    |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| 5                     | 0,252 | 0,261 | 0,25  | 0,254 | 0,0058 | 2,3   |
| 6,5                   | 0,338 | 0,32  | 0,329 | 0,329 | 0,009  | 2,73  |
| 8                     | 0,392 | 0,422 | 0,412 | 0,408 | 0,015  | 3,73  |
| 9,5                   | 0,469 | 0,481 | 0,478 | 0,476 | 0,006  | 1,31  |
| 10,5                  | 0,525 | 0,515 | 0,533 | 0,524 | 0,009  | 1,72  |
| 11,5                  | 0,584 | 0,549 | 0,559 | 0,564 | 0,018  | 3,19  |
| 13,5                  | 0,659 | 0,677 | 0,671 | 0,669 | 0,0091 | 1,37  |
| 15                    | 0,732 | 0,733 | 0,747 | 0,737 | 0,0083 | 1,137 |
| 16,5                  | 0,846 | 0,84  | 0,822 | 0,836 | 0,012  | 1,49  |
| 17                    | 0,882 | 0,866 | 0,867 | 0,871 | 0,0089 | 1,02  |
| 18                    | 0,925 | 0,924 | 0,927 | 0,925 | 0,0015 | 0,16  |
| 19                    | 0,963 | 0,956 | 0,959 | 0,959 | 0,0035 | 0,36  |
| 20                    | 0,978 | 0,978 | 0,996 | 0,984 | 0,0104 | 1,05  |



**Figura VII.4: Recta patrón del metamizol magnésico en etanol del 96°**

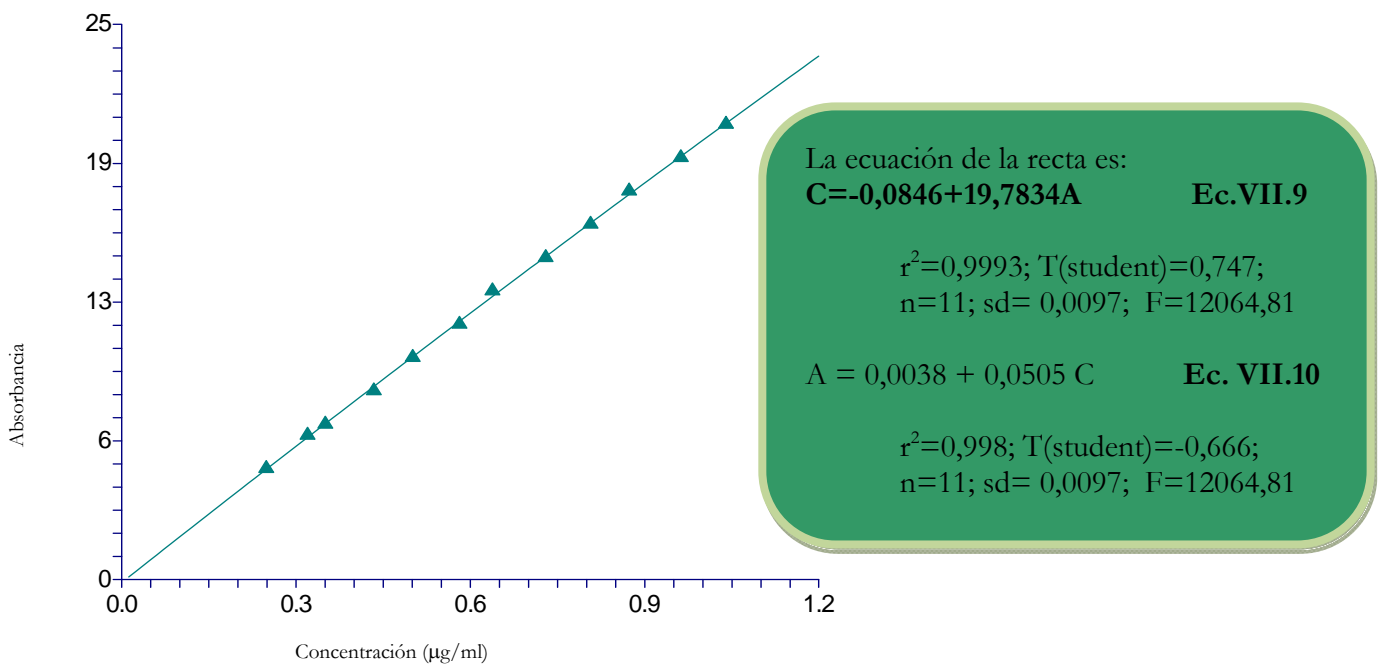
3.2.2.3. Calculo de la recta patrón del naproxeno sódico

Elaboramos una disolución madre con una concentración de 250 µg/ml. A partir de ésta, se construye una batería de disoluciones con concentraciones conocidas (n=11), se determinan sus absorbancias a una longitud de onda de máxima absorción ( $\lambda=237$  nm), para elaborar la recta patrón. Cada medida se realiza por triplicado. En la **Tabla VII.5** se relaciona las absorbancias medias de las muestras ( $\bar{A}$ ), la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la absorbancia, en ambos casos.

**Tabla VII.5: Recta de calibración del naproxeno sódico**

| CONCENTRACIÓN (µg/ml) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | $\bar{A}$ | DE     | CV   |
|-----------------------|-------|-------|-------|-----------|--------|------|
| 5                     | 0,235 | 0,25  | 0,262 | 0,249     | 0,013  | 5,43 |
| 6,5                   | 0,32  | 0,32  | 0,32  | 0,32      | 0      | 0    |
| 7                     | 0,354 | 0,345 | 0,353 | 0,35      | 0,0049 | 1,4  |
| 8,5                   | 0,434 | 0,433 | 0,435 | 0,434     | 0,001  | 0,23 |
| 10                    | 0,505 | 0,497 | 0,501 | 0,501     | 0,004  | 0,79 |
| 11,5                  | 0,589 | 0,576 | 0,58  | 0,581     | 0,0066 | 1,14 |
| 13                    | 0,66  | 0,608 | 0,647 | 0,638     | 0,027  | 4,23 |
| 14,5                  | 0,735 | 0,718 | 0,737 | 0,73      | 0,0104 | 1,43 |
| 16                    | 0,811 | 0,818 | 0,793 | 0,807     | 0,0129 | 1,59 |
| 17,5                  | 0,88  | 0,864 | 0,877 | 0,873     | 0,0085 | 0,97 |
| 19                    | 0,942 | 0,978 | 0,968 | 0,962     | 0,0185 | 1,93 |

En la **Figura VII.5** se representan gráficamente los valores de absorbancia experimentales frente a la concentración.



**Figura VII.5: Recta patrón del naproxeno sódico en etanol del 96°**

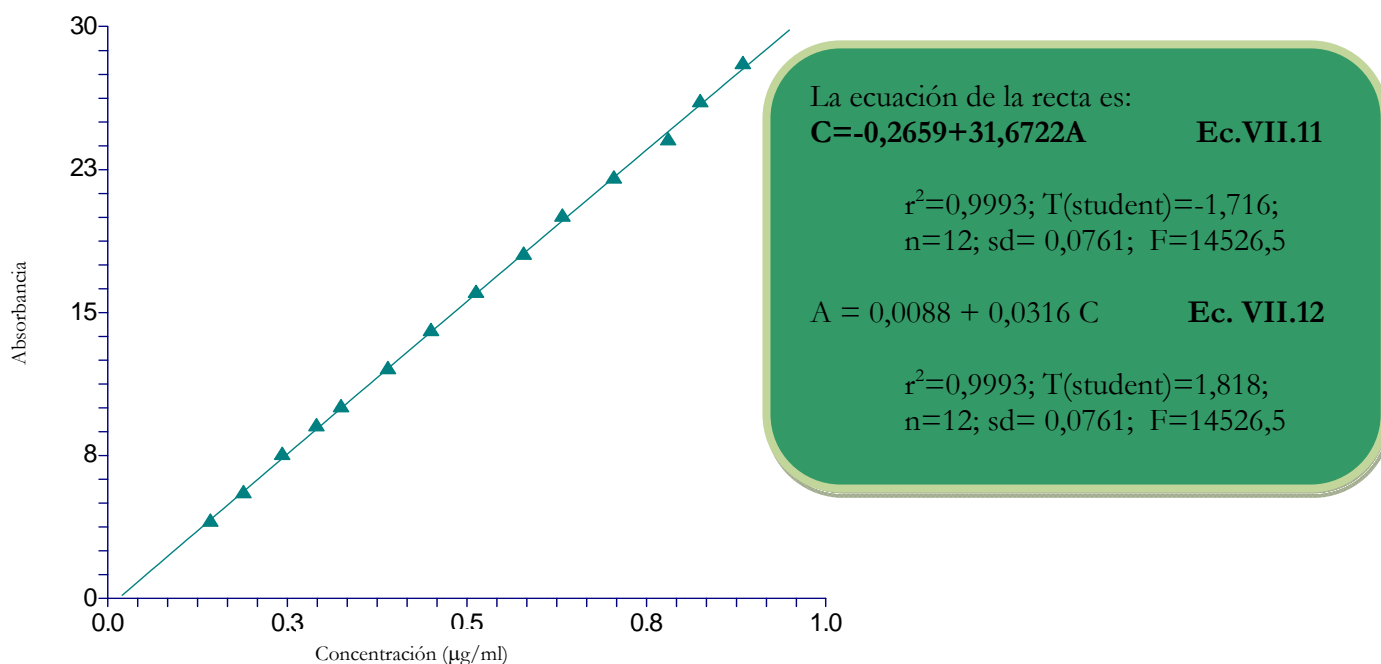
3.2.2.4. Calculo de la recta patrón del probenecid

Se preparó una disolución madre de probenecid con una concentración de 1 mg/ml, de esta disolución madre se elaboró una batería de concentraciones conocidas (n=12), se determinaron sus absorbancias a la longitud de onda (242 nm) previamente establecida. Cada medida se realiza por triplicado. En la **Tabla VII.6** se relaciona las absorbancias medias de las muestras ( $\bar{A}$ ), la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la absorbancia, en ambos casos.

**Tabla VII.6: Recta de calibración del probenecid**

| CONCENTRACIÓN (µg/ml) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | $\bar{A}$ | DE     | CV   |
|-----------------------|-------|-------|-------|-----------|--------|------|
| 7,5                   | 0,243 | 0,241 | 0,245 | 0,243     | 0,002  | 1,23 |
| 9                     | 0,291 | 0,292 | 0,289 | 0,29      | 0,0015 | 0,52 |
| 10                    | 0,331 | 0,316 | 0,328 | 0,325     | 0,0079 | 2,44 |
| 12                    | 0,388 | 0,394 | 0,389 | 0,39      | 0,0032 | 0,82 |
| 14                    | 0,453 | 0,453 | 0,445 | 0,45      | 0,0046 | 1,02 |
| 16                    | 0,52  | 0,508 | 0,511 | 0,513     | 0,0062 | 1,21 |
| 18                    | 0,576 | 0,585 | 0,577 | 0,579     | 0,0049 | 0,85 |
| 20                    | 0,643 | 0,64  | 0,617 | 0,633     | 0,0142 | 2,24 |
| 22                    | 0,703 | 0,715 | 0,697 | 0,705     | 0,0091 | 1,3  |
| 24                    | 0,764 | 0,78  | 0,798 | 0,78      | 0,017  | 2,17 |
| 26                    | 0,824 | 0,823 | 0,829 | 0,825     | 0,0032 | 0,38 |
| 28                    | 0,872 | 0,895 | 0,887 | 0,884     | 0,0116 | 1,32 |

La **Figura VII.6** exhibe la representación gráfica de las absorbancias obtenidas en función de la concentración.



**Figura VII.5: Recta patrón del probenecid en etanol del 96°**

### 3.3. Determinación de las solubilidades experimentales

#### 3.3.1. *Preparación de las disoluciones saturadas*

##### 3.3.1.1. Curvas de saturación

Para obtener solubilidades experimentales reproducibles de los principios activos, es muy importante asegurar que se alcanza el equilibrio termodinámico entre la fase disuelta y la fase sólida. Si el fármaco es poco soluble, lo que ocurre en la mayoría de los casos, el tiempo necesario para obtener disoluciones saturadas puede ser largo, dependiendo de factores tales como la agitación o las propiedades del disolvente y del soluto. Las discrepancias entre solubilidades procedentes de distintos laboratorios se deben a menudo a que no se realiza correctamente el estudio previo de disolución, y se miden las concentraciones antes de alcanzar el equilibrio. En las gráficas de concentración frente al tiempo  $[C_f(t)]$ , el equilibrio se alcanza cuando se observa una región asintótica. Además, durante los experimentos pueden aparecer formas metaestables cuya solubilidad es mayor que la de la forma estable, dando lugar a errores en la determinación de la solubilidad. Este estudio demuestra la influencia de los disolventes en los perfiles de saturación de los principios activos hidrofóbicos. La velocidad de disolución es un parámetro que expresa la mayor o menor rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en determinadas condiciones de agitación y temperatura. Por tanto, las curvas de saturación se establecen para asegurar que se alcanza el equilibrio de solubilidad entre las fases sólida y disuelta del principio activo con el disolvente.

Para la determinación de las **curvas de saturación** se utilizan matraces aforados de 100 ml de capacidad, en los que se coloca un ligero exceso de soluto en 50 ml de disolvente puro, pequeñas cantidades facilitan la manipulación de las disoluciones y evitan posibles interferencias por la aparición de impurezas. Estos matraces se introducen en un baño termostatizado a 35°C y se someten a un sistema de agitación constante. A determinados intervalos de tiempo, se toman muestras de la fase disuelta. Estas muestras se filtran con filtros inertes Millipore Millex-GN Nylon, de tamaño de poro 0,2  $\mu\text{m}$ . La filtración asegura la separación mecánica de las partículas en suspensión de la disolución. El equipo de filtración se habrá atemperado previamente a 35°C, temperatura a la que se ejecuta el experimento por ser la temperatura más elevada a la que se han realizado todos los experimentos de esta Memoria y por consiguiente, es donde se consiguen las mayores solubilidades y los resultados son extrapolables al resto de temperaturas estudiadas, 30-15°C. Existen otros mecanismos de separación mecánica, a parte de la filtración, como son la centrifugación o la decantación, aunque en la experimentación de la esta Memoria solo se ha utilizado la filtración por sus excelentes resultados en cuanto a reproducibilidad y exactitud. El filtrado obtenido se diluye con etanol de 96° y la concentración se cuantifica mediante espectrofotometría UV, a la longitud de onda de máxima absorción previamente determinada para cada principio activo. La representación gráfica de la evolución de la concentración con respecto al tiempo nos permite observar los **perfiles de saturación**. Cuando la concentración disuelta se mantiene durante un tiempo se considera que se ha alcanzado el equilibrio o meseta asintótica, es decir, es en esa meseta cuando podemos determinar la solubilidad.

A continuación se muestran los perfiles de disolución de los principios activos estudiados en esta Memoria en varios disolventes puros, a 35°C, como se ha explicado, estos perfiles permiten asegurar la medida de la solubilidad experimental correcta, precisa y reproducible y además da información sobre la velocidad de disolución de esos principios activos.

3.3.1.1.1. Alopurinol

En matraces de 100 ml se introduce una ligera cantidad en exceso de alopurinol en agua previamente tratada con el equipo de filtración, y etanol. Al asegurar la saturación en los disolventes puros, se garantizará también que los principios activos saturaran en las mezclas de estos disolventes. Se toman muestras a intervalos de tiempo fijos de 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. La dilución para medir la absorbancia del alopurinol es de 1:200 tanto en agua como en etanol. Se toman tres muestras en cada tiempo para asegurar precisión y exactitud.

Los resultados de la determinación del tiempo para alcanzar la saturación figuran en las **Tablas VII.7 y VII.8** (se incluyen los valores de la desviación estándar, DE, y el coeficiente de variación, CV, de la concentración molar).

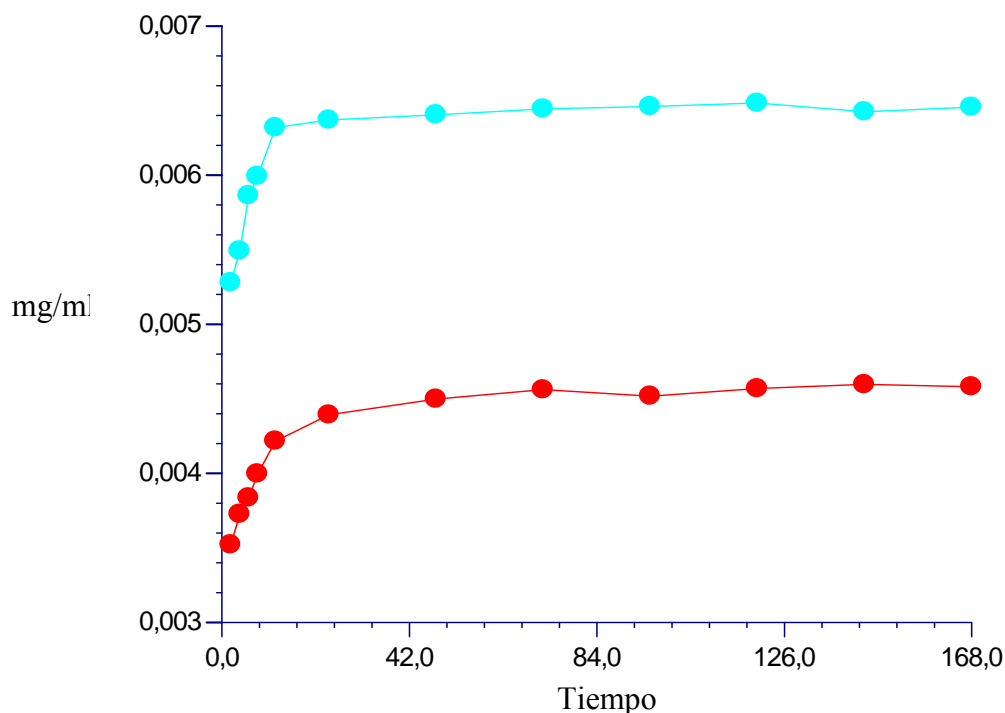
**Tabla VII.7: Saturación del alopurinol en agua.**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE                   | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|------|
| 2              | 0,415 | 0,407 | 0,405 | 0,0048        | 0,0047        | 0,0047        | 0,0047             | $6,22 \cdot 10^{-5}$ | 1,3  |
| 4              | 0,427 | 0,429 | 0,425 | 0,005         | 0,005         | 0,0049        | 0,005              | $2,35 \cdot 10^{-5}$ | 0,47 |
| 6              | 0,453 | 0,461 | 0,462 | 0,0053        | 0,0054        | 0,0054        | 0,0053             | $5,80 \cdot 10^{-5}$ | 1,08 |
| 8              | 0,468 | 0,471 | 0,47  | 0,0054        | 0,0055        | 0,0055        | 0,0055             | $1,79 \cdot 10^{-5}$ | 0,32 |
| 12             | 0,499 | 0,5   | 0,493 | 0,0058        | 0,0058        | 0,0057        | 0,0058             | $4,45 \cdot 10^{-5}$ | 0,76 |
| 24             | 0,492 | 0,507 | 0,506 | 0,0057        | 0,0059        | 0,0059        | 0,0058             | $9,87 \cdot 10^{-5}$ | 1,68 |
| 48             | 0,508 | 0,502 | 0,504 | 0,0059        | 0,0058        | 0,0059        | 0,0059             | $3,59 \cdot 10^{-5}$ | 0,6  |
| 72             | 0,508 | 0,505 | 0,511 | 0,0059        | 0,0059        | 0,0059        | 0,0059             | $3,53 \cdot 10^{-5}$ | 0,59 |
| 96             | 0,51  | 0,512 | 0,506 | 0,0059        | 0,006         | 0,0059        | 0,0059             | $3,59 \cdot 10^{-5}$ | 0,6  |
| 120            | 0,504 | 0,507 | 0,523 | 0,0058        | 0,0059        | 0,0061        | 0,0059             | $1,2 \cdot 10^{-4}$  | 2    |
| 144            | 0,505 | 0,508 | 0,506 | 0,0059        | 0,0059        | 0,0059        | 0,0059             | $1,79 \cdot 10^{-5}$ | 0,3  |
| 168            | 0,501 | 0,512 | 0,514 | 0,0058        | 0,006         | 0,006         | 0,0059             | $8,24 \cdot 10^{-5}$ | 1,38 |

**Tabla VII.8: Saturación del alopurinol en etanol.**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE                   | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|------|
| 2              | 0,257 | 0,26  | 0,262 | 0,003         | 0,003         | 0,003         | 0,003              | $2,96 \cdot 10^{-5}$ | 0,98 |
| 4              | 0,274 | 0,278 | 0,279 | 0,0032        | 0,0032        | 0,0032        | 0,0032             | $3,11 \cdot 10^{-5}$ | 0,96 |
| 6              | 0,288 | 0,285 | 0,286 | 0,0033        | 0,0033        | 0,0033        | 0,0033             | $1,79 \cdot 10^{-5}$ | 0,53 |
| 8              | 0,303 | 0,296 | 0,301 | 0,0035        | 0,0034        | 0,0035        | 0,0035             | $4,24 \cdot 10^{-5}$ | 1,21 |
| 12             | 0,313 | 0,322 | 0,321 | 0,0036        | 0,0037        | 0,0037        | 0,0037             | $5,80 \cdot 10^{-5}$ | 1,56 |
| 24             | 0,338 | 0,335 | 0,328 | 0,0039        | 0,0039        | 0,0038        | 0,0039             | $6,04 \cdot 10^{-5}$ | 1,55 |
| 48             | 0,341 | 0,344 | 0,343 | 0,0039        | 0,004         | 0,004         | 0,004              | $1,79 \cdot 10^{-5}$ | 0,44 |
| 72             | 0,349 | 0,351 | 0,344 | 0,004         | 0,0041        | 0,004         | 0,004              | $4,24 \cdot 10^{-5}$ | 1,04 |
| 96             | 0,347 | 0,345 | 0,341 | 0,004         | 0,004         | 0,0039        | 0,004              | $3,59 \cdot 10^{-5}$ | 0,89 |
| 120            | 0,347 | 0,348 | 0,351 | 0,004         | 0,004         | 0,0041        | 0,004              | $2,45 \cdot 10^{-5}$ | 0,6  |
| 144            | 0,347 | 0,355 | 0,351 | 0,004         | 0,0041        | 0,0041        | 0,0041             | $4,70 \cdot 10^{-5}$ | 1,14 |
| 168            | 0,343 | 0,349 | 0,357 | 0,004         | 0,004         | 0,0041        | 0,004              | $8,26 \cdot 10^{-5}$ | 2,02 |

En las curvas de saturación del alopurinol en agua y etanol (**Figura VII.7**) se observan dos regiones diferenciadas; una ascendente donde la concentración de principio activo disuelta aumenta continuamente y una segunda donde se alcanza el equilibrio o meseta, esto ocurre a partir de las 48 horas en agua y 60 horas en etanol. Estos tiempos se utilizan para asegurar la obtención de disoluciones saturadas en las mezclas acuosas, ya que la velocidad de disolución puede ser diferente. En este caso, comparando el efecto de los disolventes, la velocidad de saturación no muestra diferencias importantes.



**Figura VII.7:** Curva de saturación del alopurinol en agua (●) y etanol (●)

### 3.3.1.1.2. Metamizol magnésico

Se introduce en matraces de 100 ml una ligera cantidad en exceso de metamizol magnésico en los disolventes puros agua pura, etanol y acetato de etilo. Se toman muestras a intervalos de tiempo fijos de 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. Las muestras se diluyen 1:40000 para su valoración espectrofotométrica en agua, 1:5000 en etanol y 1:1000 en acetato de etilo. Se toman tres muestras en cada uno de esos tiempos para asegurar precisión y exactitud.

Los resultados de la determinación del tiempo para alcanzar la saturación se muestran en las **Tablas VII.9 - VII.11** (se incluyen los valores de la desviación estándar y el coeficiente de variación de la concentración molar).

Las curvas de saturación del metamizol magnésico (**Figura VII.8**) muestran un máximo inicial de concentración disuelta frente al tiempo, antes de alcanzar el equilibrio. El perfil es similar en los tres disolventes seleccionados, aunque la posición del máximo en función del tiempo varía ligeramente con cada disolvente. En orden decreciente, acetato de etilo = etanol > agua. La velocidad de disolución es muy rápida en todos los disolventes, y la

asíntota se alcanza antes en agua que en etanol y acetato de etilo (unas 24 horas en ambos casos).

El ascenso de concentración seguido de un descenso antes del periodo de equilibrio puede indicar la presencia de hidratos o solvatos metaestables respecto a la forma más estable, de menor solubilidad según los autores Shefter e Higuchi (1963).

**Tabla VII.9: Saturación del metamizol magnésico en agua**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE     | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|--------|------|
| 2              | 0,363 | 0,37  | 0,371 | 0,8157        | 0,8315        | 0,8338        | 0,827              | 0,0098 | 1,19 |
| 4              | 0,621 | 0,62  | 0,619 | 1,398         | 1,396         | 1,394         | 1,396              | 0,0022 | 0,16 |
| 6              | 0,713 | 0,708 | 0,703 | 1,606         | 1,595         | 1,584         | 1,595              | 0,0113 | 0,7  |
| 8              | 0,737 | 0,739 | 0,759 | 1,660         | 1,665         | 1,71          | 1,679              | 0,0274 | 1,63 |
| 12             | 0,773 | 0,782 | 0,76  | 1,742         | 1,762         | 1,712         | 1,739              | 0,025  | 1,43 |
| 24             | 0,742 | 0,723 | 0,737 | 1,672         | 1,629         | 1,66          | 1,654              | 0,0222 | 1,34 |
| 48             | 0,744 | 0,725 | 0,739 | 1,676         | 1,633         | 1,665         | 1,658              | 0,0222 | 1,34 |
| 72             | 0,733 | 0,715 | 0,715 | 1,651         | 1,611         | 1,611         | 1,624              | 0,0234 | 1,44 |
| 96             | 0,73  | 0,717 | 0,745 | 1,645         | 1,6156        | 1,68          | 1,646              | 0,0316 | 1,92 |
| 120            | 0,701 | 0,715 | 0,727 | 1,579         | 1,6111        | 1,638         | 1,609              | 0,0294 | 1,82 |
| 144            | 0,715 | 0,718 | 0,725 | 1,611         | 1,618         | 1,633         | 1,621              | 0,0115 | 0,71 |
| 168            | 0,712 | 0,694 | 0,717 | 1,604         | 1,563         | 1,615         | 1,594              | 0,0273 | 1,71 |

**Tabla VII.10: Saturación del metamizol magnésico en etanol**

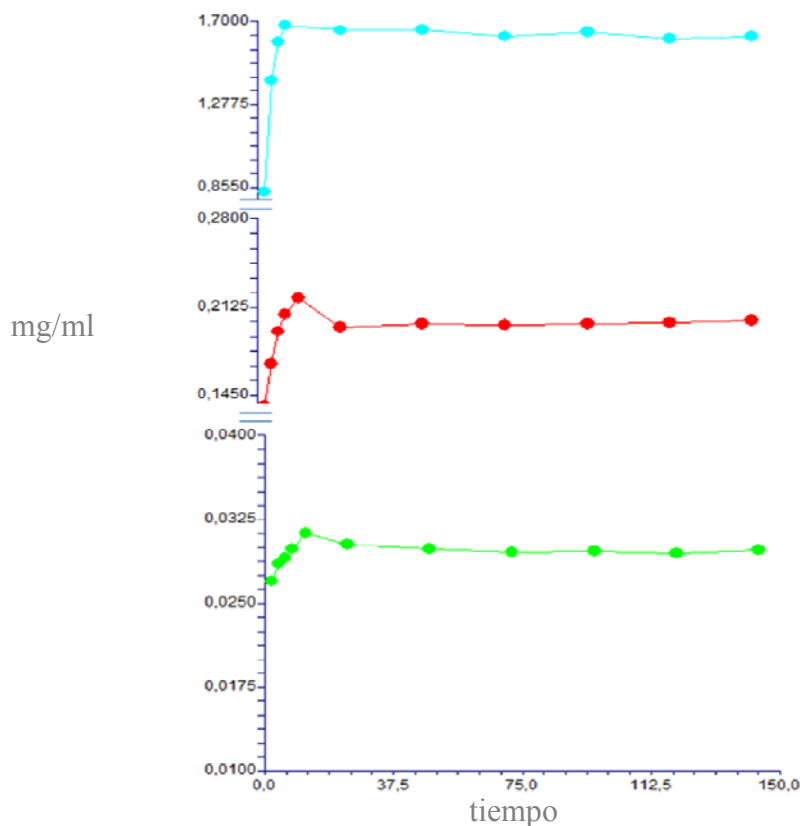
| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE                 | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|--------------------|------|
| 2              | 0,484 | 0,481 | 0,487 | 0,136         | 0,135         | 0,137         | 0,136              | 8.10 <sup>-4</sup> | 0,62 |
| 4              | 0,602 | 0,607 | 0,589 | 0,169         | 0,17          | 0,165         | 0,168              | 0,0026             | 1,55 |
| 6              | 0,695 | 0,695 | 0,672 | 0,195         | 0,195         | 0,189         | 0,193              | 0,0037             | 1,93 |
| 8              | 0,745 | 0,725 | 0,728 | 0,209         | 0,204         | 0,205         | 0,206              | 0,003              | 1,47 |
| 12             | 0,769 | 0,782 | 0,784 | 0,216         | 0,22          | 0,22          | 0,219              | 0,0023             | 1,05 |
| 24             | 0,701 | 0,706 | 0,689 | 0,197         | 0,198         | 0,194         | 0,196              | 0,0024             | 1,25 |
| 48             | 0,712 | 0,711 | 0,7   | 0,2           | 0,2           | 0,197         | 0,199              | 0,0018             | 0,94 |
| 72             | 0,695 | 0,72  | 0,701 | 0,195         | 0,202         | 0,197         | 0,198              | 0,0036             | 1,85 |
| 96             | 0,705 | 0,71  | 0,71  | 0,198         | 0,2           | 0,2           | 0,199              | 0,0008             | 0,4  |
| 120            | 0,695 | 0,713 | 0,723 | 0,195         | 0,2           | 0,203         | 0,2                | 0,004              | 2    |
| 144            | 0,726 | 0,727 | 0,699 | 0,204         | 0,204         | 0,196         | 0,202              | 0,0044             | 2,22 |
| 168            | 0,712 | 0,696 | 0,72  | 0,2           | 0,196         | 0,202         | 0,199              | 0,0034             | 1,72 |

La velocidad de transformación de una forma a otra depende de la movilidad de las moléculas del sólido, el tipo de cambio estructural que tenga lugar y de factores propios del medio.

De modo que, la velocidad de conversión, desde la forma metaestable a la forma estable, será menor cuanto mayor diferencia exista entre el empaquetamiento molecular de ambas formas (Yalkowsky y Banerjee, 1981).

**Tabla VII.11: Saturación del metamizol magnésico en acetato de etilo**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE                  | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|------|
| 2              | 0,475 | 0,484 | 0,476 | 0,0267        | 0,0272        | 0,0267        | 0,0269             | $2,7 \cdot 10^{-4}$ | 1,03 |
| 4              | 0,508 | 0,503 | 0,508 | 0,0285        | 0,0283        | 0,0285        | 0,0285             | $1,6 \cdot 10^{-4}$ | 0,57 |
| 6              | 0,526 | 0,513 | 0,508 | 0,0296        | 0,0288        | 0,0285        | 0,029              | $5,2 \cdot 10^{-4}$ | 1,8  |
| 8              | 0,527 | 0,534 | -     | 0,0296        | 0,03          | -             | 0,0298             | $2,7 \cdot 10^{-4}$ | 0,93 |
| 12             | 0,543 | 0,565 | 0,556 | 0,0305        | 0,0318        | 0,0313        | 0,0312             | $6,2 \cdot 10^{-4}$ | 2,   |
| 24             | 0,531 | 0,542 | 0,54  | 0,0298        | 0,0305        | 0,0304        | 0,0302             | $3,3 \cdot 10^{-4}$ | 1,09 |
| 48             | 0,521 | 0,545 | 0,526 | 0,0293        | 0,0306        | 0,0296        | 0,0298             | $7,1 \cdot 10^{-4}$ | 2,39 |
| 72             | 0,529 | 0,503 | 0,542 | 0,0297        | 0,0283        | 0,0305        | 0,0295             | 0,0011              | 3,8  |
| 96             | 0,52  | 0,538 | 0,524 | 0,0292        | 0,0302        | 0,0294        | 0,0296             | $5,3 \cdot 10^{-4}$ | 1,8  |
| 120            | 0,517 | 0,516 | 0,538 | 0,029         | 0,029         | 0,0302        | 0,0294             | $7 \cdot 10^{-4}$   | 2,38 |
| 144            | 0,538 | 0,51  | 0,538 | 0,0302        | 0,0287        | 0,0302        | 0,0297             | $9,1 \cdot 10^{-4}$ | 3,06 |
| 168            | 0,522 | 0,514 | 0,501 | 0,0293        | 0,0289        | 0,0281        | 0,0288             | $5,9 \cdot 10^{-4}$ | 2,07 |



**Figura VII.8: Curva de saturación del metamizol magnésico en agua (●), etanol (●), acetato de etilo (●)**



3.3.1.1.3. Naproxeno sódico

En matraces de 100 ml se introduce una ligera cantidad en exceso de naproxeno sódico en disolventes puros: agua pura, etanol y acetato de etilo. Se toman muestras a intervalos de tiempo fijos de 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. Las muestras se diluyen 1:40000 en agua, 1:10000 en etanol y 1:100 en acetato de etilo para su valoración espectrofotométrica. Se toman tres muestras en cada tiempo para asegurar precisión y exactitud.

Los resultados de la determinación del tiempo para alcanzar la saturación se muestran en las **Tablas VII.12 - VII.14** (se incluyen los valores de la desviación estándar y el coeficiente de variación de la concentración molar).

**Tabla VII.12: Saturación del naproxeno sódico en agua.**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE     | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|--------|------|
| 2              | 0,349 | 0,35  | 0,353 | 1,081         | 1,084         | 1,094         | 1,086              | 0,0065 | 0,6  |
| 4              | 0,388 | 0,382 | 0,382 | 1,203         | 1,185         | 1,185         | 1,191              | 0,0108 | 0,91 |
| 6              | 0,44  | 0,434 | 0,434 | 1,367         | 1,348         | 1,348         | 1,354              | 0,0108 | 0,8  |
| 8              | 0,41  | 0,419 | 0,415 | 1,272         | 1,301         | 1,288         | 1,287              | 0,0141 | 1,1  |
| 12             | 0,419 | 0,409 | 0,417 | 1,301         | 1,27          | 1,294         | 1,288              | 0,016  | 1,28 |
| 24             | 0,414 | 0,415 | 0,421 | 1,285         | 1,288         | 1,307         | 1,293              | 0,0118 | 0,91 |
| 48             | 0,422 | 0,409 | 0,415 | 1,31          | 1,27          | 1,288         | 1,29               | 0,02   | 1,58 |
| 72             | 0,427 | 0,419 | 0,411 | 1,326         | 1,301         | 1,276         | 1,301              | 0,0251 | 1,92 |
| 96             | 0,408 | 0,408 | 0,421 | 1,266         | 1,266         | 1,307         | 1,28               | 0,0235 | 1,83 |
| 120            | 0,42  | 0,424 | 0,414 | 1,304         | 1,316         | 1,285         | 1,302              | 0,0158 | 1,21 |
| 144            | 0,429 | 0,414 | 0,415 | 1,332         | 1,285         | 1,288         | 1,302              | 0,0263 | 2,02 |
| 168            | 0,421 | 0,421 | 0,406 | 1,307         | 1,307         | 1,26          | 1,291              | 0,027  | 2,1  |

**Tabla VII.13: Saturación del naproxeno sódico en etanol**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE     | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|--------|------|
| 2              | 0,209 | 0,213 | 0,214 | 0,1605        | 0,1637        | 0,1644        | 0,1629             | 0,002  | 1,27 |
| 4              | 0,242 | 0,245 | 0,247 | 0,1864        | 0,1888        | 0,1903        | 0,1885             | 0,0019 | 1,04 |
| 6              | 0,268 | 0,271 | 0,265 | 0,2068        | 0,2092        | 0,20448       | 0,2068             | 0,0023 | 1,13 |
| 8              | 0,298 | 0,301 | 0,305 | 0,2303        | 0,2327        | 0,2358        | 0,2329             | 0,0027 | 1,18 |
| 12             | 0,366 | 0,35  | 0,363 | 0,2837        | 0,2711        | 0,2813        | 0,2787             | 0,0066 | 2,39 |
| 24             | 0,367 | 0,369 | 0,383 | 0,2844        | 0,286         | 0,297         | 0,2892             | 0,0068 | 2,36 |
| 48             | 0,401 | 0,388 | 0,393 | 0,3111        | 0,3009        | 0,3048        | 0,3056             | 0,0051 | 1,68 |
| 72             | 0,395 | 0,364 | 0,429 | 0,3064        | 0,2821        | 0,3331        | 0,3072             | 0,0255 | 8,3  |
| 96             | 0,397 | 0,386 | 0,396 | 0,308         | 0,2994        | 0,3072        | 0,3048             | 0,004  | 1,56 |
| 120            | 0,397 | 0,393 | 0,402 | 0,308         | 0,3048        | 0,3119        | 0,3082             | 0,0035 | 1,14 |
| 144            | 0,421 | 0,401 | 0,37  | 0,3268        | 0,3111        | 0,2868        | 0,3082             | 0,0201 | 6,53 |
| 168            | 0,399 | 0,391 | 0,385 | 0,3095        | 0,3033        | 0,2986        | 0,3038             | 0,0055 | 1,81 |

La **Figura VII.9** muestra la curva de saturación del naproxeno sódico. La concentración en agua se incrementa continuamente hasta la región asintótica, que se obtiene alrededor de las 12 horas, en los otros disolventes, etanol y acetato de etilo a partir de las 48 horas, aunque el aspecto es diferente con cada uno de ellos. En el caso del acetato de etilo, la concentración aumenta durante las primeras horas, hasta disminuir y mantenerse estable a partir de las 48 horas. Un perfil semejante se ha encontrado en otros principios activos como el ácido flufenámico en etanol o el ácido pipemídico en agua (Tesis S. Romero, 2001).

**Tabla VII.14: Saturación del naproxeno sódico en acetato de etilo**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE                   | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|----------------------|------|
| 2              | 0,356 | 0,363 | 0,364 | 0,0027        | 0,0028        | 0,0028        | 0,0028             | $3,41 \cdot 10^{-5}$ | 1,22 |
| 4              | 0,397 | 0,393 | 0,394 | 0,003         | 0,003         | 0,003         | 0,003              | $1,63 \cdot 10^{-5}$ | 0,53 |
| 6              | 0,371 | 0,359 | -     | 0,0028        | 0,0027        | -             | 0,0028             | $6,65 \cdot 10^{-5}$ | 2,35 |
| 8              | 0,346 | 0,349 | 0,355 | 0,0026        | 0,0027        | 0,0027        | 0,0027             | $3,59 \cdot 10^{-5}$ | 1,32 |
| 12             | 0,36  | 0,352 | 0,355 | 0,0028        | 0,0027        | 0,0027        | 0,0027             | $3,17 \cdot 10^{-5}$ | 1,15 |
| 24             | 0,306 | 0,307 | 0,31  | 0,0023        | 0,0023        | 0,0024        | 0,0023             | $1,63 \cdot 10^{-5}$ | 0,68 |
| 48             | 0,313 | 0,313 | 0,306 | 0,0024        | 0,0024        | 0,0023        | 0,0024             | $3,17 \cdot 10^{-5}$ | 1,32 |
| 72             | 0,301 | 0,329 | 0,309 | 0,0023        | 0,0025        | 0,0024        | 0,0024             | 0,000113             | 4,67 |
| 96             | 0,303 | 0,312 | 0,314 | 0,0023        | 0,0024        | 0,0024        | 0,0024             | $4,59 \cdot 10^{-5}$ | 1,91 |
| 120            | 0,325 | 0,323 | 0,318 | 0,0025        | 0,0025        | 0,0024        | 0,0025             | $2,82 \cdot 10^{-5}$ | 1,13 |
| 144            | 0,311 | 0,311 | 0,325 | 0,0024        | 0,0024        | 0,0025        | 0,0024             | $6,34 \cdot 10^{-5}$ | 2,59 |
| 168            | 0,308 | 0,309 | 0,31  | 0,0023        | 0,0024        | 0,0024        | 0,0024             | $7,84 \cdot 10^{-6}$ | 0,32 |

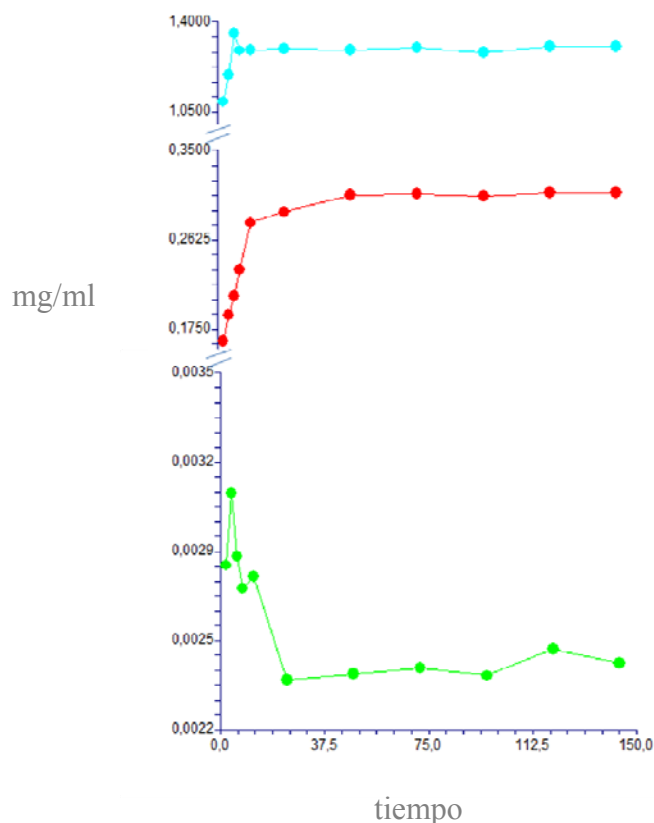


Figura VII.9: Curva de saturación del naproxeno sódico en agua (●), etanol (●), acetato de etilo (●).

#### 3.3.1.1.4. Probenecid

En matraces de 100 ml se introduce una ligera cantidad en exceso de probenecid en disolventes puros, agua y etanol. En el caso del probenecid, no se determina el perfil de saturación en acetato de etilo por su baja influencia en el perfil de solubilidad.

Se toman muestras a intervalos de tiempo fijos de 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 horas. Las muestras se diluyen 1:5 en agua y 1:3333,3 en etanol para su valoración espectrofotométrica. Se toman tres muestras en cada tiempo para asegurar precisión y exactitud.

Los resultados de la determinación del tiempo para alcanzar la saturación se muestran en las **Tablas VII.15** y **VII.16** (se incluyen los valores de la desviación estándar y el coeficiente de variación de la concentración molar).

**Tabla VII.15: Saturación del probenecid en agua.**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l)       | Conc2 (mol/l)       | Conc3 (mol/l)       | Conc Media (mol/l)  | DE                   | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|------|
| 2              | 0,128 | 0,134 | 0,141 | $6,6 \cdot 10^{-5}$ | $6,9 \cdot 10^{-5}$ | $7,3 \cdot 10^{-5}$ | $7 \cdot 10^{-5}$   | $3,61 \cdot 10^{-6}$ | 5,16 |
| 4              | 0,335 | 0,335 | 0,334 | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $3,2 \cdot 10^{-7}$  | 0,17 |
| 6              | 0,354 | 0,348 | -     | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | -                   | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | $2,35 \cdot 10^{-6}$ | 1,23 |
| 8              | 0,354 | 0,352 | 0,348 | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | 0,00018             | $1,9 \cdot 10^{-4}$ | $1,7 \cdot 10^{-6}$  | 0,89 |
| 12             | 0,348 | 0,344 | 0,342 | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,8 \cdot 10^{-4}$ | $1,7 \cdot 10^{-6}$  | 0,9  |
| 24             | 0,382 | 0,38  | 0,396 | $2 \cdot 10^{-4}$   | $2 \cdot 10^{-4}$   | $2,1 \cdot 10^{-4}$ | $2,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,84 \cdot 10^{-6}$ | 2,3  |
| 48             | 0,7   | 0,699 | 0,693 | $3,8 \cdot 10^{-4}$ | $3,8 \cdot 10^{-4}$ | $3,8 \cdot 10^{-4}$ | $3,8 \cdot 10^{-4}$ | $2,1 \cdot 10^{-6}$  | 0,54 |
| 72             | 0,769 | 0,763 | 0,765 | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $1,7 \cdot 10^{-6}$  | 0,4  |
| 120            | 0,744 | 0,75  | 0,766 | $4 \cdot 10^{-4}$   | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $6,31 \cdot 10^{-6}$ | 1,52 |
| 144            | 0,744 | 0,748 | 0,753 | $4 \cdot 10^{-4}$   | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $2,5 \cdot 10^{-6}$  | 0,61 |
| 168            | 0,748 | 0,768 | 0,757 | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,2 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $4,1 \cdot 10^{-4}$ | $5,56 \cdot 10^{-6}$ | 1,33 |

**Tabla VII.16: Saturación del probenecid en etanol**

| TIEMPO (horas) | Abs1  | Abs2  | Abs3  | Conc1 (mol/l) | Conc2 (mol/l) | Conc3 (mol/l) | Conc Media (mol/l) | DE                  | CV   |
|----------------|-------|-------|-------|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------------------|------|
| 2              | 0,335 | 0,33  | 0,333 | 0,1208        | 0,1189        | 0,12          | 0,12               | $9,3 \cdot 10^{-4}$ | 0,77 |
| 4              | 0,394 | 0,395 | 0,396 | 0,1426        | 0,143         | 0,1433        | 0,143              | $3,7 \cdot 10^{-4}$ | 0,25 |
| 6              | 0,394 | 0,396 | 0,421 | 0,1426        | 0,1433        | 0,1526        | 0,1462             | 0,0055              | 3,8  |
| 8              | 0,394 | 0,418 | 0,424 | 0,1426        | 0,1515        | 0,1537        | 0,1493             | 0,0058              | 3,93 |
| 12             | 0,417 | 0,415 | 0,418 | 0,1511        | 0,1504        | 0,1515        | 0,151              | $5,6 \cdot 10^{-4}$ | 0,37 |
| 24             | 0,426 | 0,421 | 0,417 | 0,1544        | 0,1526        | 0,1511        | 0,1527             | 0,0016              | 1,09 |
| 48             | 0,428 | 0,425 | 0,422 | 0,1552        | 0,1541        | 0,153         | 0,1541             | 0,0011              | 0,72 |
| 72             | 0,43  | 0,433 | 0,438 | 0,1559        | 0,157         | 0,1589        | 0,1573             | 0,0015              | 0,95 |
| 96             | 0,431 | 0,429 | 0,448 | 0,1563        | 0,1555        | 0,1626        | 0,1581             | 0,0038              | 2,44 |
| 120            | 0,439 | 0,436 | 0,424 | 0,1592        | 0,1581        | 0,1537        | 0,157              | 0,0029              | 1,86 |
| 144            | 0,419 | 0,424 | 0,457 | 0,1518        | 0,1537        | 0,1659        | 0,1572             | 0,0076              | 4,86 |
| 168            | 0,443 | 0,45  | 0,437 | 0,1607        | 0,1633        | 0,1585        | 0,1608             | 0,0024              | 1,49 |

En las curvas de saturación del probenecid en agua y etanol (**Figura VII.10**) se observa que la concentración va aumentando continuamente hasta alcanzar el equilibrio aproximadamente a las 48 horas en ambos disolventes, su comportamiento es muy similar del alopurinol. Comparando el efecto de los disolventes, la velocidad de saturación no muestra diferencias importantes.

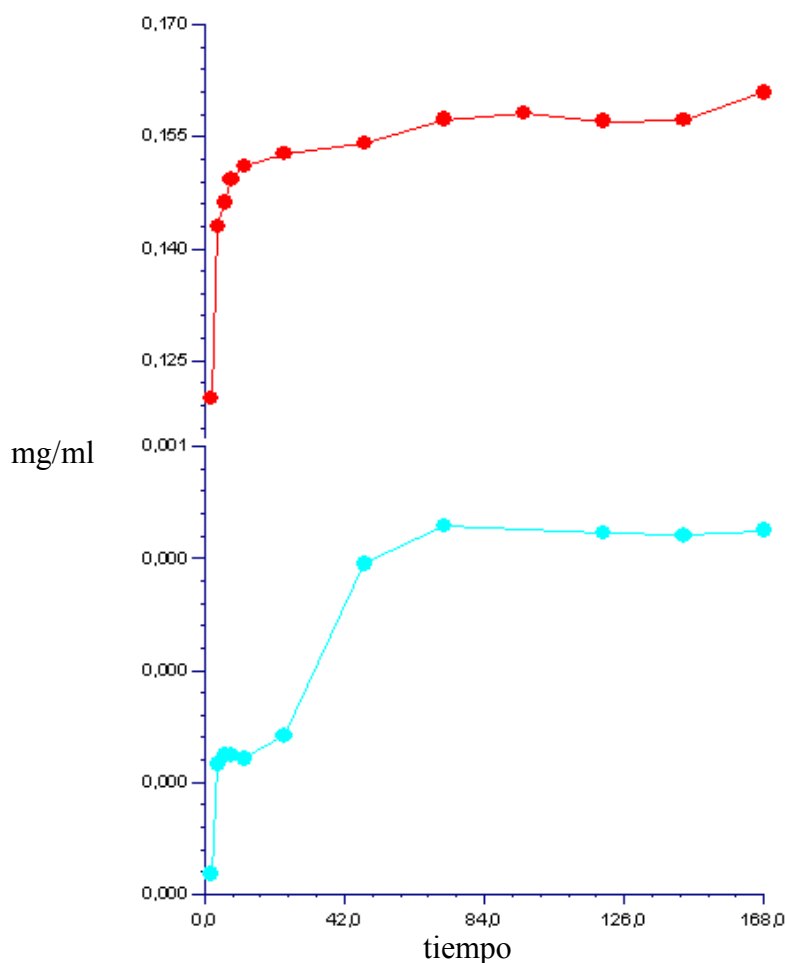


Figura VII.10: Curva de saturación del probenecid en agua (●) y etanol (●)

Se puede concluir con respecto a los perfiles de saturación encontrados, que existen **dos tipos de perfiles diferentes** (James, 1986; Haleblan 1975; Peña et al, 2003):

1. En el primer tipo la concentración se incrementa con el tiempo hasta alcanzar una asíntota, donde la concentración se mantiene constante durante varios días (alopurinol, naproxeno sódico y probenecid). Estos resultados se han encontrado en otros principios activos como el diclofenaco en ciclohexano o etanol y el ibuprofeno sódico en agua, dioxano y ciclohexano.
2. En el segundo tipo la concentración primero aumenta y después disminuye de acuerdo con una cinética de primer orden, dando lugar a un pico antes de alcanzar la meseta de saturación (metamizol magnésico). De igual modo estos resultados se han encontrado para el naproxeno en agua, etanol, ácido acético y acetato de etilo o el diclofenaco en dioxano y etanol).

Estos fármacos son menos solubles en agua que en los otros disolventes, lo que indica que la velocidad de disolución se relaciona con la polaridad del disolvente y la del soluto. Los fármacos menos polares saturan la disolución más rápidamente en los disolventes menos polares, es decir, los que poseen parámetros de solubilidad más bajos. Los resultados demuestran la influencia de la polaridad del soluto y del

disolvente en las determinaciones de solubilidad. Si se desean obtener solubilidades con precisión y reproducibles es imprescindible realizar un estudio previo y riguroso de las curvas de saturación, para establecer el tiempo mínimo necesario para alcanzar el equilibrio y para detectar posibles transformaciones de fase inducidas por el disolvente durante los experimentos, que de otra forma conducirían a errores en la determinación.

En general, la forma de las curvas de saturación puede variar en función del disolvente empleado o de la polaridad del soluto (Peña, 2003). La velocidad de disolución del soluto suele ser menor en disolventes polares como el agua (Stokes, 1966). Las curvas de saturación se realizaran por tanto, en disolventes puros como el agua, ya que en el resto de mezclas se supone que la velocidad de disolución será mayor.

### 3.3.1.2. Determinación de la solubilidad a distintas temperaturas

Con el objetivo de estudiar la variación de la solubilidad de un principio activo en función de la temperatura y la polaridad del medio, se elaboraron suspensiones en las que se modificó gradualmente el porcentaje de disolvente que compone la mezcla solvente. De este modo, se preparó una batería de matraces aforados de 100 ml de capacidad, que contienen un ligero exceso de soluto en 50 ml de una mezcla disolvente o disolvente puro. Los matraces se introdujeron en baños con agitación constante (Heto SH 02/100, AT 110, Alemania), a las temperaturas de estudio indicadas, 35-15°C. Posteriormente, las suspensiones se sometieron a agitación constante durante el periodo de saturación fijado, para asegurar en todos los casos, que se habrá alcanzado el estado de equilibrio, tal y como se ha explicado en el apartado anterior de este capítulo.



Los disolventes puros de grado espectrofotométrico utilizados en esta Memoria son agua, etanol, acetato de etilo y en algún caso hexano, por la necesidad de ampliar el intervalo de polaridad ( $47,86-14,93 \text{ MPa}^{1/2}$ ; Barton, 1991). Transcurrido el tiempo de saturación se toma una alícuota de cada muestra a las temperaturas de estudio (35°C, 30°C, 25°C, 20°C y 15°C), y se filtra con filtros Millipore Millex-GN Nylon, 0,2  $\mu\text{m}$  para eliminar mecánicamente el exceso de soluto, estos filtros son compatibles con los disolventes empleados. La fase sólida se separa de la disuelta por filtración debido a que permite una excelente reproducibilidad de los resultados, frente a la centrifugación o sedimentación. Los matraces permanecen siempre a la temperatura de estudio, así como todo el material requerido para la filtración y la toma de muestras, serán atemperados previamente a la correspondiente temperatura. Una vez filtrada dicha alícuota, se diluye en etanol de 96° y se determina la concentración disuelta por espectrofotometría UV (Shimadzu UV-2001PC, USA), a la longitud de onda de máxima absorción, previamente establecida, para cada principio activo. Esta técnica reúne las características adecuadas para determinar las concentraciones de principio activo presentes en las disoluciones saturadas, es decir, la solubilidad. Previamente se comprueba que los disolventes no interfieren con las lecturas espectrofotométricas. Cada medida se realiza por triplicado.

### 3.3.2. Determinación de la densidad

La determinación de la densidad ( $\rho$ ) de las disoluciones saturadas, de los disolventes y de las mezclas disolventes se empleará posteriormente para el cálculo de las fracciones molares, junto con los datos de solubilidad obtenidos por espectrofotometría ultravioleta-visible. La fracción molar es la expresión de solubilidad que, por lo general, se emplea en los modelos de predicción de solubilidad (Bustamante et al, 1989; Martin et al, 1996).

La determinación de la densidad ( $\rho$ ) se realiza con un picnómetro de 10 ml de capacidad. La técnica consiste en atemperar el picnómetro a la temperatura fijada para cada determinación, y enrasar su volumen a 10 ml para después pesarlo, en la balanza de precisión. Cada medida se realiza por triplicado.



El cálculo de la densidad se realiza a través de la expresión:

$$\rho = \frac{P - P'}{V}$$

Ec. VII.13

$\rho$ , es la densidad expresada en g/ml; P, es el peso del picnómetro con la disolución problema, P', es el peso del picnómetro vacío y atemperado, y V, es el volumen de la disolución filtrada, es decir, 10 ml.

### 3.3.3. Determinación de las fracciones molares

La fracción molar (X) es la expresión de la solubilidad empleada en los modelos de predicción de solubilidad, ya que da información sobre la participación de cada componente en la disolución.

Según el apartado 2.2.2 del presente capítulo, la recta patrón permite calcular la concentración a partir de los datos experimentales de absorbancia, de al menos tres valores. Las concentraciones se expresan en mg/ml, que se convierten en fracciones molares con la ecuación VII.14.

$$X_2 = \frac{c}{c + \frac{1000\rho + cPM_2}{PM_1}}$$

Ec.VII.14

en la que, c, es la molaridad del soluto en mg/ml;  $\rho$ , es la densidad de la disolución;  $PM_2$ , y  $PM_1$ , el peso molecular del soluto y del disolvente, respectivamente.

El peso molecular del disolvente se calcula:

$$PM = ((\phi)46,07) + (1 - \phi)18,09$$

Ec.VII.15

Siendo  $\phi$ , la fracción de volumen.

### 3.3.4. Tratamiento estadístico de los datos de solubilidad

El análisis estadístico de los datos obtenidos en esta memoria se realiza con la ayuda del software informático NSCC 2004 (Hintze, 2004).

Para garantizar la precisión en todas las medidas, se realiza el cálculo de la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) para todos los valores de las fracciones molares obtenidas. El cálculo de la desviación estándar se realiza utilizando el programa estadístico NSCC (Hintze, 2004), y el coeficiente de variación se realiza aplicando la ecuación:

$$CV = \frac{DE}{X} 100 \quad \text{Ec.VII.16}$$

### 3.3.5. Parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes

Los parámetros de solubilidad de las mezclas disolventes se calculan con la expresión:

$$\delta_1 = \phi_i \delta_i + \phi_j \delta_j \quad \text{Ec.VII.17}$$

En la que  $\phi$  es la fracción de volumen de disolvente, expresada en tanto por uno y  $\delta$  es el parámetro de solubilidad. Los subíndices  $i$  y  $j$  de refieren a cada uno de los componentes de la mezcla disolvente.

### 3.3.6. Métodos de predicción de solubilidad

Los sistemas binarios empleados en esta Memoria (agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano) son muy útiles para probar modelos de predicción de solubilidad, debido a que con ellos se obtiene un amplio intervalo de polaridad (Acree y McHan, 1983). En estos sistemas disolventes, se pueden obtener perfiles de solubilidad muy diferentes cuando se representa la solubilidad del principio activo frente a la fracción de volumen,  $\Phi$ , o frente al parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente,  $\delta$ .

Hildebrand et al (1950) propusieron una ecuación para predecir la solubilidad de un compuesto en disoluciones no polares, sin interacciones específicas.

$$\ln X_2 = -\ln X_2^i + U (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{Ec. V.12}$$

$$U = V_2 \Phi_1^2 / RT \quad \text{Ec. VII.18}$$

$$\Phi_1 = V_1 (1 - X_2) / V_1 (1 - X_2) + V_2 X_2 \quad \text{Ec. V.11}$$

en la que  $X_2^i$ , la solubilidad ideal, se obtiene a partir de la siguiente **ecuación III.3**;  $X_2$ , la solubilidad en unidades de fracción molar;  $\delta$ , el parámetro de solubilidad;  $\Phi_1$ , la fracción de volumen;  $V$ , el volumen molar;  $R$ , la constante de los gases (8,3143 J/K mol);  $T$ , la temperatura absoluta (K); y el término  $U$  está definido por la **Ec. VII.18**. Los subíndices 1 y 2 representan al disolvente y al principio activo, respectivamente.



En la **Ec.V.12** la interacción entre el soluto y el disolvente se representa mediante el término  $\delta_1\delta_2$ . Para ello, se asume una media geométrica de los parámetros de solubilidad del soluto,  $\delta_1$ , y del disolvente,  $\delta_2$ , es decir:  $\delta_1\delta_2 = (\delta_1^2\delta_2^2)^{1/2}$ . Martín et al (1981) modificaron el modelo de Hildebrand para aplicarlo a compuestos farmacéuticos en mezclas disolventes polares. La ecuación de Martín es válida para curvas de solubilidad que presentan un sólo máximo.

$$\ln \alpha_2 = \ln (X_2^i/X_2) = U (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad \text{Ec. V.14}$$

en la que  $\alpha$  es el coeficiente de actividad del compuesto;  $X_2^i$  la solubilidad ideal del soluto;  $X_2$  la solubilidad del soluto;  $U$  es la energía molar de vaporización;  $\delta_1$  y  $\delta_2$  el parámetro de solubilidad del disolvente y del soluto respectivamente y  $W$  es la constante que integra las interacciones soluto-disolvente.

El método teórico de Fedors (Fedors, 1974) permite un cálculo sencillo del volumen molar ( $V_2$ ) y del parámetro de solubilidad del soluto. Los restantes términos de las ecuaciones **V.11**, **V.12** y **V.14** se han de determinar experimentalmente.

La modificación de la teoría de Hildebrand (**Ec. V.14**), introduce un nuevo término,  $W$ , que expresa las interacciones soluto-disolvente y que reemplaza al producto  $\delta_1\delta_2$  de la **Ec.V.12**. Este término se relaciona con los parámetros de solubilidad del soluto y del disolvente mediante una constante de proporcionalidad,  $K$ , del siguiente modo:

$$W = K (\delta_1 \delta_2) \quad \text{Ec.V.16}$$

en la que  $K$  es el parámetro de Walker, y sus valores varían con la composición del codisolvente. Esta variable expresa la desviación de la media geométrica asumida en la teoría de las disoluciones regulares.

$W$  se relaciona con  $\delta_1$  mediante un polinomio en grado  $n$ .

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec.V.17}$$

Mediante análisis de regresión múltiple, se obtienen los valores de  $W$  calculados, que se sustituyen en la **ecuación V.14** para predecir la solubilidad,  $X_2$ .

Para corregir las posibles diferencias entre el tamaño del soluto y el de la mezcla disolvente, se propuso la introducción del término de Flory-Huggins (Bustamante et al, 1989) en la **ecuación V.14**:

$$B = RT (\ln\alpha_2 - \ln(V_2/V_1) - 1 + (V_2/V_1))/V_2\Phi_1^2 \quad \text{Ec.V.21}$$

$B$  se puede relacionar con  $\delta_1$  como sigue (Bustamante,1993):

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec.V.24}$$

Por último, Bustamante et al (1993) propusieron un modelo más sencillo para predecir la solubilidad de principios activos.

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec.V.25}$$

Esta ecuación relaciona directamente el logaritmo de la solubilidad expresado en fracción molar con el parámetro de solubilidad y ahorra determinaciones experimentales porque no incluye la determinación del punto de fusión ni del calor molar de fusión del soluto.

Existen **otros modelos predictivos que se discuten en la Memoria** en profundidad en el capítulo V. Fueron propuestos en los últimos años en un afán de mejorar los modelos de predicción de la solubilidad de principios activos. A continuación esos modelos se relacionan muy brevemente

Jouyban A., 1997

$$\ln X_2 = f_a \ln X_a + f_b \ln X_b + f_c \ln X_c + B_1 f_a^2 f_b + B_2 f_a f_b + B_3 f_c^2 f_b + B_4 f_c^2 f_b \quad \text{Ec. V.35}$$

donde  $X_a$ ,  $X_b$  y  $X_c$  son las solubilidades experimentales del principio activo en disolventes puros y  $f_a$ ,  $f_b$  y  $f_c$  son las fracciones de volumen de los disolventes puros y  $B_1$ - $B_4$  son las constantes del modelo.

Jouyban A., et al 2002

$$\ln X_2 = f_a \ln X_{a,T} + f_b \ln X_{b,T} + J_1 (f_a f_b / T) + J_2 (f_a^2 f_b / T) \quad \text{Ec. V.36}$$

donde,  $X_a$  y  $X_b$  son las solubilidades del soluto en las mezclas binarias a la temperatura  $T$ , y  $J_1$  y  $J_2$  son las constantes del modelo.

Machatha S., 2004

$$\log S_{mix} = \log S_w + \frac{a f_1}{1 + b f_1 + c f_1^2} \quad \text{Ec. V.37}$$

donde  $S_{mix}$  y  $S_w$  son las solubilidades molares en la mezcla codisolvente y en agua, respectivamente,  $a$  y  $b$  son constantes del modelo y  $\phi$  es la fracción de volumen de la mezcla codisolvente.

Jouyban A., 2007

$$\ln X_{2-Mix} = f_l \ln X_1 + (1-f_l) \ln X_2 + f_l (1-f_l) \left[ \frac{85,254}{T} + \frac{735,662(f_l - (1-f_l))}{T} \right] \quad \text{Ec. V.40}$$

donde  $X_a$ ,  $X_b$  y  $X_c$  son las solubilidades experimentales del principio activo en disolventes puros a la temperatura  $T$  y  $f_a$ ,  $f_b$  y  $f_c$  son las fracciones de volumen de los disolventes puros.

### 3.3.7. Método teórico de Fedors

**Fedors (1974)** propuso un método de estimación del parámetro de solubilidad ( $\delta$ ) mediante la fórmula:

$$\delta = \left( \frac{\sum \Delta E}{\sum \Delta V_2} \right)^{1/2} \quad \text{Ec.VII.19}$$

en la que,  $\sum \Delta E$  y  $\sum \Delta V_2$ , son la suma de la contribución de los grupos funcionales y átomos a la energía total de vaporización y al volumen molar del compuesto, respectivamente. Por tanto, este método permite un cálculo teórico del volumen molar, la energía total de vaporización y el parámetro de solubilidad total ( $\delta$ ). El método de Fedors (1974) proporciona valores aproximados y resulta de gran ayuda porque no es necesaria la realización de determinaciones experimentales, y proporciona una idea bastante aproximada de los valores de los parámetros de solubilidad totales (Romero et al, 1999; Peña et al, 1999; Escalera, 1999; Muela et al, 2010).

Este **método teórico** supone que existe una contribución aditiva de los grupos funcionales de la molécula. Es un método útil como aproximación previa ya que tiene el inconveniente de que las contribuciones no están determinadas para todos los grupos funcionales, particularmente en el caso de los solutos.

### 3.3.8. Métodos experimentales de determinación del parámetro de solubilidad

#### 3.3.8.1. Método de Lin y Nash

El **método de Lin y Nash (1993)** emplea la solubilidad experimental, en fracción molar, obtenida en tres disolventes puros, según la expresión:

$$\delta_2 = \frac{\sum (X_{2i} \delta_{1i})}{\sum X_{2i}} \quad \text{Ec. VII.20}$$

en la que,  $X_{2i}$ , es la solubilidad del soluto, expresada en fracción molar, en un disolvente dado y  $\delta_{1i}$ , el parámetro de solubilidad de dicho disolvente.

Lin y Nash (1993) recomiendan una serie de criterios a la hora de elegir los disolventes a emplear - los disolventes empleados (tres o cinco) - deben cubrir un amplio intervalo de polaridad para que en ese intervalo se incluya el valor del parámetro de solubilidad del soluto analizado, - se deben usar disolventes con capacidad de enlace de hidrógeno (aceptores y donadores) así como los disolventes apróticos, - deben ser disolventes de fácil manejo, no viscosos o volátiles o higroscópicos,- el soluto debe tener una solubilidad aceptable y no disociarse en él disolvente de forma significativa. Se deben tener en cuenta además el punto de fusión, miscibilidad con el agua, por lo anteriormente expuesto. Los disolventes utilizados son el acetato de etilo, etanol y propilenglicol, a los que se añaden el agua y el dioxano cuando se utilizan cinco disolventes.

3.3.8.2. Método de Chertkoff y Martin

El **método de Chertkoff y Martin (1960)**, o del máximo de solubilidad calculado de forma experimental. Se trata de un método gráfico, en el que se representa la solubilidad en función del parámetro de solubilidad del disolvente. Para ello se determina la solubilidad de las sustancias en varios disolventes o en mezclas de los mismos, de los que se conocen sus parámetros de solubilidad. Se asigna como parámetro de solubilidad del soluto el mismo valor que el del disolvente donde se produzca el máximo de solubilidad. La solubilidad será máxima cuando los parámetros de solubilidad del soluto y del disolvente sean iguales.

3.3.8.3. Método de James y Roberts

El **método de James y Roberts (1968)** se basa en linealizar los puntos obtenidos en el método de Chertkoff y Martin, de forma que cada máximo de solubilidad se descompone en dos rectas que se cortan en un punto que determina el valor de  $\delta$ .

3.3.8.4. Método de Martin y Carstensen

El **método de Martin y Carstensen (1981)**. Está basado en regresiones múltiples según la siguiente ecuación, que utiliza como variable dependiente  $\ln\alpha_2/U$ , ajustándola a un polinomio en grado dos:

$$\ln\alpha_2/U = c_0 + c_1\delta_1 + c_2\delta_1^2 \quad \text{Ec. VII.21}$$

en la que,  $\alpha_2$ , es el coeficiente de actividad del soluto y  $U = V_2\phi_1^2/RT$

El parámetro de solubilidad del soluto se obtiene con la siguiente ecuación:

$$\delta_2 = (C_0 / C_2)^{1/2} \quad \text{Ec. VII.22}$$

La **Ec. VII.25** también permite calcular una única constante de proporcionalidad,  $k$ , obtenida a partir de los coeficientes de regresión:

$$k = (C_1 / C_2) / 2\delta_2 \quad \text{Ec. VII.23}$$

No existe un significado físico del valor de  $k$ , se piensa que es una estimación del valor medio de  $K$ .

### 3.4. Análisis termodinámico

El **análisis termodinámico** se realizará comparando los datos procedentes de las técnicas de calorimetría (apartado 2.1.1) y los resultados calculados experimentalmente, obtenidos por la aplicación de los datos de solubilidad a diferentes temperaturas a la ecuación de Van't Hoff (**ecuaciones III.4, IV.15 y IV.16**).

El análisis de las muestras por DSC indica el calor de fusión ( $\Delta H^f$ ) para cada muestra, y su temperatura de fusión ( $T^f$ ).

De la misma manera, estos valores se pueden calcular para un intervalo de temperaturas dado, en nuestro caso de 35°C a 15°C, a través de la ecuación de Van't Hoff:

$$\ln X_2 = - \left( \frac{\Delta H^s}{R} \right) \left( \frac{1}{T} \right) + cte \quad \text{Ec. III.9}$$

La entalpía de disolución ( $\Delta H^s$ ) se calculará a través de la ecuación siguiente:

$$\Delta H = - \text{pendiente} \times R \quad \text{Ec. IV.10}$$

La **ecuación III.4**, como puede observarse tiene la estructura de una línea recta. Si se construye una línea recta, teniendo como variables la temperatura expresada en función de la fracción molar, el calor de solución ( $\Delta H^s$ ) se calcula obteniendo el valor de la pendiente de la recta, según la **ecuación IV.15**.

De la misma manera, la entropía del sistema ( $\Delta S^s$ ) se puede calcular a través de la **ecuación IV.11**:

$$\Delta S = -R \times \text{ordenada} \quad \text{Ec. IV.11}$$

#### 3.4.1. *Tratamiento estadístico del estudio termodinámico*

Al igual que el punto 2.3.4, el análisis estadístico de los datos del análisis termodinámico se realiza con el programa NSCC 2004 (Hintze, 2004). El tratamiento estadístico que se realiza con los datos termodinámicos, consiste en un análisis de la linealidad de las rectas de Van't Hoff, explicadas en el capítulo X, en las que se representa los valores de solubilidad a distintas temperaturas (**Ec. X.1**).

## 4. Referencias bibliográficas

- Acree WE, McHan DR. Thermochemical investigations of associated solutions: Calculation of solute–solvent equilibrium constants from solubility measurements. *J Pharm Sci.* 1983.72(8):929-934.
- Barton AFM. Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. CRC Press. Boca Raton, Florida. 1991
- Bouché R, Draguet-Brughmans M. Le polymorphisme des substances organiques médicamenteuses. *J Pharm Suecica.* 1977. 11:295-303.
- Brittain HG. Spectral methods for the characterization of polymorphs and solvates. *J Pharm Sci.* 1997. 86:405-412.
- Brugneroto J, Lizardi J, Goycoolea FM, Argüelles-Monal W, Desbrières J, Rinaudo M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polymer.* 2001. 42 (8):3569-3580.
- Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. A modification of the extended Hildebrand Approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993. 45:253-257.
- Bustamante P, Escalera B, Martin A, Sellés E. A modification of the extended Hildebrand Approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993. 45:253-257.
- Carvalho Rocha WF, Poppi RJ. Multivariate control charts based on net analyte signal (NAS) for characterization of the polymorphic composition of piroxicam using near infrared spectroscopy. *Microchem J.* 2010. 96(1):21-26.
- Chertkoff M and Martin A: The solubility of benzoic acid in mixed solvents. *J Pharm Sci.* 1960. 49:445-447.
- Christian GD, O'Reilly JE. Instrumental Analysis. Editorial Allyn and Bacon. ISBN-0-205-08685-3.1986
- Elhissi AM, O'Neill MA, Roberts SA, Taylor KM. A calorimetric study of dimyristoylphosphatidylcholine phase transitions and steroid–liposome interactions for liposomes prepared by thin film and proliposome methods. *Int J Pharm.* 2006. 320:124-130
- Escalera B, Peña MA, Romero S, Bustamante P. Cálculo del parámetro de solubilidad de dos antiinflamatorios. Ácido mefenámico y acetanilida. *Industria Farmacéutica.* 1999.
- Fedors RA. Method for estimating both the solubility parameters and molar volume of liquids. *Polym Eng.Sci.* 1974. 14(2):147-154.
- Ferrari SE, Davey RJ, Cross WI, Gillon AL, Towler CS. Crystallization in polymorphic systems: the solution-mediated transformation of  $\beta$  to  $\alpha$  glycine. *Cryst Growth Des.* 2003. 3(1):53-60.

Haleblian, J. Characterization of habits and crystalline modifications of solids and their pharmaceutical applications. *Pharm. Sci.* 1975. 64:1269-1272.

Hintze. Programa estadístico NCSS. 2004

Hildebrand y Scott. The solubility of non electrolytes. 3<sup>a</sup> edition, Reinhold. New York, 1950.

<http://www.millipore.com/catalogue/item/slgn033ns>

<http://www.millipore.com/userguides.nsf>

James HC, Roberts M. The solubilities of the lower testosterone esters. *J Pharm Pharmacol.* 1968. 20:709-712.

James, K. C. Solubility and related properties. Marcel Dekker, N. York, 1986.

Jouyban A. Chamaleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvent mixtures. *Chem Pharm Bull.* 1997.45:1383-1384.

Jouyban A, Romero S, Chan H, Clark BJ, Bustamante P. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chem. Pharm. Bull.* 2002.50:594-599.

Jouyban A. Prediction of drug solubility in water-propyleneglycol mixtures using Jouyban-Acree model. *Pharmazje.* 2007. 62:365-367.

Kellens M, W. Meeussen W, Reynaers H. Study of the polymorphism and the crystallization kinetics of Tripalmitin: A microscopic approach. *JAOCS.* 1992.69(9):906-911.

Khankari KW, Law D, Grant D. Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. *Int J Pharm.* 1992.246:121-134.

Lin H, Nash RA. An experimental method for determining the Hildebrand solubility parameter of organic non-electrolytes. *J Pharm Sci.* 1993. 82:1018-1026.

Machatha S, Bustamante P, Yalkowsky SH.. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int. J. Pharm.* 2004. 283:83-88.

Martin A, Carstensen J: Extended solubility approach: solubility parameters for crystalline solid compounds. *J Pharm Sci.* 1981. 70: 170-178.

Martin A, Bustamante P, Chun AHC. Physical Pharmacy, 4 th Ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1996

Mesley RJ, Jonson CA. Infrared identification of pharmaceutically important steroids with particular referent to the occurrence of polymorphism. *J. Pharm. Pharmacol.* 1965.17:329-340.

Muela S, Escalera B, Bustamante P, Peña MA. Influence of temperature on the solubilization of thiabendazole by combined action of solid dispersions and co-solvents. 2010. *Int J Pharm.* 384: 93-98.

Nair R, Gonen S, Hoang SW. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. *Int J Pharm.* 2002. 240(1-2):11-22.

Olsen ED. Métodos Ópticos de Análisis. Editorial Reverté, S.A. 1990. pg 67

Peña MA, Romero S, Escalera B, Bustamante P, Reillo A. Métodos de predicción de la solubilidad de la benzocaína en sistemas binarios. *Ars Pharmaceutica.* 1999. 40:265-271.

Peña MA, Bustamante P, Reillo A. Influencia de los disolventes en el perfil de disolución de principios activos hidrofóbicos. VI Congreso SEFIG y 3ª Jornadas Tecnología Farmacéutica. 2003.

Romero S, Peña MA, Reillo A, Bustamante P, Escalera B. Métodos teóricos y experimentales para la determinación del parámetro de solubilidad en principios activos que presentan dos máximos de solubilidad. *Ciencia y Tecnología Farmacéutica.* 1999. 9:111-117.

Romero S. Predicción de solubilidad de antiinflamatorios y antibacterianos en mezclas y mecanismo de la acción codisolvente. Tesis doctoral. 2001.

Rubinson KA, Rubinson JF. Analisis instrumental. Pearson Educación S.A., Madrid, 2001.

Shefter E, Higuchi T. Dissolution behaviour of crystalline solvated and non solvated forms of some pharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 1963.52(8):781-791

Sinha VR, Damanjeet G. RP-HPLC stability-indicating assay method for talinolol and characterization of its degradation products. *J Chromatogr Sci.* 2011. 49 (10):786-795.

Stokes RH, Robinson RA. Interactions in aqueous non electrolytes. *J.Physical Chemistry.* 1966. 70(7):2126-2131.

Willard HH, Merritt LL, Dean JA, Settle FA. Métodos instrumentales de Análisis. Editorial Iberoamericana. 1991.

Yalkowsky SH and Banerjee S. Aqueous Solubility. Methods for estimation for organic compounds. Editorial Marcel Dekker. New York.1981.

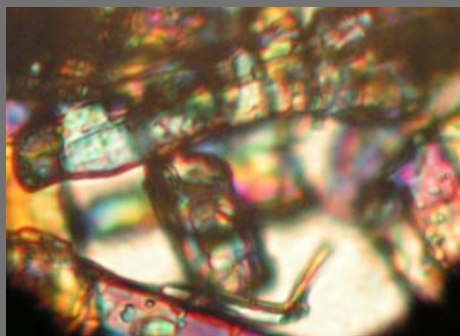
Yu L, Reutzel SM, Stephenson GA. Physical characterization of Polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *PSTT.* 1998. 1:118-127.

Ziémons E, Bourichi H, Mantanus J, Rozet E, Lebrun P, Essassi E, Cherrah Y, Bouklouze A, Hubert Ph. Determination of binary polymorphic mixtures of fluconazole using near infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction: A comparative study based on the pre-validation stage results. *J Pharm Biomed Anal.* 2011. 55(5):1208-1212.



2013

# CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y DISOLVENTES



## Capítulo VIII

En este capítulo se caracterizan los cuatro principios activos estudiados con distintas técnicas analíticas instrumentales: microscopía óptica, calorimetría diferencial de barrido y espectroscopía infrarroja.

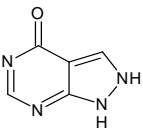
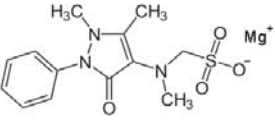
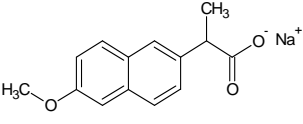
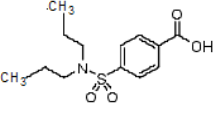


# 1. Caracterización físicoquímica de los principios activos

## 1.1 Información general

La **Tabla VIII.1** muestra algunas de las **características físicoquímicas** de los cuatro principios activos estudiados en esta Memoria:

**Tabla VIII.1: Características físico-químicas de los principios activos**

| Principio activo                | <u>Alopurinol</u>  | <u>Metamizol magnésico</u>   | <u>Naproxeno sódico</u>   | <u>Probenecid</u>  |
|---------------------------------|--|--|---|--|
| Nombre Químico                  | 1,5-Dihidro-4H-pirazolol[3,4-d]pirimidin-4-ona <sup>1</sup>                        | [(2-fenil-1,5-dimetil-9-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-N-metilamino]metanosulfonato de magnesio <sup>2</sup> | S-6-Metoxi- $\alpha$ -metil-2-Naftaleneactetato sódico <sup>3</sup>                 | Ácido p-(dipropil-sulfamoil)benzoico <sup>3</sup>                                    |
| Formula                         | C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O <sup>1</sup>                        | C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> Mg N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> <sup>2</sup>                   | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> Na <sup>3</sup>                      | C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N O <sub>4</sub> S <sup>1</sup>                      |
| Estructura Química <sup>1</sup> |  |                              |  |  |
| Peso molecular (g/mol)          | 136,1 <sup>1</sup>   | 645,01 <sup>2</sup>  | 252,24 <sup>3</sup>   | 285,4 <sup>1</sup>   |
| Punto de fusión (°C)            | 350 <sup>2</sup>   | 429 <sup>7</sup>   | 244-246 <sup>2</sup>  | 197-202 <sup>1</sup>   |
| pKa                             | 10,2 <sup>2</sup>  | -  | 4,15 <sup>4</sup>   | 5,8 <sup>2</sup>   |
| $\delta$ (MPa) <sup>1/2</sup>   | 43,04 <sup>5</sup>   | 24,30 <sup>7</sup>   | 23,35 <sup>6</sup>  | -  |
| $\lambda_{\max}$ (NaOH) nm      | 257 <sup>2</sup>   | 204 <sup>7</sup>   | 237 <sup>7</sup>  | 242,5 <sup>2</sup>   |

<sup>1</sup> USP/NF, 2009; <sup>2</sup> RFE, .2011; <sup>3</sup> Index Merck 14th Edition, 2006; <sup>4</sup>AHFS, 1999; <sup>5</sup> Breitreutz et al, 1998; <sup>6</sup>Navarro et al, 2005; <sup>7</sup>datos presente Memoria

## 1.2 Caracterización del parámetro de solubilidad

### 1.2.1 *Método de Fedors*

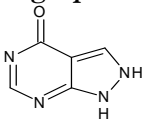
En general, la bibliografía no recoge los **parámetros de solubilidad de todos los principios activos**, ya que hay muy pocos determinados. Fedors (1974) desarrolló un método para calcular el parámetro de solubilidad, basándose en la suma de las contribuciones de los grupos funcionales de cada molécula, como ya se mencionó en el capítulo VII (apartado 3.3.7).

$$\delta = \left( \frac{\sum \Delta E}{\sum \Delta V_2} \right)^{1/2} \quad \text{Ec. VII. 19}$$

en la que,  $\Delta E$ , es la variación de la energía molar de vaporización y  $V_2$ , el volumen molar. En el trabajo de Fedors (1974), los valores de las correspondientes contribuciones de cada molécula o átomo se expresan en unidades del sistema cegesimal, pero con el factor de conversión 2,455 se puede expresar el parámetro de solubilidad en unidades del sistema internacional (MPa)<sup>1/2</sup>.

Se trata de un excelente método para conocer, a priori, el parámetro de solubilidad y predecir los disolventes más apropiados para disolver el principio activo, puesto que serán aquellos que tengan un parámetro de solubilidad más cercano al del compuesto. A continuación, se muestran los resultados obtenidos, utilizando el método teórico de Fedors (1974), para cada uno de los principios activos estudiados. Se debe reseñar que el método de Fedors sólo ofrece resultados aproximados y tiende a sobreestimar el parámetro de solubilidad de compuestos aromáticos (como ocurre con los cuatro compuestos estudiados en esta Memoria). Pero tiene, sin duda, una indudable ventaja, y es que permite, tener una idea muy aproximada del parámetro de solubilidad sin necesidad de realizar ninguna medida experimental, por lo que resulta un método sencillo y rápido.

**Tabla VIII.2: Cálculo del parámetro de solubilidad del alopurinol utilizando el método de teórico Fedors**

| Átomo o grupo funcional<br> | Nº de átomos o grupos | $\Delta E(\text{cal/mol})$ | $\Delta V(\text{cm}^3/\text{mol})$ |
|---|-----------------------|----------------------------|------------------------------------|
| CO  | 1                     | 4150                       | 10,8                               |
| -N=   | 2                     | 2800                       | 5                                  |
| -NH-  | 2                     | 2000                       | 4,5                                |
| -CH=  | 2                     | 1030                       | 13,5                               |
| -C=   | 2                     | 1030                       | -5,5                               |
| Anillo  | 2                     | 250                        | 16                                 |
| Dobles enlaces  | 3                     | 400                        | -2,2                               |
|   |                       | $\Sigma \Delta E = 17570$  | $\Sigma \Delta V = 71,2$           |
| $V_2 = 71,2 \text{ cm}^3/\text{mol}$  |                       |                            |                                    |
| $\delta_2 = 16,57 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$   |                       |                            |                                    |
| <b><math>\delta_2 = 33,9 \text{ MPa}^{1/2}</math></b>   |                       |                            |                                    |

El valor del parámetro de solubilidad del alopurinol, calculado teóricamente, es muy alto, de 33,9 MPa<sup>1/2</sup>. Este resultado, encuentra cierta proximidad con el obtenido por Breitskreutz et al (1998) para este principio activo. Breitskreutz et al tienen en cuenta para el cálculo del parámetro de solubilidad las contribuciones de las fuerzas intermoleculares explicadas por Hansen (1967), además de las fuerzas cohesivas del parámetro de solubilidad definido por Hildebrand. Los parámetros de solubilidad parciales describen la habilidad de que una molécula interactúe con otra con diferentes tipos de fuerzas intermoleculares.

El cálculo de estos parámetros de solubilidad parciales no ha sido objeto de estudio para los principios activos experimentados en esta Memoria. Aplicando la **ecuación VII.19**, Breitskreutz et al publican un valor de parámetro de solubilidad de 43,04 MPa<sup>1/2</sup>.

Como se ha mencionado, Hansen (Ec. V.29) amplió el concepto de parámetro de solubilidad a sistemas polares, asume que la densidad de energía cohesiva, puede ser expresada en términos de (1)  $\delta_o$  contribuciones de interacciones no-polares (fuerzas de dispersión de van der Waals),  $\delta_d$ ; (2) interacciones dipolo,  $\delta_p$ , y (3) de enlace de hidrógeno,  $\delta_h$ .

El **parámetro de solubilidad total** se calcula con la expresión:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad \text{Ec. V.30}$$

El enlace de hidrógeno se usa aquí en sentido general para enlaces polares orientados a los tipos de donación-aceptación.

Los **parámetros parciales de Hansen** fueron calculados a partir de métodos de contribución de grupo como el de Hansen y Beerbower o van Krevelen (Barton, 1991). Sólo son aproximaciones pero resultan muy convenientes para obtener una idea bastante aproximada de la magnitud correspondiente al parámetro de solubilidad:

$$\delta_d = \frac{\sum nF_d}{\sum nV} \quad (1) \quad \delta_p = \frac{\sqrt{\sum nF_p^2}}{\sum nV} \quad (2) \quad \delta_h = \sqrt{\frac{\sum nU_h}{\sum nV}} \quad (3)$$

Donde, V, es el volumen molar y  $U_h$ , la contribución grupal de parámetro de enlace de hidrógeno, y  $F_d$  y  $F_p$  se refieren a las fuerzas de dispersión y polares respectivamente.

**Tabla VIII.3: Cálculo del parámetro de solubilidad del metamizol magnésico utilizando el método teórico de Fedors**

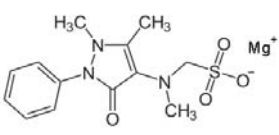
| Átomo o grupo funcional   | Nº de átomos o grupos | $\Delta E(\text{cal/mol})$ | $\Delta V(\text{cm}^3/\text{mol})$ |
|---|-----------------------|----------------------------|------------------------------------|
|  |                       |                            |                                    |
| SO3   | 2                     | 4500                       | 27,6                               |
| C   | 6                     | 350                        | -19,2                              |
| -N-   | 4                     | 1000                       | -9                                 |
| NCO   | 2                     | 6800                       | 35                                 |
| CH3   | 6                     | 1125                       | 33,5                               |
| CH2   | 2                     | 1180                       | 16,1                               |
| -CH=  | 10                    | 1030                       | 13,5                               |
| Anillo 5 ó mas átomos   | 2                     | 250                        | 16                                 |
| Dobles enlaces conjugados   | 6                     | 400                        | -2,2                               |
|   |                       | $\Sigma \Delta E = 51010$  | $\Sigma \Delta V = 361$            |
| $V_2 = 361 \text{ cm}^3/\text{mol}$   |                       |                            |                                    |
| $\delta_2 = 11,88 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$                                   |                       |                            |                                    |
| $\delta = 24,30 \text{ MPa}^{1/2}$  |                       |                            |                                    |

Tabla VIII.4: Cálculo del parámetro de solubilidad del naproxeno sódico utilizando el método teórico de Fedors

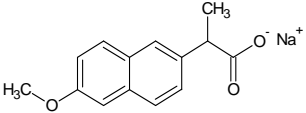
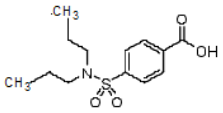
| Átomo o grupo funcional<br> | Nº de átomos o grupos | $\Delta E(\text{cal/mol})$ | $\Delta V(\text{cm}^3/\text{mol})$ |
|--|-----------------------|----------------------------|------------------------------------|
| O  | 1                     | 800                        | 3,8                                |
| C  | 4                     | 350                        | -19,2                              |
| -CH=   | 7                     | 1030                       | 13,5                               |
| CH <sub>3</sub>  | 2                     | 1125                       | 33,5                               |
| COOH   | 1                     | 6500                       | 28,5                               |
| Anillo 5 ó mas átomos  | 2                     | 250                        | 16                                 |
| Dobles enlaces conjugados  | 5                     | 400                        | -2,2                               |
|  |                       | $\Sigma \Delta E = 20660$  | $\Sigma \Delta V = 138$            |
| $V_2 = 138 \text{ cm}^3/\text{mol}$  |                       |                            |                                    |
| $\delta_2 = 12,23 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$  |                       |                            |                                    |
| $\delta_2 = 25,02 \text{ MPa}^{1/2}$   |                       |                            |                                    |

Tabla VIII.5: Cálculo del parámetro de solubilidad del probenecid utilizando el método teórico de Fedors

| Átomo o grupo funcional<br> | Nº de átomos o grupos | $\Delta E(\text{cal/mol})$ | $\Delta V(\text{cm}^3/\text{mol})$ |
|--|-----------------------|----------------------------|------------------------------------|
| CH <sub>3</sub>  | 2                     | 1125                       | 33,5                               |
| CH <sub>2</sub>  | 4                     | 1180                       | 16,1                               |
| C  | 2                     | 350                        | -19,2                              |
| N  | 1                     | 1000                       | -9                                 |
| S  | 1                     | 3380                       | 12                                 |
| O  | 2                     | 800                        | 3,8                                |
| COOH   | 1                     | 6500                       | 28,5                               |
| -CH=   | 4                     | 1030                       | 13,5                               |
| Anillo   | 1                     | 250                        | 16                                 |
| Dobles enlaces conjugados  | 3                     | 400                        | -2,2                               |
|  |                       | $\Sigma \Delta E = 25720$  | $\Sigma \Delta V = 195,5$          |
| $V_2 = 195,5 \text{ cm}^3/\text{mol}$  |                       |                            |                                    |
| $\delta_2 = 11,47 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$  |                       |                            |                                    |
| $\delta_2 = 23,45 \text{ MPa}^{1/2}$   |                       |                            |                                    |

Los valores de los parámetros de solubilidad calculados con el método teórico de Fedors para el metamizol magnésico, el naproxeno sódico y el probenecid, son muy similares y corresponden a valores intermedios, lo que más adelante se corroborará con los resultados experimentales obtenidos en la presente Memoria.

### 1.2.2 Método de Lin y Nash

A partir de la solubilidad experimental en tres disolventes puros (agua, etanol y acetato de etilo) se calculan los parámetros de solubilidad de los cuatro principios activos utilizando el método de Lin y Nash (1993), expuesto en el capítulo VII. Material y métodos, a continuación se muestran los resultados obtenidos:

**Tabla VIII.6: Cálculo de los parámetros de solubilidad utilizando el método de Lin y Nash**

| Principio activo    | $\delta_2 = \Sigma (X_{2i} \delta_{1i}) / \Sigma X_{2i}$ (Ec. VII.27)   |
|---------------------|---|
| Alopurinol          | $[(8,08 \cdot 10^{-5} * 47,86) + (1,79 \cdot 10^{-4} * 26,51) + (0,0032 * 18,49)] / + 8,08 \cdot 10^{-5} + 1,79 \cdot 10^{-4} + 0,0032 = 19,91 \text{ MPa}^{1/2}$ |
| Metamizol magnésico | $[(0,0299 * 47,86) + (0,0044 * 26,51) + (0,0013 * 18,49)] / + 0,0299 + 0,0044 + 0,0013 = 42,89 \text{ MPa}^{1/2}$   |
| Naproxeno sódico    | $[(8,08 \cdot 10^{-5} * 47,86) + (0,0159 * 26,51) + (4,15 \cdot 10^{-5} * 18,49)] / + 8,08 \cdot 10^{-5} + 0,0159 + 4,15 \cdot 10^{-5} = 26,59 \text{ MPa}^{1/2}$ |
| Probenecid          | $[(4,88 \cdot 10^{-6} * 47,86) + (0,0092 * 26,51) + (0,0094 * 18,49)] / + 4,88 \cdot 10^{-6} + 0,0092 + 0,0094 = 22,46 \text{ MPa}^{1/2}$                         |

Los parámetros de solubilidad del alopurinol y del metamizol magnésico son muy diferentes a los determinados teóricamente por el método de Fedors, no ocurre lo mismo con los otros dos principios activos. Estos valores también se compararán con los resultados experimentales obtenidos en la presente Memoria y con los parámetros obtenidos aplicando el método de Chertkoff y Martin (1960) y Martin y Carstensen (1981).

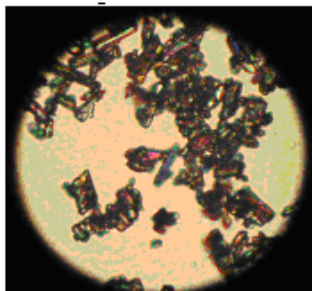
## 1.3 Microscopía óptica

La **técnica de microscopía óptica** permite la visualización real y a escala de la morfología, estructura física y cristalina de los principios activos. Estas características tienen especial influencia en la solubilidad del principio activo, particularmente en la fase de fusión del sólido (Capítulo IV.1. Termodinámica de las disoluciones), por lo que un conocimiento previo de la red cristalina contribuye a predecir cómo se desarrollará el proceso de solubilidad. La asociación de un microscopio óptico a una placa de calentamiento proporciona información de posibles cambios en la muestra como la fusión del sólido o transformaciones polimórficas. La técnica se fundamenta en un principio de física óptica geométrica, en donde la combinación de un sistema de lentes convergentes, permite la observación de la imagen de una muestra a un tamaño aumentado. El principio del funcionamiento del microscopio óptico consiste en un sistema de iluminación, cuyos haces de luz atraviesan la muestra y se concentran sobre ésta por una lente (condensador), y la imagen obtenida de la muestra, se amplía a través de la primera lente, situada en el objetivo, y llega posicionada al observador a través de la segunda lente situada en el ocular, que

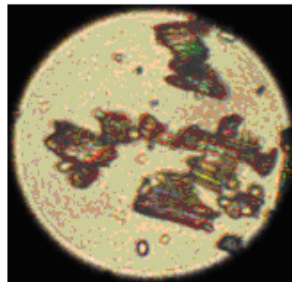
también aumenta la imagen. El equipo (microscopio óptico Olympus BX50, Japón) consta de otros componentes adyacentes: la platina, permite acomodar los portaobjetos que contienen la muestra, la cual deja el paso de la luz a través de la muestra; el diafragma, regula la cantidad de luz que pasa; los tornillos macro y micrométricos definen el enfoque al acercar o alejar la muestra de la lente. Las lentes de los objetivos pueden ser de varios aumentos. En la presente Memoria se trabajará con objetivos de 10, 20 y 40 aumentos. Una pequeña cantidad de polvo original, sin ningún tipo de tratamiento previo, de cada uno de los principios activos, se somete a la técnica de microscopía óptica, con objeto de estudiar su caracterización morfológica. Las imágenes examinadas por esta técnica se muestran mediante fotografía digital.

### 1.1.1. Alopurinol

A nivel macroscópico, el alopurinol es un polvo blanco o blanquecino esponjoso, con ligero olor (USP DI, 1989). Las imágenes microscópicas del alopurinol tomadas a temperatura y presión ambiental, se reflejan en las **Figuras VIII.1-2**.



**Figura VIII.1: Alopurinol a escala microscópica de 20 aumentos**



**Figura VIII.2: Alopurinol a escala microscópica de 40 aumentos**

Los cristales del alopurinol son de un tamaño notable. Se puede observar que los cristales tienen forma irregular, predominando las formas compactas y cuadriformes, aunque también aparecen formas alargadas.

### 1.1.2. Metamizol magnésico

El metamizol magnésico tiene una presentación de un polvo fino de aspecto blanquecino (RFE, 2009). Las imágenes microscópicas del metamizol magnésico, igualmente tomadas en condiciones ambientales, se muestran en las **Figuras VIII.3-5**.



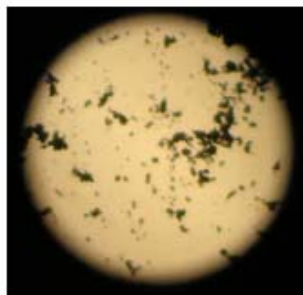


Figura VIII.3: Metamizol magnésico a escala microscópica de 10 aumentos

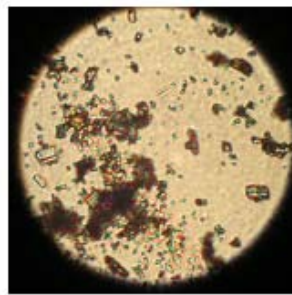


Figura VIII.4: Metamizol magnésico a escala microscópica de 20 aumentos

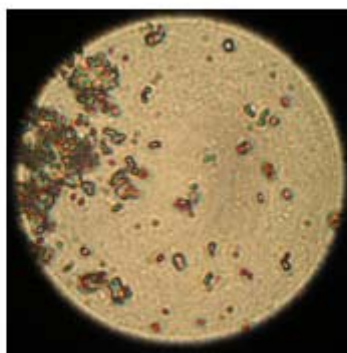


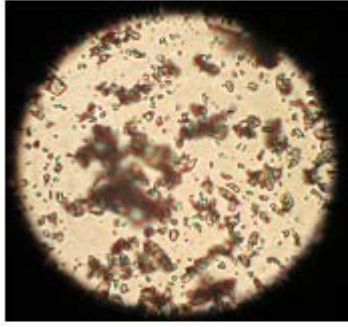
Figura VIII.5: Metamizol magnésico a escala microscópica de 40 aumentos

Los cristales de metamizol magnésico presentan un aspecto irregular y el que menor tamaño de partícula presenta en comparación con los otros tres principios activos. Las partículas del polvo, debido quizá a su pequeño tamaño, tienden a adherirse unas con otras, por lo que se encuentra cierta dificultad al observarse al microscopio las partículas individuales.

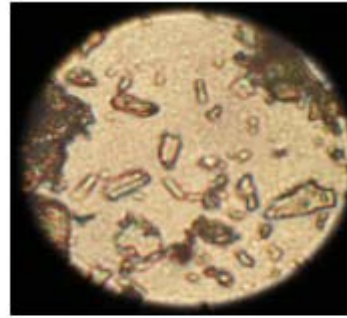
### 1.1.3. Naproxeno sódico

A simple vista, el naproxeno sódico es un polvo cristalino blanco (RFE, 2009). En el microscopio óptico las fotografías de este principio activo, con diferentes objetivos de aumento, aparecen en las **Figuras VIII.6-7**. A nivel microscópico se pueden observar cristales con cierta aleatoriedad en la forma y en tamaño. Sin embargo, en conjunto son partículas de pequeño tamaño y requieren el máximo aumento del objetivo para que puedan observarse con cierta claridad.





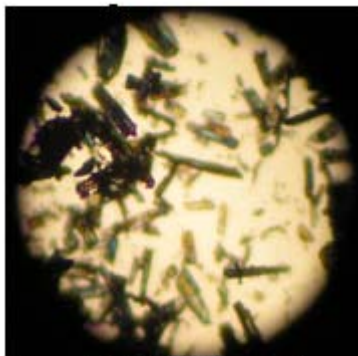
**Figura VIII.6:** Naproxeno sódico a escala microscópica de 20 aumentos.



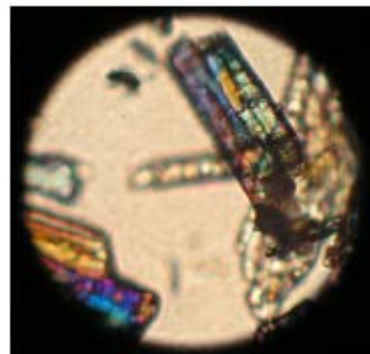
**Figura VIII.7:** Naproxeno sódico a escala microscópica de 40 aumentos

#### 1.1.4. Probenecid

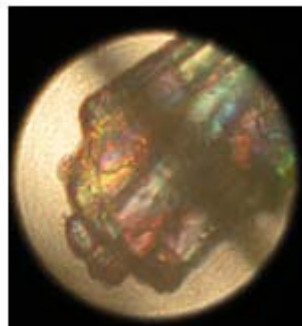
El aspecto macroscópico del probenecid es de un polvo blanco o prácticamente blanco, o se puede encontrar formando pequeños cristales (RFE, 2009). Prácticamente inodoro. Las imágenes microscópicas del probenecid se reflejan en las **Figuras VIII.8-10:**



**Figura VIII.8:** Probenecid a escala microscópica de 10 aumentos.



**Figura VIII.9:** Probenecid a escala microscópica de 20 aumentos.



**Figura VIII.10:** Probenecid a escala microscópica de 40 aumentos

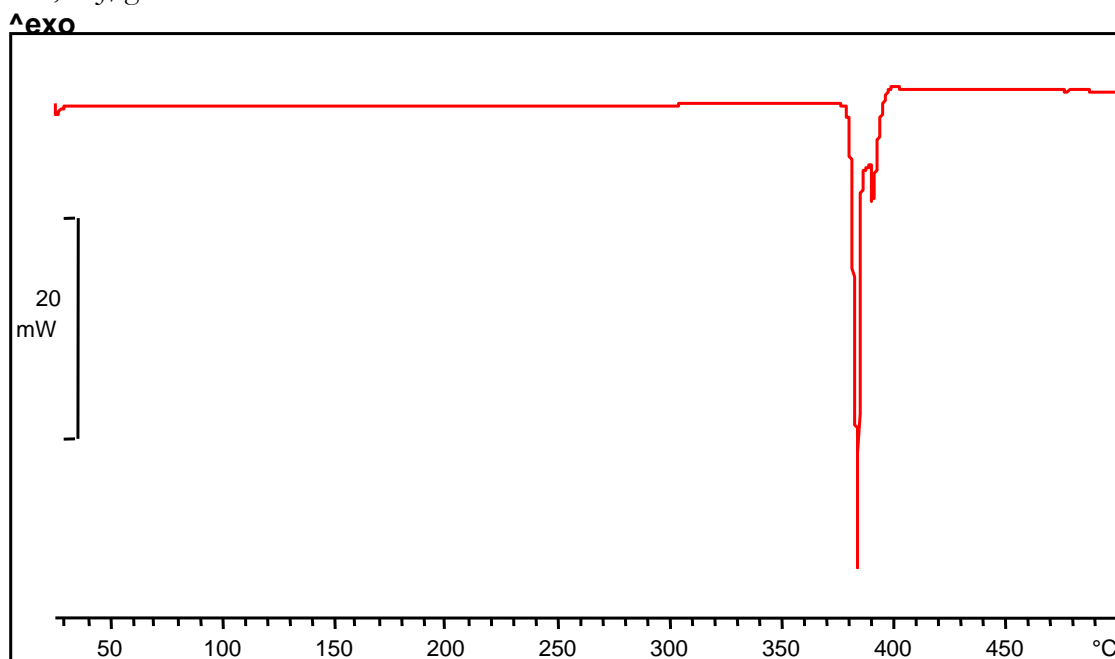
Los cristales de probenecid son de un tamaño voluminoso, se observan con cierta facilidad a pocos aumentos. Tienen forma claramente fusiforme que se puede definir incluso a simple vista.

## 1.4 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La **temperatura y el calor de fusión de las fases sólidas en equilibrio con las disoluciones saturadas** en las mezclas disolventes estudiadas y de los polvos originales de cada compuesto se estudiaron por calorimetría diferencial de barrido (DSC TA30, Mettler, Toledo, España). El peso de las muestras analizadas está comprendido entre 3-6 mg. Se eligieron cantidades pequeñas porque en algunos casos las cápsulas de aluminio se abrieron, posiblemente, por la presión interna generada, como ocurrió especialmente con determinadas muestras de metamizol magnésico. Los resultados obtenidos, se muestran a continuación en diferentes tablas, donde se recogen la temperatura de fusión ( $T^f$ ), y la entalpía molar de fusión ( $\Delta H^f$ ) para cada una de las mezclas disolventes estudiados. Los resultados son la media de tres determinaciones experimentales.

### 1.4.1. *Relación de la solubilidad con las propiedades térmicas de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas*

● El **termograma del polvo original del alopurinol** se muestra en la **Figura VIII.11**, se ha obtenido a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Se observa una única endoterma a 380,37°C que corresponde a la fusión, con un valor de entalpía de fusión de 468,73 J/g.



**Figura VIII.11: Termograma del alopurinol**

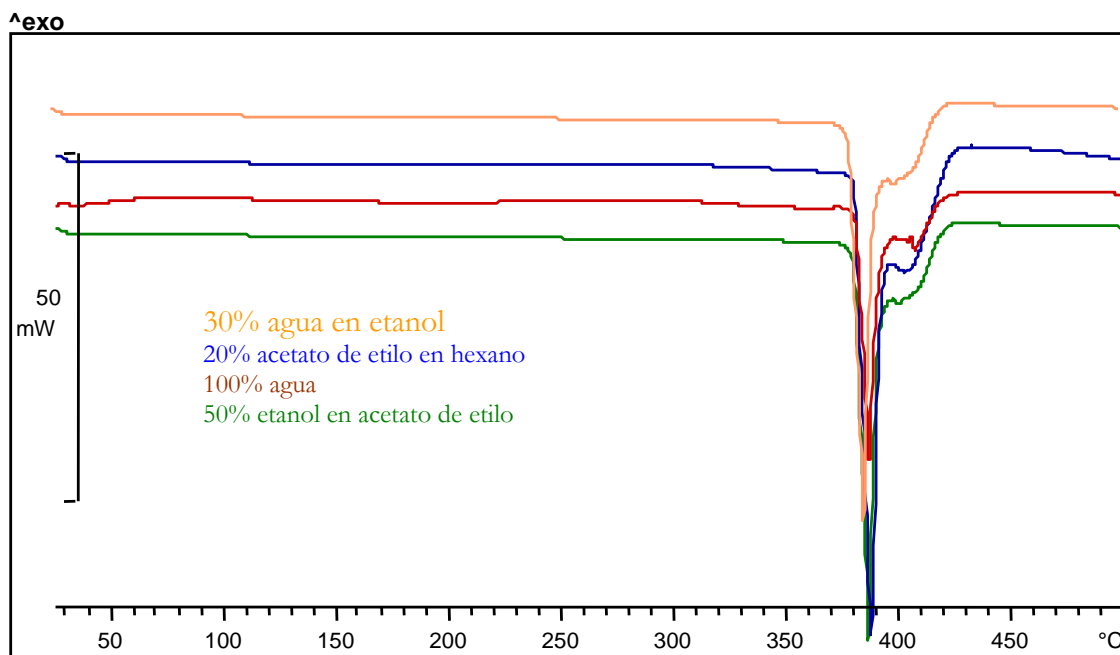
Otros autores han publicado valores similares como Samy et al (2000) o Changdeo et al (2011), que encuentran un pico endotérmico a 381°C o a 379,5°C, asociado a la fusión, en el que no se observa un overlapping (picos superpuestos). La razón probablemente sea debida a que estos autores trabajaron bajo condiciones experimentales diferentes, es decir, utilizan cápsula cerrada no-herméticamente o abierta en el segundo caso, y a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.

La **Tabla VIII.7** resume las temperaturas de fusión ( $^{\circ}\text{C}$ ) y los calores molares de fusión ( $\text{kJ/mol}$ ) (media de tres determinaciones) obtenidos para cada fase sólida del alopurinol en las tres mezclas disolventes estudiadas, a una velocidad de calentamiento de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  en todos los casos.

**Tabla VIII.7: Temperatura ( $T^{\text{F}}$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^{\text{F}}$ ) de la fase sólida del alopurinol en equilibrio con las disoluciones saturadas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano**

|   | % Etanol    | Fusión                                |                             |                                | Flujo ( $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) | Peso (mg) |
|---|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---|-----------|
|   |             | $T^{\text{F}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) | $\Delta H^{\text{F}}$ (J/g) | $\Delta H^{\text{F}}$ (kJ/mol) |   |           |
|   | P. original | 380,37                                | -468,73                     | -63,798                        | 20                                      | 4,5       |
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0           | 379,49                                | -358,92                     | -48,852                        | 20                                      | 4,7       |
|   | 10          | 379,67                                | -393,43                     | -53,549                        | 20                                      | 5         |
|   | 20          | 380,55                                | -492,68                     | -67,058                        | 20                                      | 3         |
|   | 30          | 379,61                                | -393,57                     | -53,568                        | 20                                      | 5,8       |
|   | 40          | 379,83                                | -617,37                     | -84,030                        | 20                                      | 3,2       |
|   | 50          | 379,25                                | -393,78                     | -53,597                        | 20                                      | 5,1       |
|   | 60          | 380,29                                | -313,08                     | -42,613                        | 20                                      | 3,2       |
|   | 70          | 379,71                                | -443,17                     | -60,319                        | 20                                      | 5,3       |
|   | 80          | 379,29                                | -426,61                     | -58,065                        | 20                                      | 4,9       |
|   | 90          | 379,74                                | -539,03                     | -73,367                        | 20                                      | 3         |
|   | 100         | 379,89                                | -601,64                     | -81,889                        | 20                                      | 3,2       |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90          | 380,02                                | -503,5                      | -68,531                        | 20                                      | 3,2       |
|   | 80          | 379,93                                | -365,63                     | -49,765                        | 20                                      | 5,6       |
|   | 70          | 379,52                                | -360,78                     | -49,105                        | 20                                      | 5,2       |
|   | 60          | 379,76                                | -367,52                     | -50,023                        | 20                                      | 4,9       |
|   | 50          | 379,64                                | -359,73                     | -48,962                        | 20                                      | 5,3       |
|   | 40          | 379,69                                | -393,74                     | -53,591                        | 20                                      | 3,3       |
|   | 30          | 379,88                                | -376,82                     | -51,288                        | 20                                      | 3,3       |
|   | 20          | 379,72                                | -361,33                     | -49,180                        | 20                                      | 3,7       |
|   | 10          | 380,69                                | -272,3                      | -37,062                        | 20                                      | 5,1       |
|   | 0           | 380,49                                | -335,47                     | -45,660                        | 20                                      | 3,2       |
| <b>Fracción Acetato de etilo-hexano</b> | 20          | 380,11                                | -571,15                     | -77,739                        | 20                                      | 3,3       |
|   | 30          | 380,23                                | -615,90                     | -83,830                        | 20                                      | 3,2       |
|   | 50          | 380,19                                | -289,91                     | -39,459                        | 20                                      | 3,6       |
|   | 70          | 380,57                                | -269,32                     | -36,657                        | 20                                      | 3,6       |

Todos los termogramas de las fases sólidas en equilibrio con las disoluciones saturadas presentan el mismo perfil que el del polvo original (**Figura VIII.11**), de modo que se concluye que los estudios calorimétricos no muestran cambios estructurales de la fase sólida en contacto con las mezclas disolventes empleadas. Para evidenciar estos resultados se muestran como ejemplo algunos de los termogramas obtenidos en ciertas proporciones de dichas mezclas disolventes.



**Figura VIII.12: Termogramas del alopurinol en equilibrio con diferentes disoluciones saturadas**

● El termograma del polvo original del metamizol magnésico se muestra en la **Figura VIII.13** obtenido a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Los termogramas de las sales, en general, se caracterizan por la presencia de varios picos. En el caso del polvo original del metamizol magnésico el primer pico se asocia a una transformación polimórfica, se sitúa en el rango 130–140°C. Una segunda endoterma de fusión a mayor temperatura 150–160°C, y finalmente un evento asociado a la descomposición de la sal, motivado por una oxidación de algún resto orgánico, que comienza alrededor de los 185°C. Para poder separar eventos endotérmicos que están muy próximos se ha realizado un segundo análisis a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, de este modo el amplio pico (overlapping) de la fusión y descomposición se pueden separar (**Figura VIII.14**). Las velocidades de calentamiento mayores implican mayores sensibilidades y una menor resolución. En la actualidad, se establece que altas velocidades de calentamiento se utilizan para mejorar la sensibilidad de ciertos eventos como la transición vítrea porque se obtienen mayores señales de flujo. Es muy importante señalar que la velocidad de calentamiento es independiente de la fusión y de propiedades físicas como la capacidad calorífica específica. Mientras que sí influye en eventos cinéticos como la cristalización, reacciones químicas y/o la transición vítrea (T<sub>g</sub>).

Como se ha dicho, la mayoría de las sales farmacéuticas, muestran un comportamiento más complejo que el de los ácidos de los que proceden, en muchos casos, además, de los perfiles con varios eventos endotérmicos se unen otros relacionados con la formación de hidratos, a temperaturas por debajo de los 100°C (Fini et al, 1998; 2007). Se puede resumir, que muchas de las sales investigadas, incluyendo las del metamizol magnésico, presentan termogramas complejos, en los que aparece más de un evento endotérmico, los cuales, en muchas ocasiones, son muy difícilmente aislados o separados. Debemos añadir también, que en muchos casos la permanencia de las muestras en desecadores mejora la forma de las endotermas o su separación, y permite observar eventos que, en presencia de humedad, fueron enmascarados por la fusión. En esta Memoria la desecación de todas las fases sólidas

se ha realizado a temperatura ambiente (Bogardus, 1993), porque tratamientos más drásticos podrían afectar a la estructura del cristal o bien al disolvente retenido en los intersticios de la red, formando esos hidratos o solvatos.

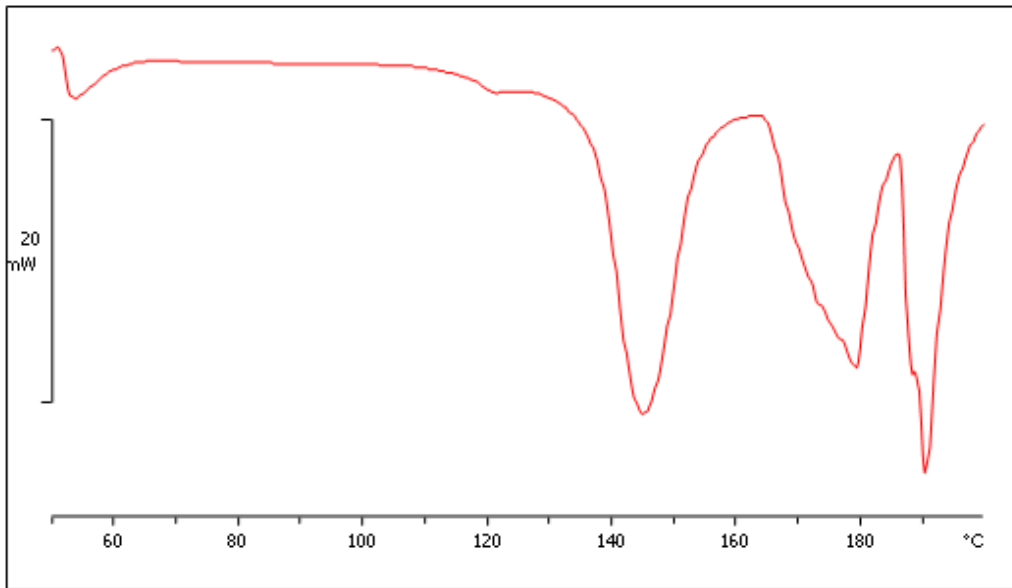


Figura VIII.13: Termograma del metamizol magnésico a 5°C/min

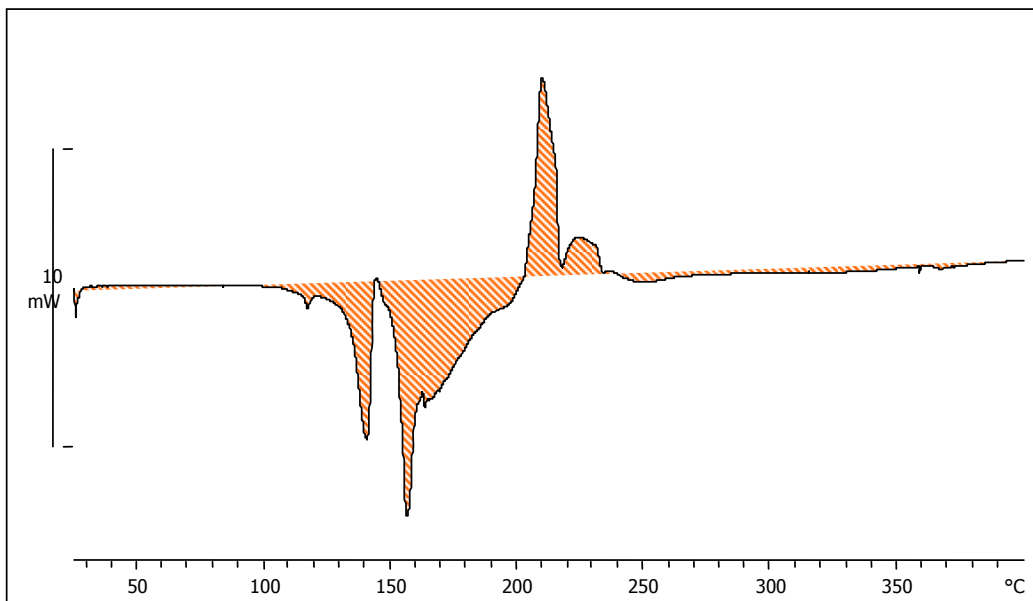


Figura VIII.14: Termograma del metamizol magnésico a 20°C/min

La **Tabla VIII.8** resume las temperaturas de fusión (°C) y los calores de fusión (kJ/mol) (media de tres determinaciones) obtenidos para la fase sólida del metamizol magnésico en agua-etanol y etanol-acetato de etilo, a una velocidad de calentamiento de 5°C/min, en todos los casos. Cabe destacar, que en las mezclas acuosas se forma un hidrato, mientras que en las mezclas no-acuosas no aparece pseudopolimorfismo (solvatos), este comportamiento ha sido descrito con anterioridad para la cafeína (Bustamante et al, 2002), teofilina (Peña et al, 2009a) o el diclofenaco sódico (Peña et al, 2006b). Este evento térmico se visualiza mejor a mayores velocidades de calentamiento, en estos estudios se utilizó 20°C/min. Los hidratos/solvatos del metamizol magnésico se eliminan cuando se somete cada fase sólida a una temperatura de 60°C.

**Tabla VIII.8: Temperatura ( $T^F$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del metamizol magnésico en equilibrio con las disoluciones saturadas agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

|   | % etanol       | Fusión     |                    |                       | Evento térmico |                  |                     | Flujo (°C/min) | Peso (mg) |
|---|----------------|------------|--------------------|-----------------------|----------------|------------------|---------------------|----------------|-----------|
|   |                | $T^F$ (°C) | $\Delta H^F$ (J/g) | $\Delta H^F$ (kJ/mol) | Onset (°C)     | $\Delta H$ (J/g) | $\Delta H$ (kJ/mol) |                |           |
|   | Polvo original | 152,59     | -260,83            | -196,4                | 136            | -131,71          | -99,17              | 10             | 4,29      |
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0              | 152,46     | -260,62            | -196,25               | 135,31         | -132             | -99,39              | 10             | 4,44      |
|   | 10             | 153,03     | -260,32            | -196,02               | 135,42         | -131,31          | -98,87              | 10             | 4,55      |
|   | 20             | 152,7      | -260,56            | -196,2                | 135,65         | -131,54          | -99,05              | 10             | 4,75      |
|   | 30             | 152,43     | -260,76            | -196,35               | 135,31         | -131,64          | -99,12              | 10             | 4,53      |
|   | 40             | 153,55     | -260,23            | -195,95               | 135,86         | -131,75          | -99,21              | 10             | 4,42      |
|   | 50             | 153,47     | -260,62            | -196,25               | 135,45         | -131,31          | -98,87              | 10             | 4,42      |
|   | 60             | 153,27     | -260,96            | -196,5                | 135,31         | -131,86          | -99,29              | 10             | 4,32      |
|   | 70             | 153,68     | -260,53            | -196,18               | 135,75         | -131,53          | -99,04              | 10             | 4,76      |
|   | 80             | 153,9      | -260,34            | -196,03               | 135,74         | -131,42          | -98,96              | 10             | 4,94      |
|   | 90             | 152,33     | -260,32            | -196,02               | 135,23         | -131,31          | -98,87              | 10             | 4,75      |
|   | 100            | 152,66     | -260,87            | -196,43               | 136,45         | -131,86          | -99,29              | 10             | 4,75      |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90             | 153,04     | -260,53            | -196,18               | 136,75         | -132,21          | -99,55              | 10             | 4,42      |
|   | 80             | 153,6      | -260,12            | -195,87               | 136,21         | -132,25          | -99,58              | 10             | 4,54      |
|   | 70             | 153,33     | -260,01            | -195,79               | 135,56         | -131,65          | -99,13              | 10             | 4,32      |
|   | 60             | 153,61     | -260,57            | -196,21               | 135,78         | -131,86          | -99,29              | 10             | 4,15      |
|   | 50             | 152,55     | -261,23            | -196,7                | 135,53         | -131,42          | -98,96              | 10             | 4,72      |
|   | 40             | 152,66     | -261,45            | -196,87               | 135,32         | -131,57          | -99,07              | 10             | 4,78      |
|   | 30             | 152,26     | -261,04            | -196,56               | 135,76         | -131,32          | -98,88              | 10             | 4,88      |
|   | 20             | 154,22     | -260,65            | -196,27               | 135,85         | -131,89          | -99,31              | 10             | 4,99      |
|   | 10             | 153,89     | -260,97            | -196,51               | 135,75         | -131,43          | -98,96              | 10             | 4,03      |
|   | 0              | 152,93     | -260,43            | -196,1                | 135,32         | -131,23          | -98,81              | 10             | 4,94      |

Se han tomado algunos ejemplos de las fases sólidas en contacto con las mezclas disolventes no acuosas (**Figura VIII.15**). En estos perfiles no se observa ninguna endoterma relacionada con la evaporación del disolvente, etanol o acetato de etilo. Los perfiles son iguales al correspondiente polvo original. Esto sugiere que estos disolventes no forman solvatos o hidratos. Los resultados obtenidos revelan la importancia que tiene la técnica de DSC para detectar cambios en la fase sólida que pueden afectar a la velocidad de disolución y por tanto a la biodisponibilidad de algunos fármacos preparados en suspensión. En la **Figura VIII.16** se han plasmado los termogramas de las mezclas acuosas

que muestran pseudopolimorfismo, como se observa el metamizol magnésico en agua presenta cuatro endotermas, que se interpretan como sigue: la primera aparece sobre 70°C, se asocia a la presencia de agua de cristalización (4.20% por KF titration), la cual se pierde calentando en horno a temperaturas alrededor de 60°C. El segundo evento endotérmico se asocia con la fusión de la forma anhidra asociada a una transformación polimórfica a una forma más estable a 136°C. Continúa con fusión asociada con descomposición en una amplia endoterma a 152,5°C.

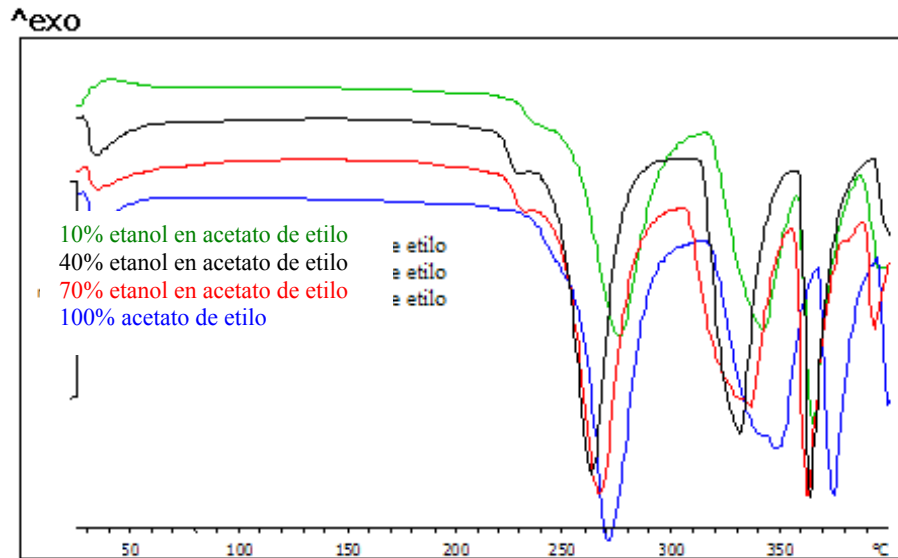


Figura VIII.15: Termogramas del metamizol magnésico en equilibrio con diferentes disoluciones saturadas no acuosas

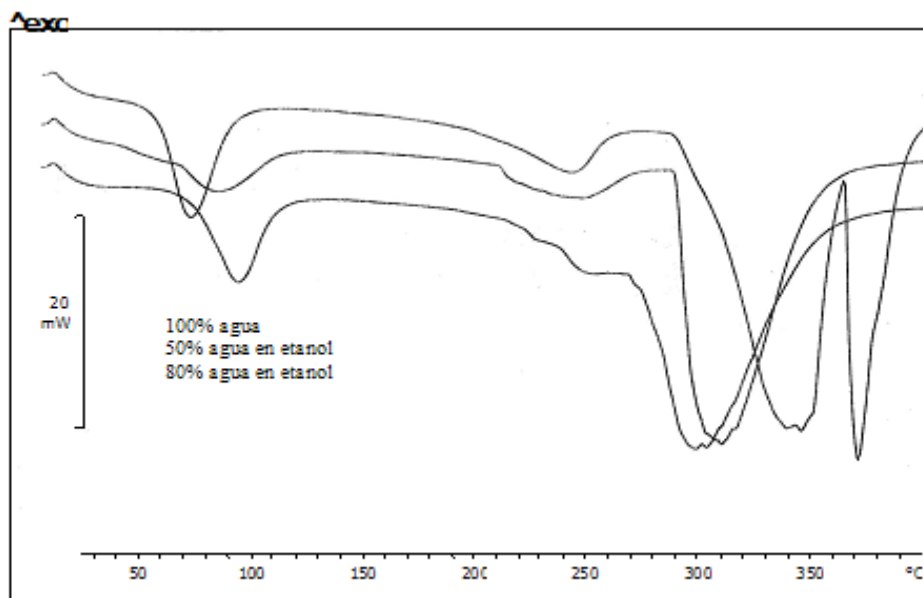


Figura VIII.16: Termogramas del metamizol magnésico en equilibrio con diferentes disoluciones saturadas acuosas

Se ha utilizado la técnica de Khankari et al (1992) para la determinación estequiométrica de moléculas de agua (n) presentes en un hidrato (**Tabla VIII.9**), utilizando la **Ec. VIII.1**:

$$n = \Delta H_d \times M_s / (\Delta H_v - \Delta H_d) \times M_w \quad \text{Ec. VIII.1}$$

Siendo  $\Delta H_d$ , la entalpía específica de deshidratación del hidrato (120,05 J/g) y  $\Delta H_v$ , la de evaporación del agua (2261 J/g).  $M_s$ , el peso molecular del sólido anhidro (753,01 g/mol) y  $M_w$ , es el peso molecular del agua (18,016 g/mol).

$$n = (753,01 \times 120,05) / (2261 - 120,05) \times 18,016 = 2$$

La presencia del dihidrato de metamizol magnésico en agua se contrastó con los resultados del infrarrojo que se muestran a continuación, el método de Karl-Fischer y también visualmente con la ayuda de la termomicroscopía, en el que se observa la liberación del disolvente incorporado a la red cristalina mediante la aparición de unas burbujas, a la temperatura de deshidratación ( $T_d$ ) de 79,75°C obtenida por DSC.

El método de Khankari et al (1992) también se utilizó para determinar la estequiometría del agua en los hidratos farmacéuticos, a partir de los datos conseguidos por calorimetría (**Tabla VIII.9**).

**Tabla VIII.9: Temperatura ( $T_d$ ) y calor de deshidratación ( $\Delta H_d$ ) de la fase sólida del metamizol magnésico en equilibrio con las disoluciones acuosas. Contenido de agua por el método de Khankari et al (n).**

| Muestra | $T_d$ (°C) | $\Delta H_d$ (J/g) | n    |
|---------|------------|--------------------|------|
| 0       | 79,75      | 120,50             | 2,35 |
| 10      | 78,52      | 121,00             | 2,36 |
| 20      | 78,25      | 120,58             | 2,35 |
| 30      | 79,01      | 125,14             | 2,45 |
| 40      | 79,52      | 120,45             | 2,35 |
| 50      | 79,56      | 121,56             | 2,37 |
| 60      | 78,99      | 120,71             | 2,35 |
| 70      | 78,25      | 120,26             | 2,34 |
| 80      | 79,54      | 120,56             | 2,35 |
| 90      | 80,45      | 120,45             | 2,35 |

● El **naproxeno sódico** aparece bien descrito en la bibliografía. Este principio activo presenta cuatro formas de hidratos; anhidra, monohidrato, dihidrato y tetrahidrato. Cada uno de los hidratos ha sido caracterizado a fondo en investigaciones previas (Di Martino et al, 2001; 2007; Kim y Rosseau, 2004). En su mayoría se describen las transiciones que se producen a partir de la forma anhidra a las otras formas, a través de cambios de la humedad relativa o de la cristalización por enfriamiento en agua; también se describe cómo se podría pasar de una forma más hidratada a otra menos hidratada a través de la desecación. Las estructuras de las formas dihidratada y tetrahidratado no se han determinado aún.



La forma dihidratada de naproxeno sódico se ha caracterizado como un hidrato de canal reticulado (Kim y Rousseau, 2004). Tras la deshidratación, se crea una pequeña grieta que se puede ver mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), a través de esa grieta o canales pequeños se elimina el agua desde el centro del cristal.

En general, los hidratos se clasifican como se muestra (Morris, 1999):

1. Hidratos aislados. Isolated Lattice Sites
2. Hidratos de canales reticulares. Lattice Channels
3. Hidratos de canales expandidos. Expanded Channels
4. Hidratos reticulares planos. Lattice Planes
5. Hidratos deshidratados. Dehydrated Hydrates
6. Hidratos de iones metálicos. Metal-ion Coordinated Water

Los **hidratos aislados** representan hidratos donde las moléculas de agua están aisladas entre sí. Esto significa que las moléculas de agua sobre la superficie del cristal se pueden perder fácilmente. Estos tipos de hidratos producen amplios eventos endotérmicos en el DSC y un evento estrecho en el TGA mostrando la pérdida de peso.

Los **hidratos de canales reticulares**, contienen moléculas de agua que se encuentran a lo largo de un eje de la red que forman "canales". Para los datos de TGA y DSC, se observa un primer evento rápido correspondiente a deshidratación, seguido por otro de pérdida de agua. Esto es debido al hecho de que la deshidratación comienza en los "extremos" del cristal y continúa hacia el centro a lo largo de los citados canales. En algunos casos estos hidratos pueden presentar "**canales expandidos**". Otros hidratos tienen las moléculas de agua localizadas en un orden bidimensional o **plano**. Los **hidratos deshidratados** pierden el agua dejando un anhidro con estructura similar a la estructura hidratada, pero con una menor densidad. Finalmente, los **hidratos de iones metálicos**, donde la unión metal-agua es una interacción que puede ser muy fuerte, por lo que la deshidratación debe ocurrir a temperatura muy altas. Los termogramas del DSC y TGA, presentan picos muy agudos correspondientes a la pérdida del agua unida con los iones metálicos y se espera a altas temperaturas.

El termograma del polvo original del naproxeno sódico (**Figura VIII.18**), a una velocidad de calentamiento de 5°C/min, muestra una única endoterma a  $T^f=236,74^\circ\text{C}$  ( $H^f=128,07$  J/g). Por tanto, en este trabajo se ha utilizado la forma anhidra del naproxeno sódico. La **Tabla VIII.9** resume las temperaturas de fusión (°C) y los calores molares de fusión (KJ/mol) (media de tres determinaciones) obtenidos para una de las fases sólidas del naproxeno sódico en agua-etanol y etanol-acetato de etilo, a 5°C/min, en todos los casos.

En esta investigación, los valores de las temperaturas y entalpías de fusión no difieren significativamente entre sí, se obtienen magnitudes de fusión muy semejantes (**Tabla VIII.10**) en todas las proporciones con respecto al polvo original. Sin embargo, pese a que se ha observado la presencia de nuevos eventos termodinámicos, anteriores a la fusión de este principio activo en todas las proporciones estudiadas, se puede concluir que los disolventes utilizados no producen cambios polimórficos durante los experimentos de saturación.

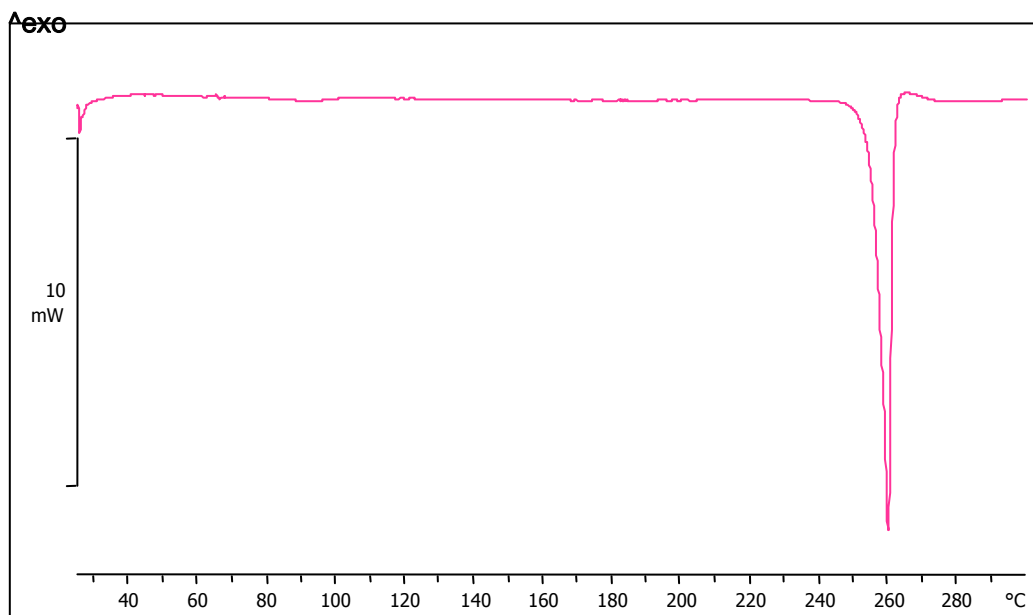


Figura VIII.17: Termograma del naproxeno sódico anhidro

 Tabla VIII.10: Temperatura ( $T^F$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del naproxeno sódico en equilibrio con las disoluciones saturadas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | %<br>etanol    | Fusión     |                       |                          | Flujo<br>(°C/min) | Peso<br>(mg) |
|---|----------------|------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|--------------|
|   |                | $T^F$ (°C) | $\Delta H^F$<br>(J/g) | $\Delta H^F$<br>(kJ/mol) |                   |              |
|   | Polvo original | 236,74     | -128,07               | -32,304                  | 10                | 3,4          |
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0              | 236,54     | -128,23               | -32,34                   | 10                | 4,52         |
|   | 30             | 235,25     | -129,24               | -32,6                    | 10                | 4,31         |
|   | 60             | 235,94     | -129,24               | -32,6                    | 10                | 4,23         |
|   | 80             | 236,25     | -128,55               | -32,42                   | 10                | 4,58         |
|   | 90             | 236,45     | -128,46               | -32,4                    | 10                | 5,00         |
|   | 100            | 236,25     | -128,43               | -32,39                   | 10                | 5,00         |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90             | 236,54     | -128,36               | -32,37                   | 10                | 4,98         |
|   | 80             | 236,51     | -128,53               | -32,42                   | 10                | 4,95         |
|   | 70             | 236,24     | -129,20               | -32,59                   | 10                | 4,58         |
|   | 50             | 235,99     | -129,24               | -32,6                    | 10                | 4,66         |
|   | 30             | 235,85     | -128,26               | -32,35                   | 10                | 4,52         |
|   | 20             | 236,21     | -128,55               | -32,37                   | 10                | 4,59         |
|   | 0              | 236,11     | -128,36               | -32,34                   | 10                | 5,02         |

En la **Figura VIII.18** se muestran los resultados obtenidos, como ejemplo, con algunas fases sólidas en equilibrio con mezclas acuosas y no acuosas. En todos los casos, como anteriormente se ha comentado, se han obtenido varias endotermas que delatan la aparición de formas solvatadas y/o hidratadas en contacto con dichas mezclas disolventes.

El naproxeno sódico en agua precipita en forma de tetrahidrato y llega a ser una forma anhidra cuando se le somete a 60°C (Figura VIII.19). Las endotermas de deshidratación se dividen en cuatro porciones asimétricas, no evidenciándose transiciones polimórficas. Estos resultados concuerdan con los publicados por Fini et al (2001), con respecto al diclofenaco sódico y potásico.

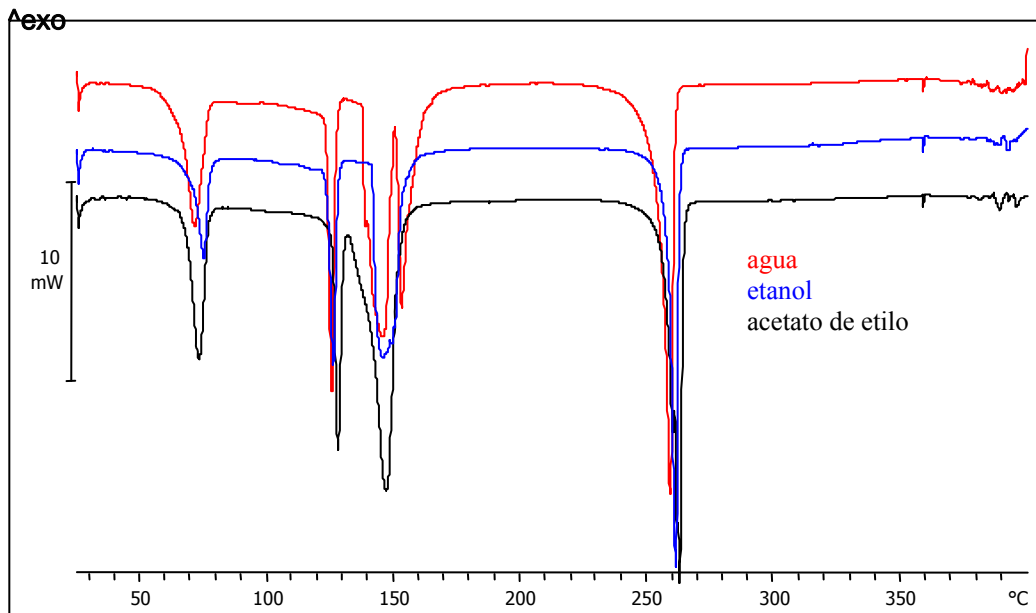


Figura VIII.18: Termogramas del naproxeno sódico en equilibrio con diferentes disoluciones saturadas

Los cristales de naproxeno sódico a partir de las mezclas hidroalcohólicas y de las no-acuosas, también muestran los mismos eventos endotérmicos previos a la fusión, lo cual sugiere presencia de pequeñas cantidades de agua en algunos casos y en otros, la formación de solvatos. Es posible, que este hecho no ocurriera en contacto con otros disolventes, como ocurre con el diclofenaco sódico cristalizado con metanol (Fini, 2001).

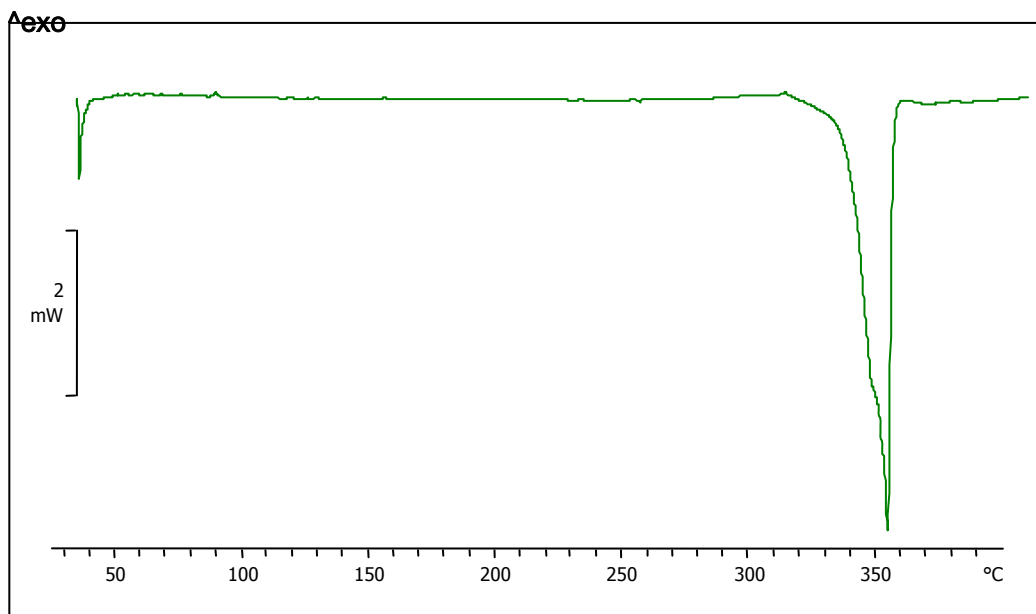
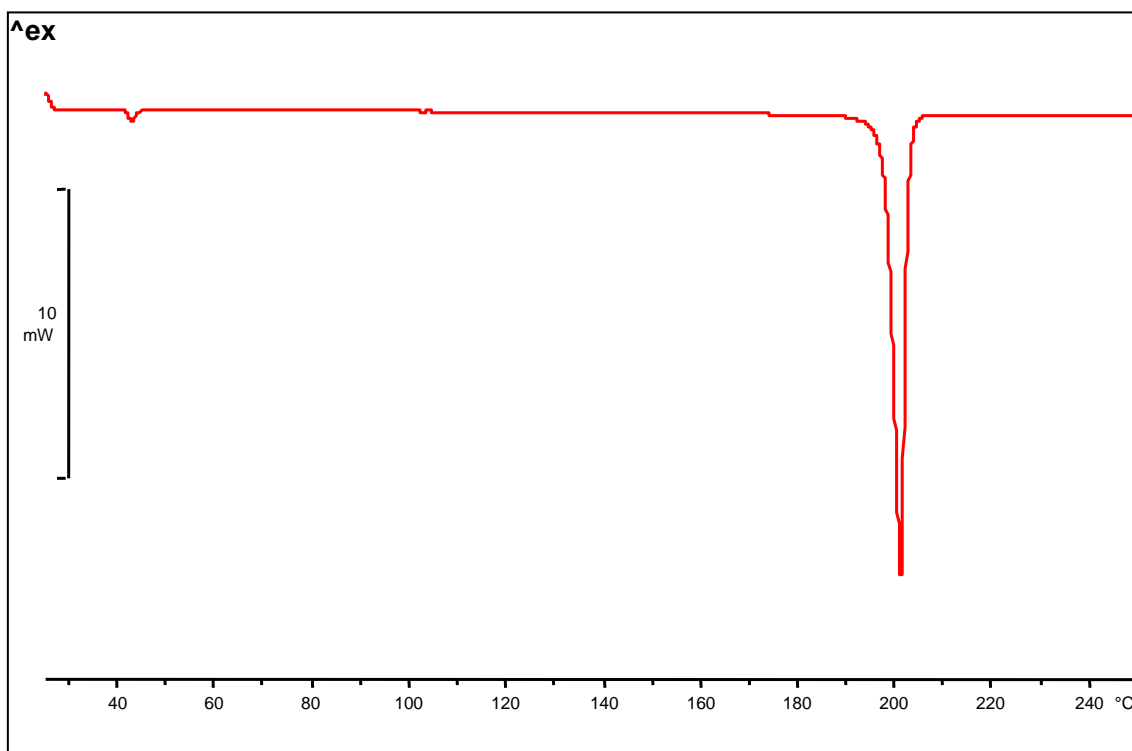


Figura VIII.19: Termograma del naproxeno sódico en equilibrio con agua

En este caso se observa la formación de solvatos, en cambio, con 1-propanol no aparece ningún solvato, lo cual se puede explicar porque se trata de un alcohol muy volátil y de cadena más larga. Del mismo modo, el principio activo anterior también muestra hidratos y solvatos en la mezcla agua-etanol y no en la de etanol-acetato de etilo.

● El **termograma del polvo original del probenecid (Figura VIII.20; Tabla VIII.11)**, a una velocidad de calentamiento de 5°C/min, muestra una endoterma a 197,75°C que corresponde a la fusión, con un valor de entalpía de fusión de 117,63 J/g (Peña et al, 2009b). Se observa un pequeño pico de baja intensidad, con mínima histéresis, previo a la fusión ( $\Delta H^T = 1,27 \text{ J/g}$ ;  $T^T = 41,89^\circ\text{C}$ ) que posiblemente corresponde a una transición sólido-sólido reversible.

Son valores muy similares a los de la transición sólido-sólido reversible ( $T^T = 44^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H^F = 2 \text{ J/g}$ ) y los de la fusión ( $T^F = 199,2^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H^F = 33,04 \text{ kJ/mol}$ ) observados por Elder y Rosen en 1996, en un estudio realizado a 10°C/min entre -20 y 200°C.

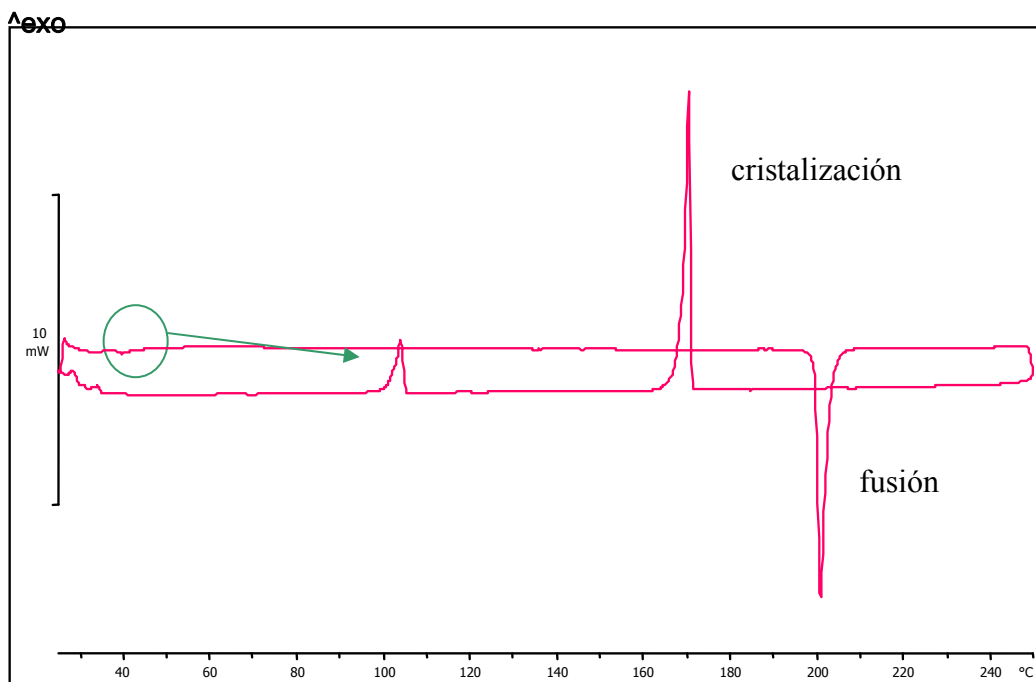


**Figura VIII.20: Termograma del probenecid**

Con el fin de asegurar la naturaleza de la primera endoterma, se ha llevado a cabo una cristalización y los resultados confirman que se trata de una transición monotrópica. Debemos recordar que existen dos tipos de polimorfismo: enantiotrópico y monotrópico; en el caso de los polimorfos monotrópicos, la transición exotérmica sólido-sólido de la forma metaestable a la estable sólo ocurre en una dirección y no es reversible; sin embargo en los polimorfos enantiotrópicos esta transición es irreversible.

La **Figura VIII.21** muestra a 10°C/min el calentamiento y el enfriamiento del probenecid polvo original. La transición reversible sólido-sólido es menos visible que a condiciones de velocidad de calentamiento más bajas (**Figura VIII.20**).

Asumiendo la ausencia de impurezas, se observan dos picos exotérmicos, durante la cristalización, correspondientes a cada uno de los eventos endotérmicos previos de la etapa de fusión.



**Figura VIII.21: Termograma del probenecid: ciclo programado de calentamiento-enfriamiento**

Los valores de las temperaturas y entalpías de fusión y transición no difieren significativamente con respecto al polvo original (**Tabla VIII.11**). Por tanto, se concluye que los disolventes no producen cambios polimórficos durante los experimentos de saturación. En la **Tabla VIII.11** se resumen las temperaturas de fusión (°C) y los calores molares de fusión (kJ/mol) (media de tres determinaciones) obtenidos para la fase sólida del probenecid en contacto con las mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo, realizadas a una velocidad de calentamiento de 5°C/min en todos los casos.

Finalmente, se muestran algunos de los termogramas de las fases sólidas obtenidos en equilibrio con las mezclas disolventes. Se puede corroborar que presentan los mismos efectos térmicos observados en el polvo original (**Figura VIII.20**) en el amplio intervalo de temperatura estudiado (30-400°C) y a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. En la **Figura VIII.22** se muestran como ejemplos algunos de esos termogramas.

Tabla VIII.11: Temperatura ( $T^F$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del probenecid en equilibrio con las disoluciones saturadas

|  | %<br>etanol    | Fusión     |                       |                          | Evento térmico |                  |                     | Flujo<br>(°C/min) | Peso<br>(mg) |
|--|----------------|------------|-----------------------|--------------------------|----------------|------------------|---------------------|-------------------|--------------|
|  |                | $T^F$ (°C) | $\Delta H^F$<br>(J/g) | $\Delta H^F$<br>(kJ/mol) | Onset (°C)     | $\Delta H$ (J/g) | $\Delta H$ (kJ/mol) |                   |              |
|  | Polvo original | 197,75     | -117,63               | -33,571                  | 41,89          | -1,27            | -0,362              | 5                 | 4,9          |
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0              | 198,55     | -125,31               | -35,763                  | 42,45          | -1,04            | -0,296              | 5                 | 5,4          |
|  | 10             | 198,55     | -113,23               | -32,315                  | 42,21          | -1,26            | -0,359              | 5                 | 4,5          |
|  | 20             | 198,74     | -102,75               | -29,324                  | 42,01          | -1,44            | -0,411              | 5                 | 5            |
|  | 30             | 198,64     | -105,10               | -29,995                  | 42,48          | -1,09            | -0,311              | 5                 | 5,4          |
|  | 40             | 198,68     | -106,86               | -30,497                  | 42,37          | -1,19            | -0,339              | 5                 | 4,7          |
|  | 50             | 198,81     | -98,97                | -28,246                  | 42,34          | -0,96            | -0,274              | 5                 | 4,8          |
|  | 60             | 198,74     | -109,32               | -31,2                    | 42,56          | -1,21            | -0,345              | 5                 | 5,1          |
|  | 70             | 198,80     | -99,94                | -28,522                  | 42,53          | -1,12            | -0,319              | 5                 | 4,5          |
|  | 80             | 198,53     | -106,79               | -30,477                  | 42,44          | -1,29            | -0,368              | 5                 | 5,4          |
|  | 90             | 198,83     | -84,15                | -24,016                  | 42,94          | -0,83            | -0,236              | 5                 | 4,3          |
|  | 100            | 198,67     | -104,00               | -29,681                  | 42,72          | -1,01            | -0,288              | 5                 | 4,6          |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90             | 198,43     | -90,88                | -25,937                  | 42,90          | -1,44            | -0,41               | 5                 | 5,4          |
|  | 80             | 198,77     | -107,38               | -30,646                  | 42,56          | -0,78            | -0,222              | 5                 | 5,4          |
|  | 70             | 198,98     | -113,12               | -32,284                  | 42,98          | -0,78            | -0,222              | 5                 | 5,4          |
|  | 60             | 198,61     | -99,40                | -28,368                  | 42,83          | -0,97            | -0,276              | 5                 | 5,2          |
|  | 50             | 198,74     | -106,73               | -30,460                  | 42,70          | -1,06            | -0,302              | 5                 | 5,3          |
|  | 40             | 198,71     | -103,12               | -29,430                  | 42,79          | -0,96            | -0,274              | 5                 | 4,9          |
|  | 30             | 198,88     | -122,08               | -34,841                  | 42,54          | -0,94            | -0,268              | 5                 | 4,7          |
|  | 20             | 198,63     | -112,74               | -32,176                  | 42,73          | -1,14            | -0,325              | 5                 | 5,4          |
|  | 10             | 198,71     | -112,95               | -32,2356                 | 42,31          | -1,00            | -0,285              | 5                 | 5,5          |
|  | 0              | 198,49     | -110,38               | -31,502                  | 42,13          | -1,13            | -0,322              | 5                 | 4,4          |

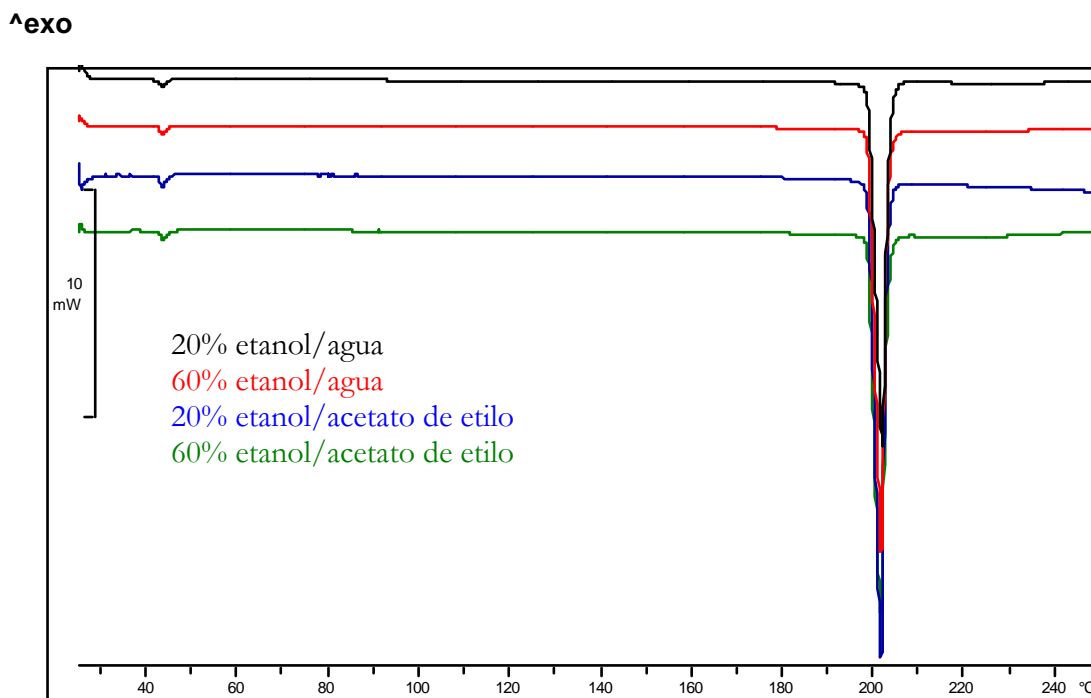


Figura VIII.22: Termograma del probenecid en distintas mezclas de cosolventes

#### 1.4.2. Relación de los perfiles de solubilidad con la polaridad y naturaleza del medio disolvente

Las sulfamidas, mebendazol o ácido oxonílico (Bustamante,1994 y 2010; Jouyban-Gharamaleki et al, 2000) son ejemplos de algunos principios activos, descritos con anterioridad en la literatura, que mostraron un comportamiento camaleónico, se debe recordar que la naturaleza de los co-disolventes y la polaridad de las mezclas afectan a la solubilidad y al comportamiento de los fármacos. Esos principios activos y otros muchos son muy diferentes estructuralmente, a continuación se resumen en la **Tabla VIII.12** algunos ejemplos de fármacos en los que se ha encontrado dos máximos de solubilidad en sus correspondientes perfiles de solubilidad.

Hay que señalar, además, que dichos perfiles de solubilidad son muy diferentes entre sí, en cuanto a la altura de cada máximo de solubilidad. Así, el paracetamol muestra los dos picos de solubilidad simétricos (Romero et al, 1996); la cafeína, que exhibe el pico más alto en la mezcla polar de agua-etanol (Bustamante et al, 2002) o el mebendazol (Bustamante, 2010) con el máximo de solubilidad mayor localizado en la mezcla menos polar (etanol-acetato de etilo), éste último perfil es el más habitual de los tres obtenidos. Se debe indicar que los dos picos de diferente altura se relacionan posiblemente con la diferente capacidad de formar enlace de hidrógeno de cada fármaco con las dos mezclas disolventes.

**Tabla VIII.12: Parámetros de solubilidad ( $\delta_2$ ) correspondientes a máximos de solubilidad en mezclas disolventes**

| Fármaco   | Etanol-agua         |          | Etanol-ac. de etilo |           |
|---|---------------------|----------|---------------------|-----------|
|   | $\delta_2$          | % etanol | $\delta_2$          | % acetato |
| Acetanilida <sup>Peña, 2006a)</sup>                     | Inflexion (70 % et) |          | 20,91               | 70        |
| Sulfanilamida <sup>Bustamante et al, 1994)</sup>        | 30,78               | 80       | 21,70               | 60        |
| Sulfametacina <sup>Bustamante et al 1994)</sup>         | 30,78               | 80       | 20,50               | 75        |
| Sulfametoxi-<br>piridazina <sup>Bustamante, 1993)</sup> | 30,78               | 80       | 20,90               | 70        |
| Fenacetina <sup>Peña, 2006a)</sup>                      | 28,74               | 90       | 23,30               | 40        |
| Ác nalidíxico   | 29,71               | 85       | 20,90               | 70        |
| Ác oxolínico <sup>Jouyban, 2000)</sup>                  | 30,78               | 80       | 20,90               | 70        |
| Mebendazol <sup>Bustamante, 2010)</sup>                 | 30,78-27,58         | 80-95    | 21,70               | 60        |
| Paracetamol <sup>Romero, 1996)</sup>                    | 29,71               | 85       | 24,10               | 30        |
| Cafeína <sup>Bustamante, 2002)</sup>                    | 35,05               | 60       | 20,90               | 70        |
| Metronidazol <sup>Bustamante, 2010)</sup>               | 30,78               | 80       | 22,50               | 50        |
| Ácido pipemídico  | 41,46               | 30       | 22,50               | 70        |

En conclusión, la presencia de dos máximos de solubilidad puede ser ventajosa desde el punto de vista práctico debido a que se amplía el intervalo de polaridad donde puede esperarse un aumento de solubilidad. Así, se dispondrá de un mayor número de disolventes y mezclas con óptimas propiedades disolventes.

## 1.5 Espectroscopía infrarroja

Además de los estudios tanto microscópicos como calorimétricos, se llevaron a cabo estudios de espectrofotometría infrarroja, con la pretensión de caracterizar los principios activos o la aparición de otro compuesto nuevo por el contacto con las mezclas disolventes, o bien, explicar los perfiles de las curvas de solubilidad. Se realizó a cabo un barrido con un espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier de 650-4000  $\text{cm}^{-1}$  (Perkin Elmer, USA). La resolución fue de 1  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros infrarrojos fueron realizados para los cuatro principios activos y para los cristales obtenidos después del contacto con los disolventes puros, etanol, agua, acetato de etilo y hexano y con las mezclas disolventes. Se pesaron muestras de 2 mg y se mezclaron con 100 mg de bromuro potásico puro y seco, en un mortero de ágata, hasta obtener una mezcla pulverulenta fina. Las muestras se analizaron en discos de unos 13 mm de diámetro, colocados convenientemente en un portamuestras, elaborados gracias a la ayuda de una prensa hidrostática y aportando una fuerza de 5 toneladas durante 2 min.

La espectroscopia infrarroja se ha utilizado en esta memoria, además de lo anteriormente expuesto, para comparar resultados de caracterización obtenidos por otras técnicas instrumentales, como las anteriormente descritas. La espectrometría de infrarrojo tiene usos tanto cualitativos como cuantitativos y se utiliza en la industria para realizar con fiabilidad mediciones simples para la determinación estructural de los compuestos, análisis de superficies, determinaciones orgánicas cualitativas y para el control de calidad. Las muestras que abarcan pueden ser tanto muestras sólidas como líquidas o gaseosas.



En resumen, los espectros de absorción se obtienen por la medida de los cambios energéticos producidos durante las transiciones vibracionales y rotacionales de las moléculas a una frecuencia específica. El avance tecnológico durante los últimas décadas de esta técnica ha permitido aumentar el rango de frecuencias de absorción y la relación señal-ruido de hasta 32 veces por segundo, y por tanto los procesos son más rápidos y precisos, y las aplicaciones de esta técnica también se ven ampliadas (Skoog et al, 1992).

A continuación, se muestran los espectros infrarrojos obtenidos para los cuatro principios activos estudiados y sus correspondientes fases sólidas en equilibrio con las mezclas disolventes utilizadas; como ejemplo se ha seleccionado una de esas mezclas disolventes (**Figuras VIII. 22-25**). En todos los casos, el contacto con las mezclas disolventes empleadas no han alterado los espectros infrarrojos obtenidos.

En el caso del alopurinol, en el espectro infrarrojo obtenido se encuentran notables diferencias con la huella característica por espectroscopía infrarroja para esta sustancia (**Figura VIII.23**), por lo que se supone que la muestra de alopurinol ha sufrido posibles procesos de degradación..

En las Figuras VIII.23 a VIII.26 se muestran los espectros infrarrojos de los 4 principios activos estudiados y se comparan con los resultados de las siguientes fases sólidas en equilibrio:

Alopurinol + agua

Metamizol magnésico + etanol

Naproxeno sódico + 50% agua-etanol

Probenecid 50% etanol-acetato de etilo

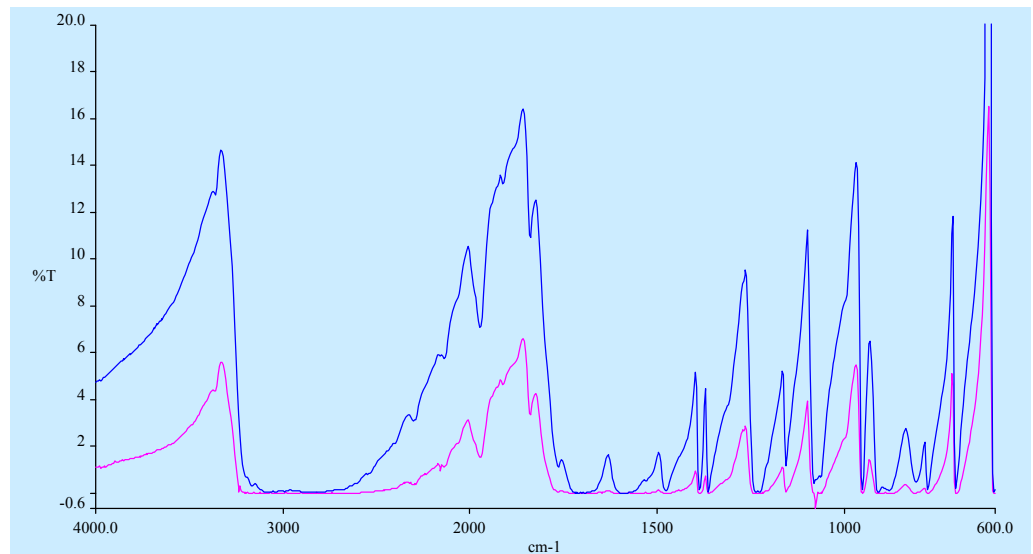


Figura VIII.23: Espectro Infrarrojo del alopurinol

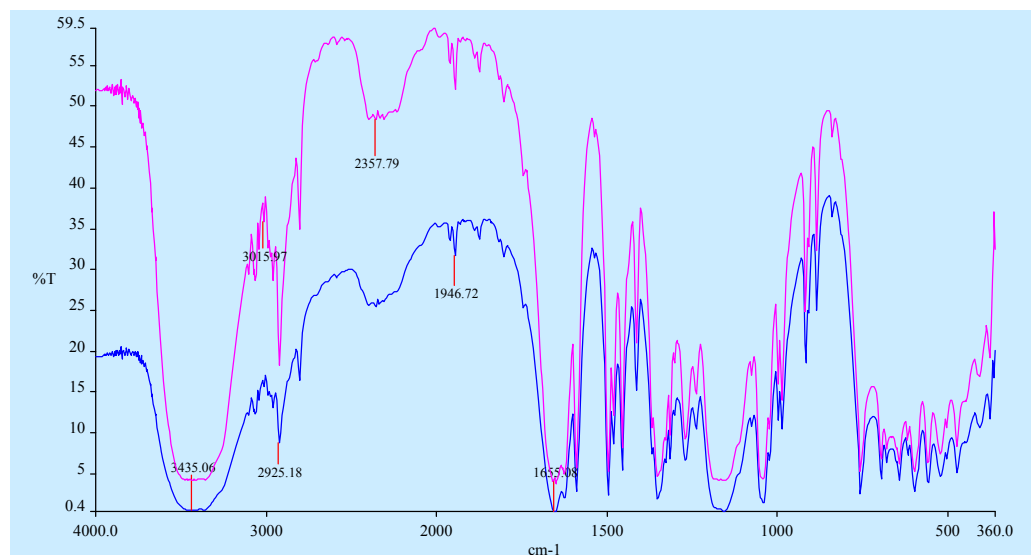


Figura VIII.24: Espectro Infrarrojo del metamizol magnésico

lo VIII. Caracterización físico-química de principios activos y disolventes

Alopurinol (Florey, 1978)

| Frecuencia (cm <sup>-1</sup> ) | Ef. asignado           |
|--------------------------------|------------------------|
| 3060                           | CH anillo pirimidina   |
| 1700                           | CO                     |
| 1590                           | vibraciones del anillo |
| 1245                           | CH                     |

Metamizol magnésico

| Frecuencia (cm <sup>-1</sup> ) | Ef. asignado           |
|--------------------------------|------------------------|
| 3060                           | CH anillo pirimidina   |
| 1700                           | CO                     |
| 1590                           | vibraciones del anillo |
| 1245                           | CH                     |

Naproxeno sódico

| Frecuencia (cm <sup>-1</sup> ) | Ef. asignado           |
|--------------------------------|------------------------|
| 3060                           | CH anillo pirimidina   |
| 1700                           | CO                     |
| 1590                           | vibraciones del anillo |
| 1245                           | CH                     |

Probenecid (Florey, 1981)

| Frecuencia (cm <sup>-1</sup> ) | Ef. asignado                 |
|--------------------------------|------------------------------|
| 1705                           | vibración CO                 |
| 1610-1583                      | C=C anillo                   |
| 1295-1315                      | SO <sub>2</sub> (asimétrico) |
| 1295-1315                      | SO <sub>2</sub> (simétrico)  |
| 780                            | CH                           |

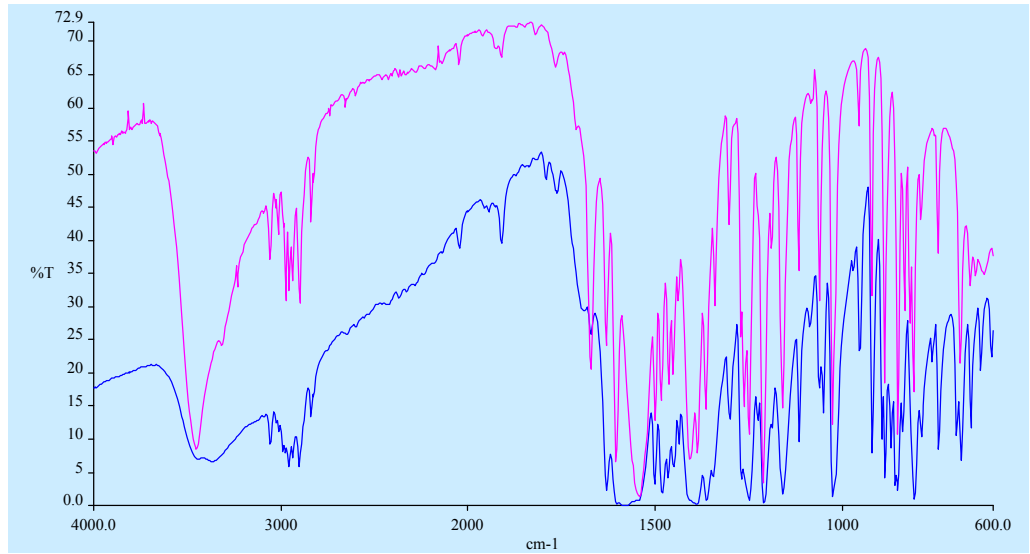


Figura VIII.25: Espectro Infrarrojo del naproxeno sódico

La presencia de agua da lugar a la formación de un enlace intermolecular a través del grupo S=O<sup>-</sup>.

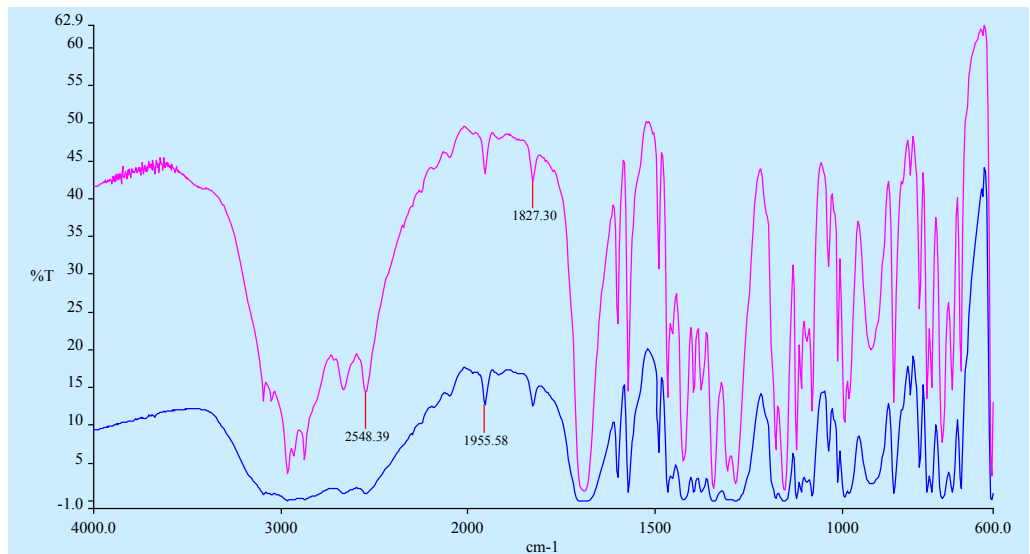


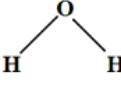
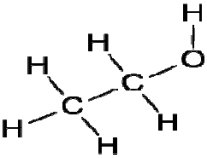
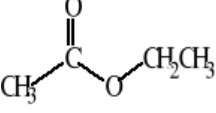
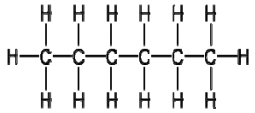
Figura VIII.26: Espectro Infrarrojo del probenecid

## 2. Caracterización físicoquímica de los disolventes

### 2.1. Información general

La **Tabla VIII.13** muestra los diferentes parámetros que definen las características físico-químicas de los disolventes utilizados en esta Memoria.

**Tabla VIII.13: Características físico-químicas de los disolventes**

| Disolvente                        | <u>Agua</u>   | <u>Etanol</u>   | <u>Acetato de etilo</u>  | <u>Hexano</u>   |
|-----------------------------------|---|---|--|---|
| Sinónimos                         | Óxido de Hidrógeno <sup>1</sup>   | Etil alcohol <sup>1</sup>   | Etanoato de etilo(2), Ácido acético etil ester <sup>1</sup>                        | -   |
| Formula                           | H <sub>2</sub> O <sup>2</sup>   | C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sup>2</sup>                                      | C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> <sup>2</sup>                          | C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> <sup>1</sup>   |
| Estructura Química                |  |  |  |  |
| Peso molecular (g/mol)            | 18,02 <sup>2</sup>  | 46,07 <sup>2</sup>  | 88,1 <sup>2</sup>  | 86,17 <sup>1</sup>  |
| Punto de Fusión (°C) <sup>1</sup> | 0   | -114,1  | -83  | -100,-95  |
| Punto de ebullición (°C)          | 100 <sup>1</sup>  | 78 <sup>2</sup>   | 76-78 <sup>2</sup>   | 69 <sup>1</sup>   |
| Densidad (g/ml) (25°C)            | 0,997 <sup>1</sup>  | 0,805-0,812 <sup>2</sup>  | 0,898-0,902 <sup>2</sup>   | 0,654 <sup>1</sup>  |
| ε (20°C) <sup>3</sup>             | 80,1  | 25,3  | 6,08   | 1,89  |
| δ <sup>4</sup>                    | 47,86   | 26,51   | 18,49  | 14,93   |
| δ <sub>ácido</sub> <sup>4</sup>   | 13,7  | 16,98   | 10,84  | 0   |
| δ <sub>básico</sub> <sup>4</sup>  | 65,46   | 11,25   | 3,89   | 0   |
| Solubilidad                       | Miscible en la mayoría de los disolventes orgánicos <sup>1</sup>                  | Miscible en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos <sup>2</sup>        | Miscible en alcohol, cloroformo, acetona y éter <sup>2</sup>                       | Miscible en cloroformo y éter <sup>1</sup>  |

<sup>1</sup> Index Merck 14th Edition, 2006; <sup>2</sup> RFE, 2011; <sup>3</sup> Lide DR, 2008-2009; <sup>4</sup> Beerbower, 1984.

En la **Tabla VIII.14** se muestran los valores de los parámetros de solubilidad de los disolventes puros (Beerbower, 1984) tanto los parámetros ácidos como los parámetros básicos. Igualmente se reflejan los valores de los parámetros de solubilidad para las todas las mezclas de los disolventes utilizados en esta memoria, y calculados a partir de la fracción de volumen del disolvente ( $\phi$ ) mediante la ecuación **VII.17**.

$$\delta_1 = \phi_i \delta_i + \phi_j \delta_j \quad \text{Ec. VII.17}$$

en la que,  $\delta_1$ , el parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente y los subíndices  $i$  y  $j$ , se refieren a cada uno de los componentes de la mezcla disolvente y  $\phi$ , es la fracción de volumen disolvente.

**Tabla VIII.14: Parámetros de solubilidad de los disolventes y de las mezclas disolventes.**

|   | $\phi$ | $\delta$ | $\delta_{\text{ácido}}$ | $\delta_{\text{básico}}$ |
|---|--------|----------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0      | 47,86    | 13,7                    | 65,46                    |
|   | 0,1    | 45,725   | 14,028                  | 60,039                   |
|   | 0,2    | 43,59    | 14,356                  | 54,618                   |
|   | 0,3    | 41,455   | 14,684                  | 49,197                   |
|   | 0,4    | 39,32    | 15,012                  | 43,776                   |
|   | 0,5    | 37,185   | 15,34                   | 38,355                   |
|   | 0,6    | 35,05    | 15,668                  | 32,934                   |
|   | 0,7    | 32,915   | 15,996                  | 27,513                   |
|   | 0,8    | 30,78    | 16,324                  | 22,092                   |
|   | 0,9    | 28,645   | 16,652                  | 16,671                   |
| <b>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 1      | 26,51    | 16,98                   | 11,25                    |
|   | 0,9    | 25,708   | 16,366                  | 10,514                   |
|   | 0,8    | 24,906   | 15,752                  | 9,778                    |
|   | 0,7    | 24,104   | 15,138                  | 9,042                    |
|   | 0,6    | 23,302   | 14,524                  | 8,306                    |
|   | 0,5    | 22,5     | 13,91                   | 7,57                     |
|   | 0,4    | 21,698   | 13,296                  | 6,834                    |
|   | 0,3    | 20,896   | 12,682                  | 6,098                    |
|   | 0,2    | 20,094   | 12,068                  | 5,362                    |
| 0,1                                     | 19,292 | 11,454   | 4,626                   |                          |
| <b>Acetato<br/>de etilo-<br/>hexano</b> | 0      | 18,49    | 10,84                   | 3,89                     |
|   | 0,2    | 17,458   | 8,672                   | 3,112                    |
|   | 0,3    | 17,142   | 7,588                   | 2,723                    |
|   | 0,5    | 16,51    | 5,42                    | 1,945                    |
|   | 0,7    | 15,878   | 3,252                   | 1,167                    |

### 3. Referencias bibliográficas

AHFS Drug Information. Editorial Staff. 1999.

Barton AFM. Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. 1991.

Beerbower A, Wu PL, Martin A. Expanded solubility parameter approach I. Naphtalene and benzoic acid in individual solvents. *J Pharm Sci.*1984.73 (2):179-188.

Bogardus J. Crystalline anhydrous-hydrate phase changes of caffeine and theophylline in solvent-water mixtures *J. Pharm. Sci.* 1993. 72: 837-838.

Breitkreutz J. Prediction of intestinal drug absorption properties by the three-dimensional solubility Parameters. *Pharm Res.* 1998.15(9):1370-1375.

Bustamante P, Martin A, González-Guisandez MA. Partial solubility parameters and solvatochromic parameters for predicting the solubility of single and multiple drugs in individual solvents. *J. Pharm. Sci.* 1993. 82(7):635-640.

Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera B. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chem Pharm Bull.* 1994. 42(5):1129-1133.

Bustamante P, Navarro J, Romero S, Escalera B. Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: Niflumic acid and caffeine. *J Pharm Sci.* 2002. 91(3):874-883.

Bustamante P, Muela S, Escalera B, Peña A. solubility behavior and prediction for antihelmintics at several temperatures in aqueous and nonaqueous mixtures. *Chem Pharm Bull.* 2010. 58(5):644-649.

Changdeo JS, Vinod M, Shankar KD, Rajaram CA. Physicochemical Characterization and solubility enhancement studies of allopurinol solid dispersions. *Braz J Pharm Sci.* 2011. 47(3):513- 523.

Chertkoff M, Martin A. The solubility of benzoic acid in mixed solvents. *J Pharm Sci.* 1960. 49:445-447.

Di Martino P, Barthelemy C, Palmieri GF, Martelli S. Physical Characterization of Naproxen Sodium Hydrate and Anhydrate Forms. *Eur J Pharm Sci.* 2001. 4(14): 293-300.

Di Martino P, Barthelemy C, Joiris E, Capsori D, Masic A, Massarotti V, Gobetto R, Bini M and Martelli S. A new tetrahydrated form of sodium naproxen. *J Pharm Sci.* 2007. 1(96):156-167.

Elder JP, Rosen LA.. The thermal behaviour of probenecid tablets. An example of the thermoanalytical encountered in pharmaceutical industry. *Thermochimica acta.* 1996. 282/283:469-482.

Fedors RF. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Pol Eng Sci.* 1974.14:147-154.

Fini A, Sánchez-Soto PJ, Fernández-Hervas MJ, Holgado MA. Thermal analysis of the dehydrated form of a diclofenac salt. *Int J Pharm.* 1998.165(1):79-85.

Fini A., Garuti M., Fazio G., Álvarez-Fuentes J., Holgado MA. Diclofenac Salts. I Fractal and thermal analysis of sodium and potassium diclofenac salts. *J. Pharm. Sci.* 2001. 90 (12):2049-2057.

Fini A, Fazio G, Benetti L, Ghedinni V. Thermal analysis of some diclofenac salts with alkylhydroxy amines. *Thermochim Acta.* 2007.464(1-2):65-74.

Florey K. Analytical profiles of drug substances. Vol. 7 (1978) y 10 (1981).

Hansen CM. The three-dimensional solubility parameters. Key to paint component affinities. *J Paint Technol.* 1967. 39:505-511.

Información de medicamentos (USP DI). Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

Jouyban-Gharamaleki A, Romero S, Bustamante P, Clark BJ. Multiple solubility maxima of oxolinic acid in mixed solvents and a new extension of Hildebrand solubility approach. *Chem Pharm Bull.* 2000. 48(2):175-178.

Khankari RK, Law D, Kant DJW. Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. *Int J Pharm.* 1992. 82(1-2):117-127.

Kim, YS, Rousseau, RW. Characterization and solid-state transformation of the pseudopolymorphic forms of sodium naproxen. *Cryst Growth Des.* 2004. 4 (6):1211-1216.

Lide DR. Handbook of Chemistry and Physics.85th Edition. 2008-2009.CRC Press.

Lin H, Nash RA. An experimental method for determining the Hildebrand solubility parameter of organic non-electrolytes. *J Pharm Sci.* 1993. 82:1018-1026.

The Merck Index.14th Edition. 2006.

Martin A, Carstensen J. Extended solubility approach: solubility parameters for crystalline solid compounds. *J Pharm Sci.* 1981. 70:170-178.

Morris, K.R. Structural Aspects of hydrates and solvates. In polymorphism in pharmaceutical solids. Brittain, H.G., Ed. Marcel Dekker: New York. 1999. Pag 125-181.

Muela S, Escalera B, Peña MA, Bustamante P. Influence of temperature on the solubilization of thiabendazole by combined action of solid dispersion and co-solvents. *Int J Pharm.* 2010. 384:93-99.

Navarro FJ, Bustamante P, Escalera B. Relación de los parámetros de solubilidad parciales y de Hildebrand con la cesión de fármacos desde matrices hidrofílicas. SEFIG 2005. Salamanca.

Peña MA, Reillo A, Escalera B. Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *Int J Pharm.* 2006a. 321:155-161.

Peña MA, Bustamante P, Reillo A, Escalera B. Solubilidad y comportamiento de la fase sólida del diclofenaco sódico en mezclas disolventes. XXVII Congreso Internacional del Mediterráneo Latino Cagliari. 2006b. Pag 62.

Peña MA, Bustamante P, Reillo A. Thermograms of the solid phases of theophylline after equilibration with ethanol-water. IX Congreso de la SEFIG. 2009a Navarra. Pag 147-148.

Peña MA, Escalera JB, Reillo A, Sánchez AB, Bustamante P. Thermodynamics of cosolvent action: phenacetin, salicylic acid and probenecid. *J Pharm Sci.* 2009b. 98:1129-1135.

Real Farmacopea Española. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cuarta Edición 2011.

Romero S, Reillo A, Escalera B, Bustamante P. The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic-aprotic solvents. Relationships of solubility curves to specific and non specific interactions. *Chem Pharm Bull.* 1996. 44(5):1061-1064.

Samy EM, Hassan MA, Tous SS, Rhodes CT. Improvement of availability of allopurinol from pharmaceutical dosage forms I – suppositories. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000. 49:119-127.

Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. Principios de análisis instrumental. Editorial Mc Graw Hill. Quinta edición. 1992

United State Pharmacopeia and National Formulary (USP/NF). 2009.



**SECCIÓN QUINTA:**  
**DISCURSIÓN Y RESULTADOS**



2013

# CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

## Capítulo IX

En este capítulo se exponen los perfiles de solubilidad de los principios activos estudiados, y sobre estos perfiles se testearán los modelos de estimación de la solubilidad.



## 1. Conceptos teóricos

En el siguiente apartado se estudiará la variación de la solubilidad en función de la temperatura, polaridad y la naturaleza de los componentes en las mezclas binarias propuestas, agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano, donde el componente común es el etanol o el acetato de etilo. En Farmacia, las mezclas hidroalcohólicas se emplean en un gran número de formulaciones de uso interno y tópico, mientras que el acetato de etilo se utiliza en etapas de elaboración de micro y nanopartículas para disolver polímeros. El hexano se utiliza como disolvente y en la extracción de aceites vegetales.

La solubilidad de un fármaco en medio acuoso determina muchos aspectos de su eficacia en procesos de biodisponibilidad y de absorción (He et al, 2003). La solubilización se puede lograr mediante diferentes técnicas como son el control del pH, la utilización de codisolventes, la complejación, la modificación química, la formación de micelas, o bien, por medio de una combinación de cualquiera de los métodos anteriores. La aplicación de múltiples técnicas puede ser ventajosa para los medicamentos que no pueden ser óptimamente solubilizados por una sola técnica. También, permite el uso de una cantidad menor de cualquier excipiente clave. El uso combinado de codisolventes y formación de complejos es un caso particularmente interesante (Li et al, 1999; Kudryashova, 1999; Tongaree, 2000). En este caso, los codisolventes actúan reduciendo la densidad de enlace de hidrógeno, en otras palabras, aumentan la solubilidad de los fármacos no polares reduciendo la polaridad de la mezcla acuosa y por otra parte, los ligandos de inclusión, tales como las ciclodextrinas, aumentan la solubilidad por la incorporación reversible de la porción no polar del principio activo en sus cavidades no polares. Algunos investigadores han informado de que algunos co-disolventes pueden disminuir la solubilidad del principio activo en el complejo (Loftsson et al 1993; Ono et al, 2001), mientras que la mayor parte consiguieron un incremento (Zung, 1991; Loftsson et al 2001; Faucci y Mura, 2001). De acuerdo con Connors (1997) por lo menos se han propuesto cinco hipótesis explicativas diferentes del efecto del disolvente en el sistema complejante. Algunas de estas hipótesis atribuyen este efecto a los cambios de la fuerza impulsora hidrofóbica para la formación del complejo-fármaco. Algunos autores lo atribuyen a cambios en las características de solvatación del medio, o bien a una disminución en el equilibrio estequiométrico con la adición de codisolvente orgánico.

Además del interés práctico, estas mezclas proporcionan dos tipos de sistemas-disolventes de distintas características:

- Etanol-agua: dadores-aceptores de protones
- Etanol-acetato de etilo: el acetato de etilo es sólo aceptor
- Acetato de etilo-hexano

De esta forma, se puede comparar la conducta de diferentes principios activos en mezclas dadoras y/o aceptoras de protones (Romero et al, 2004).

## 2. Alopurinol

### 2.1. Perfil de solubilidad en relación con la fase sólida y la polaridad del medio

Los resultados experimentales necesarios para determinar la solubilidad por espectrofotometría ultravioleta-visible, para el alopurinol, se muestran en las **Tablas IX.1 a IX.5**, en el rango de temperaturas 15-35°C. En las tablas se relacionan las absorbancias medias de las muestras ( $\bar{A}$ ), las concentraciones de las disoluciones saturadas en mol/l ( $C_2$ ), que se calculan a partir de las ecuaciones de la recta (**Ec.VII.1**), las densidades medias ( $\rho_2$ ), la solubilidad experimental expresada en fracción molar ( $X_2$ ) y la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la fracción molar en ambos casos.

**Tabla IX.1: Solubilidad experimental del alopurinol, a 15°C, en agua- etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano**

|   | % Etanol | $\bar{A}$ | $C_2$<br>(mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV   |
|---|----------|-----------|------------------|----------|----------------------|----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,225     | 0,0023           | 0,831    | $5,02 \cdot 10^{-5}$ | $6,78 \cdot 10^{-7}$ | 1,35 |
|   | 10       | 0,276     | 0,0026           | 0,8221   | $6,66 \cdot 10^{-5}$ | $6,23 \cdot 10^{-7}$ | 0,93 |
|   | 20       | 0,383     | 0,0032           | 0,8137   | $9,37 \cdot 10^{-5}$ | $1,55 \cdot 10^{-6}$ | 1,65 |
|   | 30       | 0,22      | 0,0044           | 0,8039   | $1,47 \cdot 10^{-4}$ | $4,92 \cdot 10^{-6}$ | 3,32 |
|   | 40       | 0,277     | 0,0063           | 0,7933   | $2,36 \cdot 10^{-4}$ | $2,88 \cdot 10^{-6}$ | 1,22 |
|   | 50       | 0,293     | 0,008            | 0,7823   | $3,31 \cdot 10^{-4}$ | $5,27 \cdot 10^{-6}$ | 1,59 |
|   | 60       | 0,295     | 0,0085           | 0,761    | $3,91 \cdot 10^{-4}$ | $3,58 \cdot 10^{-6}$ | 0,91 |
|   | 70       | 0,22      | 0,0086           | 0,7435   | $4,37 \cdot 10^{-4}$ | $3,76 \cdot 10^{-6}$ | 0,86 |
|   | 80       | 0,394     | 0,0064           | 0,7218   | $3,59 \cdot 10^{-4}$ | $5,05 \cdot 10^{-6}$ | 1,4  |
|   | 90       | 0,296     | 0,0046           | 0,6992   | $2,85 \cdot 10^{-4}$ | $6,96 \cdot 10^{-6}$ | 2,44 |
|   | 100      | 0,41      | 0,0017           | 0,6733   | $1,18 \cdot 10^{-4}$ | $2,36 \cdot 10^{-6}$ | 1,99 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,193     | 0,0048           | 0,682    | $3,53 \cdot 10^{-4}$ | $2,3 \cdot 10^{-6}$  | 0,65 |
|   | 80       | 0,263     | 0,0056           | 0,7395   | $4,13 \cdot 10^{-4}$ | $1,63 \cdot 10^{-5}$ | 3,93 |
|   | 70       | 0,39      | 0,0076           | 0,7318   | $6,15 \cdot 10^{-4}$ | $1,38 \cdot 10^{-5}$ | 2,25 |
|   | 60       | 0,399     | 0,0114           | 0,7255   | $9,9 \cdot 10^{-4}$  | $2,17 \cdot 10^{-5}$ | 2,19 |
|   | 50       | 0,546     | 0,0116           | 0,7147   | 0,001                | $6,39 \cdot 10^{-6}$ | 0,58 |
|   | 40       | 0,607     | 0,016            | 0,7203   | 0,0015               | $2,19 \cdot 10^{-5}$ | 1,38 |
|   | 30       | 0,668     | 0,0178           | 0,7279   | 0,0018               | $1,16 \cdot 10^{-5}$ | 0,62 |
|   | 20       | 0,693     | 0,0195           | 0,7383   | 0,0021               | $1,75 \cdot 10^{-5}$ | 0,82 |
|   | 10       | 0,41      | 0,0203           | 0,744    | 0,0023               | $6,93 \cdot 10^{-6}$ | 0,3  |
|   | 0        | 0,6       | 0,024            | 0,7523   | 0,0028               | $3,55 \cdot 10^{-5}$ | 1,26 |
| <b>Fracción Acetato de etilo-hexano</b> | 20       | 0,523     | 0,0176           | 0,7138   | 0,0021               | $3,84 \cdot 10^{-5}$ | 1,77 |
|   | 30       | 0,4       | 0,0153           | 0,6921   | 0,0019               | $9,87 \cdot 10^{-6}$ | 0,51 |
|   | 50       | 0,621     | 0,0117           | 0,6504   | 0,0015               | $2,54 \cdot 10^{-5}$ | 1,61 |
|   | 70       | 0,225     | 0,0072           | 0,6078   | 0,001                | $1,81 \cdot 10^{-5}$ | 1,74 |

**Tabla IX.2: Solubilidad experimental del alopurinol, a 20°C, en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo hexano**

|  | % Etanol | Å     | C <sub>2</sub><br>(mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                    | CV   |
|--|----------|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0        | 0,262 | 0,003                     | 0,8298         | 6,67.10 <sup>-5</sup> | 5,35.10 <sup>-7</sup> | 0,8  |
|  | 10       | 0,291 | 0,0034                    | 0,8203         | 8,64.10 <sup>-5</sup> | 1,67.10 <sup>-6</sup> | 1,93 |
|  | 20       | 0,329 | 0,0038                    | 0,8108         | 1,12.10 <sup>-4</sup> | 5,77.10 <sup>-6</sup> | 5,13 |
|  | 30       | 0,45  | 0,0052                    | 0,8017         | 1,74.10 <sup>-4</sup> | 2,94.10 <sup>-6</sup> | 1,69 |
|  | 40       | 0,27  | 0,0078                    | 0,7904         | 2,92.10 <sup>-4</sup> | 6,02.10 <sup>-6</sup> | 2,06 |
|  | 50       | 0,36  | 0,0105                    | 0,7763         | 4,35.10 <sup>-4</sup> | 1,34.10 <sup>-5</sup> | 3,07 |
|  | 60       | 0,378 | 0,011                     | 0,758          | 5.10 <sup>-4</sup>    | 3,59.10 <sup>-6</sup> | 0,7  |
|  | 70       | 0,366 | 0,0107                    | 0,7404         | 5,45.10 <sup>-4</sup> | 2,29.10 <sup>-6</sup> | 0,42 |
|  | 80       | 0,272 | 0,0079                    | 0,7183         | 4,46.10 <sup>-4</sup> | 1,66.10 <sup>-6</sup> | 0,37 |
|  | 90       | 0,438 | 0,0051                    | 0,6963         | 3,19.10 <sup>-4</sup> | 1,52.10 <sup>-6</sup> | 0,47 |
|  | 100      | 0,361 | 0,0021                    | 0,6711         | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 4,67.10 <sup>-7</sup> | 0,32 |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90       | 0,455 | 0,0053                    | 0,6805         | 3,93.10 <sup>-4</sup> | 4,61.10 <sup>-6</sup> | 1,17 |
|  | 80       | 0,234 | 0,0068                    | 0,7347         | 5,06.10 <sup>-4</sup> | 1,82.10 <sup>-5</sup> | 3,59 |
|  | 70       | 0,29  | 0,0084                    | 0,727          | 6,84.10 <sup>-4</sup> | 3,63.10 <sup>-6</sup> | 0,53 |
|  | 60       | 0,422 | 0,0123                    | 0,7192         | 0,001                 | 1,58.10 <sup>-5</sup> | 1,45 |
|  | 50       | 0,442 | 0,0129                    | 0,7105         | 0,0012                | 1,26.10 <sup>-5</sup> | 1,02 |
|  | 40       | 0,572 | 0,01676                   | 0,7157         | 0,0016                | 2,79.10 <sup>-5</sup> | 1,67 |
|  | 30       | 0,651 | 0,019                     | 0,7232         | 0,002                 | 1,17.10 <sup>-5</sup> | 0,58 |
|  | 20       | 0,696 | 0,0204                    | 0,7334         | 0,0022                | 4,55.10 <sup>-5</sup> | 2,04 |
|  | 10       | 0,747 | 0,0219                    | 0,7411         | 0,0024                | 5,1.10 <sup>-6</sup>  | 0,2  |
|  | 0        | 0,442 | 0,025                     | 0,7488         | 0,003                 | 3,87.10 <sup>-5</sup> | 1,27 |
| <b>Fracción<br/>Acetato<br/>de etilo-<br/>hexano</b> | 20       | 0,64  | 0,0187                    | 0,7094         | 0,0023                | 2,55.10 <sup>-5</sup> | 1,1  |
|  | 30       | 0,548 | 0,016                     | 0,6875         | 0,002                 | 3,03.10 <sup>-5</sup> | 1,48 |
|  | 50       | 0,432 | 0,0126                    | 0,6451         | 0,0017                | 4,59.10 <sup>-5</sup> | 2,69 |
|  | 70       | 0,654 | 0,0076                    | 0,6034         | 0,0011                | 3,53.10 <sup>-6</sup> | 0,32 |

**Tabla IX.3: Solubilidad experimental del alopurinol, a 25°C, en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano**

|  | % Etanol | Å     | C <sub>2</sub><br>(mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                    | CV   |
|--|----------|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0        | 0,317 | 0,0037                    | 0,829          | 8,08.10 <sup>-5</sup> | 1,04.10 <sup>-6</sup> | 1,28 |
|  | 10       | 0,391 | 0,0045                    | 0,8184         | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 1,22.10 <sup>-6</sup> | 1,04 |
|  | 20       | 0,497 | 0,0058                    | 0,8089         | 1,7.10 <sup>-4</sup>  | 2,3.10 <sup>-6</sup>  | 1,34 |
|  | 30       | 0,655 | 0,0076                    | 0,799          | 2,54.10 <sup>-4</sup> | 2,15.10 <sup>-6</sup> | 0,84 |
|  | 40       | 0,362 | 0,0105                    | 0,7871         | 3,94.10 <sup>-4</sup> | 6,05.10 <sup>-6</sup> | 1,53 |
|  | 50       | 0,438 | 0,0128                    | 0,7721         | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 7,89.10 <sup>-6</sup> | 1,47 |
|  | 60       | 0,443 | 0,0129                    | 0,7544         | 6,.10 <sup>-4</sup>   | 2,41.10 <sup>-5</sup> | 4    |
|  | 70       | 0,428 | 0,0125                    | 0,7371         | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 1,24.10 <sup>-5</sup> | 1,92 |
|  | 80       | 0,328 | 0,0095                    | 0,7157         | 5,42.10 <sup>-4</sup> | 9,63.10 <sup>-7</sup> | 0,17 |
|  | 90       | 0,467 | 0,0054                    | 0,693          | 3,41.10 <sup>-4</sup> | 6,26.10 <sup>-6</sup> | 1,83 |
|  | 100      | 0,443 | 0,0026                    | 0,6672         | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,54.10 <sup>-6</sup> | 0,86 |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90       | 0,508 | 0,0059                    | 0,6771         | 4,42.10 <sup>-4</sup> | 8,75.10 <sup>-7</sup> | 0,19 |
|  | 80       | 0,272 | 0,0079                    | 0,7283         | 5,93.10 <sup>-4</sup> | 7,74.10 <sup>-6</sup> | 1,3  |
|  | 70       | 0,339 | 0,0099                    | 0,7209         | 8,05.10 <sup>-4</sup> | 4,8.10 <sup>-6</sup>  | 0,59 |
|  | 60       | 0,478 | 0,0139                    | 0,7145         | 0,0012                | 2,02.10 <sup>-5</sup> | 1,63 |
|  | 50       | 0,474 | 0,0138                    | 0,7057         | 0,0013                | 1,71.10 <sup>-5</sup> | 1,29 |
|  | 40       | 0,606 | 0,0177                    | 0,712          | 0,0017                | 1,49.10 <sup>-5</sup> | 0,83 |
|  | 30       | 0,675 | 0,0198                    | 0,7193         | 0,002                 | 2,11.10 <sup>-5</sup> | 1,01 |
|  | 20       | 0,732 | 0,0214                    | 0,7276         | 0,0023                | 1,04.10 <sup>-5</sup> | 0,44 |
|  | 10       | 0,789 | 0,0231                    | 0,7363         | 0,0026                | 3,36.10 <sup>-6</sup> | 0,12 |
|  | 0        | 0,465 | 0,0272                    | 0,7442         | 0,0032                | 3,59.10 <sup>-5</sup> | 1,11 |
| <b>Fracción<br/>Acetato<br/>de etilo-<br/>hexano</b> | 20       | 0,687 | 0,0201                    | 0,7044         | 0,0025                | 2,57.10 <sup>-5</sup> | 1,02 |
|  | 30       | 0,577 | 0,0169                    | 0,6826         | 0,0021                | 2.10 <sup>-5</sup>    | 0,92 |
|  | 50       | 0,458 | 0,0134                    | 0,642          | 0,0018                | 1,6.10 <sup>-5</sup>  | 0,88 |
|  | 70       | 0,695 | 0,0081                    | 0,6003         | 0,0011                | 9,83.10 <sup>-7</sup> | 0,08 |

**Tabla IX.4: Solubilidad experimental del alopurinol, a 30°C, en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano**

|  | % Etanol | Å     | C <sub>2</sub><br>(mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                    | CV   |
|--|----------|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0        | 0,424 | 0,0049                    | 0,8276         | 1,08.10 <sup>-4</sup> | 5,36.10 <sup>-7</sup> | 0,49 |
|  | 10       | 0,479 | 0,0056                    | 0,8169         | 1,43.10 <sup>-4</sup> | 4.10 <sup>-6</sup>    | 2,78 |
|  | 20       | 0,581 | 0,0068                    | 0,8076         | 2.10 <sup>-4</sup>    | 1,31.10 <sup>-6</sup> | 0,65 |
|  | 30       | 0,807 | 0,0094                    | 0,797          | 3,15.10 <sup>-4</sup> | 5,1.10 <sup>-6</sup>  | 1,62 |
|  | 40       | 0,444 | 0,0123                    | 0,7851         | 4,85.10 <sup>-4</sup> | 1.10 <sup>-5</sup>    | 2,05 |
|  | 50       | 0,499 | 0,0146                    | 0,7695         | 6,01.10 <sup>-4</sup> | 1,37.10 <sup>-5</sup> | 2,25 |
|  | 60       | 0,513 | 0,015                     | 0,7514         | 6,98.10 <sup>-4</sup> | 1,53.10 <sup>-5</sup> | 2,18 |
|  | 70       | 0,497 | 0,0145                    | 0,7338         | 7,47.10 <sup>-4</sup> | 1,05.10 <sup>-5</sup> | 1,4  |
|  | 80       | 0,392 | 0,0114                    | 0,7121         | 6,52.10 <sup>-4</sup> | 4,22.10 <sup>-6</sup> | 0,64 |
|  | 90       | 0,501 | 0,0058                    | 0,6890         | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,92.10 <sup>-6</sup> | 1,06 |
|  | 100      | 0,546 | 0,0031                    | 0,6632         | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,85.10 <sup>-6</sup> | 0,83 |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90       | 0,547 | 0,0064                    | 0,6721         | 4,79.10 <sup>-4</sup> | 4,17.10 <sup>-6</sup> | 0,86 |
|  | 80       | 0,307 | 0,0089                    | 0,7228         | 6,76.10 <sup>-4</sup> | 8,98.10 <sup>-6</sup> | 1,32 |
|  | 70       | 0,39  | 0,0114                    | 0,7153         | 9,37.10 <sup>-4</sup> | 2,92.10 <sup>-5</sup> | 3,11 |
|  | 60       | 0,558 | 0,0163                    | 0,7081         | 0,0014                | 2,12.10 <sup>-5</sup> | 1,45 |
|  | 50       | 0,51  | 0,0149                    | 0,7004         | 0,0014                | 1,02.10 <sup>-5</sup> | 0,71 |
|  | 40       | 0,643 | 0,0188                    | 0,708          | 0,0019                | 6,19.10 <sup>-6</sup> | 0,32 |
|  | 30       | 0,708 | 0,0207                    | 0,7161         | 0,0022                | 1,26.10 <sup>-5</sup> | 0,57 |
|  | 20       | 0,766 | 0,0224                    | 0,7226         | 0,0024                | 8,2.10 <sup>-6</sup>  | 0,33 |
|  | 10       | 0,826 | 0,0242                    | 0,732          | 0,0027                | 6,77.10 <sup>-6</sup> | 0,24 |
|  | 0        | 0,498 | 0,0291                    | 0,74           | 0,0034                | 1,62.10 <sup>-5</sup> | 0,46 |
| <b>Fracción<br/>Acetato<br/>de etilo-<br/>hexano</b> | 20       | 0,723 | 0,0212                    | 0,6992         | 0,0026                | 3,36.10 <sup>-5</sup> | 1,26 |
|  | 30       | 0,610 | 0,0178                    | 0,678          | 0,0023                | 1,54.10 <sup>-5</sup> | 0,66 |
|  | 50       | 0,486 | 0,0142                    | 0,6374         | 0,0019                | 4,03.10 <sup>-6</sup> | 0,2  |
|  | 70       | 0,72  | 0,0084                    | 0,5963         | 0,0012                | 8,1.10 <sup>-6</sup>  | 0,66 |



**Tabla IX.5: Solubilidad experimental del alopurinol, a 35°C, en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano**

|  | % Etanol | Å     | C <sub>2</sub><br>(mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                    | CV   |
|--|----------|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0        | 0,465 | 0,0054                    | 0,8256         | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 2,32.10 <sup>-6</sup> | 1,96 |
|  | 10       | 0,552 | 0,0064                    | 0,8157         | 1,64.10 <sup>-4</sup> | 1,21.10 <sup>-6</sup> | 0,73 |
|  | 20       | 0,694 | 0,0081                    | 0,8054         | 2,4.10 <sup>-4</sup>  | 8,73.10 <sup>-7</sup> | 0,36 |
|  | 30       | 0,909 | 0,01                      | 0,795          | 3,56.10 <sup>-4</sup> | 8,19.10 <sup>-7</sup> | 0,23 |
|  | 40       | 0,487 | 0,0142                    | 0,782          | 5,4.10 <sup>-4</sup>  | 8,38.10 <sup>-6</sup> | 1,55 |
|  | 50       | 0,557 | 0,0163                    | 0,7662         | 6,95.10 <sup>-4</sup> | 2,42.10 <sup>-5</sup> | 3,47 |
|  | 60       | 0,56  | 0,0164                    | 0,7489         | 7,6.10 <sup>-4</sup>  | 1,46.10 <sup>-5</sup> | 1,92 |
|  | 70       | 0,602 | 0,0176                    | 0,7304         | 8,98.10 <sup>-4</sup> | 2,3.10 <sup>-5</sup>  | 2,54 |
|  | 80       | 0,452 | 0,0132                    | 0,7084         | 7,55.10 <sup>-4</sup> | 5,93.10 <sup>-6</sup> | 0,78 |
|  | 90       | 0,545 | 0,0063                    | 0,6871         | 4,01.10 <sup>-4</sup> | 2,61.10 <sup>-6</sup> | 0,65 |
|  | 100      | 0,604 | 0,0035                    | 0,6602         | 2,47.10 <sup>-4</sup> | 1,32.10 <sup>-6</sup> | 0,53 |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90       | 0,583 | 0,0068                    | 0,6697         | 5,13.10 <sup>-4</sup> | 8,44.10 <sup>-6</sup> | 1,64 |
|  | 80       | 0,351 | 0,0102                    | 0,7189         | 7,77.10 <sup>-4</sup> | 1,29.10 <sup>-6</sup> | 0,16 |
|  | 70       | 0,447 | 0,013                     | 0,7116         | 0,001                 | 1,41.10 <sup>-6</sup> | 0,13 |
|  | 60       | 0,616 | 0,018                     | 0,7032         | 0,0016                | 2,75.10 <sup>-5</sup> | 1,71 |
|  | 50       | 0,565 | 0,0165                    | 0,6963         | 0,0016                | 1,08.10 <sup>-5</sup> | 0,67 |
|  | 40       | 0,676 | 0,0198                    | 0,7039         | 0,002                 | 1,37.10 <sup>-5</sup> | 0,68 |
|  | 30       | 0,76  | 0,0223                    | 0,7121         | 0,0023                | 2,35.10 <sup>-5</sup> | 0,99 |
|  | 20       | 0,822 | 0,0241                    | 0,7191         | 0,0026                | 3,27.10 <sup>-6</sup> | 0,12 |
|  | 10       | 0,877 | 0,0257                    | 0,7272         | 0,0029                | 5,21.10 <sup>-6</sup> | 0,17 |
|  | 0        | 0,528 | 0,0309                    | 0,7358         | 0,0037                | 2,27.10 <sup>-5</sup> | 0,61 |
| <b>Fracción<br/>Acetato<br/>de etilo-<br/>hexano</b> | 20       | 0,762 | 0,0223                    | 0,6944         | 0,0028                | 1,5.10 <sup>-5</sup>  | 0,52 |
|  | 30       | 0,648 | 0,019                     | 0,6736         | 0,0024                | 9,65.10 <sup>-6</sup> | 0,39 |
|  | 50       | 0,518 | 0,0151                    | 0,6334         | 0,002                 | 2,08.10 <sup>-5</sup> | 1    |
|  | 70       | 0,755 | 0,0088                    | 0,5923         | 0,0013                | 6,54.10 <sup>-6</sup> | 0,5  |

En todos los casos, la determinación de la solubilidad experimental se realiza como se describe en el capítulo VII de la presente Memoria.

El **perfil de solubilidad** muestra la solubilidad en fracción molar (X<sub>2</sub>), frente al parámetro de solubilidad total de la mezcla disolvente (δ<sub>1</sub>), lo que permite observar la influencia de la polaridad y de la naturaleza del disolvente a las temperaturas de estudio (15° - 35°C). El **perfil de solubilidad del alopurinol** en etanol-agua, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano, se refleja en la **Figura IX.1**. En el caso de este principio activo se ha utilizado un rango de polaridad muy amplio (47,86-14,93 MPa<sup>1/2</sup>), a fin de completar el perfil de solubilidad por la zona menos polar, mediante la adición de hexano.

El alopurinol presenta dos máximos de solubilidad de diferente altura, uno situado en la mezcla polar 70% etanol-agua ( $\delta_2=32,91 \text{ MPa}^{1/2}$ ), y el otro en el 100% acetato de etilo ( $\delta_2=18,5 \text{ MPa}$ ), siendo este máximo notablemente mayor que el de la mezcla disolvente de mayor polaridad. Este tipo de conducta se observó anteriormente en polímeros (Hoy, 1970). Este autor aplicó la expresión “comportamiento camaleónico” a moléculas como el ácido acético que presentan más de un parámetro de solubilidad. El término hace referencia a la capacidad de adaptación al medio que rodea al principio activo, por tanto, se deduce una influencia directa de la naturaleza y de la polaridad de las mezclas en la solubilidad tal y como ocurre con el alopurinol.

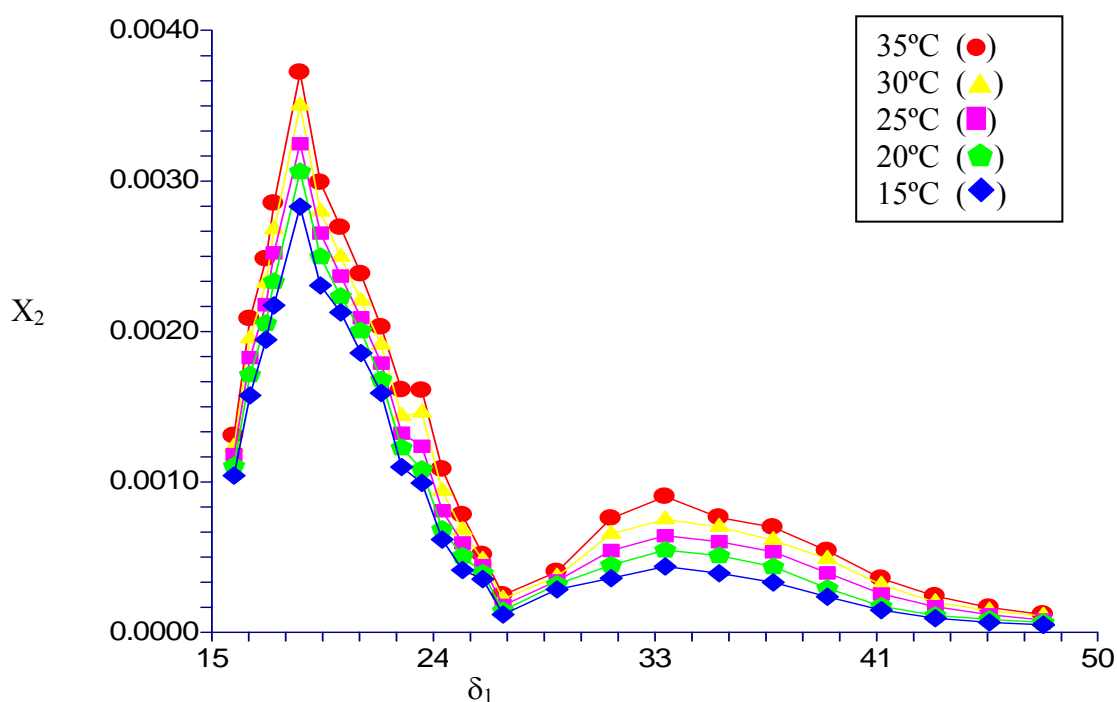


Figura IX.1: Perfil de solubilidad del alopurinol a varias temperaturas en mezclas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano

La Figura IX.1 permite observar que al disminuir la polaridad del agua por la adición del etanol, la solubilidad aumenta hasta un máximo y que decrece hasta alcanzar un mínimo (100% etanol), al seguir disminuyendo la polaridad por la adición del acetato de etilo, la curva aumenta la solubilidad hasta alcanzar el segundo máximo, se considera a cada máximo, “parámetros de solubilidad aparentes”. El término aparente indica que los parámetros de solubilidad están influidos por la polaridad del disolvente (Martin et al, 1985). La presencia de dos máximos de solubilidad puede ser ventajosa desde el punto de vista práctico debido a que se amplía el intervalo de polaridad donde puede esperarse un aumento de solubilidad. Así dispondremos de un mayor número de disolventes y mezclas con óptimas propiedades disolventes en el diseño de formas farmacéuticas líquidas.

Las sulfamidas, ácido nalidíxico o mebendazol son ejemplos de algunos principios activos que mostraron un comportamiento camaleónico, se tratan de principios activos muy diferentes estructuralmente. A continuación se resumen en la **Tabla IX.6** algunos principios activos que presentan dos máximos de solubilidad. Estos principios activos cuyos máximos de solubilidad muestran perfiles de solubilidad muy diferentes, en cuanto a la altura de los picos de solubilidad, como el paracetamol, que muestra los dos picos simétricos (Romero et al, 1996) o la cafeína, que muestra el pico en la mezcla polar más alto (Bustamante et al, 2002). Los dos picos de diferente altura se relacionan posiblemente con la diferente capacidad de formar enlaces de hidrógeno de las dos mezclas disolventes. Asimismo, se observa una gran proximidad entre los valores de los parámetros de solubilidad calculados, situados entre 20-30 MPa<sup>1/2</sup>.

En general, la mayoría de los principios activos son semipolares con parámetros de solubilidad localizados entre 20-30 MPa<sup>1/2</sup>. El parámetro de solubilidad se relaciona con la lipofilia de las moléculas, así los valores más bajos corresponden a compuestos lipófilos y al mismo tiempo, proporciona una idea cualitativa de la afinidad entre solutos y disolventes, ya que dos compuestos serán más solubles entre sí cuanto más semejantes sean sus parámetros de solubilidad.

**Tabla IX.6: Parámetros de solubilidad correspondientes a máximos de solubilidad en varias mezclas disolventes**

| Fármaco  | Etanol-agua         |          | Etanol-acetato de etilo |           |
|--|---------------------|----------|-------------------------|-----------|
|  | $\delta_1$          | % etanol | $\delta_1$              | % acetato |
| Acetanilida <sup>(Peña, 2006)</sup>                    | Inflexión (70 % et) |          | 20,91                   | 70        |
| Sulfametoxi-<br>piridazina <sup>(Escalera, 1994)</sup> | 30,78               | 80       | 20,90                   | 70        |
| Benzocaina <sup>(Peña et al, 2006)</sup>               | -                   | -        | 22,59                   | 50        |
| Fenacetina <sup>(Peña, 2006)</sup>                     | 28,74               | 90       | 23,30                   | 40        |
| Ác nalidíxico <sup>(Romero,2004)</sup>                 | 29,71               | 85       | 20,90                   | 70        |
| Ác oxolínico <sup>(Romero,2004)</sup>                  | 30,78               | 80       | 20,90                   | 70        |
| Mebendazol <sup>(Muela, 2010)</sup>                    | 30,78 - 27,58       | 80-95    | 21,70                   | 60        |
| Paracetamol <sup>(Romero, 1996)</sup>                  | 29,71               | 85       | 24,10                   | 30        |
| Cafeína <sup>(Bustamante, 2002)</sup>                  | 35,05               | 60       | 20,90                   | 70        |
| Flufenámico  | -                   | -        | 20,90                   | 70        |
| Sulfanilamida <sup>(Bustamante et al, 1994)</sup>      | 30,78               | 80       | 21,70                   | 60        |
| Metronidazol <sup>(Muela, 2010)</sup>                  | 30,78               | 80       | 22,50                   | 50        |

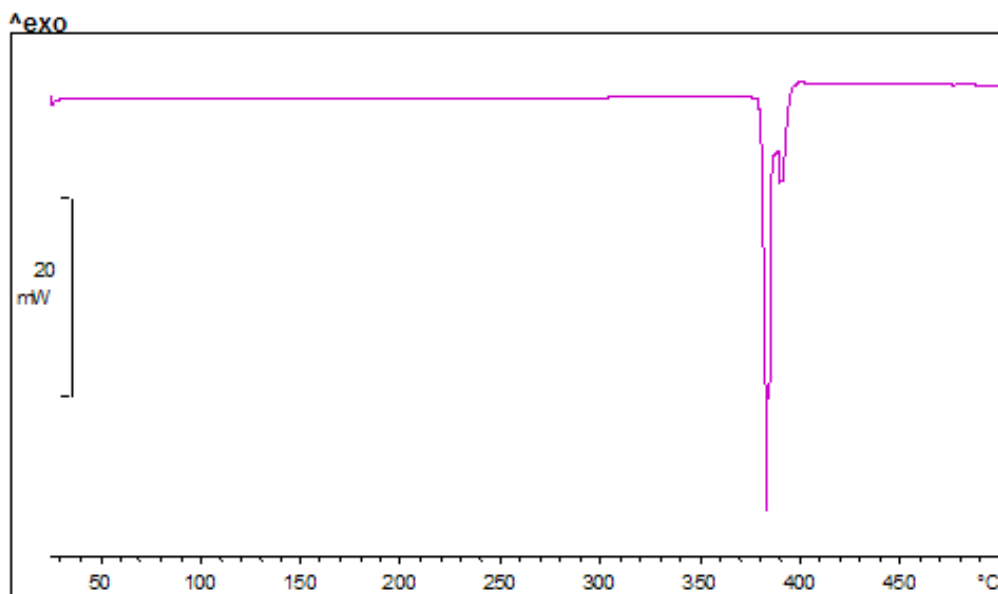
El “efecto camaleónico” puede deberse a que los solutos presentan diferente tipo de interacción con el medio disolvente. De acuerdo con la estructura química del alopurinol, se observan dos grupos funcionales con diferente capacidad para formar enlaces de hidrógeno, el grupo carbonilo (C=O) actúa como base de Lewis y el grupo NH- tiene capacidad de interaccionar como base o ácido de Lewis dependiendo de la acidez o basicidad del medio disolvente.

*1.2.1. Relación de la solubilidad con las propiedades térmicas de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas*

En la solubilidad puede influir si la fase sólida sufre modificaciones cuando está en equilibrio con las disoluciones saturadas, por ello resulta muy útil estudiar si se producen dichos cambios estructurales. De modo que se estudiaron las estructuras internas de las fases sólidas mediante las técnicas: espectroscopia infrarroja, microscopía, calorimetría diferencial de barrido y termomicroscopía. A continuación, se muestran los resultados calorimétricos obtenidos con el alopurinol. El termograma del polvo original (**Figura IX.2**) muestra un único evento endotérmico a 380,37°C que corresponde a la fusión, con un valor de entalpía de fusión de 468,73 J/g (63,74 KJ/mol), utilizando una velocidad de calentamiento de 5°C/min. La descripción de este termograma se detalló en el capítulo VIII.

El exceso de disolvente se eliminó por evaporación a temperatura ambiente para evitar modificar el entramado cristalino que pudiera conllevar cambios de fase. Se ha utilizado, además, con todos los principios activos estudiados en la Memoria ciclos estandarizados. En el caso del alopurinol se realiza el siguiente ciclo:

- -1ª Fase de calentamiento: de 15°C a 400°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min, pausa 1 min)
- -2ª Fase de enfriamiento: de 400°C a 15°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min, pausa 1 min)
- -3ª Fase de calentamiento: de 15°C a 400°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min)



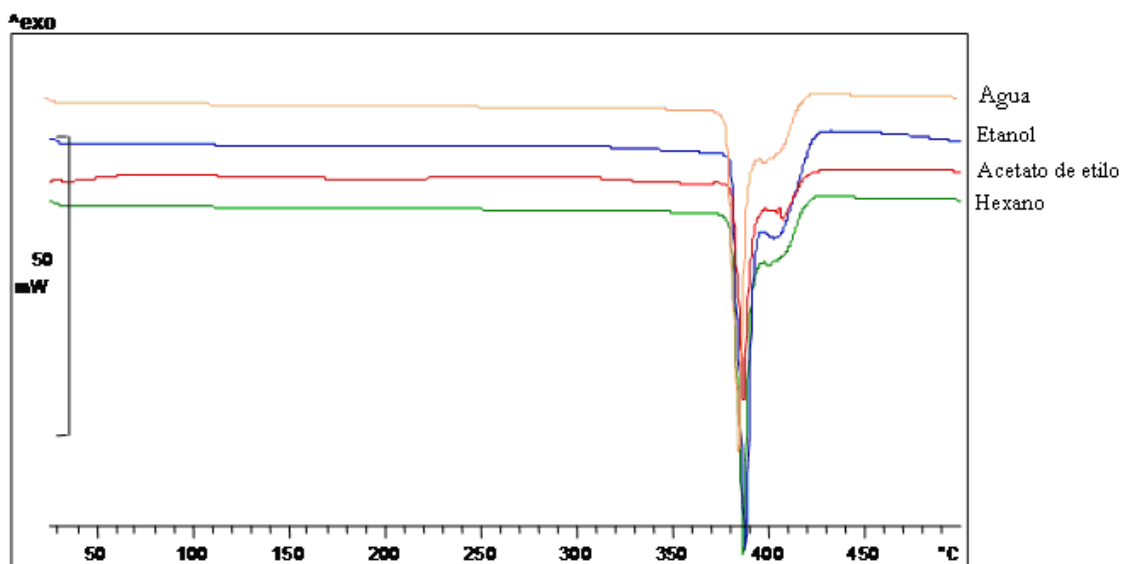
**Figura IX.2: Termograma del alopurinol (polvo original)**

La **Tabla IX.7** resume las temperaturas de fusión y los calores molares de fusión (media de tres determinaciones) del alopurinol, obtenidos para la fase sólida en los disolventes puros agua, etanol, acetato de etilo y hexano, estudiada a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Los termogramas de las fases sólidas en equilibrio con los disolventes puros presentan el mismo perfil que el del polvo original (**Figura IX.3**), así como los termogramas obtenidos cuando las muestras son sometidas al ciclo estandarizado anteriormente presentado.

**Tabla IX.7: Temperatura ( $T^F$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del alopurinol en equilibrio con las disoluciones saturadas de los disolventes puros**

| Disolvente       | $T^F$ (°C) | $\Delta H^F$ (kJ/mol) |
|------------------|------------|-----------------------|
| Agua             | 382,41     | -48,852               |
| Etanol           | 382,54     | -81,889               |
| Acetato de etilo | 383,2      | -45,660               |
| Hexano           | 383.45     | -47.865               |

Se concluye, que los estudios calorimétricos no muestran cambios estructurales de la fase sólida en equilibrio con las mezclas disolventes (Mota et al, 2009). Simultáneamente, se ultima que la presencia de los dos picos de solubilidad no se puede relacionar con cambios de fase, debido a que los calores y temperaturas de fusión no varían significativamente después del equilibrio con las disoluciones saturadas. Por tanto, el efecto camaleónico se explica por la habilidad de que algunos principios activos pueden interaccionar con disolventes de alta y baja polaridad. Los resultados encontrados con el resto de técnicas empleadas indican que no existen cambios en la forma cristalina de este principio activo



**Figura IX.3: Termogramas del alopurinol en equilibrio con las disoluciones saturadas de los disolventes puros**

## 2.2. Modelos de predicción de la solubilidad

En la literatura farmacéutica y química se han descrito diferentes métodos para la estimación de la solubilidad de varias clases de solutos en mezclas cosolventes frente a la solubilidad experimental de ciertos fármacos (Martín, 1979; Bustamante et al, 1993; 1994; Jouyban-Gharamaleki, 1997; Jouyban et al, 2002, 2006; Machatha et al, 2004; Llinás et al, 2008). Para predecir la solubilidad de principios activos se aplican una serie de modelos en diferentes sistemas binarios, y al mismo tiempo, se comparan su exactitud y su capacidad de predicción.

### 2.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand

La modificación de la ecuación de Hildebrand se realiza para calcular de la solubilidad de sustancias semipolares en mezclas de disolventes. Para ello, Martín (1979) y posteriormente Bustamante (1993) introducen en la ecuación de Hildebrand (**Ec V.10**) términos matemáticos que tienen en consideración las aportaciones a la solubilidad de las fuerzas implicadas en los enlaces entre moléculas, como las fuerzas de Van der Waals y las diferencias de tamaño de las moléculas implicadas en el proceso de disolución, respectivamente.

El modelo de Martín se expresa según la siguiente ecuación:

$$\ln (X_2^i/X_2) = \ln \alpha_2 = U (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2 W) \quad \text{Ec. V.14}$$

Siendo el término  $U = V_2 \Phi_1^2/RT$ ;  $X_2^i$  es la solubilidad ideal del soluto;  $X_2$  es la solubilidad del soluto;  $\alpha_2$  el coeficiente de actividad del soluto, y  $\delta_1$  y  $\delta_2$  el parámetro de solubilidad del disolvente y del soluto respectivamente.

$\Phi_1$ , es la fracción de volumen de disolvente;  $V_2$ , el volumen molar del soluto;  $R$ , la constante de los gases y,  $T$ , la temperatura experimental en Kelvin.

La variable dependiente  $\ln \alpha_2/U$  se relaciona con el parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente ( $\delta_1$ ) como sigue:

$$\ln \alpha_2 = \ln (X_2^i/X_2) = C_0 + C_1 \delta_1 + \dots C_n \delta_1^n \quad \text{Ec. IX.1}$$

Donde  $C$  sería la variable calculada por el modelo. La modificación de la teoría de Hildebrand (**Ec. V.10**), introduce un nuevo término,  $W$ , que expresa las interacciones soluto-disolvente y que reemplaza al producto  $\delta_1 \delta_2$  de la **Ec. V.12**. Este término se relaciona con los parámetros de solubilidad del soluto y del disolvente mediante una constante de proporcionalidad,  $K$ , del siguiente modo:

$$W = K (\delta_1 \delta_2) \quad \text{Ec. V.16}$$

en la que  $K$  es el parámetro de Walker, y sus valores varían con la composición del codisolvente. Esta variable expresa la desviación de la media geométrica asumida en la teoría de las disoluciones regulares.  $W$  se relaciona con  $\delta_1$  mediante un polinomio en grado  $n$ :

$$W = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + \dots + C_n \delta_1^n \quad \text{Ec. V.17}$$

Mediante análisis de regresión múltiple, se obtienen los valores de W calculados, que se sustituyen en la ecuación anterior para predecir la solubilidad,  $X_2$ .

Para corregir las posibles diferencias entre el tamaño del soluto y el de la mezcla disolvente, se propuso la introducción del término de Flory-Huggins (Bustamante et al, 1989) en la ecuación:

$$B = RT (\ln\alpha_2 - \ln(V_2/V_1) - 1 + (V_2/V_1))/V_2 \Phi_1^2 \quad \text{Ec. V.21}$$

El término B se introduce para corregir las desviaciones entre el tamaño del soluto y del disolvente, y se puede relacionar con  $\delta_1$  como sigue:

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V.24}$$

Se calculan los valores experimentales de fracción de disolvente  $f$ , término U y  $\ln\alpha$  necesarios para calcular  $\ln\alpha_2/U$ , así como los valores B y W, a 25°C (**Tabla IX.8**). Las curvas obtenidas utilizando los modelos anteriores con las variables dependientes  $\ln\alpha_2/U$ , B y W (modelos parabólicos) no coinciden con los datos experimentales indicando que el alopurinol no cumple la teoría de Hildebrand-Scatchard (Hildebrand-Scott, 1950; Martin y Carstensen, 1981) en estos sistemas disolventes. Se debe indicar que no solamente la solubilidad ideal no coincide con la solubilidad experimental máxima sino que además el método ampliado de Hildebrand no es capaz de predecir los dos máximos de solubilidad experimentales.

Para subsanar esta discrepancia, se recurre al modelo de Bustamante et al (1994). En este modelo se describe el "efecto camaleónico" mediante un modelo que incluye la formación de cavidades en el disolvente, representada por el parámetro de solubilidad de Hildebrand  $\delta_1$ , y los parámetros ácido  $\delta_{1a}$  y básico  $\delta_{1b}$  de la mezcla, que expresan la capacidad donadora y aceptora de enlace de hidrógeno del disolvente. Para poder predecir los dos máximos de solubilidad con los métodos propuestos se utilizan el parámetro de solubilidad de Hildebrand ( $\delta_1$ ), y los parámetros ácido ( $\delta_{1a}$ ) y básico ( $\delta_{1b}$ ) del sistema disolvente y el producto de ambos ( $\delta_{1a}\delta_{1b}$ ), propuestos por Karger (1976), los cuales expresan respectivamente, la capacidad donadora y aceptora del disolvente, como ya se ha explicado. Los parámetros de solubilidad totales y parciales de las mezclas se recogen en la **Tabla.VIII.13**

Por tanto los modelos, se relacionan con los parámetros de solubilidad parciales como sigue:

$$\ln\alpha_2/U = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1ab} \quad \text{Ec.IX.2}$$

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1ab} \quad \text{Ec.IX.3}$$

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1ab} \quad \text{Ec.IX.4}$$

**Tabla IX.8: Valores de las variables dependientes necesarias para los modelos de predicción del alopurinol en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano a 25°C**

|   | %Etanol | $\Phi_1^{(1)}$ | U <sup>(2)</sup>        | $\ln\alpha_2^{(3)}$ | $\ln\alpha_2/U^{(4)}$ | Flory <sup>(5)</sup>   | B <sup>(6)</sup> | W <sup>(7)</sup> |
|---|---------|----------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------|------------------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0       | 0,9996         | 2,8704.10 <sup>-5</sup> | -2,924              | -101867,64            | -1,5804                | -46807,84        | 52653,71         |
|   | 10      | 0,9996         | 2,87.10 <sup>-5</sup>   | -3,2921             | -114710,62            | -1,1602                | -74284,37        | 58975,302        |
|   | 20      | 0,9995         | 2,8693.10 <sup>-5</sup> | -3,671              | -127941,02            | -0,8623                | -97886,43        | 65495,16         |
|   | 30      | 0,9993         | 2,8684.10 <sup>-5</sup> | -4,0726             | -141980,38            | -0,6389                | -119707,07       | 72424,05         |
|   | 40      | 0,999          | 2,867.10 <sup>-5</sup>  | -4,5084             | -157252,66            | -0,4696                | -140871,7        | 79973,96         |
|   | 50      | 0,9989         | 2,866.10 <sup>-5</sup>  | -4,8118             | -167899,01            | -0,3358                | -156181,76       | 85215,47         |
|   | 60      | 0,9988         | 2,8658.10 <sup>-5</sup> | -4,93               | -172026,83            | -0,2328                | -163903,79       | 87202,27         |
|   | 70      | 0,9989         | 2,866110 <sup>-5</sup>  | -4,9941             | -174247,94            | -0,1539                | -168876,96       | 88240,27         |
|   | 80      | 0,9991         | 2,8675.10 <sup>-5</sup> | -4,8276             | -168355,14            | -0,0942                | -165070,46       | 85225,88         |
|   | 90      | 0,9995         | 2,8695.10 <sup>-5</sup> | -4,3656             | -152134,26            | -0,05077               | -150364,73       | 77052            |
|   | 100     | 0,9997         | 2,871.10 <sup>-5</sup>  | -3,7204             | -129586,88            | -0,02062               | -128868,58       | 65719,43         |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90      | 0,9994         | 2,8693.10 <sup>-5</sup> | -4,6228             | -161111,77            | -0,00816               | -160827,27       | 81460,94         |
|   | 80      | 0,9993         | 2,8686.10 <sup>-5</sup> | -4,9181             | -171447,66            | -0,00199               | -171378,1        | 86608,59         |
|   | 70      | 0,9991         | 2,8676.10 <sup>-5</sup> | -5,2239             | -182171,66            | -3,46.10 <sup>-7</sup> | -182171,65       | 91950,94         |
|   | 60      | 0,9988         | 2,8655.10 <sup>-5</sup> | -5,6493             | -197146,03            | -0,00168               | -197087,12       | 99419,11         |
|   | 50      | 0,9988         | 2,8654.10 <sup>-5</sup> | -5,7172             | -199522,03            | -0,00625               | -199303,85       | 100588,74        |
|   | 40      | 0,9984         | 2,8635.10 <sup>-5</sup> | -6,0175             | -210144,16            | -0,01247               | -209708,68       | 105882,08        |
|   | 30      | 0,9983         | 2,8625.10 <sup>-5</sup> | -6,1729             | -215647,08            | -0,01986               | -214953,01       | 108616,46        |
|   | 20      | 0,9981         | 2,8616.10 <sup>-5</sup> | -6,2969             | -220043,38            | -0,02827               | -219055,48       | 110798,17        |
|   | 10      | 0,998          | 2,8608.10 <sup>-5</sup> | -6,4107             | -224087,16            | -0,03721               | -222786,33       | 112804,27        |
|   | 0       | 0,9976         | 2,8588.10 <sup>-5</sup> | -6,6116             | -231273,56            | -0,04676               | -229637,77       | 116382,32        |
| <b>Fracción Acetato de etilo-hexano</b> | 20      | 0,9982         | 2,8623.10 <sup>-5</sup> | -6,3602             | -222206,14            | -0,06175               | -220048,55       | 111830,06        |
|   | 30      | 0,9985         | 2,8638.10 <sup>-5</sup> | -6,214              | -216978,65            | -0,07032               | -214523,10       | 109210,85        |
|   | 50      | 0,9988         | 2,8656.10 <sup>-5</sup> | -6,0383             | -210719,11            | -0,08984               | -207584,02       | 106070,45        |
|   | 70      | 0,9992         | 2,8681.10 <sup>-5</sup> | -5,6041             | -195390,51            | -0,1129                | -191454,07       | 98395,6          |

(1) Ec.V.11; (2)  $U = V_2\Phi_1^2/RT$ ; (3)  $\ln\alpha_2 = \ln(X_2^i/X_2)$ ; (4)  $\ln\alpha_2/U$  (5) Flory =  $\ln(V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)$ ; (6) Ec.V.21 (7) Ec.V.14

A continuación se muestran las ecuaciones obtenidas para cada una de las variables dependientes utilizadas a 25°C, en todos los casos el coeficiente de regresión es  $r^2 > 0,98$ . En la **Tabla IX.9** aparecen las solubilidades ( $\ln X_2$ ) experimentales y calculadas con las variables dependientes  $\ln \alpha_2/U$ , B y W a partir de las **Ecs. IX.2-IX.4**. También se incluyen los errores obtenidos con estos polinomios (**Ecs. IX.5-IX.7**). En términos de fracción molar, la diferencia entre los valores experimentales y los calculados con las tres variables dependientes es muy pequeño (9 %).



|                  | <b>ECUACION</b>   | <b>r<sup>2</sup></b> |                 |
|------------------|---|----------------------|-----------------|
| ln $\alpha_2$ /U | $\ln \alpha_2/U = -211672,96 - 7706,98 \delta_1 + 719,42 \delta_1^2 - 3964,3 \delta_{1a} - 27044,22 \delta_{1b} + 739,83 \delta_{1a} \delta_{1b}$ | 0,984                | <b>Ec. IX.5</b> |
| B                | $B = -159716,62 - 12793,2 \delta_1 + 847,55 \delta_1^2 - 3645,04 \delta_{1a} - 27545,85 \delta_{1b} + 716,43 \delta_{1a} \delta_{1b}$             | 0,993                | <b>Ec. IX.6</b> |
| W                | $W = 106411,08 + 3853,49 \delta_1 - 359,21 \delta_1^2 + 1982,15 \delta_{1a} + 13522,11 \delta_{1b} - 369,91 \delta_{1a} \delta_{1b}$              | 0,984                | <b>Ec. IX.7</b> |

**Tabla IX.9. Solubilidades experimentales (X<sub>2</sub>) y calculadas (X<sub>calc</sub>) del alopurinol y tanto por ciento de error obtenido con las ecs. IX.5-IX.7**

|   | %Et | lnX <sub>2</sub> | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.5 | % error | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.6 | % error | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.7 | % error |
|---|-----|------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0   | -9,4236          | -9,6559                       | -2,4649 | -9,5741                       | -1,5973 | -9,6559                       | -2,4649 |
|   | 10  | -9,0554          | -9,0146                       | 0,4511  | -9,0467                       | 0,0962  | -9,0146                       | 0,4511  |
|   | 20  | -8,6765          | -8,4864                       | 2,1907  | -8,5460                       | 1,5039  | -8,486                        | 2,1907  |
|   | 30  | -8,2750          | -8,0716                       | 2,4573  | -8,1202                       | 1,87    | -8,0716                       | 2,4573  |
|   | 40  | -7,8391          | -7,7705                       | 0,8752  | -7,7898                       | 0,6290  | -7,7705                       | 0,8752  |
|   | 50  | -7,5357          | -7,5817                       | -0,6102 | -7,5724                       | -0,4862 | -7,5817                       | -0,6102 |
|   | 60  | -7,4175          | -7,5038                       | -1,1634 | -7,4710                       | -0,7214 | -7,5038                       | -1,1634 |
|   | 70  | -7,3534          | -7,538                        | -2,5097 | -7,4935                       | -1,9042 | -7,5380                       | -2,5097 |
|   | 80  | -7,5199          | -7,6828                       | -2,1661 | -7,6433                       | -1,6405 | -7,6828                       | -2,1661 |
|   | 90  | -7,9820          | -7,9395                       | 0,5315  | -7,9245                       | 0,7197  | -7,9395                       | 0,5315  |
|   | 100 | -8,6272          | -8,3103                       | 3,6727  | -8,3424                       | 3,3006  | -8,3103                       | 3,6727  |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90  | -7,7247          | -7,8641                       | -1,8042 | -7,89                         | -2,1394 | -7,8641                       | -1,8042 |
|   | 80  | -7,4294          | -7,4626                       | -0,4464 | -7,4802                       | -0,6827 | -7,4626                       | -0,4464 |
|   | 70  | -7,1236          | -7,1075                       | 0,2263  | -7,1167                       | 0,0976  | -7,1075                       | 0,2263  |
|   | 60  | -6,6983          | -6,8004                       | -1,5245 | -6,8016                       | -1,5428 | -6,8004                       | -1,5245 |
|   | 50  | -6,6303          | -6,5354                       | 1,4325  | -6,5299                       | 1,5148  | -6,5354                       | 1,4325  |
|   | 40  | -6,33            | -6,3199                       | 0,1596  | -6,3103                       | 0,3125  | -6,3199                       | 0,1596  |
|   | 30  | -6,1747          | -6,1484                       | 0,4247  | -6,1375                       | 0,6021  | -6,1484                       | 0,4247  |
|   | 20  | -6,0507          | -6,0224                       | 0,4690  | -6,0132                       | 0,6199  | -6,0223                       | 0,469   |
|   | 10  | -5,9368          | -5,9418                       | -0,0839 | -5,9381                       | -0,021  | -5,9418                       | -0,0839 |
|   | 0   | -5,7359          | -5,9097                       | -3,0287 | -5,9148                       | -3,1183 | -5,9097                       | -3,0287 |
| <b>Fracción Acetato de etilo-hexano</b> | 20  | -5,9874          | -5,8923                       | 1,5882  | -5,9006                       | 1,4493  | -5,8923                       | 1,5882  |
|   | 30  | -6,1336          | -6,0235                       | 1,794   | -6,0304                       | 1,6828  | -6,0235                       | 1,794   |
|   | 50  | -6,3092          | -6,3555                       | -0,7339 | -6,3574                       | -0,7646 | -6,355                        | -0,733  |
|   | 70  | -6,7434          | -6,7743                       | -0,4575 | -6,7685                       | -0,372  | -6,7743                       | -0,4575 |

Se toman antilogaritmos para calcular la solubilidad, a partir de los logaritmos neperianos obtenidos con las variables dependientes  $\ln\alpha_2/U$ , B y W (Tabla IX.9), se obtienen unos excelentes resultados en todos los casos. Las regiones de los dos máximos de solubilidad quedan perfectamente definidas tal y como se aprecia en la Figura IX.4, estos resultados gráficos se han tomado como ejemplo, de los obtenidos con la Ec. IX.5.

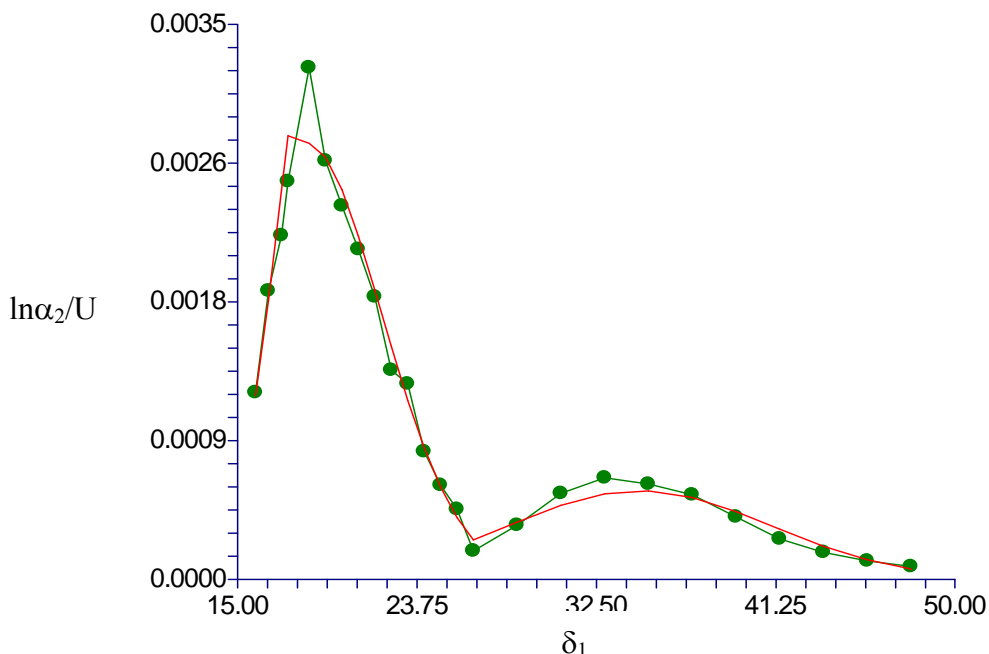


Figura IX. 4: Solubilidad ( $X_2$ ) experimental a 25°C (●) y calculada (línea continua) para el alopurinol utilizando la Ec. IX.5 en mezclas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano

### 2.2.2. Modelo de Bustamante (1994)

Se ha estudiado el método propuesto por Bustamante et al (1989; 1993) que relaciona el logaritmo de la solubilidad expresado en fracción molar ( $\ln X_2$ ) con el parámetro de solubilidad de Hildebrand, lo cual supone una simplificación en la predicción de la solubilidad. Por otro lado, para curvas con dos máximos de solubilidad, se prueba otro método de Bustamante (1994; 1995) que relaciona la solubilidad expresada en  $\ln X_2$  con el parámetro de solubilidad de Hildebrand y parámetros de solubilidad parciales de Karger.

$$\ln X_2 = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_{1a} + C_4 \delta_{1b} + C_5 \delta_{1a} \delta_{1b} \quad \text{Ec V.34}$$

Bustamante et al (Bustamante et al, 1994; Escalera et al, 1994; Romero et al, 1996) encontraron que las sulfamidas y el paracetamol presentan dos máximos de solubilidad, uno en una mezcla menos polar (etanol-acetato de etilo) y otro en una mezcla más polar (etanol-agua) y la relacionaron con las diferencias de capacidad de formación de enlaces de hidrógeno entre el soluto y la mezcla en un esfuerzo por adaptarse al medio. Se resume,

que la naturaleza de los co-disolventes y la polaridad de las mezclas afectan a la solubilidad del principio activo y que la presencia de dos máximos de solubilidad puede ser ventajosa desde el punto de vista práctico debido a que se amplía el intervalo de polaridad donde puede esperarse un aumento de solubilidad. Así dispondremos de un mayor número de disolventes y mezclas con óptimas propiedades disolventes. Asumiendo que no hay cambios polimórficos, la contribución de la fase sólida puede considerarse constante en todas las mezclas y se incluye como tal en la ordenada en el origen,  $C_0$ . A continuación se exponen los polinomios obtenidos utilizando la **Ec. V.34** con la variable dependiente  $\ln X_2$  (Bustamante et al, 1994), a cada temperatura experimental (15-35°C):

| <b>T<sup>a</sup>(°C)</b> | <b>ECUACION</b>   | <b>r<sup>2</sup></b> | <b>Ecuación</b>  |
|--------------------------|---|----------------------|------------------|
| 15                       | $\ln X_{15} = -6,47 + 0,228\delta_1 - 0,021\delta_1^2 + 0,115 \delta_{1a} + 0,809 \delta_{1b} - 0,023\delta_{1a} \delta_{1b}$ | 0,982                | <b>Ec. IX.8</b>  |
| 20                       | $\ln X_{20} = -6,025 + 0,193\delta_1 - 0,02\delta_1^2 + 0,12\delta_{1a} + 0,77 \delta_{1b} - 0,0211\delta_{1a} \delta_{1b}$   | 0,977                | <b>Ec. IX.9</b>  |
| 25                       | $\ln X_{25} = -6,44 + 0,232\delta_1 - 0,0206\delta_1^2 + 0,108 \delta_{1a} + 0,772\delta_{1b} - 0,021\delta_{1a} \delta_{1b}$ | 0,984                | <b>Ec. IX.10</b> |
| 30                       | $\ln X_{30} = -6,41 + 0,225\delta_1 - 0,02\delta_1^2 + 0,109\delta_{1a} + 0,75 \delta_{1b} - 0,0208\delta_{1a} \delta_{1b}$   | 0,981                | <b>Ec. IX.11</b> |
| 35                       | $\ln X_{35} = -6,93 + 2,72\delta_1 - 0,0206\delta_1^2 + 0,099 \delta_{1a} + 0,761 \delta_{1b} - 0,021\delta_{1a} \delta_{1b}$ | 0,98                 | <b>Ec. IX.12</b> |

La alta correlación obtenida ( $r^2 > 97$ ) muestra que el modelo es capaz de ajustarse a todos los casos experimentales ( $n = 25$ ), incluyendo todas las temperaturas y tres mezclas disolventes. Se debe señalar que los signos obtenidos en los coeficientes de regresión están de acuerdo con los esperados (**Ecs. IX.8-IX.12**), lo que permite una interpretación física de los factores que influyen en la solubilidad.

El término asociado con la interacción soluto-disolvente es positivo incrementando la solubilidad. Por el contrario, el término asociado con la asociación del disolvente es negativo disminuyendo la solubilidad. El signo negativo de la ordenada en el origen se relaciona con la energía que se necesita para superar la cohesión de la estructura cristalina (desfavorable). Los signos positivos de  $\delta_1$ ,  $\delta_a$  y  $\delta_b$  se deben a las interacciones específicas y no específicas, respectivamente (favorable).  $\delta_1^2$  y  $\delta_a\delta_b$  tienen signo negativo (desfavorable), ambos parámetros relacionados con las interacciones disolvente-disolvente (Romero et al, 1996; Muela et al, 2010).

Las **Tablas IX.10, IX.11 y IX.12** muestran la solubilidad experimental ( $X_2$ ) y la calculada ( $X_{calc}$ ) aplicando las ecuaciones obtenidas con el modelo de Bustamante (1994) (**Ecs. IX.8-IX.12**) a todas las temperaturas estudiadas (15-35°C).

**Tabla IX.10: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 1,18.10 <sup>-4</sup>  | 1,08.10 <sup>-4</sup> | 8,08.10 <sup>-5</sup> | 6,67.10 <sup>-5</sup> | 5,02.10 <sup>-5</sup> | 9,36.10 <sup>-5</sup> | 8,36.10 <sup>-5</sup> | 6,42.10 <sup>-5</sup> | 4,74.10 <sup>-5</sup> | 3,71.10 <sup>-5</sup> |
| <b>10</b>  | 1,64.10 <sup>-4</sup>  | 1,43.10 <sup>-4</sup> | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 8,64.10 <sup>-5</sup> | 6,66.10 <sup>-5</sup> | 1,73.10 <sup>-4</sup> | 1,53.10 <sup>-4</sup> | 1,21.10 <sup>-4</sup> | 9,01.10 <sup>-5</sup> | 7,08.10 <sup>-5</sup> |
| <b>20</b>  | 2,4.10 <sup>-4</sup>   | 2.10 <sup>-4</sup>    | 1,7.10 <sup>-4</sup>  | 1,12.10 <sup>-4</sup> | 9,37.10 <sup>-5</sup> | 2,88.10 <sup>-4</sup> | 2,53.10 <sup>-4</sup> | 2,06.10 <sup>-4</sup> | 1,53.10 <sup>-4</sup> | 1,21.10 <sup>-4</sup> |
| <b>30</b>  | 3,56.10 <sup>-4</sup>  | 3,15.10 <sup>-4</sup> | 2,54.10 <sup>-4</sup> | 1,74.10 <sup>-4</sup> | 1,47.10 <sup>-4</sup> | 4,29.10 <sup>-4</sup> | 3,75.10 <sup>-4</sup> | 3,11.10 <sup>-4</sup> | 2,35.10 <sup>-4</sup> | 1,86.10 <sup>-4</sup> |
| <b>40</b>  | 5,4.10 <sup>-4</sup>   | 4,85.10 <sup>-4</sup> | 3,94.10 <sup>-4</sup> | 2,92.10 <sup>-4</sup> | 2,36.10 <sup>-4</sup> | 5,73.10 <sup>-4</sup> | 5.10 <sup>-4</sup>    | 4,21.10 <sup>-4</sup> | 3,22.10 <sup>-4</sup> | 2,56.10 <sup>-4</sup> |
| <b>50</b>  | 6,95.10 <sup>-4</sup>  | 6,01.10 <sup>-4</sup> | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 4,35.10 <sup>-4</sup> | 3,31.10 <sup>-4</sup> | 6,84.10 <sup>-4</sup> | 5,97.10 <sup>-4</sup> | 5,1.10 <sup>-4</sup>  | 3,95.10 <sup>-4</sup> | 3,17.10 <sup>-4</sup> |
| <b>60</b>  | 7,6.10 <sup>-4</sup>   | 6,98.10 <sup>-4</sup> | 6,10 <sup>-4</sup>    | 5.10 <sup>-4</sup>    | 3,91.10 <sup>-4</sup> | 7,32.10 <sup>-4</sup> | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5,51.10 <sup>-4</sup> | 4,36.10 <sup>-4</sup> | 3,52.10 <sup>-4</sup> |
| <b>70</b>  | 8,98.10 <sup>-4</sup>  | 7,47.10 <sup>-4</sup> | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5,45.10 <sup>-4</sup> | 4,37.10 <sup>-4</sup> | 7,02.10 <sup>-4</sup> | 6,17.10 <sup>-4</sup> | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 4,3.10 <sup>-4</sup>  | 3,5.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>80</b>  | 7,55.10 <sup>-4</sup>  | 6,52.10 <sup>-4</sup> | 5,42.10 <sup>-4</sup> | 4,46.10 <sup>-4</sup> | 3,59.10 <sup>-4</sup> | 6,03.10 <sup>-4</sup> | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 4,6.10 <sup>-4</sup>  | 3,81.10 <sup>-4</sup> | 3,13.10 <sup>-4</sup> |
| <b>90</b>  | 4,01.10 <sup>-4</sup>  | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,41.10 <sup>-4</sup> | 3,19.10 <sup>-4</sup> | 2,85.10 <sup>-4</sup> | 4,63.10 <sup>-4</sup> | 4,14.10 <sup>-4</sup> | 3,56.10 <sup>-4</sup> | 3,03.10 <sup>-4</sup> | 2,51.10 <sup>-4</sup> |
| <b>100</b> | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 3,2.10 <sup>-4</sup>  | 2,88.10 <sup>-4</sup> | 2,46.10 <sup>-4</sup> | 2,16.10 <sup>-4</sup> | 1,8.10 <sup>-4</sup>  |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.11: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 3,2.10 <sup>-4</sup>  | 2,88.10 <sup>-4</sup> | 2,46.10 <sup>-4</sup> | 2,16.10 <sup>-4</sup> | 1,8.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>10</b>  | 5,13.10 <sup>-4</sup>  | 4,79.10 <sup>-4</sup> | 4,42.10 <sup>-4</sup> | 3,93.10 <sup>-4</sup> | 3,53.10 <sup>-4</sup> | 4,93.10 <sup>-4</sup> | 4,44.10 <sup>-4</sup> | 3,84.10 <sup>-4</sup> | 3,39.10 <sup>-4</sup> | 2,9.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>20</b>  | 7,77.10 <sup>-4</sup>  | 6,76.10 <sup>-4</sup> | 5,93.10 <sup>-4</sup> | 5,06.10 <sup>-4</sup> | 4,13.10 <sup>-4</sup> | 7,26.10 <sup>-4</sup> | 6,53.10 <sup>-4</sup> | 5,73.10 <sup>-4</sup> | 5.10 <sup>-4</sup>    | 4,45.10 <sup>-4</sup> |
| <b>30</b>  | 0,001                  | 9,37.10 <sup>-4</sup> | 8,05.10 <sup>-4</sup> | 6,84.10 <sup>-4</sup> | 6,15.10 <sup>-4</sup> | 0,001                 | 9,19.10 <sup>-4</sup> | 8,18.10 <sup>-4</sup> | 7,3.10 <sup>-4</sup>  | 6,51.10 <sup>-4</sup> |
| <b>40</b>  | 0,0016                 | 0,0014                | 0,0012                | 0,001                 | 9,9.10 <sup>-4</sup>  | 0,0013                | 0,0012                | 0,0011                | 0,001                 | 9,06.10 <sup>-4</sup> |
| <b>50</b>  | 0,0016                 | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                | 0,001                 | 0,0017                | 0,0016                | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                |
| <b>60</b>  | 0,002                  | 0,0019                | 0,0017                | 0,0016                | 0,0015                | 0,0021                | 0,0019                | 0,0018                | 0,0016                | 0,0015                |
| <b>70</b>  | 0,0023                 | 0,0022                | 0,002                 | 0,002                 | 0,0018                | 0,0025                | 0,0023                | 0,0021                | 0,0019                | 0,0018                |
| <b>80</b>  | 0,0026                 | 0,0024                | 0,0023                | 0,0022                | 0,0021                | 0,0028                | 0,0026                | 0,0024                | 0,0022                | 0,0021                |
| <b>90</b>  | 0,0029                 | 0,0027                | 0,0026                | 0,0024                | 0,0023                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0026                | 0,0024                | 0,0023                |
| <b>100</b> | 0,0037                 | 0,0034                | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0027                | 0,0025                | 0,0024                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

Tabla IX.12: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en acetato de etilo-hexano a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % Hex | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                      |
|-------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
|       | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub>      |
| 0     | 0,0037                 | 0,0034          | 0,0032          | 0,003           | 0,0028          | 0,003              | 0,0028          | 0,0027          | 0,0025          | 0,0024               |
| 20    | 0,0028                 | 0,0026          | 0,0025          | 0,0023          | 0,0021          | 0,003              | 0,0029          | 0,0027          | 0,0026          | 0,0024               |
| 30    | 0,0024                 | 0,0023          | 0,0021          | 0,002           | 0,0019          | 0,0027             | 0,0025          | 0,0024          | 0,0022          | 0,0021               |
| 50    | 0,002                  | 0,0019          | 0,0018          | 0,0017          | 0,0015          | 0,0019             | 0,0018          | 0,0017          | 0,0016          | 0,0015               |
| 70    | 0,0013                 | 0,0012          | 0,0011          | 0,0011          | 0,001           | 0,0013             | 0,0012          | 0,0011          | 0,001           | 9,9.10 <sup>-4</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

La **Figura IX.5** muestra el perfil de solubilidad (fracción molar, X<sub>2</sub>) frente al parámetro de solubilidad ( $\delta_1$ ) de las mezclas disolventes a 15 y 35°C y el calculado con las **ecuaciones IX.8** y **IX.12** respectivamente. Se observa una excelente correlación con respecto a los valores experimentales. Las desviaciones encontradas de media son de 3,5%. Este resultado avala la fiabilidad del modelo para predecir la solubilidad de este principio activo, y abre camino para la estimación teórica de otros principios activos con estructuras químicas similares, lo que supone a nivel industrial un mejor provecho de los recursos disponibles.

Se concluye, que los resultados obtenidos con el modelo de Bustamante (**Ec. V.34**) son excelentes, y la predicción obtenida es bastante similar a los modelos anteriormente descritos, se puede considerar el modelo de Bustamante como un modelo de elección, ya que no requiere la determinación del calor molar ni de la temperatura de fusión.

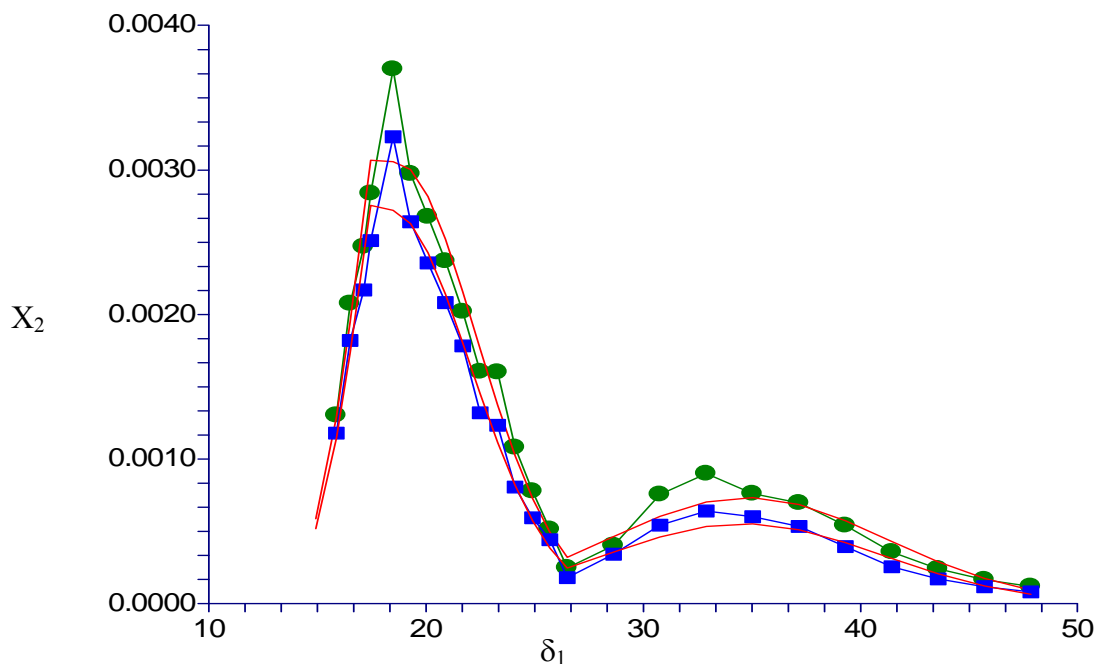


Figura IX. 5: Solubilidad expresada en fracción molar (X<sub>2</sub>) experimental a 35°C (●) y 15°C (■) y calculada (líneas continuas) para el alopurinol utilizando las Ecs. IX.8 y IX.12 en mezclas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano

Los errores medios para el alopurinol, calculados para el modelo de Bustamante (1994) aparecen en la **Tabla XI.13** y se ha utilizado la siguiente expresión:  $\frac{(X_{\text{exp}} - X_{\text{cal}})}{X_{\text{exp}}} \times 100$

Donde  $X_{\text{exp}}$  es la solubilidad experimental y  $X_{\text{cal}}$  es la solubilidad calculada por el modelo

**Tabla XI.23: Errores medios para el alopurinol de las Ecs. IX.8-IX.12 en función de la temperatura experimental**

| Tª (°C) | Error medio |
|---------|-------------|
| 15      | -0,0395     |
| 20      | -0,0453     |
| 25      | -0,0289     |
| 30      | -0,0327     |
| 35      | -0,0341     |

### 2.2.3 Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

Jouyban-Gharamaleki (1997) propuso otro modelo de predicción de solubilidad para principios activos en los que también se exhiben dos máximos de solubilidad. Este modelo utiliza la fracción de volumen ( $f$ ) en lugar del parámetro de solubilidad:

$$\ln X_2 = f_a \ln X_a + f_b \ln X_b + f_c \ln X_c + B_1 f_a^2 f_b + B_2 f_a f_b + B_3 f_c^2 f_b + B_4 f_c^2 f_b \quad \text{Ec. V.35}$$

donde  $X_a$ ,  $X_b$  y  $X_c$  son las solubilidades experimentales del principio activo en tres disolventes puros y  $f_a$ ,  $f_b$  y  $f_c$  son las fracciones de volumen de los disolventes puros seleccionados y  $B_1$ - $B_4$  son las constantes del modelo, que representan las interacciones disolvente-disolvente y soluto-disolvente a nivel molecular.

El modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) permite predecir la solubilidad de este principio activo, con un comportamiento camaleónico, en las mezclas disolventes seleccionadas, agua-etanol y etanol-acetato de etilo, que utilizan un codisolvente común (etanol). A continuación se recogen las ecuaciones obtenidas **IX.13 - IX.17** aplicando este modelo (**Ec. V.35**):

| Tª(°C) | ECUACION   | r²    | Ecuación         |
|--------|--|-------|------------------|
| 15     | $\ln X_{15} = 1,0018(f_a \ln X_a) + 0,9836(f_b \ln X_b) + 0,9996(f_c \ln X_c) - 7,87f_a^2 f_b + 9,33f_a f_b - 3,053 f_c^2 f_b + 4,23 f_c f_b$    | 0,999 | <b>Ec. IX.13</b> |
| 20     | $\ln X_{20} = 1,0025(f_a \ln X_a) + 0,9897(f_b \ln X_b) + 0,9984(f_c \ln X_c) - 8,75f_a^2 f_b + 9,806f_a f_b - 3,526 f_c^2 f_b + 4,363 f_c f_b$  | 0,999 | <b>Ec. IX.14</b> |
| 25     | $\ln X_{25} = 1,0012(f_a \ln X_a) + 0,9926(f_b \ln X_b) + 0,9976(f_c \ln X_c) - 6,221f_a^2 f_b + 8,801f_a f_b - 3,854 f_c^2 f_b + 4,393 f_c f_b$ | 0,999 | <b>Ec. IX.15</b> |
| 30     | $\ln X_{30} = 1,004(f_a \ln X_a) + 1,001(f_b \ln X_b) + 0,9988(f_c \ln X_c) - 6,4638f_a^2 f_b + 8,729f_a f_b - 4,31 f_c^2 f_b + 4,577 f_c f_b$   | 0,999 | <b>Ec. IX.16</b> |
| 35     | $\ln X_{35} = 1,0013(f_a \ln X_a) + 1,0025(f_b \ln X_b) + 0,998(f_c \ln X_c) - 6,416f_a^2 f_b + 8,85f_a f_b - 4,677 f_c^2 f_b + 4,84 f_c f_b$    | 0,999 | <b>Ec. IX.17</b> |

Las **Tablas IX.14 y IX.15** resumen las solubilidades experimentales y calculadas a las temperaturas de estudio en las mezclas etanol-agua y etanol-acetato de etilo con el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997). Como ejemplo de los excelentes resultados encontrados la **Figura IX.6** muestra el perfil de solubilidad experimental y calculada con la **Ec. IX.15** a 25°C. Como se puede observar, este modelo de predicción permite conseguir una perfecta reproducibilidad del perfil de solubilidad. Los resultados han sido significativos y muy satisfactorios ( $r^2 > 0,999$ ) lo que pone de manifiesto su utilidad en la predicción de solubilidad de este principio activo. La aplicación de este modelo a otros principios activos supondría un ahorro significativo de tiempo y recursos económicos en el diseño de formulaciones líquidas, por la disminución en el número de experimentos.

**Tabla IX.14: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                        |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>        |
| <b>0</b>   | 1,18.10 <sup>-4</sup>  | 1,08.10 <sup>-4</sup> | 8,08.10 <sup>-5</sup> | 6,67.10 <sup>-5</sup> | 5,02.10 <sup>-5</sup> | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 1,04.10 <sup>-4</sup> | 7,98 10 <sup>-5</sup> | 6,51.10 <sup>-5</sup> | 4,93. 10 <sup>-5</sup> |
| <b>10</b>  | 1,64.10 <sup>-4</sup>  | 1,43.10 <sup>-4</sup> | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 8,64.10 <sup>-5</sup> | 6,66.10 <sup>-5</sup> | 1,65.10 <sup>-4</sup> | 1,46.10 <sup>-4</sup> | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 8,47 10 <sup>-5</sup> | 6,69. 10 <sup>-5</sup> |
| <b>20</b>  | 2,4.10 <sup>-4</sup>   | 2.10 <sup>-4</sup>    | 1,7.10 <sup>-4</sup>  | 1,12.10 <sup>-4</sup> | 9,37.10 <sup>-5</sup> | 2,45.10 <sup>-4</sup> | 2,14.10 <sup>-4</sup> | 1,75.10 <sup>-4</sup> | 1,22.10 <sup>-4</sup> | 9,84. 10 <sup>-5</sup> |
| <b>30</b>  | 3,56.10 <sup>-4</sup>  | 3,15.10 <sup>-4</sup> | 2,54.10 <sup>-4</sup> | 1,74.10 <sup>-4</sup> | 1,47.10 <sup>-4</sup> | 3,63.10 <sup>-4</sup> | 3,16.10 <sup>-4</sup> | 2,64.10 <sup>-4</sup> | 1,84.10 <sup>-4</sup> | 1,49.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>40</b>  | 5,4.10 <sup>-4</sup>   | 4,85.10 <sup>-4</sup> | 3,94.10 <sup>-4</sup> | 2,92.10 <sup>-4</sup> | 2,36.10 <sup>-4</sup> | 5,2.10 <sup>-4</sup>  | 4,51.10 <sup>-4</sup> | 3,82.10 <sup>-4</sup> | 2,77.10 <sup>-4</sup> | 2,24.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>50</b>  | 6,95.10 <sup>-4</sup>  | 6,01.10 <sup>-4</sup> | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 4,35.10 <sup>-4</sup> | 3,31.10 <sup>-4</sup> | 6,89.10 <sup>-4</sup> | 6,10 <sup>-4</sup>    | 5,12.10 <sup>-4</sup> | 3,95.10 <sup>-4</sup> | 3,17.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>60</b>  | 7,6.10 <sup>-4</sup>   | 6,98.10 <sup>-4</sup> | 6,10 <sup>-4</sup>    | 5.10 <sup>-4</sup>    | 3,91.10 <sup>-4</sup> | 8,17.10 <sup>-4</sup> | 7,15.10 <sup>-4</sup> | 6,13.10 <sup>-4</sup> | 5,04.10 <sup>-4</sup> | 4,02.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>70</b>  | 8,98.10 <sup>-4</sup>  | 7,47.10 <sup>-4</sup> | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5,45.10 <sup>-4</sup> | 4,370 <sup>-4</sup>   | 8,33.10 <sup>-4</sup> | 7,33.10 <sup>-4</sup> | 6,3.10 <sup>-4</sup>  | 5,48.10 <sup>-4</sup> | 4,36.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>80</b>  | 7,55.10 <sup>-4</sup>  | 6,52.10 <sup>-4</sup> | 5,42.10 <sup>-4</sup> | 4,46.10 <sup>-4</sup> | 3,59.10 <sup>-4</sup> | 7,02.10 <sup>-4</sup> | 6,24.10 <sup>-4</sup> | 5,3710 <sup>-4</sup>  | 4,82.10 <sup>-4</sup> | 3,87.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>90</b>  | 4,01.10 <sup>-4</sup>  | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,41.10 <sup>-4</sup> | 3,19.10 <sup>-4</sup> | 2,85.10 <sup>-4</sup> | 4,71.10 <sup>-4</sup> | 4,23.10 <sup>-4</sup> | 3,65.10 <sup>-4</sup> | 3,24.10 <sup>-4</sup> | 2,67.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>100</b> | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 2,42.10 <sup>-4</sup> | 2,2.10 <sup>-4</sup>  | 1,91.10 <sup>-4</sup> | 1,58.10 <sup>-4</sup> | 1,37.10 <sup>-4</sup>  |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

Tabla IX.15: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % EtOH | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|--------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| 0      | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 2,42.10 <sup>-4</sup> | 2,2.10 <sup>-4</sup>  | 1,91.10 <sup>-4</sup> | 1,58.10 <sup>-4</sup> | 1,37.10 <sup>-4</sup> |
| 10     | 5,13.10 <sup>-4</sup>  | 4,79.10 <sup>-4</sup> | 4,42.10 <sup>-4</sup> | 3,93.10 <sup>-4</sup> | 3,53.10 <sup>-4</sup> | 4,72.10 <sup>-4</sup> | 4,22.10 <sup>-4</sup> | 3,64.10 <sup>-4</sup> | 3,06.10 <sup>-4</sup> | 2,64.10 <sup>-4</sup> |
| 20     | 7,77.10 <sup>-4</sup>  | 6,76.10 <sup>-4</sup> | 5,93.10 <sup>-4</sup> | 5,06.10 <sup>-4</sup> | 4,13.10 <sup>-4</sup> | 7,82.10 <sup>-4</sup> | 6,94.10 <sup>-4</sup> | 6,02.10 <sup>-4</sup> | 5,15.10 <sup>-4</sup> | 4,48.10 <sup>-4</sup> |
| 30     | 0,001                  | 9,37.10 <sup>-4</sup> | 8,05.10 <sup>-4</sup> | 6,84.10 <sup>-4</sup> | 6,15.10 <sup>-4</sup> | 0,0011                | 0,001                 | 8,84.10 <sup>-4</sup> | 7,73.10 <sup>-4</sup> | 6,81.10 <sup>-4</sup> |
| 40     | 0,0016                 | 0,0014                | 0,0012                | 0,001                 | 9,9.10 <sup>-4</sup>  | 0,0014                | 0,0013                | 0,0011                | 0,001                 | 9,46.10 <sup>-4</sup> |
| 50     | 0,0016                 | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                | 0,001                 | 0,0017                | 0,0016                | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                |
| 60     | 0,002                  | 0,0019                | 0,0017                | 0,0016                | 0,0015                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0017                | 0,0016                | 0,0015                |
| 70     | 0,0023                 | 0,0022                | 0,002                 | 0,002                 | 0,0018                | 0,0022                | 0,0021                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0017                |
| 80     | 0,0026                 | 0,0024                | 0,0023                | 0,0022                | 0,0021                | 0,0025                | 0,0024                | 0,0022                | 0,0021                | 0,002                 |
| 90     | 0,0029                 | 0,0027                | 0,0026                | 0,0024                | 0,0023                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0026                | 0,0025                | 0,0023                |
| 100    | 0,0037                 | 0,0034                | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0037                | 0,0035                | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

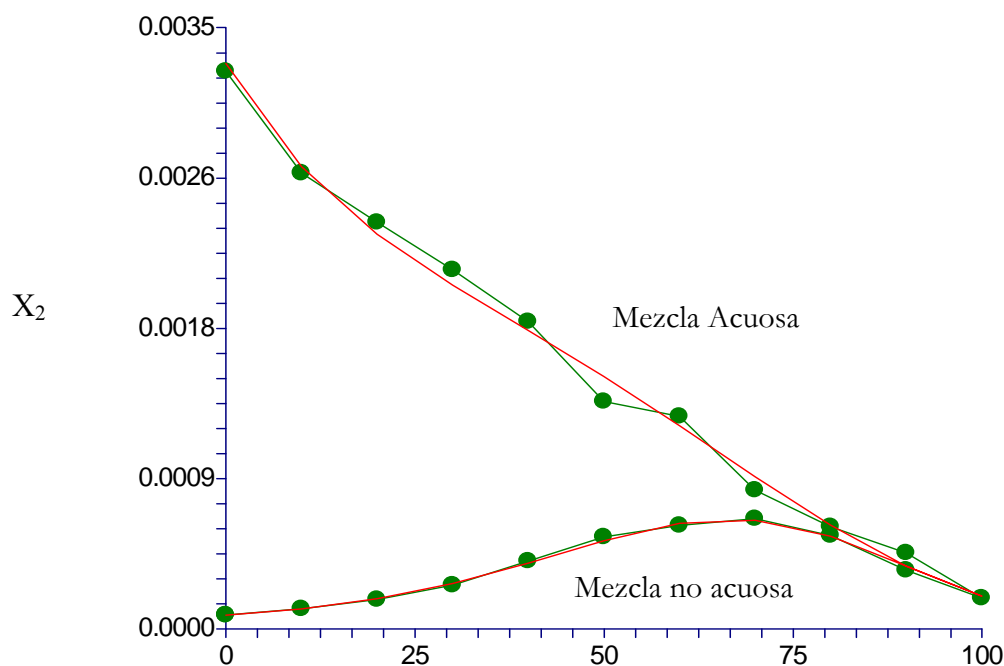


Figura IX.6: Solubilidad expresada en fracción molar (X<sub>2</sub>) experimental (●) y calculada para el alopurinol (línea continua) utilizando la Ec. IX.15 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo



La desviación media entre los valores experimentales y los predichos para el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) son mínimos y aparecen reflejados en la **Tabla XI.16**, lo que significa un buen ajuste del modelo (error medio inferior a 1%).

**Tabla XI.16: Errores medios para el alopurinol de las Ecs. IX.13-IX.17 en función de la temperatura experimental**

| T <sup>a</sup> (°C) | Error medio |
|---------------------|-------------|
| 15                  | -0,0116     |
| 20                  | -0,0095     |
| 25                  | -0,0061     |
| 30                  | -0,0073     |
| 35                  | -0,0069     |

#### 2.2.4 Modelo de Jouyban (2002)

El modelo para predecir la solubilidad de fármacos a diferentes temperaturas propuesto por Jouyban en 2002, se derivada del modelo de exceso de energía libre de Williams y Amidon (1984a,b; 1988). Estos autores, relacionan el coeficiente de actividad del soluto, las constantes de la ley de Henry en disolventes puros, y del soluto libre de codisolventes y la fracción de volumen de agua.

Para predecir la solubilidad en mezclas binarias en función de la composición de codisolventes y la temperatura Jouyban (2002) propusieron la siguiente ecuación:

$$\ln X_2 = f_1 \ln X_{1,T} + f_2 \ln X_{2,T} + J_1(f_1 f_2 / T) + J_2(f_1^2 f_2 / T) \quad \text{Ec. V.36}$$

X<sub>a</sub> y X<sub>b</sub> son las solubilidades del soluto en las mezclas binarias a la temperatura T, y J<sub>1</sub> y J<sub>2</sub> son las constantes del modelo. Por otra parte la **Ec. V.36** fue utilizada con un número reducido de experimentos para predecir la solubilidad a otras temperaturas. La predicción de la solubilidad basada en un número mínimo de experimentos no ha sido suficientemente considerada en la literatura farmacéutica, no obstante pueden ser empleadas en el desarrollo de formulaciones líquidas y en estudios de preformulación de nuevos candidatos. Esto es trascendental en Farmacia porque reducir el número de experimentos significa ahorrar tiempo y recursos económicos. Seguidamente, se exponen las ecuaciones obtenidas (**Ecs. IX.18-IX.22**) aplicando este modelo (**Ec. V.36**) a cada una de las mezclas binarias y temperaturas experimentales utilizadas:

| Tª(°C) | Segmentos          | ECUACION  | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|--------|--------------------|---|----------------|------------------|
| 15     | Agua-etanol        | $\ln X_{15} = 0,909 (f_1 \ln X_{aq, 15}) + 1,095(f_2 \ln X_{et, 15}) + 374,64(f_1 f_2 / T) + 2497,51 (f_1^2 f_2 / T)$         | 0,999          | <b>Ec.IX.18a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{15} = 0,649 (f_1 \ln X_{et, 15}) + 1,516(f_2 \ln X_{acet, 15}) + 1234,47 (f_1 f_2 / T) - 899,23(f_1^2 f_2 / T)$       | 0,999          | <b>Ec.IX.18b</b> |
|        | Acet. etilo-hexano | $\ln X_{15} = 1,32 (f_1 \ln X_{acet, 15}) + 0,758(f_2 \ln X_{hex, 15}) + 135,06 (f_1 f_2 / T) + 480,54 (f_1^2 f_2 / T)$       | 0,999          | <b>Ec.IX.18c</b> |
| 20     | Agua-etanol        | $\ln X_{20} = 0,92 (f_1 \ln X_{aq, 20}) + 1,09 (f_2 \ln X_{et, 20}) + 265,29 (f_1 f_2 / T) + 2786,12 (f_1^2 f_2 / T)$         | 0,999          | <b>Ec IX.19a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{20} = 0,654 (f_1 \ln X_{et, 20}) + 1,504 (f_1 f_2 \ln X_{acet, 20}) + 1226,2 (f_1 f_2 / T) - 967,88 (f_1^2 f_2 / T)$  | 0,999          | <b>Ec IX.19b</b> |
|        | Acet. etilo-hexano | $\ln X_{20} = 1,32 (f_1 \ln X_{acet, 20}) + 0,758(f_2 \ln X_{hex, 20}) + 117,54 (f_1 f_2 / T) + 472,49 (f_1^2 f_2 / T)$       | 0,999          | <b>Ec IX.19c</b> |
| 25     | Agua-etanol        | $\ln X_{25} = 0,9173 (f_1 \ln X_{aq, 25}) + 1,092(f_2 \ln X_{et, 25}) + 733,52(f_1 f_2 / T) + 2032,36 (f_1^2 f_2 / T)$        | 0,999          | <b>Ec.IX.20a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{25} = 0,663 (f_1 \ln X_{et, 25}) + 1,487(f_2 f_2 \ln X_{acet, 25}) + 1256,82 (f_1 f_2 / T) - 1082,81 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec.IX.20b</b> |
|        | Acet. etilo-hexano | $\ln X_{25} = 1,32 (f_1 \ln X_{acet, 25}) + 0,758 (f_2 \ln X_{hex, 25}) + 135,6(f_1 f_2 / T) + 431,53 (f_1^2 f_2 / T)$        | 0,999          | <b>Ec.IX.20c</b> |
| 30     | Agua-etanol        | $\ln X_{30} = 0,928 (f_1 \ln X_{aq, 30}) + 1,089(f_2 \ln X_{et, 30}) + 664,6 (f_1 f_2 / T) + 2071,04 (f_1^2 f_2 / T)$         | 0,999          | <b>Ec IX.21a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{30} = 0,672 (f_1 \ln X_{et, 30}) + 1,477(f_2 \ln X_{acet, 30}) + 1286,9 (f_1 f_2 / T) - 1180,8 (f_1^2 f_2 / T)$       | 0,999          | <b>Ec IX.21b</b> |
|        | Acet. etilo-hexano | $\ln X_{30} = 1,325 (f_1 \ln X_{acet, 30}) + 0,756 (f_2 \ln X_{hex, 30}) + 138,44 (f_1 f_2 / T) + 403,4 (f_1^2 f_2 / T)$      | 0,999          | <b>Ec IX.21c</b> |
| 35     | Agua-etanol        | $\ln X_{35} = 0,924 (f_1 \ln X_{aq, 35}) + 1,09 (f_2 \ln X_{et, 35}) + 733,44 (f_1 f_2 / T) + 2060,26 (f_1^2 f_2 / T)$        | 0,999          | <b>Ec IX.22a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{35} = 0,673 (f_1 \ln X_{et, 35}) + 1,477 (f_2 \ln X_{acet, 35}) + 1395,11(f_1 f_2 / T) - 1320,98 (f_1^2 f_2 / T)$     | 0,999          | <b>Ec IX.22b</b> |
|        | Acet. etilo-hexano | $\ln X_{35} = 1,33(f_1 \ln X_{acet, 35}) + 0,753(f_2 \ln X_{hex, 35}) + 154,4 (f_1 f_2 / T) + 393,95 (f_1^2 f_2 / T)$         | 0,999          | <b>Ec IX.22c</b> |

En todas las ecuaciones se observan unos excelentes resultados de correlación, con un valor de coeficiente de correlación superior a 0,99. Los resultados han sido significativos lo cual constituye una garantía para emplear este modelo de predicción de solubilidad de este principio activo, y de otros con estructuras químicas similares. A continuación, en las **Tablas IX.17 - IX.19** se recopilan los resultados de solubilidad experimentales y calculados ( $X_2$ ) para las temperaturas de estudio en las mezclas etanol-agua, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano, cuando se aplican las ecuaciones anteriormente calculadas (**Ec. IX.18-IX.22**):

**Tabla IX.17: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 1,18.10 <sup>-4</sup>  | 1,08.10 <sup>-4</sup> | 8,08.10 <sup>-5</sup> | 6,67.10 <sup>-5</sup> | 5,02.10 <sup>-5</sup> | 1,17.10 <sup>-4</sup> | 1,05.10 <sup>-4</sup> | 8,05.10 <sup>-5</sup> | 6,58.10 <sup>-5</sup> | 4,99.10 <sup>-5</sup> |
| <b>10</b>  | 1,64.10 <sup>-4</sup>  | 1,43.10 <sup>-4</sup> | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 8,64.10 <sup>-5</sup> | 6,66.10 <sup>-5</sup> | 1,65.10 <sup>-4</sup> | 1,46.10 <sup>-4</sup> | 1,15.10 <sup>-4</sup> | 8,41.10 <sup>-5</sup> | 6,64.10 <sup>-5</sup> |
| <b>20</b>  | 2,4.10 <sup>-4</sup>   | 2.10 <sup>-4</sup>    | 1,7.10 <sup>-4</sup>  | 1,12.10 <sup>-4</sup> | 9,37.10 <sup>-5</sup> | 2,46.10 <sup>-4</sup> | 2,13.10 <sup>-4</sup> | 1,73.10 <sup>-4</sup> | 1,2.10 <sup>-4</sup>  | 9,72.10 <sup>-5</sup> |
| <b>30</b>  | 3,56.10 <sup>-4</sup>  | 3,15.10 <sup>-4</sup> | 2,54.10 <sup>-4</sup> | 1,74.10 <sup>-4</sup> | 1,47.10 <sup>-4</sup> | 3,62.10 <sup>-4</sup> | 3,15.10 <sup>-4</sup> | 2,62.10 <sup>-4</sup> | 1,83.10 <sup>-4</sup> | 1,48.10 <sup>-4</sup> |
| <b>40</b>  | 5,4.10 <sup>-4</sup>   | 4,85.10 <sup>-4</sup> | 3,94.10 <sup>-4</sup> | 2,92.10 <sup>-4</sup> | 2,36.10 <sup>-4</sup> | 5,19.10 <sup>-4</sup> | 4,52.10 <sup>-4</sup> | 3,82.10 <sup>-4</sup> | 2,78.10 <sup>-4</sup> | 2,25.10 <sup>-4</sup> |
| <b>50</b>  | 6,95.10 <sup>-4</sup>  | 6,01.10 <sup>-4</sup> | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 4,35.10 <sup>-4</sup> | 3,31.10 <sup>-4</sup> | 6,92.10 <sup>-4</sup> | 6,03.10 <sup>-4</sup> | 5,16.10 <sup>-4</sup> | 4.10 <sup>-4</sup>    | 3,2.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>60</b>  | 7,6.10 <sup>-4</sup>   | 6,98.10 <sup>-4</sup> | 6.10 <sup>-4</sup>    | 5.10 <sup>-4</sup>    | 3,91.10 <sup>-4</sup> | 8,22.10 <sup>-4</sup> | 7,2.10 <sup>-4</sup>  | 6,2.10 <sup>-4</sup>  | 5,12.10 <sup>-4</sup> | 4,08.10 <sup>-4</sup> |
| <b>70</b>  | 8,98.10 <sup>-4</sup>  | 7,47.10 <sup>-4</sup> | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5,45.10 <sup>-4</sup> | 4.370 <sup>-4</sup>   | 8,36.10 <sup>-4</sup> | 7,37.10 <sup>-4</sup> | 6,36.10 <sup>-4</sup> | 5,54.10 <sup>-4</sup> | 4,41.10 <sup>-4</sup> |
| <b>80</b>  | 7,55.10 <sup>-4</sup>  | 6,52.10 <sup>-4</sup> | 5,42.10 <sup>-4</sup> | 4,46.10 <sup>-4</sup> | 3,59.10 <sup>-4</sup> | 7.10 <sup>-4</sup>    | 6,22.10 <sup>-4</sup> | 5,34.10 <sup>-4</sup> | 4,78.10 <sup>-4</sup> | 3,84.10 <sup>-4</sup> |
| <b>90</b>  | 4,01.10 <sup>-4</sup>  | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,41.10 <sup>-4</sup> | 3,19.10 <sup>-4</sup> | 2,85.10 <sup>-4</sup> | 4,64.10 <sup>-4</sup> | 4,14.10 <sup>-4</sup> | 3,53.10 <sup>-4</sup> | 3,1.10 <sup>-4</sup>  | 2,55.10 <sup>-4</sup> |
| <b>100</b> | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 2,33.10 <sup>-4</sup> | 2,09.10 <sup>-4</sup> | 1,76.10 <sup>-4</sup> | 1,43.10 <sup>-4</sup> | 1,23.10 <sup>-4</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.18: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 2,55.10 <sup>-4</sup> | 2,33.10 <sup>-4</sup> | 1,96.10 <sup>-4</sup> | 1,63.10 <sup>-4</sup> | 1,36.10 <sup>-4</sup> |
| <b>10</b>  | 5,13.10 <sup>-4</sup>  | 4,79.10 <sup>-4</sup> | 4,42.10 <sup>-4</sup> | 3,93.10 <sup>-4</sup> | 3,53.10 <sup>-4</sup> | 4,83.10 <sup>-4</sup> | 4,32.10 <sup>-4</sup> | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,1.10 <sup>-4</sup>  | 2,63.10 <sup>-4</sup> |
| <b>20</b>  | 7,77.10 <sup>-4</sup>  | 6,76.10 <sup>-4</sup> | 5,93.10 <sup>-4</sup> | 5,06.10 <sup>-4</sup> | 4,13.10 <sup>-4</sup> | 7,85.10 <sup>-4</sup> | 6,97.10 <sup>-4</sup> | 6,03.10 <sup>-4</sup> | 5,16.10 <sup>-4</sup> | 4,48.10 <sup>-4</sup> |
| <b>30</b>  | 0,001                  | 9,37.10 <sup>-4</sup> | 8,05.10 <sup>-4</sup> | 6,84.10 <sup>-4</sup> | 6,15.10 <sup>-4</sup> | 0,0011                | 0,001                 | 8,81.10 <sup>-4</sup> | 7,71.10 <sup>-4</sup> | 6,82.10 <sup>-4</sup> |
| <b>40</b>  | 0,0016                 | 0,0014                | 0,0012                | 0,001                 | 9,9.10 <sup>-4</sup>  | 0,0014                | 0,0013                | 0,0011                | 0,001                 | 9,48.10 <sup>-4</sup> |
| <b>50</b>  | 0,0016                 | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                | 0,001                 | 0,0017                | 0,0016                | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                |
| <b>60</b>  | 0,002                  | 0,0019                | 0,0017                | 0,0016                | 0,0015                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0017                | 0,0016                | 0,0015                |
| <b>70</b>  | 0,0023                 | 0,0022                | 0,002                 | 0,002                 | 0,0018                | 0,0023                | 0,0021                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0017                |
| <b>80</b>  | 0,0026                 | 0,0024                | 0,0023                | 0,0022                | 0,0021                | 0,0026                | 0,0024                | 0,0022                | 0,0021                | 0,002                 |
| <b>90</b>  | 0,0029                 | 0,0027                | 0,0026                | 0,0024                | 0,0023                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0026                | 0,0025                | 0,0023                |
| <b>100</b> | 0,0037                 | 0,0034                | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0037                | 0,0034                | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.19: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en acetato de etilo-hexano a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 0,0037                 | 0,0034          | 0,0032          | 0,003           | 0,0028          | 0,0036                | 0,0034                | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                |
| <b>10</b>  | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0032                | 0,003                 | 0,0028                | 0,0026                | 0,0024                |
| <b>20</b>  | 0,0028                 | 0,0026          | 0,0025          | 0,0023          | 0,0021          | 0,0028                | 0,0026                | 0,0025                | 0,0023                | 0,0021                |
| <b>30</b>  | 0,0024                 | 0,0023          | 0,0021          | 0,002           | 0,0019          | 0,0025                | 0,0023                | 0,0022                | 0,002                 | 0,0019                |
| <b>40</b>  | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0022                | 0,0021                | 0,0019                | 0,0018                | 0,0017                |
| <b>50</b>  | 0,002                  | 0,0019          | 0,0018          | 0,0017          | 0,0015          | 0,0019                | 0,0018                | 0,0017                | 0,0016                | 0,0015                |
| <b>60</b>  | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0016                | 0,0015                | 0,0014                | 0,0013                | 0,0012                |
| <b>70</b>  | 0,0013                 | 0,0012          | 0,0011          | 0,0011          | 0,001           | 0,0013                | 0,0012                | 0,0012                | 0,0011                | 0,001                 |
| <b>80</b>  | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,001                 | 0,001                 | 9,62.10 <sup>-4</sup> | 9,02.10 <sup>-4</sup> | 8,33.10 <sup>-4</sup> |
| <b>90</b>  | -                      | -               | -               | -               | -               | 8,12.10 <sup>-4</sup> | 7,68.10 <sup>-4</sup> | 7,25.10 <sup>-4</sup> | 6,75.10 <sup>-4</sup> | 6,18.10 <sup>-4</sup> |
| <b>100</b> | -                      | -               | -               | -               | -               | 5,82.10 <sup>-4</sup> | 5,5.10 <sup>-4</sup>  | 5,15.10 <sup>-4</sup> | 4,74.10 <sup>-4</sup> | 4,29.10 <sup>-4</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

En la **Figura IX.7** se representa la variación de solubilidad experimental y calculado con las **Ec. IX.20a-c** a 25°C frente a la polaridad del sistema expresado en fracción de volumen ( $f_1$ ). Se deben resaltar tres tramos bien diferenciados que corresponden a cada una de las mezclas disolventes empleadas. Los errores entre los resultados experimentales y los predichos por el modelo de Jouyban (2002) se muestran en la **Tabla XI.20**, como se observa son valores, no superiores al 7% lo que significa un buen ajuste de este modelo.

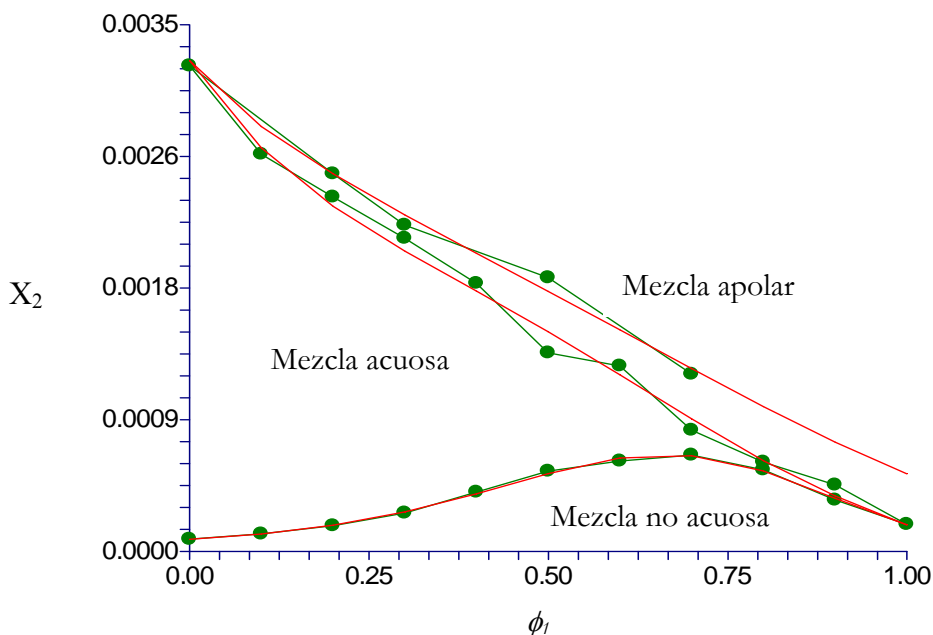


Figura IX. 7: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental y calculada (línea continua) para el alopurinol utilizando las Ec.IX.20a-c en mezclas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano

Tabla XI.20: Errores medios para el alopurinol de las Ecs. IX.18-22 en función de la temperatura

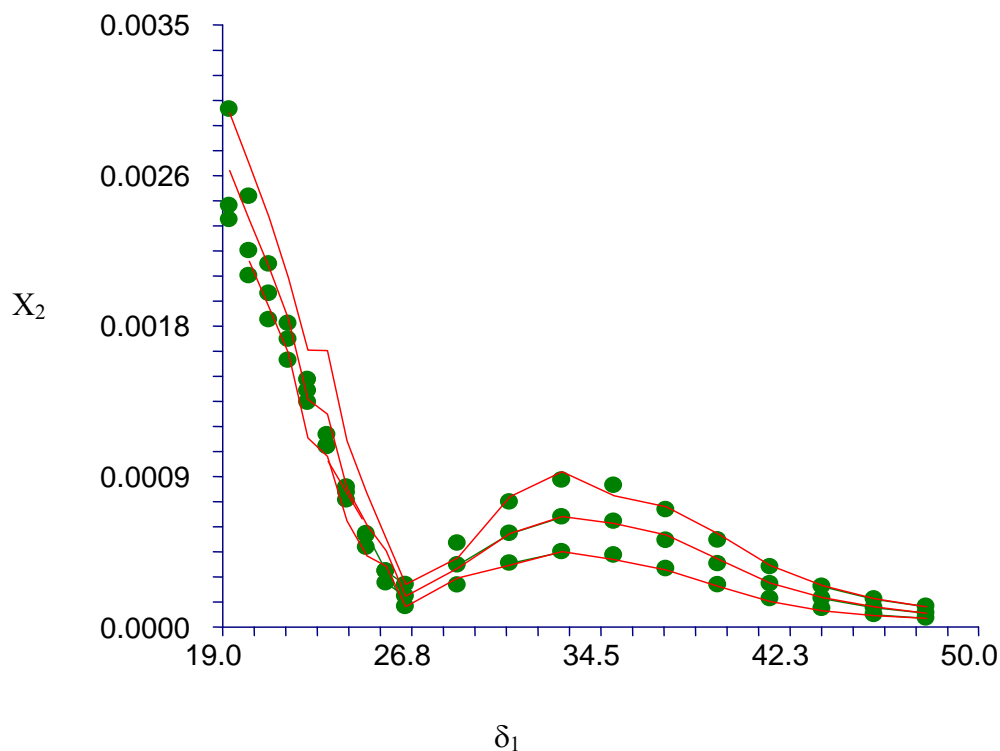
| T <sup>a</sup> (°C) | Error medio |
|---------------------|-------------|
| 15                  | -0,0711     |
| 20                  | -0,0644     |
| 25                  | -0,0437     |
| 30                  | 0,0254      |
| 35                  | 0,0166      |

La Ec. V.36 (Jouyban et al, 2002) se puede aplicar utilizando un número limitado de experimentos para predecir la solubilidad a otras temperaturas. Para ello se eligen un número reducido de datos experimentales, (8 valores) usando  $f_1=0, 0,3, 0,6$  y  $1$ , a  $25^\circ\text{C}$ , en agua-etanol y etanol-acetato de etilo. El modelo se aplica individualmente a cada mezcla. Los coeficientes asociados a  $f_1 \ln X_1$  y  $f_2 \ln X_2$  son igual a la unidad. En el análisis de regresión nuestro programa nos da los coeficientes de regresión que se muestran a ambas variables. La ordenada en el origen es igual a cero. Se obtuvieron las siguientes ecuaciones:

$$\ln X_2 = 1,0001 (f_1 f_2 \ln X_{\text{aq}, 25}) + 0,9998 (f_2 \ln X_{\text{et}, 25}) + 2950,88 (f_1 f_2 / T) - 2490,49 (f_1^2 f_2 / T) \quad \text{Ec. IX.23}$$

$$\ln X_2 = 0,9582 (f_1 \ln X_{\text{et}, 25}) + 0,9998 (f_2 \ln X_{\text{acet}, 25}) + 15,705 (f_1 f_2 / T) - 1325,606 (f_1^2 f_2 / T) \quad \text{Ec. IX.24}$$

No es necesario determinar la solubilidad en disolventes puros a otras temperaturas para predecir la solubilidad en un sistema disolvente. La **Figura IX.8** muestra las curvas de solubilidad experimental y calculada en etanol-agua y etanol-acetato de etilo con las **Ecs. IX.23** y **IX.24**, a 25°C. En resumen, es posible predecir la solubilidad en fármacos a diferentes  $f_1$  y  $T$  empleando escasos valores experimentales. Las predicciones utilizando pocos valores experimentales son muy útiles cuando contamos con una cantidad escasa de fármaco o para evitar el consumo de tiempo.



**Figura IX.8.** Solubilidad experimental (●) y calculada (línea continua) para el alopurinol en etanol-agua (parte alta) y etanol-acetato de etilo (parte baja) a varias temperaturas

### 2.2.5. Modelo de Machatha

En 2004, Machatha propone un modelo de ecuaciones parabólicas para predecir la solubilidad de principios activos. Este modelo utiliza como constante la solubilidad del principio activo en agua, por lo que este modelo solo predecirá la solubilidad de los principios activos en mezclas que contengan una fracción acuosa.

Como ya se comentó en el capítulo V, el modelo de Machatha, tiene la forma:

$$\log S^M = \log S_{\text{agua}} + a f_c / (1 + b f_c + c f_c^2) \quad \text{Ec. V.37}$$

Las ecuaciones que determinan la solubilidad del alopurinol en las mezclas etanol-agua quedan reflejadas en las ecuaciones **Ec. IX.25** y **Ec. IX.29**.

| T <sup>a</sup> (°C) | ECUACION   | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|---------------------|--|----------------|------------------|
| 15                  | $\text{Log S}^M = -4,298874 + 0,6663 f_c / (1 - 2,63f_c + 2,796 f_c^2)$  | 0,94           | <b>Ec. IX.25</b> |
| 20                  | $\text{Log S}^M = -4,176073 + 0,5404 f_c / (1 - 2,771f_c + 2,812 f_c^2)$ | 0,95           | <b>Ec. IX.26</b> |
| 25                  | $\text{Log S}^M = -4,092631 + 0,7536f_c / (1 - 2,692f_c + 3,115 f_c^2)$  | 0,932          | <b>Ec. IX.27</b> |
| 30                  | $\text{Log S}^M = -3,96425 + 0,635f_c / (1 - 2,782f_c + 3,126 f_c^2)$    | 0,933          | <b>Ec. IX.28</b> |
| 35                  | $\text{Log S}^M = -3,927594 + 0,699f_c / (1 - 2,734f_c + 3,155 f_c^2)$   | 0,915          | <b>Ec. IX.29</b> |

Tabla IX.21: Solubilidad experimental y calculada para el alopurinol en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 1,18.10 <sup>-4</sup>  | 1,08.10 <sup>-4</sup> | 8,08.10 <sup>-5</sup> | 6,67.10 <sup>-5</sup> | 5,02.10 <sup>-5</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 1,08.10 <sup>-4</sup> | 8,08.10 <sup>-5</sup> | 5,02.10 <sup>-5</sup> | 5,02.10 <sup>-5</sup> |
| <b>10</b>  | 1,64.10 <sup>-4</sup>  | 1,43.10 <sup>-4</sup> | 1,16.10 <sup>-4</sup> | 8,64.10 <sup>-5</sup> | 6,66.10 <sup>-5</sup> | 1,46.10 <sup>-4</sup> | 1,31.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 7,86.10 <sup>-5</sup> | 6,14.10 <sup>-5</sup> |
| <b>20</b>  | 2,4.10 <sup>-4</sup>   | 2.10 <sup>-4</sup>    | 1,7.10 <sup>-4</sup>  | 1,12.10 <sup>-4</sup> | 9,37.10 <sup>-5</sup> | 2,06.10 <sup>-4</sup> | 1,81.10 <sup>-4</sup> | 1,46.10 <sup>-4</sup> | 1,04.10 <sup>-4</sup> | 8,48.10 <sup>-5</sup> |
| <b>30</b>  | 3,56.10 <sup>-4</sup>  | 3,15.10 <sup>-4</sup> | 2,54.10 <sup>-4</sup> | 1,74.10 <sup>-4</sup> | 1,47.10 <sup>-4</sup> | 3,34.10 <sup>-4</sup> | 2,89.10 <sup>-4</sup> | 2,43.10 <sup>-4</sup> | 1,61.10 <sup>-4</sup> | 1,36.10 <sup>-4</sup> |
| <b>40</b>  | 5,4.10 <sup>-4</sup>   | 4,85.10 <sup>-4</sup> | 3,94.10 <sup>-4</sup> | 2,92.10 <sup>-4</sup> | 2,36.10 <sup>-4</sup> | 5,66.10 <sup>-4</sup> | 4,91.10 <sup>-4</sup> | 4,19.10 <sup>-4</sup> | 8,66.10 <sup>-4</sup> | 2,37.10 <sup>-4</sup> |
| <b>50</b>  | 6,95.10 <sup>-4</sup>  | 6,01.10 <sup>-4</sup> | 5,33.10 <sup>-4</sup> | 4,35.10 <sup>-4</sup> | 3,31.10 <sup>-4</sup> | 7,97.10 <sup>-4</sup> | 7,06.10 <sup>-4</sup> | 6.10 <sup>-4</sup>    | 4,73.10 <sup>-4</sup> | 3,7.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>60</b>  | 7,6.10 <sup>-4</sup>   | 6,98.10 <sup>-4</sup> | 6.10 <sup>-4</sup>    | 5.10 <sup>-4</sup>    | 3,91.10 <sup>-4</sup> | 8,31.10 <sup>-4</sup> | 7,42.10 <sup>-4</sup> | 6,32.10 <sup>-4</sup> | 5,64.10 <sup>-4</sup> | 4,3.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>70</b>  | 8,98.10 <sup>-4</sup>  | 7,47.10 <sup>-4</sup> | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5,45.10 <sup>-4</sup> | 4,37.10 <sup>-4</sup> | 7,03.10 <sup>-4</sup> | 6,25.10 <sup>-4</sup> | 5,36.10 <sup>-4</sup> | 4,87.10 <sup>-4</sup> | 3,82.10 <sup>-4</sup> |
| <b>80</b>  | 7,55.10 <sup>-4</sup>  | 6,52.10 <sup>-4</sup> | 5,42.10 <sup>-4</sup> | 4,46.10 <sup>-4</sup> | 3,59.10 <sup>-4</sup> | 5,55.10 <sup>-4</sup> | 4,91.10 <sup>-4</sup> | 4,21.10 <sup>-4</sup> | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,01.10 <sup>-4</sup> |
| <b>90</b>  | 4,01.10 <sup>-4</sup>  | 3,68.10 <sup>-4</sup> | 3,41.10 <sup>-4</sup> | 3,19.10 <sup>-4</sup> | 2,85.10 <sup>-4</sup> | 4,43.10 <sup>-4</sup> | 3,9.10 <sup>-4</sup>  | 3,34.10 <sup>-4</sup> | 2,78.10 <sup>-4</sup> | 2,33.10 <sup>-4</sup> |
| <b>100</b> | 2,47.10 <sup>-4</sup>  | 2,22.10 <sup>-4</sup> | 1,79.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> | 1,18.10 <sup>-4</sup> | 3,66.10 <sup>-4</sup> | 3,22.10 <sup>-4</sup> | 2,73.10 <sup>-4</sup> | 2,2.10 <sup>-4</sup>  | 1,87.10 <sup>-4</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

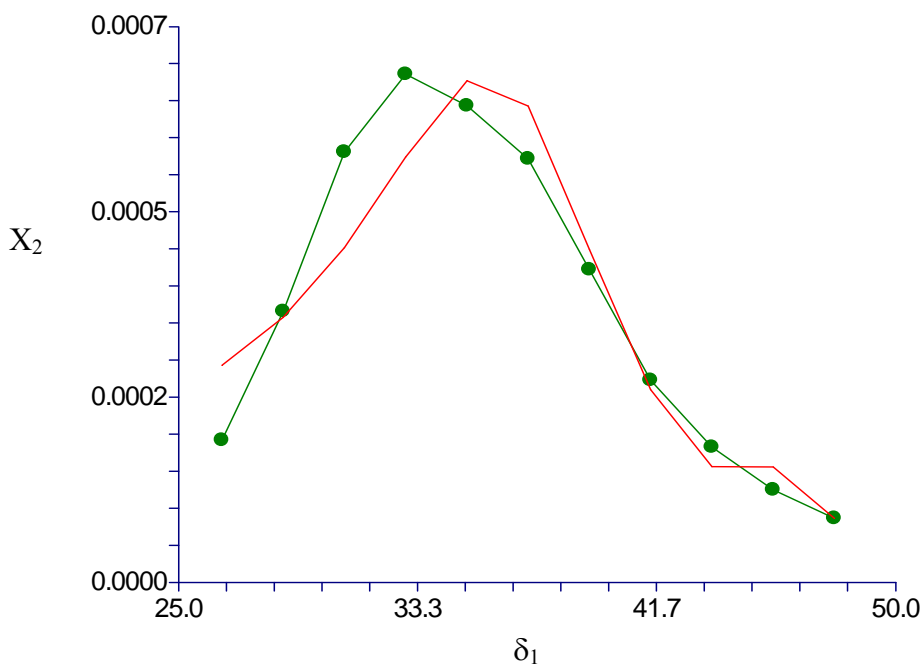


Figura IX.9: Solubilidad expresada en tracción molar ( $X_2$ ) experimental y calculada (línea continua) para el alopurinol utilizando la Ec. IX.27 en mezclas agua-etanol.

La comparación entre los resultados obtenidos experimentalmente y los predichos por el modelo de Machatha (2004) (Figura IX.9) muestran una gran concordancia de ambos resultados. Los errores medios de este modelo de Machatha (2004) a diferentes temperaturas, quedan reflejados en la Tabla IX.22, y son inferiores al 5%.

Tabla XI.22: Errores medios para el alopurinol de las Ecs. IX.25-29 en función de la temperatura

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | -0,7983     |
| 20         | -0,5205     |
| 25         | -3,7954     |
| 30         | -0,7186     |
| 35         | -0,7116     |



### 3. Metamizol Magnésico

#### 3.1 Perfil de solubilidad en relación con la fase sólida y la polaridad del medio

Las **Tablas IX.23 a IX.27**, recogen los resultados experimentales necesarios para determinar la solubilidad del metamizol magnésico para el rango de temperaturas comprendido entre 15 y 35°C. La solubilidad experimental se determina con técnicas de espectrofotometría ultravioleta visible. En las tablas se muestran las absorbancias medias ( $\bar{A}$ ), las concentraciones de las disoluciones saturadas en mol/l, que se calculan a partir de las ecuaciones de la recta de calibración (**Ec. VII.2**), las densidades medias ( $\rho_2$ ), la solubilidad experimental expresada en fracción molar ( $X_2$ ) y en las dos últimas columnas la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la fracción molar, siendo ésta inferior al 3% en todos los casos. (el mayor porcentaje se encuentra en 2,76% en la proporción 20% etanol-agua)

**Tabla XI.23: Solubilidad experimental del metamizol magnésico a 15°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

|   | % Etanol | $\bar{A}$ | $C_2$ (mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV   |
|---|----------|-----------|---------------|----------|----------------------|----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,38      | 0,3985        | 0,9331   | 0,0112               | $1,98 \cdot 10^{-4}$ | 1,76 |
|   | 10       | 0,462     | 0,485         | 0,921    | 0,0179               | $3,3 \cdot 10^{-4}$  | 1,84 |
|   | 20       | 0,405     | 0,4252        | 0,91     | 0,0167               | $4,63 \cdot 10^{-4}$ | 2,76 |
|   | 30       | 0,601     | 0,4215        | 0,9031   | 0,0187               | $1,08 \cdot 10^{-4}$ | 0,58 |
|   | 40       | 0,534     | 0,3739        | 0,8698   | 0,0182               | $2,17 \cdot 10^{-4}$ | 1,19 |
|   | 50       | 0,495     | 0,3467        | 0,8657   | 0,018                | $2,92 \cdot 10^{-4}$ | 1,61 |
|   | 60       | 0,585     | 0,3073        | 0,8416   | 0,0172               | $2,12 \cdot 10^{-4}$ | 1,23 |
|   | 70       | 0,532     | 0,2797        | 0,8345   | 0,0166               | $2,73 \cdot 10^{-4}$ | 1,64 |
|   | 80       | 0,373     | 0,1941        | 0,7677   | 0,0124               | $2,82 \cdot 10^{-4}$ | 2,25 |
|   | 90       | 0,494     | 0,1296        | 0,7143   | 0,009                | $3,15 \cdot 10^{-4}$ | 3,5  |
| 100                                     | 0,265    | 0,0347    | 0,6616        | 0,0025   | $3,48 \cdot 10^{-5}$ | 1,38                 |      |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,263     | 0,023         | 0,6656   | 0,0017               | $5,59 \cdot 10^{-4}$ | 3,14 |
|   | 80       | 0,239     | 0,0178        | 0,673    | 0,0014               | $2,53 \cdot 10^{-5}$ | 1,71 |
|   | 70       | 0,306     | 0,016         | 0,6772   | 0,0014               | $1,25 \cdot 10^{-5}$ | 0,88 |
|   | 60       | 0,381     | 0,01          | 0,6828   | $9,31 \cdot 10^{-4}$ | $2,51 \cdot 10^{-5}$ | 2,69 |
|   | 50       | 0,39      | 0,0075        | 0,6891   | $7,43 \cdot 10^{-4}$ | $9,9 \cdot 10^{-6}$  | 1,33 |
|   | 40       | 0,582     | 0,0076        | 0,6969   | $7,88 \cdot 10^{-4}$ | $1,48 \cdot 10^{-5}$ | 1,87 |
|   | 30       | 0,648     | 0,0085        | 0,7033   | $9,22 \cdot 10^{-4}$ | $7,92 \cdot 10^{-6}$ | 0,85 |
|   | 20       | 0,711     | 0,0093        | 0,71     | 0,001                | $6,09 \cdot 10^{-6}$ | 0,57 |
|   | 10       | 0,66      | 0,0086        | 0,7182   | 0,001                | $1,56 \cdot 10^{-5}$ | 1,53 |
|   | 0        | 0,688     | 0,009         | 0,7262   | 0,0011               | $2,39 \cdot 10^{-5}$ | 2,16 |

Tabla IX.24: Solubilidad experimental del metamizol magnésico a 20°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                    | CV   |
|---|----------|-------|------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,471 | 0,4952                 | 0,9423         | 0,0154                | 2,04.10 <sup>-4</sup> | 1,31 |
|   | 10       | 0,528 | 0,5553                 | 0,9303         | 0,0221                | 3,02.10 <sup>-4</sup> | 1,36 |
|   | 20       | 0,486 | 0,5106                 | 0,9225         | 0,022                 | 7,08.10 <sup>-4</sup> | 3,22 |
|   | 30       | 0,682 | 0,4779                 | 0,92           | 0,0221                | 1,88.10 <sup>-4</sup> | 0,85 |
|   | 40       | 0,627 | 0,4397                 | 0,8896         | 0,0225                | 5,11.10 <sup>-4</sup> | 2,26 |
|   | 50       | 0,568 | 0,3978                 | 0,8652         | 0,022                 | 5,93.10 <sup>-4</sup> | 2,68 |
|   | 60       | 0,674 | 0,3542                 | 0,87           | 0,023                 | 3,3.10 <sup>-4</sup>  | 1,64 |
|   | 70       | 0,593 | 0,3119                 | 0,836          | 0,0191                | 2,26.10 <sup>-4</sup> | 1,18 |
|   | 80       | 0,453 | 0,2379                 | 0,7939         | 0,0154                | 1.10 <sup>-4</sup>    | 0,65 |
|   | 90       | 0,549 | 0,1442                 | 0,7161         | 0,0101                | 4,51.10 <sup>-4</sup> | 0,44 |
|   | 100      | 0,351 | 0,046                  | 0,663          | 0,0033                | 4,57.10 <sup>-5</sup> | 1,35 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,356 | 0,0311                 | 0,6648         | 0,0024                | 4,1.10 <sup>-5</sup>  | 1,68 |
|   | 80       | 0,316 | 0,0236                 | 0,6719         | 0,0019                | 2,8.10 <sup>-5</sup>  | 1,42 |
|   | 70       | 0,366 | 0,0192                 | 0,6741         | 0,0017                | 3,03.10 <sup>-5</sup> | 1,77 |
|   | 60       | 0,471 | 0,0123                 | 0,6804         | 0,0011                | 1,44.10 <sup>-6</sup> | 0,12 |
|   | 50       | 0,477 | 0,0092                 | 0,6864         | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 1,25.10 <sup>-5</sup> | 1,36 |
|   | 40       | 0,671 | 0,0088                 | 0,6929         | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 8,98.10 <sup>-6</sup> | 0,98 |
|   | 30       | 0,706 | 0,0092                 | 0,6997         | 0,001                 | 2,1.10 <sup>-5</sup>  | 2,07 |
|   | 20       | 0,761 | 0,01                   | 0,7077         | 0,0011                | 1,06.10 <sup>-5</sup> | 0,93 |
|   | 10       | 0,727 | 0,0095                 | 0,7153         | 0,0011                | 1,43.10 <sup>-5</sup> | 1,26 |
|   | 0        | 0,748 | 0,0098                 | 0,7228         | 0,0012                | 1,89.10 <sup>-5</sup> | 1,56 |

**Tabla IX.25: Solubilidad experimental del metamizol magnésico a 25°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

|   | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub> | DE                    | CV   |
|---|----------|-------|------------------------|----------------|----------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,576 | 0,6059                 | 0,969          | 0,0209         | 2,36.10 <sup>-4</sup> | 1,12 |
|   | 10       | 0,599 | 0,6298                 | 0,9424         | 0,0273         | 3,38.10 <sup>-4</sup> | 1,23 |
|   | 20       | 0,573 | 0,6027                 | 0,9374         | 0,0286         | 3,92.10 <sup>-4</sup> | 1,36 |
|   | 30       | 0,8   | 0,5611                 | 0,9331         | 0,0282         | 5,82.10 <sup>-4</sup> | 2,05 |
|   | 40       | 0,748 | 0,5248                 | 0,9246         | 0,0282         | 4,13.10 <sup>-4</sup> | 1,46 |
|   | 50       | 0,68  | 0,4765                 | 0,8984         | 0,0275         | 4,31.10 <sup>-4</sup> | 1,56 |
|   | 60       | 0,772 | 0,4061                 | 0,8708         | 0,0244         | 5,73.10 <sup>-4</sup> | 2,34 |
|   | 70       | 0,682 | 0,3584                 | 0,8384         | 0,0232         | 2,73.10 <sup>-4</sup> | 1,17 |
|   | 80       | 0,5   | 0,2627                 | 0,7737         | 0,0181         | 1,68.10 <sup>-4</sup> | 0,93 |
|   | 90       | 0,592 | 0,1557                 | 0,7152         | 0,0111         | 4,35.10 <sup>-4</sup> | 2    |
|   | 100      | 0,457 | 0,06                   | 0,6629         | 0,0044         | 2,23.10 <sup>-4</sup> | 2,12 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,459 | 0,0401                 | 0,6631         | 0,0031         | 9,48.10 <sup>-5</sup> | 1,94 |
|   | 80       | 0,403 | 0,0302                 | 0,6664         | 0,0025         | 6,18.10 <sup>-5</sup> | 1,82 |
|   | 70       | 0,441 | 0,0231                 | 0,671          | 0,002          | 4,66.10 <sup>-5</sup> | 0,67 |
|   | 60       | 0,574 | 0,0151                 | 0,6771         | 0,0014         | 1,02.10 <sup>-5</sup> | 0,71 |
|   | 50       | 0,58  | 0,0113                 | 0,6823         | 0,0011         | 1,77.10 <sup>-5</sup> | 1,57 |
|   | 40       | 0,771 | 0,0101                 | 0,6891         | 0,001          | 6,38.10 <sup>-5</sup> | 0,6  |
|   | 30       | 0,774 | 0,0101                 | 0,6964         | 0,0011         | 1,05.10 <sup>-5</sup> | 0,94 |
|   | 20       | 0,815 | 0,0107                 | 0,7023         | 0,0012         | 8,41.10 <sup>-5</sup> | 0,68 |
|   | 10       | 0,789 | 0,0103                 | 0,7106         | 0,0012         | 1,14.10 <sup>-5</sup> | 0,92 |
|   | 0        | 0,817 | 0,0107                 | 0,7188         | 0,0013         | 1,01.10 <sup>-5</sup> | 0,75 |

Tabla IX.26: Solubilidad experimental del metamizol magnésico a 30°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub> | DE                    | CV   |
|---|----------|-------|------------------------|----------------|----------------|-----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,701 | 0,7373                 | 0,9706         | 0,0311         | 0,001                 | 3,21 |
|   | 10       | 0,669 | 0,7036                 | 0,957          | 0,0332         | 6,67.10 <sup>-4</sup> | 1,99 |
|   | 20       | 0,414 | 0,6537                 | 0,9402         | 0,0334         | 4,63.10 <sup>-4</sup> | 1,38 |
|   | 30       | 0,887 | 0,6222                 | 0,9368         | 0,034          | 5,06.10 <sup>-4</sup> | 1,49 |
|   | 40       | 0,838 | 0,5876                 | 0,9224         | 0,0346         | 7,36.10 <sup>-4</sup> | 2,12 |
|   | 50       | 0,757 | 0,5311                 | 0,9004         | 0,0329         | 3,51.10 <sup>-4</sup> | 1,06 |
|   | 60       | 0,875 | 0,4602                 | 0,8769         | 0,0293         | 4,07.10 <sup>-4</sup> | 1,38 |
|   | 70       | 0,762 | 0,4008                 | 0,8405         | 0,0272         | 4,42.10 <sup>-4</sup> | 1,62 |
|   | 80       | 0,584 | 0,307                  | 0,8009         | 0,0213         | 2,77.10 <sup>-4</sup> | 1,29 |
|   | 90       | 0,682 | 0,1792                 | 0,743          | 0,0126         | 1,78.10 <sup>-4</sup> | 1,41 |
|   | 100      | 0,597 | 0,0784                 | 0,664          | 0,0059         | 8,65.10 <sup>-4</sup> | 1,45 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,579 | 0,0507                 | 0,6634         | 0,004          | 9.10 <sup>-5</sup>    | 2,21 |
|   | 80       | 0,526 | 0,0394                 | 0,666          | 0,0033         | 4,36.10 <sup>-5</sup> | 1,29 |
|   | 70       | 0,52  | 0,0273                 | 0,6691         | 0,0024         | 2,31.10 <sup>-5</sup> | 0,93 |
|   | 60       | 0,682 | 0,0179                 | 0,6736         | 0,0017         | 1,67.10 <sup>-5</sup> | 0,98 |
|   | 50       | 0,682 | 0,0132                 | 0,6788         | 0,0013         | 5,95.10 <sup>-5</sup> | 0,44 |
|   | 40       | 0,864 | 0,0113                 | 0,685          | 0,0011         | 1,67.10 <sup>-5</sup> | 1,4  |
|   | 30       | 0,837 | 0,011                  | 0,6907         | 0,0012         | 8,5.10 <sup>-5</sup>  | 0,69 |
|   | 20       | 0,875 | 0,0115                 | 0,6993         | 0,0013         | 1,64.10 <sup>-5</sup> | 1,23 |
|   | 10       | 0,873 | 0,0114                 | 0,7069         | 0,0013         | 1,85.10 <sup>-6</sup> | 0,13 |
|   | 0        | 0,895 | 0,0117                 | 0,7148         | 0,0014         | 1,09.10 <sup>-5</sup> | 0,74 |

Tabla IX.27: Solubilidad experimental del metamizol magnésico a 35°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|                                  | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub> | DE                    | CV   |
|----------------------------------|----------|-------|------------------------|----------------|----------------|-----------------------|------|
| Fracción Agua-etanol             | 0        | 0,797 | 0,8389                 | 0,9709         | 0,0428         | 0,001                 | 2,43 |
|                                  | 10       | 0,733 | 0,7714                 | 0,9597         | 0,0408         | 0,0012                | 3,03 |
|                                  | 20       | 0,691 | 0,7268                 | 0,9432         | 0,0416         | 0,0012                | 2,94 |
|                                  | 30       | 0,98  | 0,6876                 | 0,9391         | 0,0414         | 7,63.10 <sup>-4</sup> | 1,84 |
|                                  | 40       | 0,92  | 0,6452                 | 0,9246         | 0,0412         | 1,81.10 <sup>-4</sup> | 0,44 |
|                                  | 50       | 0,819 | 0,5747                 | 0,8997         | 0,0379         | 0,001                 | 2,83 |
|                                  | 60       | 0,98  | 0,5155                 | 0,8779         | 0,0354         | 2,73.10 <sup>-4</sup> | 0,77 |
|                                  | 70       | 0,862 | 0,4535                 | 0,8428         | 0,0329         | 5,17.10 <sup>-4</sup> | 1,57 |
|                                  | 80       | 0,629 | 0,3307                 | 0,8043         | 0,0235         | 1,86.10 <sup>-4</sup> | 0,79 |
|                                  | 90       | 0,746 | 0,1962                 | 0,7421         | 0,014          | 7,11.10 <sup>-5</sup> | 0,5  |
|                                  | 100      | 0,754 | 0,0991                 | 0,6661         | 0,0076         | 1,14.10 <sup>-5</sup> | 0,14 |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90       | 0,768 | 0,0673                 | 0,665          | 0,0054         | 5,57.10 <sup>-5</sup> | 1,01 |
|                                  | 80       | 0,666 | 0,05                   | 0,6648         | 0,0043         | 2,1.10 <sup>-5</sup>  | 0,48 |
|                                  | 70       | 0,625 | 0,0328                 | 0,6674         | 0,003          | 1,25.10 <sup>-5</sup> | 0,41 |
|                                  | 60       | 0,824 | 0,0216                 | 0,6705         | 0,002          | 1,28.10 <sup>-5</sup> | 0,61 |
|                                  | 50       | 0,787 | 0,0153                 | 0,6756         | 0,0015         | 9,45.10 <sup>-5</sup> | 0,61 |
|                                  | 40       | 0,975 | 0,0128                 | 0,6827         | 0,0013         | 9,4.10 <sup>-5</sup>  | 0,69 |
|                                  | 30       | 0,91  | 0,0119                 | 0,6883         | 0,0013         | 1,12.10 <sup>-5</sup> | 0,84 |
|                                  | 20       | 0,935 | 0,0123                 | 0,6949         | 0,0014         | 1,58.10 <sup>-5</sup> | 1,1  |
|                                  | 10       | 0,96  | 0,0126                 | 0,7023         | 0,0015         | 1,61.10 <sup>-5</sup> | 1,05 |
|                                  | 0        | 0,974 | 0,0128                 | 0,7109         | 0,0016         | 2,43.10 <sup>-5</sup> | 1,51 |

El **perfil de solubilidad** del metamizol magnésico, representado la solubilidad en función de la polaridad y de la temperatura, se muestra en la **Figura IX.10**. El metamizol magnésico presenta un único máximo de solubilidad situado en el segmento más polar de la mezcla disolvente. Dicho máximo alcanza su mayor valor en el porcentaje 40% etanol-agua ( $\delta_1=39,40 \text{ MPa}^{1/2}$ ), aunque se trata de un máximo muy ancho no bien definido; la presencia de un único máximo de solubilidad está relacionado con la polaridad de los disolventes empleados, ya que en los estudios calorimétricos y de espectroscopia infrarroja no se han encontrado cambios estructurales de la fase sólida en equilibrio con las mezclas disolventes.

La polaridad del sistema disolvente afecta a la solubilidad del metamizol magnésico, de forma que la solubilidad aumenta por adición del etanol al agua y decrece por la posterior adición del acetato de etilo. El máximo se encuentra en el sistema binario de mayor polaridad al contrario que el fármaco anterior. La adición de acetato de etilo, un disolvente básico al etanol, disminuye la solubilidad en relación a la mezcla agua-etanol, esto sugiere que este principio activo actúa como donador de protones frente al agua. En resumen, la naturaleza salina de este principio activo hace que se pueda interpretar la curva de solubilidad en la región menos polar como una pérdida estructural del disolvente y una

disminución de las interacciones soluto-disolvente. El acetato de etilo sólo es aceptor de protones mientras que el etanol es aceptor y dador.

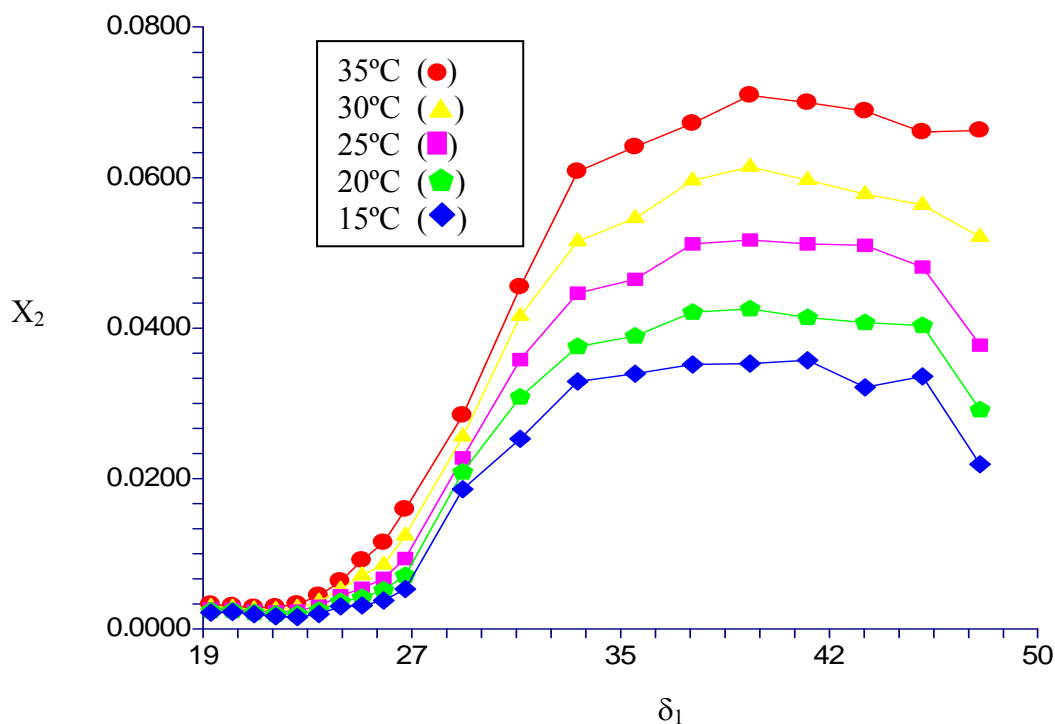


Figura IX.10: Perfil de solubilidad del metamizol magnésico a varias temperaturas en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

### 3.1.1. Relación de la solubilidad con las propiedades térmicas de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas

Los estudios calorimétricos y de espectroscopia infrarroja no muestran cambios estructurales de la fase sólida en equilibrio con las mezclas disolventes. En la **Figura IX.11** se muestra el termograma del metamizol magnésico a 20°C/min, velocidad de calentamiento utilizada para identificar los diferentes eventos térmicos de este principio activo. La endoterma de fusión se localiza a 152,59°C, con una entalpía de fusión a 260,83J/g. La descripción de este termograma se analizó más ampliamente en el capítulo anterior.

La **Tabla IX.28** sintetiza las temperaturas de fusión y los calores de fusión (media de tres determinaciones) obtenidos para la fase sólida en los disolventes puros, agua, etanol y acetato de etilo. Los termogramas de las fases sólida en equilibrio con esos disolventes muestran un perfil muy similar, por lo que se deduce que no existen cambios en la estructura cristalina de dichas fases sólidas. Sin embargo, sí se han encontrado diferencias en las mezclas acuosas analizadas, en la que se forma un hidrato como consecuencia de la inclusión de dos moléculas de agua en el entramado cristalino de las fases sólidas en equilibrio con las mezclas hidroalcohólicas (capítulo VIII).

Muchos fármacos son capaces de cristalizar con la inclusión de una determinada cantidad de disolvente dentro de la red cristalina. Algunos de estos fármacos pueden formar uno o varios hidratos o solvatos estequiométricos, los cuales son susceptibles de inducir a transformaciones y pueden llegar a complicar o restringir muchos pasos en el proceso tecnológico del desarrollo de fármacos, tales como, cristalización, liofilización, granulación húmeda, recubrimiento o secado por atomización. Los solvatos sólidos son menos solubles que el sólido original en el disolvente donde forman el solvato, de este modo las formas hidratadas son frecuentemente más estables y menos solubles en agua que las formas anhidras. La razón es que en estas redes existe una mínima interacción de la estructura del cristal con el agua, encontrándose en un estado termodinámicamente más estable que el de las redes anhidras.

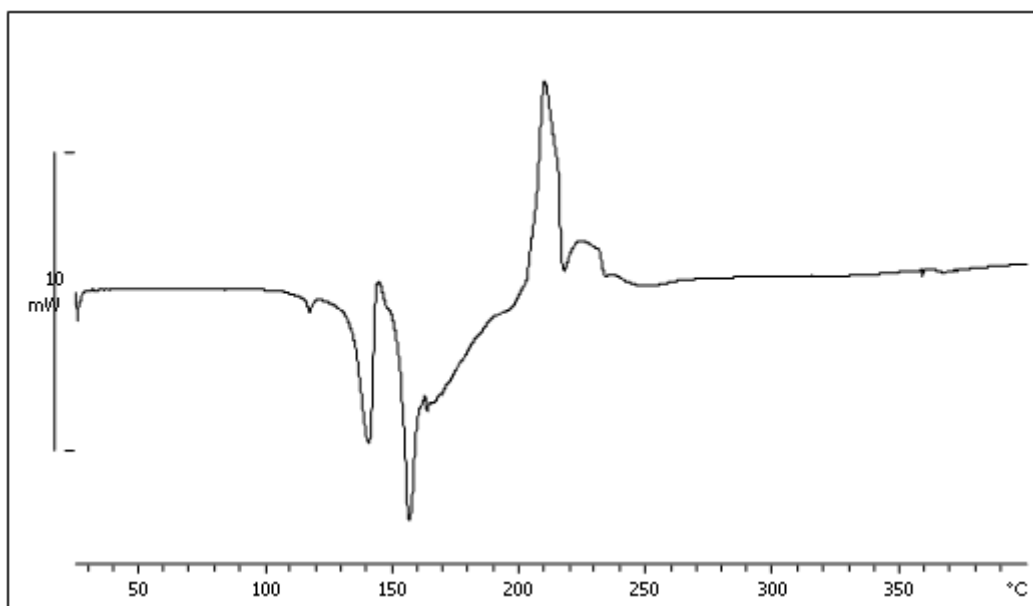
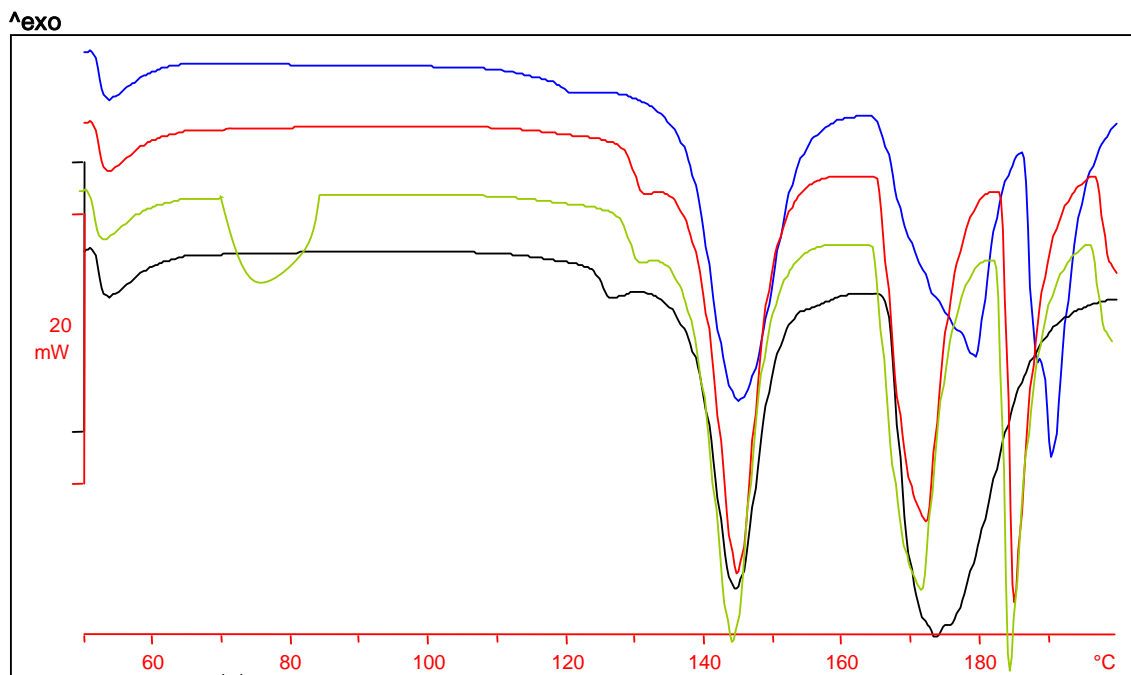


Figura IX.11. Termograma del metamizol magnésico (polvo original)

Tabla IX.28: Temperatura ( $T^F$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del metamizol magnésico en equilibrio con las disoluciones saturadas de los disolventes puros

| Disolvente       | $T^F$ (°C) | $\Delta H^F$ (kJ/mol) |
|------------------|------------|-----------------------|
| Agua             | 152,46     | -196,25               |
| Etanol           | 152,66     | -196,43               |
| Acetato de etilo | 152,93     | -196,10               |

En la **Figura IX.12** se muestran los termogramas del metamizol que han estado en contacto con los disolventes puros utilizados. No se observan cambios en las estructuras cristalinas con respecto al polvo original, a excepción del termograma correspondiente al agua, en el que aparece un nuevo evento endotérmico debido a la formación de un hidrato. La técnica de Kart-Fischer permite comprobar la incorporación de agua dentro de su red cristalina.



**Figura IX.12.** Termogramas del metamizol magnésico en equilibrio con las disoluciones saturadas de los disolventes puros

## 3.2. Modelos de predicción de la solubilidad

### 3.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand

La **Tabla IX.29** incluye los valores experimentales de  $\Phi$ ,  $U$  y  $\ln\alpha_2$  necesarios para calcular  $\ln\alpha_2/U$ , así como los valores  $B$  y  $W$ , a 25°C. Este modelo teórico de estimación de la solubilidad, ha sido utilizado previamente para el estudio de la solubilidad de otros principios activos como el ácido niflúmico (Escalera et al, 1999), la teofilina (González, 1994) o el paracetamol (Subrahmanyam, 1992) con resultados satisfactorios. Como se ha explicado la teoría de Hildebrand sólo se puede aplicar a compuestos no polares, con interacciones mediante fuerzas de dispersión. Por este motivo, se han propuesto otros métodos, como el de Martin et al (1979) para aplicar el parámetro de solubilidad a moléculas polares, de gran interés en farmacia.



Martin et al (1979) introdujeron una modificación en la ecuación de Hildebrand e incorpora el termino W, que expresa las interacciones soluto-disolvente.

Los modelos de predicción estudiados con el fármaco anterior se utilizan con este principio activo también, aunque hay que indicar que en este caso, el metamizol magnésico tiene un solo máximo de solubilidad por lo que únicamente los modelos se relacionan con el parámetro de solubilidad total de Hildebrand, y no se necesitan los parámetros de solubilidad parciales, como sigue:

$$\ln\alpha_2/U = C_0 + C_1\delta_1 + C_2 \delta_1^2 \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. IX.30}$$

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V.17}$$

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V.24}$$

**Tabla IX.29: Valores de las variables dependientes necesarias para los modelos de predicción del metamizol magnésico en agua-etanol y etanol-acetato de etilo a 25°C**

|   | %Etanol | $\Phi_1^{(1)}$ | U <sup>(2)</sup>        | $\ln\alpha_2^{(3)}$ | $\ln\alpha_2/U^{(4)}$ | Flory <sup>(5)</sup> | B <sup>(6)</sup> | W <sup>(7)</sup> |
|---|---------|----------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0       | 0,6999         | 7.13.10 <sup>-5</sup>   | 1,4496              | 20320,47              | -16,057              | 245397,27        | -8719,69         |
|   | 10      | 0,6751         | 6.63.10 <sup>-5</sup>   | 1,1828              | 17819,23              | -13,283              | 217923,28        | -7568,98         |
|   | 20      | 0,6943         | 7.02.10 <sup>-5</sup>   | 1,1347              | 16164,16              | -11,21               | 175848,5         | -6836,78         |
|   | 30      | 0,7234         | 7.62.10 <sup>-5</sup>   | 1,1485              | 15071,57              | -9,561               | 140534,2         | -6381,27         |
|   | 40      | 0,7467         | 8.12.10 <sup>-5</sup>   | 1,1511              | 14176,91              | -8,2261              | 115484,2         | -6020,17         |
|   | 50      | 0,7718         | 8.67.10 <sup>-5</sup>   | 1,1746              | 13538,62              | -7,0853              | 95201,88         | -5782,7          |
|   | 60      | 0,8099         | 9.55.10 <sup>-5</sup>   | 1,2939              | 13543,41              | -6,1214              | 77613,17         | -5862,2          |
|   | 70      | 0,8331         | 1,01.10 <sup>-4</sup>   | 1,3464              | 13317,85              | -5,2948              | 65691,59         | -5821,97         |
|   | 80      | 0,8769         | 1,12.10 <sup>-4</sup>   | 1,5933              | 14227,5               | -4,5719              | 55051,03         | -6344,79         |
|   | 90      | 0,9282         | 1,25.10 <sup>-4</sup>   | 2,0801              | 16578,2               | -3,936               | 47946,92         | -7583,58         |
|   | 100     | 0,9731         | 1,38.10 <sup>-4</sup>   | 2,9967              | 21730,01              | -3,3509              | 46028,8          | -10218,36        |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90      | 0,9819         | 1,4.10 <sup>-4</sup>    | 3,3333              | 23736,67              | -2,9974              | 45081,6          | -11242,63        |
|   | 80      | 0,9863         | 1,41.10 <sup>-4</sup>   | 3,5542              | 25084,49              | -2,7114              | 44220,8          | -11936,84        |
|   | 70      | 0,9895         | 1,42.10 <sup>-4</sup>   | 3,7608              | 26372,11              | -2,4434              | 43506,15         | -12600,3         |
|   | 60      | 0,9932         | 1,436.10 <sup>-4</sup>  | 4,1375              | 28800,35              | -2,2165              | 44229,42         | -13833,43        |
|   | 50      | 0,9949         | 1,441.10 <sup>-4</sup>  | 4,3747              | 30347,09              | -2,0147              | 44323,14         | -14625,17        |
|   | 40      | 0,9954         | 1,443.10 <sup>-4</sup>  | 4,4333              | 30721,95              | -1,8499              | 43541,24         | -14830,32        |
|   | 30      | 0,9954         | 1,442.10 <sup>-4</sup>  | 4,382               | 30368,2               | -1,7083              | 42207,37         | -14670,53        |
|   | 20      | 0,9951         | 1,442.10 <sup>-4</sup>  | 4,2842              | 29706,36              | -1,5824              | 40678,68         | -14356,04        |
|   | 10      | 0,9953         | 1,4424.10 <sup>-4</sup> | 4,2784              | 29656,88              | -1,4722              | 39861,95         | -14347,1         |
|   | 0       | 0,9951         | 1,4421.10 <sup>-4</sup> | 4,2054              | 29161,36              | -1,3723              | 38677,5          | -14114,49        |

(1) Ec.V.11; (2)  $U = V_2\Phi_1^2/RT$ ; (3)  $\ln\alpha_2 = \ln (X_2^i/X_2)$ ; (4)  $\ln\alpha_2/U$  (5) Flory =  $\ln (V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)$ ; (6) Ec.V.21 (7) Ec.V.14

Las ecuaciones siguientes presentan los mejores resultados y que, por tanto, mejor reproducen el perfil de solubilidad para cada una de las variables dependientes utilizadas, como se aprecia los coeficientes son significativos con un polinomio en cuarto grado ( $r^2 > 0,98$ ) y más adelante, se mostraran sus correspondientes ejemplos gráficos:

|                  | ECUACION  | r <sup>2</sup> |                  |
|------------------|---|----------------|------------------|
| ln $\alpha_2$ /U | $\ln \alpha_2/U = -320798,01 + 49247,74 \delta_1 - 2437,9 \delta_1^2 + 49,95 \delta_1^3 - 0,363 \delta_1^4$ | 0,978          | <b>Ec. IX.31</b> |
| B                | $\ln B = -456792,6 + 68600,68 \delta_1 - 3391,11 \delta_1^2 + 69,62 \delta_1^3 - 0,465 \delta_1^4$          | 0,998          | <b>Ec. IX.32</b> |
| W                | $\ln W = 160694,25 - 24623,87 \delta_1 + 1219,45 \delta_1^2 - 24,97 \delta_1^3 + 0,182 \delta_1^4$          | 0,981          | <b>Ec. IX.33</b> |

Los valores predictivos de solubilidad (lnX<sub>2</sub>) obtenidos con estos modelos (**Ecs. IX.31-IX.33**) se presentan en la **Tabla IX.30** junto a las solubilidades experimentales y el % de error calculado a 25°C. Los errores obtenidos son muy bajos en todos los casos, excepto en algunas proporciones cuando se utiliza la variable dependiente B, en la que se observa un 12% de error en la proporción 10% agua-etanol como el valor más alto. Es en la mezcla acuosa donde se evidencian mayores errores, que pueden atribuirse a una mayor dificultad en la manipulación de estas muestras por su mayor solubilidad en relación con las muestras de la mezcla menos polar.

**Tabla IX.30: Solubilidades experimentales (X<sub>2</sub>) y calculadas (X<sub>calc</sub>) del metamizol magnésico y tanto por ciento de error obtenido con las ecuaciones**

|                                  | %Et     | lnX <sub>2</sub> | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.31 | % error | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.32 | % error | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.33 | % error |
|----------------------------------|---------|------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------|---------|--------------------------------|---------|
| Fracción Agua-etanol             | 0       | -3,8665          | -3,7858                        | 2,0877  | -4,1125                        | -6,3626 | -3,7858                        | 2,0877  |
|                                  | 10      | -3,5997          | -3,677                         | -2,1466 | -3,1343                        | 12,928  | -3,677                         | -2,1466 |
|                                  | 20      | -3,5516          | -3,6384                        | -2,4434 | -3,5533                        | -0,0472 | -3,6384                        | -2,4434 |
|                                  | 30      | -3,5654          | -3,5841                        | -0,5258 | -3,8688                        | -8,5106 | -3,5841                        | -0,5258 |
|                                  | 40      | -3,568           | -3,5075                        | 1,6967  | -3,7237                        | -4,3633 | -3,5075                        | 1,6967  |
|                                  | 50      | -3,5915          | -3,4802                        | 3,0974  | -3,5614                        | 0,8385  | -3,4802                        | 3,0974  |
|                                  | 60      | -3,7108          | -3,5754                        | 3,6485  | -3,6493                        | 1,6566  | -3,5754                        | 3,6485  |
|                                  | 70      | -3,7632          | -3,7506                        | 0,3352  | -3,5526                        | 5,5972  | -3,7506                        | 0,3352  |
|                                  | 80      | -4,0102          | -4,1446                        | -3,3504 | -3,9372                        | 1,8197  | -4,1446                        | -3,3504 |
|                                  | 90      | -4,497           | -4,753                         | -5,6918 | -4,5966                        | -2,2162 | -4,753                         | -5,6918 |
| 100                              | -5,4135 | -5,5023          | -1,6396                        | -5,3818 | 0,5859                         | -5,5023 | -1,6396                        |         |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90      | -5,7502          | -5,7617                        | -0,2004 | -5,7646                        | -0,2508 | -5,7617                        | -0,2004 |
|                                  | 80      | -5,971           | -5,9913                        | -0,339  | -6,0446                        | -1,2316 | -5,9913                        | -0,339  |
|                                  | 70      | -6,1777          | -6,2044                        | -0,4312 | -6,3046                        | -2,0535 | -6,2044                        | -0,4312 |
|                                  | 60      | -6,5544          | -6,4062                        | 2,2602  | -6,5326                        | 0,3323  | -6,4062                        | 2,2602  |
|                                  | 50      | -6,7916          | -6,5701                        | 3,262   | -6,7028                        | 1,3077  | -6,5701                        | 3,262   |
|                                  | 40      | -6,8502          | -6,6927                        | 2,2987  | -6,801                         | 0,7187  | -6,6927                        | 2,2987  |
|                                  | 30      | -6,799           | -6,7711                        | 0,4089  | -6,8366                        | -0,5546 | -6,7711                        | 0,4089  |
|                                  | 20      | -6,7011          | -6,7991                        | -1,4624 | -6,808                         | -1,5958 | -6,7991                        | -1,4624 |
|                                  | 10      | -6,6953          | -6,7735                        | -1,1694 | -6,709                         | -0,2052 | -6,7735                        | -1,1694 |
|                                  | 0       | -6,6223          | -6,6785                        | -0,8479 | -6,5214                        | 1,5238  | -6,6785                        | -0,8479 |

En la **Figura IX.13** se muestran los resultados de predicción de solubilidad obtenidos con las **Ecs. IX.31-IX.33**. Cuando se utiliza la modificación de Bustamante et al (1989) que tiene en cuenta la diferencia de tamaño del soluto y disolvente, se observa que la variable dependiente B es la que peor reproducibilidad, es decir, es la que proporciona peores resultados con respecto a los resultados experimentales, anteriormente se ha descrito que es la variable con un error mayor. Por el contrario, se aprecia una excelente correlación con las variables dependientes  $\ln\alpha_2/U$  y W.

A la vista de los resultados se concluye que los tres modelos de predicción de solubilidad probados son útiles en el caso de principios activos que exhiben curvas de solubilidad con un único máximo de solubilidad. Los márgenes de error encontrados en todos los casos, con respecto a la solubilidad experimental, son inferiores al 12%, por lo que se pueden considerar errores muy pequeños. A pesar de que los tres modelos probados resultan adecuados, se propone el método de Bustamante et al (1993) puesto que no necesita determinar experimentalmente el calor molar de fusión ni el punto de fusión del principio activo.

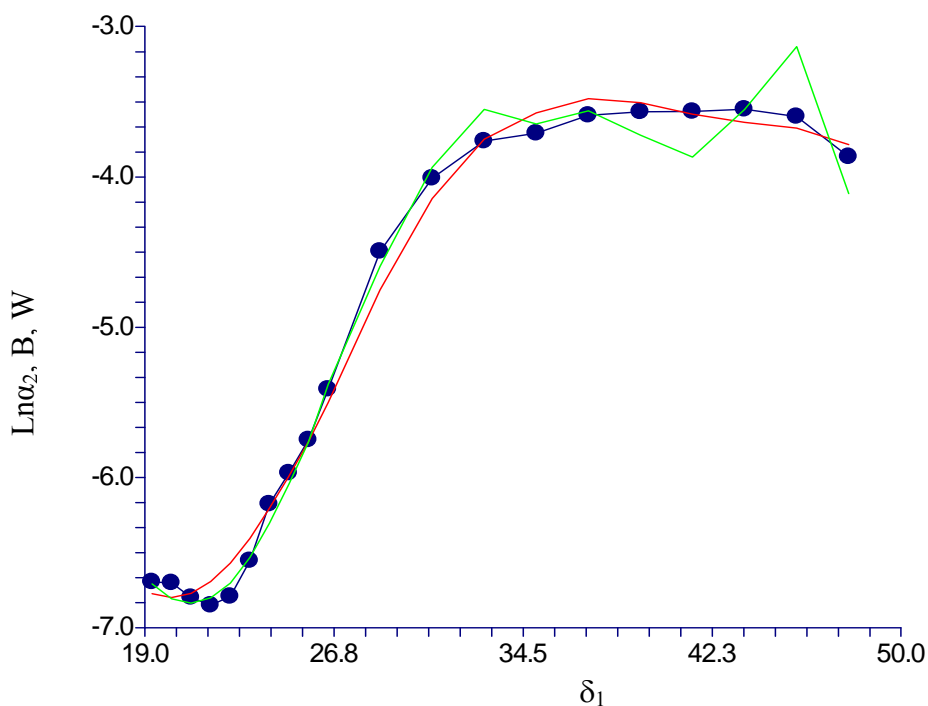


Figura IX.13: Solubilidad ( $\ln X_2$ ) experimental a 25°C (●) y calculada para el metamizol magnésico con la variable dependiente  $\ln\alpha_2/U$  (—), B (—) y W (—) (Ecs. IX.31, IX.32 y IX.33) en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

3.2.2. Modelo de Bustamante (1993)

La ecuación que refleja este modelo, viene determinada por la siguiente expresión:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec.V.25}$$

Aplicando este modelo a los datos experimentales de solubilidad, obtenemos las ecuaciones que a continuación se exponen, cabe resaltar que los coeficientes son significativos para ecuaciones en tercer grado a todas las temperaturas de estudio:

| T <sup>a</sup> (°C) | ECUACION   | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|---------------------|--|----------------|------------------|
| 15                  | $\ln X_{15} = -0,126 - 1,001\delta_1 + 0,043 \delta_1^2 + 0,0005 \delta_1^3$ | 0,933          | <b>Ec. IX.34</b> |
| 20                  | $\ln X_{20} = - 2,589 - 0,75\delta_1 + 0,035 \delta_1^2 + 0,0004 \delta_1^3$ | 0,945          | <b>Ec. IX.35</b> |
| 25                  | $\ln X_{25} = -4,136 - 0,589\delta_1 + 0,03 \delta_1^2 + 0,0004 \delta_1^3$  | 0,956          | <b>Ec. IX.36</b> |
| 30                  | $\ln X_{30} = -6,574 -0,334\delta_1 + 0,0223 \delta_1^2 - 0,0003 \delta_1^3$ | 0,958          | <b>Ec. IX.37</b> |
| 35                  | $\ln X_{35} = -8,643 -0,117\delta_1 + 0,015 \delta_1^2 - 0,0002 \delta_1^3$  | 0,962          | <b>Ec. IX.38</b> |

Todos los coeficientes de regresión son estadísticamente significativos y sus signos positivos o negativos están de acuerdo con los esperados, permitiendo una interpretación física del modelo. El término C<sub>0</sub> corresponde a la ordenada en el origen se relaciona con la contribución de la fase sólida (fusión) que decrece la solubilidad. Los signos positivos δ<sub>2</sub> y δ<sub>3</sub> se deben a interacciones específicas y no específicas que son favorables desde el punto de vista de la solubilidad.

Los datos de solubilidad obtenidos experimentalmente y los calculados a las temperaturas de estudio en las dos mezclas disolventes, con la **Ec. V.25**, se exponen en las **Tablas IX.31** y **IX.32**. En la **Figura IX.14** se dibujan los perfiles obtenidos con el modelo de Bustamante a 15°C (**Ec. IX.34**) y a 35°C (**Ec. IX.38**).

**Tabla IX.31: Solubilidad experimental y calculada para el metamizol magnésico en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| 0      | 0,0428                 | 0,0311          | 0,0209          | 0,0154          | 0,0112          | 0,0317             | 0,0231          | 0,0164          | 0,0121          | 0,00873         |
| 10     | 0,0408                 | 0,0332          | 0,0273          | 0,0221          | 0,0179          | 0,0432             | 0,0339          | 0,0261          | 0,0202          | 0,0157          |
| 20     | 0,0416                 | 0,0334          | 0,0286          | 0,022           | 0,0167          | 0,0513             | 0,0421          | 0,0344          | 0,0274          | 0,0223          |
| 30     | 0,0414                 | 0,034           | 0,0282          | 0,0221          | 0,0187          | 0,0537             | 0,0453          | 0,0382          | 0,0309          | 0,0259          |
| 40     | 0,0412                 | 0,0346          | 0,0282          | 0,0225          | 0,0182          | 0,0501             | 0,0427          | 0,0366          | 0,0298          | 0,0251          |
| 50     | 0,0379                 | 0,0329          | 0,0275          | 0,022           | 0,018           | 0,0422             | 0,036           | 0,0308          | 0,0251          | 0,0211          |
| 60     | 0,0354                 | 0,0293          | 0,0244          | 0,023           | 0,0172          | 0,0326             | 0,0276          | 0,0233          | 0,0189          | 0,0157          |
| 70     | 0,0329                 | 0,0272          | 0,0232          | 0,0191          | 0,0166          | 0,0234             | 0,0195          | 0,0163          | 0,0131          | 0,0107          |
| 80     | 0,0235                 | 0,0213          | 0,0181          | 0,0154          | 0,0124          | 0,0158             | 0,013           | 0,0107          | 0,0086          | 0,0069          |
| 90     | 0,014                  | 0,0126          | 0,0111          | 0,0101          | 0,009           | 0,0101             | 0,0083          | 0,0067          | 0,0054          | 0,0043          |
| 100    | 0,0076                 | 0,0059          | 0,0209          | 0,0033          | 0,0025          | 0,0063             | 0,0051          | 0,0041          | 0,0033          | 0,0026          |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.32: Solubilidad experimental y calculada para el metamizol magnésico en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH | Valores Experimentales |                 |                 |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| 0      | 0,0076                 | 0,0059          | 0,0044          | 0,0033                | 0,0025                | 0,0063                | 0,0051                | 0,0041                | 0,0033                | 0,0022                |
| 10     | 0,0054                 | 0,004           | 0,0031          | 0,0024                | 0,0017                | 0,0052                | 0,0043                | 0,0034                | 0,0028                | 0,0019                |
| 20     | 0,0043                 | 0,0033          | 0,0025          | 0,0019                | 0,0014                | 0,0043                | 0,0035                | 0,0029                | 0,0023                | 0,0016                |
| 30     | 0,003                  | 0,0024          | 0,002           | 0,0017                | 0,0014                | 0,0036                | 0,0029                | 0,0024                | 0,002                 | 0,0014                |
| 40     | 0,002                  | 0,0017          | 0,0014          | 0,0011                | 9,31.10 <sup>-4</sup> | 0,0029                | 0,0024                | 0,002                 | 0,0017                | 0,0012                |
| 50     | 0,0015                 | 0,0013          | 0,0011          | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 7,43.10 <sup>-4</sup> | 0,0024                | 0,002                 | 0,0017                | 0,0014                | 0,001                 |
| 60     | 0,0013                 | 0,0011          | 0,001           | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 7,88.10 <sup>-4</sup> | 0,002                 | 0,0017                | 0,0014                | 0,0012                | 0,0022                |
| 70     | 0,0013                 | 0,0012          | 0,0011          | 0,001                 | 9,22.10 <sup>-4</sup> | 0,001                 | 0,0014                | 0,0012                | 0,0011                | 9,6.10 <sup>-4</sup>  |
| 80     | 0,0014                 | 0,0013          | 0,0012          | 0,0011                | 0,001                 | 0,0014                | 0,0012                | 0,0011                | 9,83.10 <sup>-4</sup> | 8,69.10 <sup>-4</sup> |
| 90     | 0,0015                 | 0,0013          | 0,0012          | 0,0011                | 0,001                 | 0,0011                | 0,001                 | 9,72.10 <sup>-4</sup> | 8,79.10 <sup>-4</sup> | 7,99.10 <sup>-4</sup> |
| 100    | 0,0016                 | 0,0014          | 0,0013          | 0,0012                | 0,0011                | 9,67.10 <sup>-4</sup> | 9,08.10 <sup>-4</sup> | 8,6.10 <sup>-4</sup>  | 7,96.10 <sup>-4</sup> | 7,49.10 <sup>-4</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

En esta figura se aprecia que se puede predecir el único máximo de solubilidad con el modelo de Bustamante et al (1993). Aunque los errores encontrados para el modelo de Bustamante (1993) que se reflejan en la **Tabla XI.33** son mayores que con los modelos de predicción anteriormente estudiados. Al mismo tiempo, hay que indicar que el error es mayor en las temperaturas de estudio más bajas. A pesar de ser un modelo más sencillo, y por tanto más recomendable, en el caso del metamizol magnésico se puede afirmar que se trata de un modelo que da peores resultados predictivos.

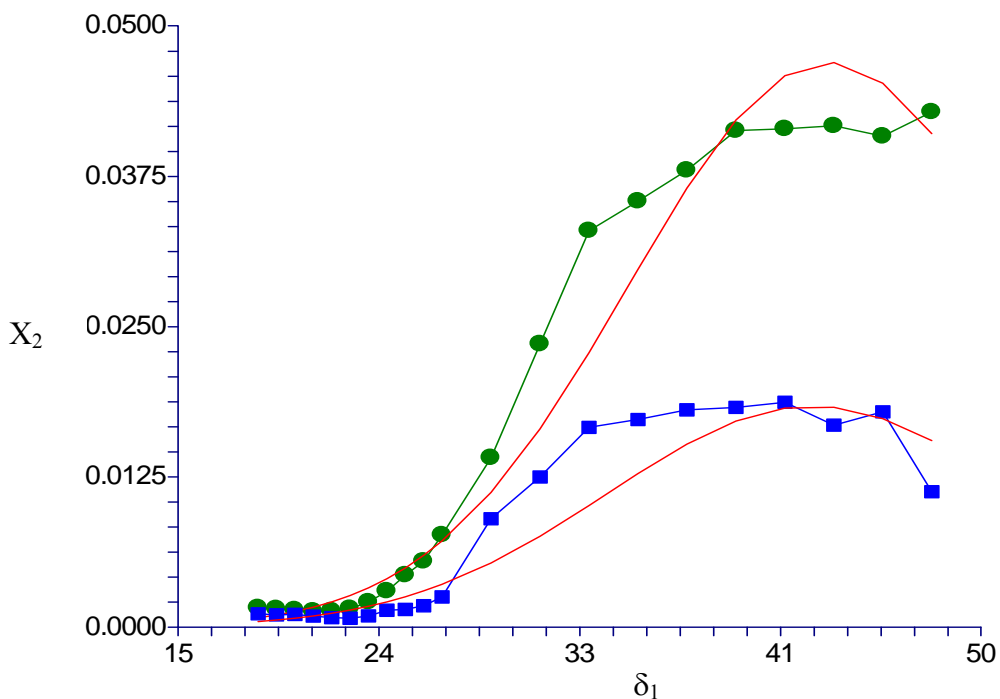


Figura IX.14: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental a 35°C (●) y 15°C (■) y calculada (líneas continuas) para el metamizol magnésico utilizando las Ecs. IX.38 y IX.34 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Tabla XI.33: Errores medios para el metamizol magnésico de las Ecs. IX.34-IX.38 en función de la temperatura

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | -0,336      |
| 20         | -0,2986     |
| 25         | -0,25       |
| 30         | -0,2648     |
| 35         | -0,2618     |

3.2.3. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

Se ha utilizado el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) (**Ec. V.35**) para predecir la solubilidad del metamizol magnésico, a continuación se presentan las ecuaciones que se han obtenido, con unos excelentes resultados de correlación ( $r^2=0,999$ ):

| T <sup>a</sup> (°C) | ECUACION  | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|---------------------|---|----------------|------------------|
| 15                  | $\ln X_{15} = 0,9602(f_a \ln X_a) + 0,9682(f_b \ln X_b) + 0,9939(f_c \ln X_c) - 6,123 f_a^2 f_b + 7,746 f_a f_b + 1,6 f_c^2 f_b - 3,804 f_c f_b$  | 0,999          | <b>Ec. IX.39</b> |
| 20                  | $\ln X_{20} = 0,9644(f_a \ln X_a) + 0,9712(f_b \ln X_b) + 0,9927(f_c \ln X_c) - 5,54 f_a^2 f_b + 7 f_a f_b + 0,736 f_c^2 f_b - 3,39 f_c f_b$      | 0,999          | <b>Ec. IX.40</b> |
| 25                  | $\ln X_{25} = 0,972(f_a \ln X_a) + 0,979(f_b \ln X_b) + 0,9927(f_c \ln X_c) - 4,717 f_a^2 f_b + 6,411 f_a f_b - 0,155 f_c^2 f_b - 2,918 f_c f_b$  | 0,999          | <b>Ec. IX.41</b> |
| 30                  | $\ln X_{30} = 0,9862(f_a \ln X_a) + 0,9885(f_b \ln X_b) + 0,9908(f_c \ln X_c) - 5,11 f_a^2 f_b + 6,067 f_a f_b - 0,942 f_c^2 f_b - 2,576 f_c f_b$ | 0,999          | <b>Ec. IX.42</b> |
| 35                  | $\ln X_{35} = 0,9962(f_a \ln X_a) + 0,9932(f_b \ln X_b) + 0,9884(f_c \ln X_c) - 4,68 f_a^2 f_b + 5,435 f_a f_b - 1,952 f_c^2 f_b - 2,113 f_c f_b$ | 0,999          | <b>Ec. IX.43</b> |

Las solubilidades obtenidas con las **Ecs. IX.39-IX.43** a cada temperatura de estudio con el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) se muestran en las **Tablas IX.34 y IX.35**.

**Tabla IX.34. Solubilidad experimental y calculada para el metamizol magnésico en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| <b>0</b>   | 0,0428                 | 0,0311          | 0,0209          | 0,0154          | 0,0112          | 0,0433             | 0,0326          | 0,0233          | 0,0179          | 0,0134          |
| <b>10</b>  | 0,0408                 | 0,0332          | 0,0273          | 0,0221          | 0,0179          | 0,0408             | 0,0316          | 0,0243          | 0,0185          | 0,0141          |
| <b>20</b>  | 0,0416                 | 0,0334          | 0,0286          | 0,022           | 0,0167          | 0,0404             | 0,0322          | 0,0261          | 0,02            | 0,0157          |
| <b>30</b>  | 0,0414                 | 0,034           | 0,0282          | 0,0221          | 0,0187          | 0,0409             | 0,0336          | 0,0282          | 0,022           | 0,0178          |
| <b>40</b>  | 0,0412                 | 0,0346          | 0,0282          | 0,0225          | 0,0182          | 0,0412             | 0,0347          | 0,0297          | 0,0237          | 0,0197          |
| <b>50</b>  | 0,0379                 | 0,0329          | 0,0275          | 0,022           | 0,018           | 0,0401             | 0,0345          | 0,0297          | 0,0243          | 0,0206          |
| <b>60</b>  | 0,0354                 | 0,0293          | 0,0244          | 0,023           | 0,0172          | 0,0367             | 0,0319          | 0,0274          | 0,0229          | 0,0196          |
| <b>70</b>  | 0,0329                 | 0,0272          | 0,0232          | 0,0191          | 0,0166          | 0,0307             | 0,0267          | 0,0226          | 0,0191          | 0,0164          |
| <b>80</b>  | 0,0235                 | 0,0213          | 0,0181          | 0,0154          | 0,0124          | 0,0228             | 0,0196          | 0,0163          | 0,0137          | 0,0116          |
| <b>90</b>  | 0,014                  | 0,0126          | 0,0111          | 0,0101          | 0,009           | 0,0146             | 0,0122          | 0,01            | 0,0082          | 0,0066          |
| <b>100</b> | 0,0076                 | 0,0059          | 0,0209          | 0,0033          | 0,0025          | 0,0079             | 0,0063          | 0,005           | 0,0039          | 0,003           |

Los subíndices para los valores de solubilidad ( $X_n$ ) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.35. Solubilidad experimental y calculada para el metamizol magnésico en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |          |          |                       |                       | Valores Calculados |          |          |                       |                       |
|------------|------------------------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|
|            | $X_{35}$               | $X_{30}$ | $X_{25}$ | $X_{20}$              | $X_{15}$              | $X_{35}$           | $X_{30}$ | $X_{25}$ | $X_{20}$              | $X_{15}$              |
| <b>0</b>   | 0,0076                 | 0,0059   | 0,0044   | 0,0033                | 0,0025                | 0,0079             | 0,0063   | 0,005    | 0,0039                | 0,003                 |
| <b>10</b>  | 0,0054                 | 0,004    | 0,0031   | 0,0024                | 0,0017                | 0,0055             | 0,0043   | 0,0033   | 0,0026                | 0,0019                |
| <b>20</b>  | 0,0043                 | 0,0033   | 0,0025   | 0,0019                | 0,0014                | 0,0039             | 0,003    | 0,0024   | 0,0018                | 0,0014                |
| <b>30</b>  | 0,003                  | 0,0024   | 0,002    | 0,0017                | 0,0014                | 0,0028             | 0,0022   | 0,0018   | 0,0014                | 0,0011                |
| <b>40</b>  | 0,002                  | 0,0017   | 0,0014   | 0,0011                | 9,31.10 <sup>-4</sup> | 0,0021             | 0,0017   | 0,0014   | 0,0012                | 9,64.10 <sup>-4</sup> |
| <b>50</b>  | 0,0015                 | 0,0013   | 0,0011   | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 7,43.10 <sup>-4</sup> | 0,0017             | 0,0014   | 0,0012   | 0,001                 | 8,82.10 <sup>-4</sup> |
| <b>60</b>  | 0,0013                 | 0,0011   | 0,001    | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 7,88.10 <sup>-4</sup> | 0,0014             | 0,0012   | 0,0011   | 9,87.10 <sup>-4</sup> | 8,58.10 <sup>-4</sup> |
| <b>70</b>  | 0,0013                 | 0,0012   | 0,0011   | 0,001                 | 9,22.10 <sup>-4</sup> | 0,0013             | 0,0012   | 0,0011   | 9,77.10 <sup>-4</sup> | 8,77.10 <sup>-4</sup> |
| <b>80</b>  | 0,0014                 | 0,0013   | 0,0012   | 0,0011                | 0,001                 | 0,0013             | 0,0012   | 0,0011   | 0,001                 | 9,34.10 <sup>-4</sup> |
| <b>90</b>  | 0,0015                 | 0,0013   | 0,0012   | 0,0011                | 0,001                 | 0,0014             | 0,0013   | 0,0012   | 0,0011                | 0,001                 |
| <b>100</b> | 0,0016                 | 0,0014   | 0,0013   | 0,0012                | 0,0011                | 0,0017             | 0,0015   | 0,0014   | 0,0012                | 0,0011                |

Los subíndices para los valores de solubilidad ( $X_n$ ) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

La **Figura IX.15** presenta el perfil de solubilidad experimental y calculado con la **Ec. IX.41**, se observa una excelente reproducibilidad preferentemente en la región menos polar de las mezclas utilizadas, al igual que con los modelos anteriormente utilizados. Se puede concluir que la aplicación de este modelo resulta muy útil para compuestos como el metamizol magnésico, lo que supondrá un gran ahorro económico.



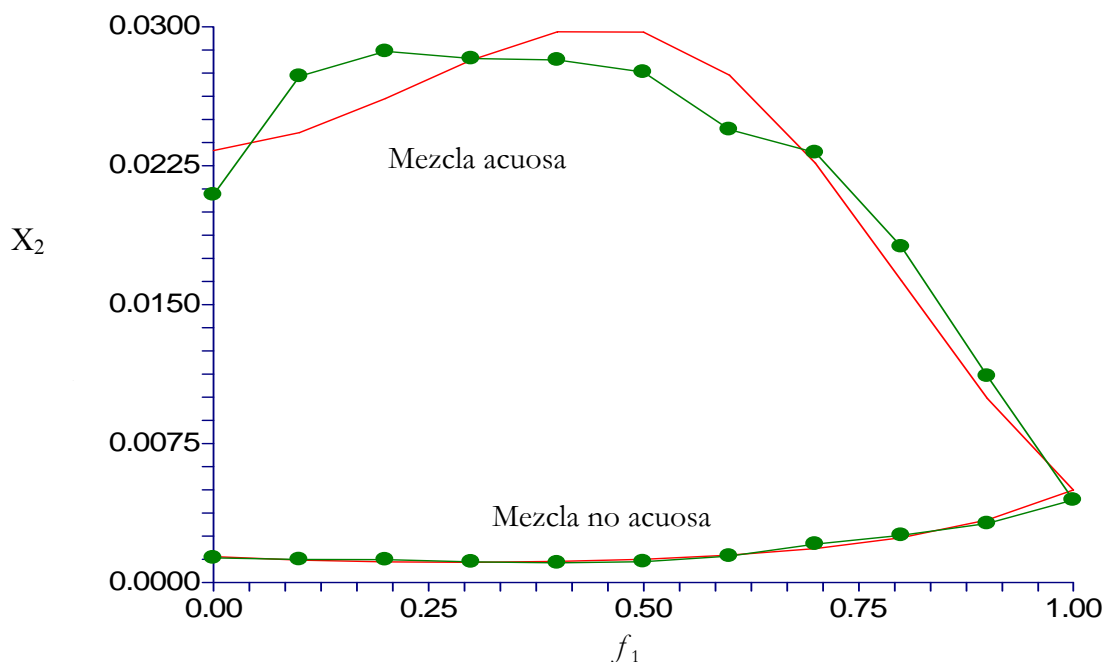


Figura IX.15: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental (●) y calculada (línea continua) para el metanzol magnésico utilizando la Ec. IX.41 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Los errores medios entre los resultados experimentales y los predichos por el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) quedan reflejados en la **Tabla XI.36**. Son errores mucho más bajos a los obtenidos con los modelos estudiados anteriormente.

**Tabla XI.36: Errores medios para el metanzol magnésico de las Ecs. IX.39-IX.43 en función de la temperatura**

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | -0,0567     |
| 20         | -0,04       |
| 25         | -0,0236     |
| 30         | -0,0094     |
| 35         | -0,0092     |

### 3.2.4. Modelo de Jouyban (2002)

Cuando aplicamos el modelo de Jouyban (2002) a las temperaturas de estudio y para cada mezcla disolvente, se obtuvieron las ecuaciones **Ec. IX.44-IX.48**. Todas ellas muestran unos excelentes resultados de correlación, con un valor de coeficiente de determinación superior a 0,99. Lo que garantiza que se trate de un buen modelo predictivo. Utilizando esas ecuaciones no hay necesidad de medir la solubilidad en disolventes puros a otras temperaturas para predecir la solubilidad en mezclas disolventes. En resumen, es posible predecir la solubilidad de fármacos a diferentes  $f_1$  y  $T$ . La predicción con un pequeño número de experimentos es muy útil cuando se disponen de pequeñas cantidades de principio activo y para evitar consumo de tiempos innecesarios.

| Tª(°C) | Segmentos          | ECUACION  | r <sup>2</sup> | Ecuación          |
|--------|--------------------|---|----------------|-------------------|
| 15     | Agua-etanol        | $\ln X_{15} = 1,288 (f_1 \ln X_{aq, 15}) + 0,72 (f_2 \ln X_{et, 15}) + 474,69 (f_1 f_2 / T) + 1729,03 (f_1 f_2 / T)$      | 0,998          | <b>Ec. IX.44a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{15} = 1,127 (f_1 \ln X_{et, 15}) + 0,876 (f_2 \ln X_{acet, 15}) - 812,22 (f_1 f_2 / T) + 105,74 (f_1 f_2 / T)$    | 0,999          | <b>Ec. IX.44b</b> |
| 20     | Agua-etanol        | $\ln X_{20} = 1,326 (f_1 \ln X_{aq, 20}) + 0,706 (f_2 \ln X_{et, 20}) + 430,72 (f_1 f_2 / T) + 1617,83 (f_1 f_2 / T)$     | 0,998          | <b>Ec. IX.45a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{20} = 1,168 (f_1 \ln X_{et, 20}) + 0,842 (f_2 \ln X_{acet, 20}) - 764,89 (f_1 f_2 / T) - 70,27 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.45b</b> |
| 25     | Agua-etanol        | $\ln X_{25} = 1,371 (f_1 \ln X_{aq, 25}) + 0,694 (f_2 \ln X_{et, 25}) + 503,86 (f_1 f_2 / T) + 1412,43 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.46a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{25} = 1,28 (f_1 \ln X_{et, 25}) + 0,825 (f_2 \ln X_{acet, 25}) - 728,97 (f_1 f_2 / T) - 229,43 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.46b</b> |
| 30     | Agua-etanol        | $\ln X_{30} = 1,463 (f_1 \ln X_{aq, 30}) + 0,667 (f_2 \ln X_{et, 30}) + 286,18 (f_1 f_2 / T) + 1569,58 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.47a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{30} = 1,26 (f_1 \ln X_{et, 30}) + 0,782 (f_2 \ln X_{acet, 30}) - 714,17 (f_1 f_2 / T) - 369,03 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.47b</b> |
| 35     | Agua-etanol        | $\ln X_{35} = 1,545 (f_1 \ln X_{aq, 35}) + 0,643 (f_2 \ln X_{et, 35}) + 218,6 (f_1 f_2 / T) + 1512,66 (f_1^2 f_2 / T)$    | 0,999          | <b>Ec. IX.48a</b> |
|        | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{35} = 1,305 (f_1 \ln X_{et, 35}) + 0,7514 (f_2 \ln X_{acet, 35}) - 659,77 (f_1 f_2 / T) - 591,06 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.48b</b> |

Las **Tablas IX.37-IX.38** recopilan los resultados experimentales y calculados para las temperaturas de estudio (**Figura IX.16**). Estos resultados demostraron la necesidad de mejorar las estrategias teóricas para la estimación de la solubilidad, y así mismo, demostraron la importancia de la determinación experimental de la solubilidad, en función de la temperatura, en todas aquellas mezclas cosolventes que puedan ser útiles durante el proceso de diseño de productos farmacéuticos.

**Tabla IX.37: Solubilidad experimental y calculada para el metamizol magnésico en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| <b>0</b>   | 0,0428                 | 0,0311          | 0,0209          | 0,0154          | 0,0112          | 0,0435             | 0,0327          | 0,0233          | 0,0179          | 0,0134          |
| <b>10</b>  | 0,0408                 | 0,0332          | 0,0273          | 0,0221          | 0,0179          | 0,0407             | 0,0316          | 0,0242          | 0,0185          | 0,0142          |
| <b>20</b>  | 0,0416                 | 0,0334          | 0,0286          | 0,022           | 0,0167          | 0,0403             | 0,0322          | 0,0261          | 0,02            | 0,0158          |
| <b>30</b>  | 0,0414                 | 0,034           | 0,0282          | 0,0221          | 0,0187          | 0,0408             | 0,0336          | 0,0282          | 0,022           | 0,0178          |
| <b>40</b>  | 0,0412                 | 0,0346          | 0,0282          | 0,0225          | 0,0182          | 0,0412             | 0,0347          | 0,0297          | 0,0237          | 0,0197          |
| <b>50</b>  | 0,0379                 | 0,0329          | 0,0275          | 0,022           | 0,018           | 0,0403             | 0,0345          | 0,0297          | 0,0243          | 0,0205          |
| <b>60</b>  | 0,0354                 | 0,0293          | 0,0244          | 0,023           | 0,0172          | 0,0369             | 0,0312          | 0,0274          | 0,0229          | 0,0196          |
| <b>70</b>  | 0,0329                 | 0,0272          | 0,0232          | 0,0191          | 0,0166          | 0,0308             | 0,0267          | 0,0226          | 0,0191          | 0,0163          |
| <b>80</b>  | 0,0235                 | 0,0213          | 0,0181          | 0,0154          | 0,0124          | 0,0228             | 0,0196          | 0,0163          | 0,0137          | 0,0116          |
| <b>90</b>  | 0,014                  | 0,0126          | 0,0111          | 0,0101          | 0,009           | 0,0144             | 0,0122          | 0,0099          | 0,0082          | 0,0067          |
| <b>100</b> | 0,0076                 | 0,0059          | 0,0209          | 0,0033          | 0,0025          | 0,0076             | 0,0062          | 0,0049          | 0,0039          | 0,003           |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

Tabla IX.38: Solubilidad experimental y calculada para el metamizol magnésico en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % EtOH | Valores Experimentales |                 |                 |                       |                       | Valores Calculados |                 |                 |                      |                       |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub>      | X <sub>15</sub>       |
| 0      | 0,0076                 | 0,0059          | 0,0044          | 0,0033                | 0,0025                | 0,0079             | 0,006           | 0,0045          | 0,0034               | 0,0025                |
| 10     | 0,0054                 | 0,004           | 0,0031          | 0,0024                | 0,0017                | 0,0055             | 0,0042          | 0,0032          | 0,0024               | 0,0018                |
| 20     | 0,0043                 | 0,0033          | 0,0025          | 0,0019                | 0,0014                | 0,0039             | 0,003           | 0,0024          | 0,0018               | 0,0014                |
| 30     | 0,003                  | 0,0024          | 0,002           | 0,0017                | 0,0014                | 0,0028             | 0,0022          | 0,0018          | 0,0014               | 0,0011                |
| 40     | 0,002                  | 0,0017          | 0,0014          | 0,0011                | 9,31.10 <sup>-4</sup> | 0,0021             | 0,0017          | 0,0014          | 0,0012               | 9,88.10 <sup>-4</sup> |
| 50     | 0,0015                 | 0,0013          | 0,0011          | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 7,43.10 <sup>-4</sup> | 0,0017             | 0,0014          | 0,0012          | 0,001                | 8,98.10 <sup>-4</sup> |
| 60     | 0,0013                 | 0,0011          | 0,001           | 9,16.10 <sup>-4</sup> | 7,88.10 <sup>-4</sup> | 0,0014             | 0,0012          | 0,0011          | 9,9.10 <sup>-4</sup> | 8,6.10 <sup>-4</sup>  |
| 70     | 0,0013                 | 0,0012          | 0,0011          | 0,001                 | 9,22.10 <sup>-4</sup> | 0,0013             | 0,0012          | 0,001           | 9,7.10 <sup>-4</sup> | 8,66.10 <sup>-4</sup> |
| 80     | 0,0014                 | 0,0013          | 0,0012          | 0,0011                | 0,001                 | 0,0013             | 0,0012          | 0,0011          | 0,001                | 9,16.10 <sup>-4</sup> |
| 90     | 0,0015                 | 0,0013          | 0,0012          | 0,0011                | 0,001                 | 0,0014             | 0,0013          | 0,0012          | 0,0011               | 0,001                 |
| 100    | 0,0016                 | 0,0014          | 0,0013          | 0,0012                | 0,0011                | 0,0017             | 0,0015          | 0,0014          | 0,0012               | 0,0011                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

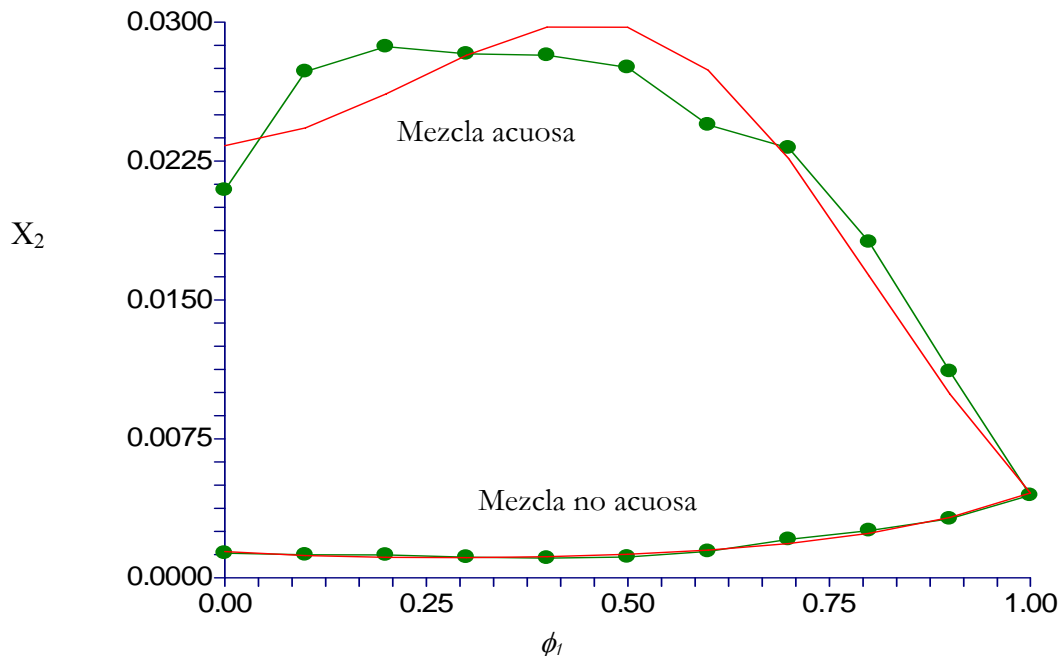
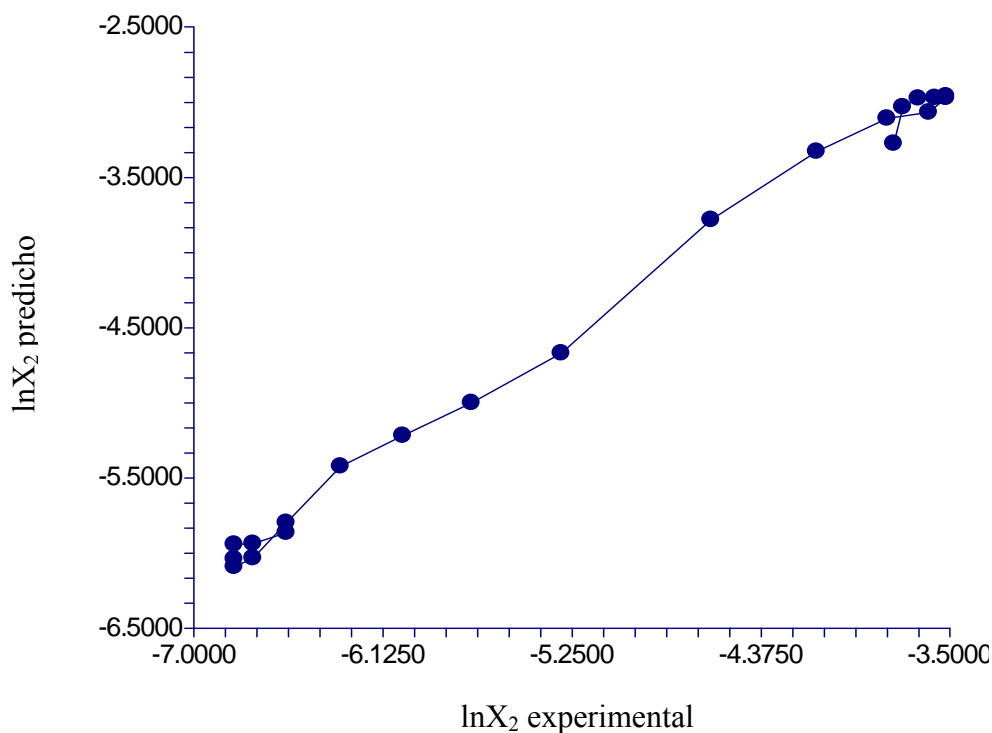


Figura IX.16: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental (●) y calculada (línea continua) para el metamizol magnésico utilizando las Ecs. IX.46a y IX.46b en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

La información mostrada anteriormente en las **Tablas IX.37 y IX.38** se presenta en forma gráfica en la **Figura IX.17**, con datos correspondientes a 25°C.



**Figura IX.17:** Solubilidad logarítmica en función de la solubilidad logarítmica experimental del metamizol magnésico a 298,15 K.

Los errores medios para el metamizol magnésico entre los resultados experimentales y los predichos del modelo de Jouyban (2002) aparecen en la **Tabla XI.39**.

**Tabla XI.39:** Errores medios para el metamizol magnésico de las Ecs. IX.44-IX.48 en función de la temperatura

| T <sup>a</sup> (°C) | Error medio |
|---------------------|-------------|
| 15                  | -0,221      |
| 20                  | -0,1797     |
| 25                  | -0,1214     |
| 30                  | -0,0556     |
| 35                  | -0,046      |

## 4. Naproxeno sódico

### 4.1. Perfil de solubilidad en relación con la fase sólida y la polaridad del medio

Los resultados experimentales necesarios para determinar la solubilidad del naproxeno sódico, se resumen en las **Tablas IX.40 a IX.44**, en el rango de temperaturas estudiado por espectrofotometría ultravioleta-visible. En las tablas se exponen las absorbancias medias de las muestras ( $\tilde{A}$ ), las concentraciones de las disoluciones saturadas en mol/l, que se calculan a partir de las ecuaciones de la recta (**Ec.VII.3**), las densidades ( $\rho_2$ ), la solubilidad experimental expresada en fracción molar ( $X_2$ ) y la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la fracción molar. La determinación de la solubilidad experimental se realiza como se describe en el capítulo VII de la presente Memoria.

**Tabla IX.40: Solubilidad experimental del naproxeno sódico a 15°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

|   | % Etanol | $\tilde{A}$ | $C_2$<br>(mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV     |
|---|----------|-------------|------------------|----------|----------------------|----------------------|--------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,466       | 0,7242           | 0,8621   | 0,0189               | $4,9 \cdot 10^{-4}$  | 2,593  |
|   | 30       | 0,428       | 0,6651           | 0,8343   | 0,0257               | $2,26 \cdot 10^{-4}$ | 0,8781 |
|   | 60       | 0,45        | 0,6997           | 0,8115   | 0,037                | $5,8 \cdot 10^{-4}$  | 1,56   |
|   | 80       | 0,525       | 0,5449           | 0,7735   | 0,0335               | $3,48 \cdot 10^{-4}$ | 1,04   |
|   | 90       | 0,636       | 0,3303           | 0,7398   | 0,0213               | $1,7 \cdot 10^{-4}$  | 0,8    |
|   | 100      | 0,373       | 0,1655           | 0,6982   | 0,0114               | $1,36 \cdot 10^{-4}$ | 1,18   |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,644       | 0,1339           | 0,712    | 0,0084               | $1,33 \cdot 10^{-4}$ | 1,57   |
|   | 80       | 0,648       | 0,1347           | 0,718    | 0,0079               | $1,47 \cdot 10^{-5}$ | 0,18   |
|   | 70       | 0,641       | 0,1333           | 0,7282   | 0,0071               | $8,95 \cdot 10^{-5}$ | 1,24   |
|   | 50       | 0,57        | 0,1183           | 0,6969   | 0,0056               | $5,49 \cdot 10^{-5}$ | 0,97   |
|   | 30       | 0,49        | 0,0508           | 0,7372   | 0,0018               | $2,15 \cdot 10^{-5}$ | 1,16   |
|   | 0        | 0,537       | 0,0014           | 0,7577   | $3,33 \cdot 10^{-5}$ | $4,51 \cdot 10^{-7}$ | 1,35   |

Tabla IX.41: Solubilidad experimental del naproxeno sódico a 20°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | $\tilde{A}$ | $C_2$<br>(mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV   |
|---|----------|-------------|------------------|----------|----------------------|----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,574       | 0,8947           | 0,8758   | 0,0243               | $6,49 \cdot 10^{-4}$ | 2,67 |
|   | 30       | 0,525       | 0,8173           | 0,8618   | 0,0319               | $5,2 \cdot 10^{-4}$  | 1,63 |
|   | 60       | 0,532       | 0,8288           | 0,8244   | 0,0448               | $3,81 \cdot 10^{-4}$ | 0,85 |
|   | 80       | 0,594       | 0,6174           | 0,7699   | 0,0391               | 0,0012               | 3,28 |
|   | 90       | 0,693       | 0,3602           | 0,737    | 0,0235               | $3,24 \cdot 10^{-4}$ | 1,37 |
|   | 100      | 0,435       | 0,19332          | 0,6963   | 0,0135               | $1,64 \cdot 10^{-4}$ | 1,21 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,735       | 0,1529           | 0,7062   | 0,0098               | $3,24 \cdot 10^{-5}$ | 0,33 |
|   | 80       | 0,728       | 0,15143          | 0,7142   | 0,0089               | $1,35 \cdot 10^{-4}$ | 1,5  |
|   | 70       | 0,735       | 0,1528           | 0,7235   | 0,0083               | $5,2 \cdot 10^{-5}$  | 0,62 |
|   | 50       | 0,598       | 0,1241           | 0,691    | 0,006                | $4,81 \cdot 10^{-5}$ | 0,80 |
|   | 30       | 0,525       | 0,0545           | 0,7337   | 0,002                | $3,85 \cdot 10^{-5}$ | 1,92 |
|   | 0        | 0,599       | 0,0015           | 0,7521   | $3,74 \cdot 10^{-5}$ | $1,81 \cdot 10^{-7}$ | 0,48 |

Tabla IX.42: Solubilidad experimental del naproxeno sódico a 25°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | $\tilde{A}$ | $C_2$<br>(mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV   |
|---|----------|-------------|------------------|----------|----------------------|----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,685       | 1,0677           | 0,8952   | 0,0299               | $4,85 \cdot 10^{-4}$ | 1,62 |
|   | 30       | 0,641       | 0,9998           | 0,8756   | 0,0407               | 0,0011               | 2,87 |
|   | 60       | 0,642       | 1,0014           | 0,8444   | 0,0557               | $6,78 \cdot 10^{-5}$ | 0,12 |
|   | 80       | 0,668       | 0,6941           | 0,7656   | 0,0454               | $7,39 \cdot 10^{-4}$ | 1,62 |
|   | 90       | 0,755       | 0,3928           | 0,733    | 0,0261               | $6,74 \cdot 10^{-4}$ | 2,58 |
|   | 100      | 0,500       | 0,2223           | 0,6899   | 0,0159               | $1,43 \cdot 10^{-4}$ | 0,89 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,817       | 0,17             | 0,704    | 0,011                | $1,28 \cdot 10^{-4}$ | 1,16 |
|   | 80       | 0,832       | 0,1731           | 0,7168   | 0,0103               | $2,27 \cdot 10^{-5}$ | 0,22 |
|   | 70       | 0,84        | 0,1748           | 0,7214   | 0,0096               | $1,06 \cdot 10^{-4}$ | 1,1  |
|   | 50       | 0,623       | 0,1295           | 0,6888   | 0,0062               | $3,72 \cdot 10^{-5}$ | 0,59 |
|   | 30       | 0,588       | 0,061            | 0,7293   | 0,0022               | $6,58 \cdot 10^{-5}$ | 2,91 |
|   | 0        | 0,66        | 0,0017           | 0,7471   | $4,15 \cdot 10^{-5}$ | $4,12 \cdot 10^{-7}$ | 0,99 |

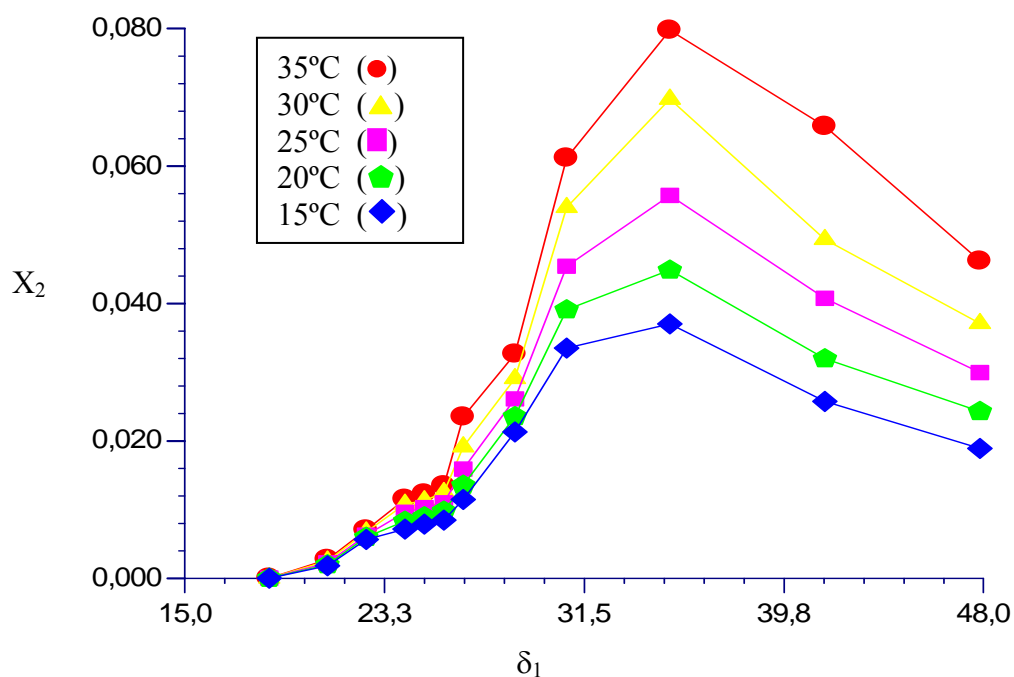
Tabla IX.43: Solubilidad experimental del naproxeno sódico a 30°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | $\tilde{A}$ | $C_2$<br>(mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV   |
|---|----------|-------------|------------------|----------|----------------------|----------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,806       | 1,2576           | 0,9078   | 0,037                | $3,13 \cdot 10^{-4}$ | 0,84 |
|   | 30       | 0,752       | 1,1729           | 0,8948   | 0,0493               | 0,0012               | 2,56 |
|   | 60       | 0,764       | 1,1927           | 0,8559   | 0,0697               | $8,37 \cdot 10^{-4}$ | 1,2  |
|   | 80       | 0,761       | 0,7913           | 0,7609   | 0,0539               | $3,99 \cdot 10^{-4}$ | 0,73 |
|   | 90       | 0,826       | 0,4298           | 0,7291   | 0,0291               | $2,36 \cdot 10^{-4}$ | 0,81 |
|   | 100      | 0,591       | 0,2629           | 0,6868   | 0,0191               | $3,59 \cdot 10^{-4}$ | 1,87 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,92        | 0,1916           | 0,7031   | 0,0125               | $9,85 \cdot 10^{-5}$ | 0,78 |
|   | 80       | 0,905       | 0,1885           | 0,714    | 0,0113               | $2,31 \cdot 10^{-4}$ | 2,04 |
|   | 70       | 0,935       | 0,1946           | 0,7207   | 0,0108               | $3,26 \cdot 10^{-5}$ | 0,30 |
|   | 50       | 0,667       | 0,1386           | 0,6875   | 0,0067               | $5,27 \cdot 10^{-5}$ | 0,77 |
|   | 30       | 0,653       | 0,0678           | 0,7249   | 0,0025               | $2,04 \cdot 10^{-5}$ | 0,80 |
|   | 0        | 0,741       | 0,00192          | 0,7428   | $4,69 \cdot 10^{-5}$ | $8,56 \cdot 10^{-7}$ | 1,82 |

Tabla IX.44: Solubilidad experimental del naproxeno sódico a 35°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | $\tilde{A}$ | $C_2$<br>(mol/l) | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV    |
|---|----------|-------------|------------------|----------|----------------------|----------------------|-------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,939       | 1,4662           | 0,9186   | 0,0461               | $3,6 \cdot 10^{-4}$  | 0,78  |
|   | 30       | 0,921       | 1,439            | 0,9037   | 0,0657               | $5,3 \cdot 10^{-4}$  | 0,8   |
|   | 60       | 0,844       | 1,3177           | 0,8531   | 0,0797               | 0,0023               | 2,96  |
|   | 80       | 0,837       | 0,8711           | 0,7576   | 0,0611               | $6,19 \cdot 10^{-4}$ | 1,012 |
|   | 90       | 0,905       | 0,4711           | 0,7259   | 0,0326               | $3,24 \cdot 10^{-4}$ | 0,99  |
|   | 100      | 0,702       | 0,3129           | 0,6845   | 0,0235               | $3,77 \cdot 10^{-4}$ | 1,6   |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,975       | 0,2031           | 0,702    | 0,0134               | $3,03 \cdot 10^{-4}$ | 2,25  |
|   | 80       | 0,972       | 0,2025           | 0,7123   | 0,0123               | $7,41 \cdot 10^{-5}$ | 0,6   |
|   | 70       | 0,994       | 0,207            | 0,7205   | 0,0115               | $5,41 \cdot 10^{-5}$ | 0,47  |
|   | 50       | 0,696       | 0,1447           | 0,6855   | 0,007                | $5,41 \cdot 10^{-5}$ | 0,76  |
|   | 30       | 0,708       | 0,0736           | 0,7202   | 0,0027               | $3,63 \cdot 10^{-5}$ | 1,31  |
|   | 0        | 0,814       | 0,0021           | 0,7374   | $5,22 \cdot 10^{-5}$ | $4,49 \cdot 10^{-7}$ | 0,86  |

A causa de la elevada solubilidad del naproxeno sódico en disolventes polares como el agua, y debido a la escasez de sustancia, el número de experimentos se ha reducido para este principio activo en relación a las proporciones estudiadas con los dos anteriores. El naproxeno sódico presenta un único máximo de solubilidad en el segmento más polar de la mezcla de disolvente (**Figura IX.18**), situado en el porcentaje 60% etanol-agua ( $\delta_2=35,05$  MPa<sup>1/2</sup>).



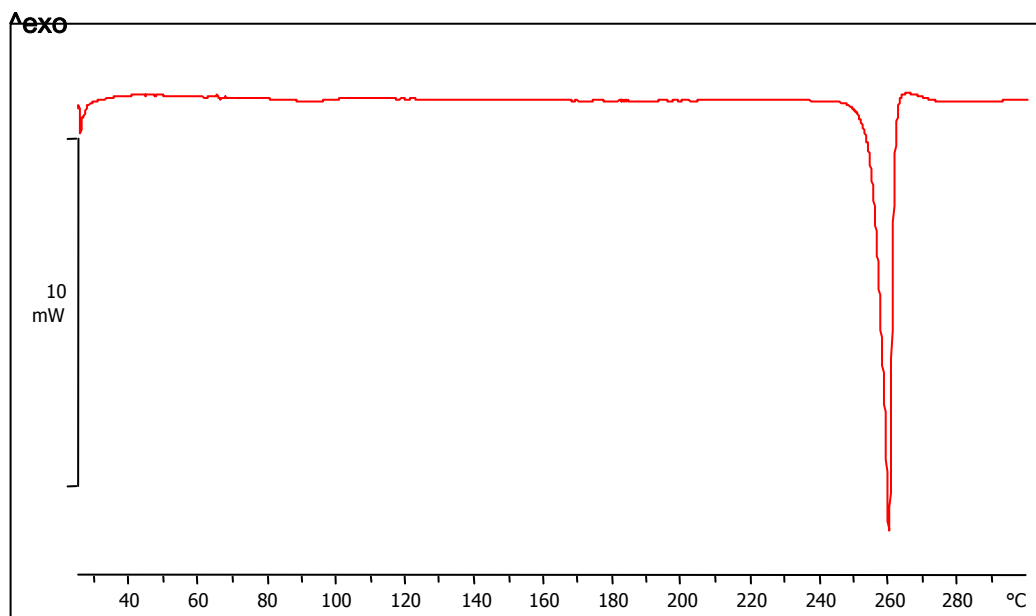
**Figura IX.18:** Perfil de solubilidad del naproxeno sódico a varias temperaturas en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Este comportamiento soluble se asemeja mucho al perfil de solubilidad obtenido para la sal anterior, el metamizol magnésico, lo que al igual que en ese caso podría explicarse desde el punto de vista del enlace iónico de dicha sustancia. Resultados similares han sido encontrados por otros autores para el naproxeno sódico (Chávez et al, 2010) en donde el aumento en la proporción de etanol daba como resultado una disminución de la solubilidad. Esta elevada solubilidad en disolventes acuosos también ha sido obtenida en otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el flurbiprofeno descrita por Anderson (1985).



4.1.1. Relación de la solubilidad con las propiedades térmicas de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas

El termograma del polvo original del naproxeno sódico (**Figura IX.19**) muestra una única endoterma a  $T^F=236,74^\circ\text{C}$  ( $\Delta H^F=128,07 \text{ J/g}$ ) con una velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$ .



**Figura IX.19:** Termograma del naproxeno sódico anhidro

La **Tabla IX.45** resume las temperaturas de fusión y los calores molares de fusión obtenidos para la fase sólida en los disolventes puros. Los cristales de naproxeno sódico en contacto con las mezclas agua-etanol y etanol-acetato, muestran nuevos eventos endotérmicos previos a la fusión, lo cual sugiere presencia de pequeñas cantidades de agua y/o disolvente, es decir, se forman pseudopolimorfos como se ha explicado en el capítulo VIII de esta Memoria. Sin embargo, los estudios calorimétricos acompañados por los de espectroscopia infrarroja demuestran que no se evidencian cambios estructurales de las fases sólidas en equilibrio con los disolventes puros empleados (**Figura IX.20**).

**Tabla XI.45:** Temperatura ( $T^F$ ) y calor de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del naproxeno sódico en equilibrio con las disoluciones saturadas en disolventes puros

| Disolvente | $T^F$ ( $^\circ\text{C}$ ) | $\Delta H^F$ (kJ/mol) |
|------------|----------------------------|-----------------------|
| Agua       | 236,54                     | -32,34                |
| Etanol     | 236,25                     | -32,39                |
| Acetato    | 236,11                     | -32,34                |

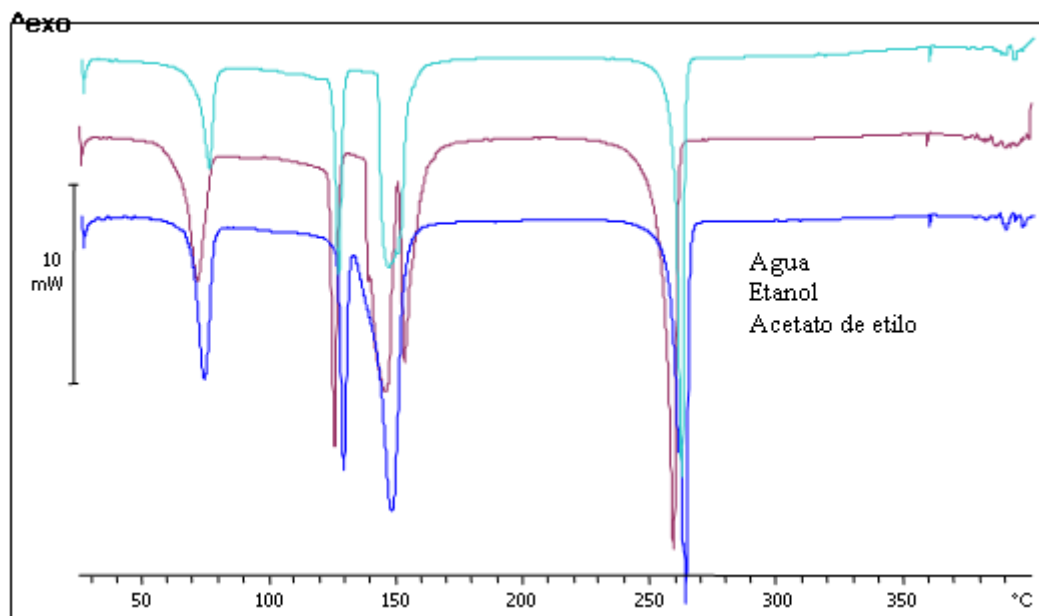


Figura IX.20: Termograma del naproxeno sódico anhidro en equilibrio con las disoluciones saturadas de los disolventes puros

## 5.2. Modelos de predicción de la solubilidad

### 5.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand

La **Tabla IX.46** incluye los valores experimentales de  $\Phi$  (fracción de volumen),  $U$  y  $\ln\alpha_2$  necesarios para calcular  $\ln\alpha_2/U$ , así como los valores de las variables dependientes de los modelos de predicción propuestos,  $B$  y  $W$ , a 25°C.

**Tabla IX.46: Valores de las variables dependientes necesarias para los modelos de predicción del naproxeno sódico en agua-etanol y etanol-acetato de etilo a 25°C**

|                                  | %Etanol | $\Phi_1^{(1)}$ | $U^{(2)}$            | $\ln\alpha_2^{(3)}$ | $\ln\alpha_2/U^{(4)}$ | Flory <sup>(5)</sup> | $B^{(6)}$ | $W^{(7)}$ |
|----------------------------------|---------|----------------|----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-----------|-----------|
| Fracción Agua-etanol             | 0       | 0,8086         | $3,64 \cdot 10^{-5}$ | -1,9039             | -52300,96             | -4,6297              | 74875,63  | 27608,77  |
|                                  | 30      | 0,8241         | $3,78 \cdot 10^{-5}$ | -2,2122             | -58501,62             | -2,4079              | 5174,139  | 30423,07  |
|                                  | 60      | 0,8257         | $3,79 \cdot 10^{-5}$ | -2,5252             | -66532,1              | -1,3025              | -32212,93 | 34193,3   |
|                                  | 80      | 0,8785         | $4,29 \cdot 10^{-5}$ | -2,3206             | -54005,79             | -0,8387              | -34486,25 | 27789,6   |
|                                  | 90      | 0,9342         | $4,86 \cdot 10^{-5}$ | -1,7674             | -36372,98             | -0,6587              | -22815,88 | 18909,75  |
|                                  | 100     | 0,9632         | $5,16 \cdot 10^{-5}$ | -1,2711             | -24608,16             | -0,5007              | -14915,17 | 12968,47  |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90      | 0,9761         | $5,3 \cdot 10^{-5}$  | -0,9033             | -17030,36             | -0,4096              | -9307,742 | 9158,63   |
|                                  | 80      | 0,9789         | $5,33 \cdot 10^{-5}$ | -0,837              | -15689,35             | -0,3389              | -9336,254 | 8467,83   |
|                                  | 70      | 0,9815         | $5,36 \cdot 10^{-5}$ | -0,7696             | -14350,08             | -0,2756              | -9210,128 | 7778,54   |
|                                  | 50      | 0,9891         | $5,44 \cdot 10^{-5}$ | -0,3443             | -6321,75              | -0,1816              | -2986,766 | 3727      |
|                                  | 30      | 0,9964         | $5,52 \cdot 10^{-5}$ | 0,68                | 12302,97              | -0,1215              | 14501,19  | -5620,16  |
|                                  | 0       | 0,9999         | $5,56 \cdot 10^{-5}$ | 4,6761              | 84007,57              | -0,0647              | 85170,89  | -41519,84 |

(1) Ec.V.11; (2)  $U = V_2\Phi_1^2/RT$ ; (3)  $\ln\alpha_2 = \ln(X_2^s/X_2)$ ; (4)  $\ln\alpha_2/U$  (5) Flory =  $\ln(V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)$ ; (6) Ec.V.21 (7) Ec.V.14

Las ecuaciones estadísticamente significativas obtenidas para cada una de las variables dependientes aplicando las **Ecs. IX.30, V.17 y V.24** se exponen a continuación, todas ellas son ecuaciones en cuarto grado, se observa un coeficiente de determinación ligeramente inferior a los dos principios activos anteriores. Los resultados de solubilidad ( $\ln X_2$ ) experimentales y predichos con las ecuaciones **IX.49, IX.50 y IX.51**, a 25°C, aparecen en la **Tabla IX.47**, así como los errores encontrados.

|                  | ECUACION   | r <sup>2</sup> |                  |
|------------------|--|----------------|------------------|
| $\ln \alpha_2/U$ | $\ln \alpha_2/U = 1733773,06 - 192117,66\delta_1 + 7889,36\delta_1^2 - 145,96 \delta_1^3 + 1,01\delta_1^4$ | 0,959          | <b>Ec. IX.49</b> |
| B                | $\ln B = 1980927,65 - 227149,31\delta_1 + 9675,03\delta_1^2 - 185,1 \delta_1^3 + 1,35\delta_1^4$           | 0,958          | <b>Ec. IX.50</b> |
| W                | $\ln W = -866573,53 + 96058,83\delta_1 - 3944,18\delta_1^2 + 72,98 \delta_1^3 - 0,509\delta_1^4$           | 0,96           | <b>Ec. IX.51</b> |

**Tabla IX.47: Solubilidades experimentales ( $X_2$ ) y calculada ( $X_{calc}$ ) para el naproxeno sódico y tanto por ciento de error obtenido con las ecuaciones IX.49-IX.51**

|   | %Et OH | $\ln X_2$ | $\ln X_2$ calc Ec.IX.49 | % error | $\ln X_2$ calc Ec.IX.50 | % error  | $\ln X_2$ calc Ec.IX.51 | % error  |
|---|--------|-----------|-------------------------|---------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0      | -3,50862  | -3,5595                 | -1,4498 | -3,5552                 | -1,32997 | -3,5595                 | -1,4498  |
|   | 0,3    | -3,20034  | -2,9547                 | 7,6743  | -2,977                  | 6,97816  | -2,95473                | 7,6743   |
|   | 0,6    | -2,88738  | -3,2613                 | -12,951 | -3,2138                 | -11,3048 | -3,2613                 | -12,951  |
|   | 0,8    | -3,09195  | -3,3508                 | -8,3725 | -3,3645                 | -8,81625 | -3,35082                | -8,37254 |
|   | 0,9    | -3,64515  | -3,4032                 | 6,63779 | -3,4430                 | 5,54395  | -3,40319                | 6,63779  |
|   | 1      | -4,14142  | -3,7892                 | 8,50438 | -3,7832                 | 8,64855  | -3,78922                | 8,50438  |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 0,9    | -4,50923  | -4,0090                 | 11,0919 | -4,0219                 | 10,8057  | -4,00907                | 11,0919  |
|   | 0,8    | -4,5755   | -4,3118                 | 5,7636  | -4,3184                 | 5,61925  | -4,3118                 | 5,7636   |
|   | 0,7    | -4,64299  | -4,6718                 | -0,6221 | -4,6711                 | -0,60679 | -4,67188                | -0,62215 |
|   | 0,5    | -5,06826  | -5,5973                 | -10,439 | -5,5749                 | -9,99782 | -5,59736                | -10,4396 |
|   | 0,3    | -6,09264  | -6,8727                 | -12,803 | -6,8371                 | -12,2192 | -6,87273                | -12,8038 |
|   | 0      | -10,0887  | -9,5891                 | 4,95232 | -9,6145                 | 4,70041  | -9,5891                 | 4,95232  |

La **Figura IX.21** muestra el perfil de solubilidad experimental y calculada con la **Ec. IX.49**, tomándose esta variable dependiente como ejemplo de las estudiadas. El error medio es de 16%, los valores más altos se localizan en la región más polar tal y como ocurría con la anterior sal estudiada. Posiblemente estos elevados errores se expliquen debido también a una mayor dificultad en la experimentación a causa de la elevada solubilidad.

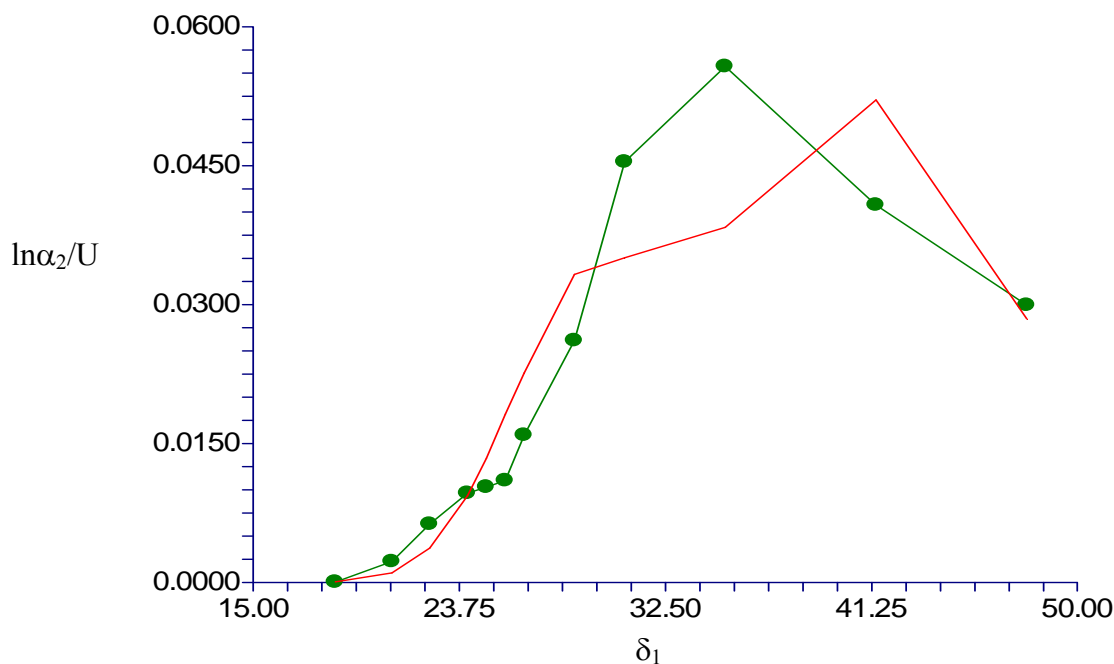


Figura IX.21: Solubilidad ( $X_2$ ) experimental a 25°C (●) y calculada (línea continua) del naproxeno sódico utilizando la Ec. IX.49 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

### 5.2.2. Modelo de Bustamante (1993)

Aplicando el modelo de Bustamante et al (1993) (Ec.V.24) a los datos experimentales de solubilidad del naproxeno sódico, se obtienen las siguientes ecuaciones a las temperaturas de estudio:

| $T^a(^{\circ}C)$ | ECUACION   | $r^2$  | Ecuación         |
|------------------|--|--------|------------------|
| 15               | $\ln X_{15} = -56,57 + 4,35\delta_1 - 0,116 \delta_1^2 + 0,001 \delta_1^3$   | 0,9307 | <b>Ec. IX.52</b> |
| 20               | $\ln X_{20} = -55,82 + 4,3\delta_1 - 0,115 \delta_1^2 + 0,001 \delta_1^3$    | 0,9247 | <b>Ec. IX.53</b> |
| 25               | $\ln X_{25} = -55,07 + 4,232\delta_1 - 0,113 \delta_1^2 + 0,001 \delta_1^3$  | 0,9266 | <b>Ec. IX.54</b> |
| 30               | $\ln X_{30} = -54,52 + 4,18\delta_1 - 0,111 \delta_1^2 + 0,001 \delta_1^3$   | 0,9301 | <b>Ec. IX.55</b> |
| 35               | $\ln X_{35} = -56,104 + 4,11\delta_1 - 0,107 \delta_1^2 + 0,0009 \delta_1^3$ | 0,9456 | <b>Ec. IX.56</b> |

Como se observa, las ecuaciones de predicción de solubilidad obtenidas son estadísticamente significativas cuando se utilizan polinomios en tercer grado a todas las temperaturas estudiadas. Los coeficientes de determinación obtenidos son superiores a 0,92. Son valores ligeramente bajos, por lo que se han probado nuevas ecuaciones con polinomios en cuarto grado. A pesar de mejorar dicho coeficiente ( $r^2 > 0,96$ ) los perfiles no mejoran en ningún caso. En estos casos siempre se prefiere utilizar polinomios con grados menores. Igualmente, los datos de solubilidad obtenidos experimentalmente y los calculados utilizando las ecuaciones en tercer grado anteriores se exponen en las **Tablas IX.48 y IX.49**.

Tabla IX.48: Solubilidad experimental y calculada para el naproxeno sódico en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

|        | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| % EtOH | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| 0      | 0,0461                 | 0,0371          | 0,0299          | 0,0242          | 0,0189          | 0,0529             | 0,0437          | 0,0356          | 0,0288          | 0,0224          |
| 10     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0437             | 0,0337          | 0,0271          | 0,0215          | 0,0169          |
| 20     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0429             | 0,0315          | 0,0252          | 0,0198          | 0,0157          |
| 30     | 0,0657                 | 0,0493          | 0,0407          | 0,0319          | 0,0257          | 0,0473             | 0,0338          | 0,0271          | 0,0213          | 0,0171          |
| 40     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0556             | 0,0393          | 0,0317          | 0,0252          | 0,0204          |
| 50     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,066              | 0,0469          | 0,0382          | 0,0307          | 0,0253          |
| 60     | 0,0797                 | 0,0706          | 0,0557          | 0,0448          | 0,037           | 0,0749             | 0,0541          | 0,0448          | 0,0366          | 0,0305          |
| 70     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,077              | 0,0572          | 0,0481          | 0,0401          | 0,0339          |
| 80     | 0,0611                 | 0,0544          | 0,0454          | 0,039           | 0,0335          | 0,068              | 0,0523          | 0,0447          | 0,038           | 0,0326          |
| 90     | 0,0326                 | 0,029           | 0,0261          | 0,0235          | 0,0213          | 0,0489             | 0,0392          | 0,034           | 0,0295          | 0,0256          |
| 100    | 0,0235                 | 0,0195          | 0,0159          | 0,0135          | 0,0114          | 0,0271             | 0,0226          | 0,0199          | 0,0176          | 0,0155          |

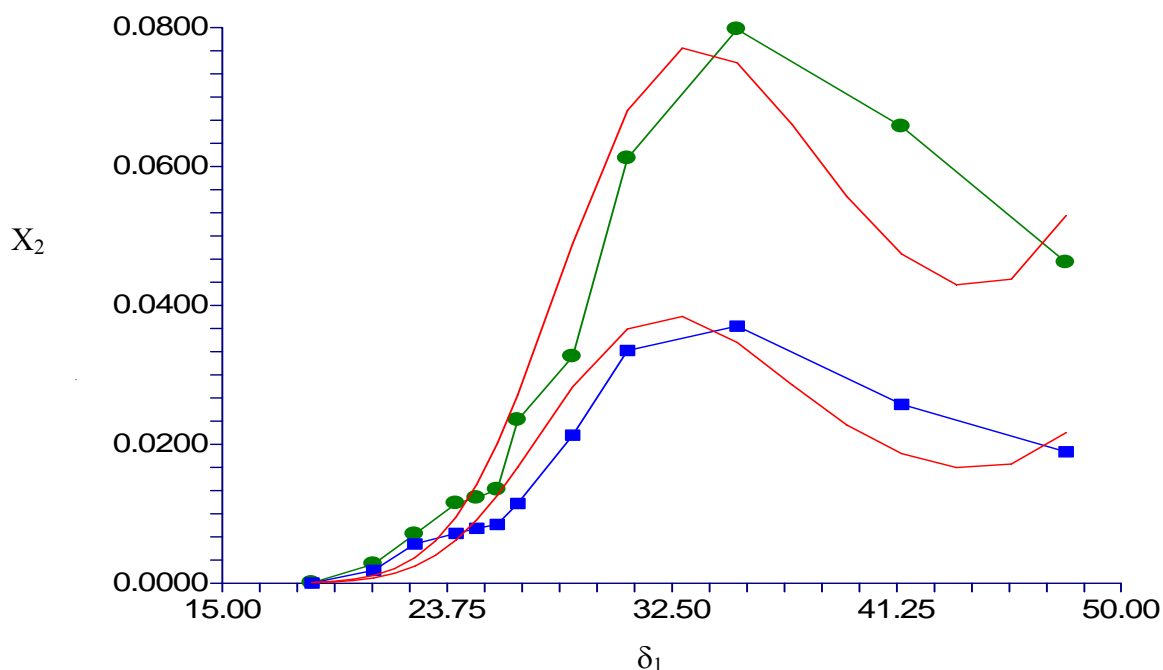
Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

Tabla IX.49: Solubilidad experimental y calculada para el naproxeno sódico en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

|        | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados   |                      |                      |                       |                       |
|--------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| % EtOH | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>      | X <sub>30</sub>      | X <sub>25</sub>      | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| 0      | 0,0235                 | 0,0195                | 0,0159                | 0,0135                | 0,0114                | 0,0271               | 0,0226               | 0,0199               | 0,0176                | 0,0154                |
| 10     | 0,0134                 | 0,0126                | 0,011                 | 0,0098                | 0,0084                | 0,0201               | 0,017                | 0,0151               | 0,0134                | 0,0118                |
| 20     | 0,0122                 | 0,0114                | 0,0103                | 0,0089                | 0,0079                | 0,0142               | 0,0122               | 0,0109               | 0,0097                | 0,0086                |
| 30     | 0,0115                 | 0,0108                | 0,0096                | 0,0083                | 0,0071                | 0,0095               | 0,0083               | 0,0074               | 0,006                 | 0,0059                |
| 40     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,0061               | 0,0054               | 0,0048               | 0,0043                | 0,0039                |
| 50     | 0,007                  | 0,0067                | 0,0062                | 0,0059                | 0,0056                | 0,0036               | 0,0033               | 0,0029               | 0,0026                | 0,0024                |
| 60     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,002                | 0,0019               | 0,0017               | 0,0015                | 0,0014                |
| 70     | 0,0027                 | 0,0025                | 0,0022                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0011               | 0,001                | 9,3.10 <sup>-4</sup> | 8.10 <sup>-4</sup>    | 7,6.10 <sup>-4</sup>  |
| 80     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 5,6.10 <sup>-4</sup> | 5,3.10 <sup>-4</sup> | 4.10 <sup>-4</sup>   | 4.10 <sup>-4</sup>    | 3,8.10 <sup>-4</sup>  |
| 90     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 2,6.10 <sup>-4</sup> | 2,5.10 <sup>-4</sup> | 2.10 <sup>-4</sup>   | 2.10 <sup>-4</sup>    | 1,8.10 <sup>-4</sup>  |
| 100    | 5,22.10 <sup>-5</sup>  | 4,73.10 <sup>-5</sup> | 4,15.10 <sup>-5</sup> | 3,75.10 <sup>-5</sup> | 3,33.10 <sup>-5</sup> | 1,1.10 <sup>-4</sup> | 1,1.10 <sup>-4</sup> | 1.10 <sup>-4</sup>   | 8,97.10 <sup>-5</sup> | 8,14.10 <sup>-5</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

La **Figura IX.22** muestra el perfil de solubilidad experimental del naproxeno sódico a 25 y 15°C y los resultados predichos a estas dos temperaturas, tomadas como ejemplo entre todos los resultados analizados. Como se ha explicado anteriormente, los resultados obtenidos no son muy buenos en la zona polar de la curva, lo cual coincide con los resultados encontrados con el anterior principio activo y también en ambos casos con los resultados obtenidos cuando se aplican las variables dependientes  $\ln\alpha_2/U$ , B y W. Una posible explicación con este principio activo son los menores casos que se han muestreado por las razones anteriormente descritas. El perfil de solubilidad cuando se utilizan los polinomios en cuarto grado con el modelo de Bustamante et al (1993) no son mejores que los obtenidos de un tercer grado.



**Figura IX.22:** Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental a 25 y 15°C y calculada (líneas continuas) para el naproxeno sódico utilizando las Ecs. IX.52 y IX.56 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Los errores encontrados entre los resultados de solubilidad experimentales y predichos con este modelo de Bustamante (1993) para el naproxeno sódico, se reflejan en la **Tabla XI.50**, se puede comprobar que para algunas temperaturas algunos valores han resultado muy elevados, por lo que la media sea del 38% como ocurre a 30°C.

**Tabla XI.50:** Errores medios para el naproxeno sódico de las Ecs. IX.52-IX.56 en función de la temperatura

| Tª (°C) | Error medio |
|---------|-------------|
| 15      | -0,2342     |
| 20      | -0,3238     |
| 25      | -0,3595     |
| 30      | -0,3894     |
| 35      | -0,2185     |

5.2.3. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

Probamos el modelo de predicción de Jouyban-Gharamaleki (1997) con el naproxeno sódico, una molécula que sólo muestra un solo máximo de solubilidad, a las temperaturas de estudio 15-35°C, aplicado la **Ec.V.35** anteriormente comentada. A continuación se exponen los polinomios obtenidos, como puede verse son resultados excelentes, el coeficiente de determinación es superior a 0,999, en todos los casos:

| Tª(°C) | ECUACION   | r²    | Ecuación         |
|--------|--|-------|------------------|
| 15     | $\ln X_{15} = 0,9986(f_a \ln X_a) + 1,004(f_b \ln X_b) + 1,0008(f_c \ln X_c) - 7,48 f_a^2 f_b + 7,304 f_a f_b + 12,071 f_c^2 f_b + 2,648 f_c f_b$    | 0,999 | <b>Ec. IX.57</b> |
| 20     | $\ln X_{20} = 0,9993(f_a \ln X_a) + 1,0088(f_b \ln X_b) + 1,006(f_c \ln X_c) - 7,0977 f_a^2 f_b + 7,092 f_a f_b + 11,481 f_c^2 f_b + 2,722 f_c f_b$  | 0,999 | <b>Ec. IX.58</b> |
| 25     | $\ln X_{25} = 1,0002(f_a \ln X_a) + 1,014(f_b \ln X_b) + 1,0002(f_c \ln X_c) - 6,37 f_a^2 f_b + 6,92 f_a f_b + 11,35 f_c^2 f_b + 2,693 f_c f_b$      | 0,999 | <b>Ec. IX.59</b> |
| 30     | $\ln X_{30} = 1,0017(f_a \ln X_a) + 1,0221(f_b \ln X_b) + 1,0001(f_c \ln X_c) - 6,222 f_a^2 f_b + 6,9042 f_a f_b + 11,634 f_c^2 f_b + 2,358 f_c f_b$ | 0,999 | <b>Ec. IX.60</b> |
| 35     | $\ln X_{35} = 1,0014(f_a \ln X_a) + 1,0275(f_b \ln X_b) + 1,0001(f_c \ln X_c) - 4,41 f_a^2 f_b + 5,968 f_a f_b + 12,52 f_c^2 f_b + 1,533 f_c f_b$    | 0,999 | <b>Ec. IX.61</b> |

Los resultados de solubilidad experimental y calculada utilizando las ecuaciones anteriores se muestran en las **Tablas IX.51** y **IX.52**. De la misma forma, los resultados gráficos se pueden evaluar en la **Figura IX.23**. En este caso, a pesar de tener un número más reducido de datos de solubilidad pertenecientes a la mezcla acuosa, el perfil de predicción de solubilidad reproduce perfectamente los valores experimentales. Por lo cual, se propone este modelo como modelo de predicción, y a la vez supone un ahorro de tiempo y esfuerzo práctico en la preparación y desarrollo de las experimentaciones. En resumen, podemos afirmar que estos resultados, coinciden con los de la sal anterior, es decir, el modelo de Jouyban- Gharamaleki (1997) en el caso de los derivados salinos proporciona mejores estimaciones de predicción de solubilidad.

Tabla IX.51: solubilidad experimental y calculada para el naproxeno sódico en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % EtOH | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| 0      | 0,0461                 | 0,0371          | 0,0299          | 0,0242          | 0,0189          | 0,046              | 0,0368          | 0,0299          | 0,0243          | 0,019           |
| 10     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0509             | 0,0385          | 0,031           | 0,0243          | 0,019           |
| 20     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0582             | 0,0432          | 0,0349          | 0,0269          | 0,0211          |
| 30     | 0,0657                 | 0,0493          | 0,0407          | 0,0319          | 0,0257          | 0,0667             | 0,0504          | 0,0407          | 0,0315          | 0,0251          |
| 40     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0748             | 0,0586          | 0,0477          | 0,0374          | 0,0303          |
| 50     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,08               | 0,0656          | 0,0539          | 0,0432          | 0,0357          |
| 60     | 0,0797                 | 0,0706          | 0,0557          | 0,0448          | 0,037           | 0,0792             | 0,0681          | 0,0564          | 0,0465          | 0,0391          |
| 70     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0709             | 0,0631          | 0,0528          | 0,0446          | 0,0382          |
| 80     | 0,0611                 | 0,0544          | 0,0454          | 0,039           | 0,0335          | 0,0588             | 0,0503          | 0,0425          | 0,0366          | 0,0317          |
| 90     | 0,0326                 | 0,029           | 0,0261          | 0,0235          | 0,0213          | 0,0376             | 0,0332          | 0,0283          | 0,0247          | 0,0214          |
| 100    | 0,0235                 | 0,0195          | 0,0159          | 0,0135          | 0,0114          | 0,0212             | 0,0175          | 0,015           | 0,013           | 0,0112          |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

Tabla IX.52: Solubilidad experimental y calculada para el naproxeno sódico en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % EtOH | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                      |                       |                       |                       |
|--------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>      | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| 0      | 0,0235                 | 0,0195                | 0,0159                | 0,0135                | 0,0114                | 0,0212                | 0,0175               | 0,015                 | 0,013                 | 0,0112                |
| 10     | 0,0134                 | 0,0126                | 0,011                 | 0,0098                | 0,0084                | 0,0149                | 0,0133               | 0,0117                | 0,0103                | 0,088                 |
| 20     | 0,0122                 | 0,0114                | 0,0103                | 0,0089                | 0,0079                | 0,0121                | 0,0113               | 0,0102                | 0,009                 | 0,0078                |
| 30     | 0,0115                 | 0,0108                | 0,0096                | 0,0083                | 0,0071                | 0,0106                | 0,00101              | 0,0092                | 0,0082                | 0,0072                |
| 40     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,0092                | 0,0088               | 0,008                 | 0,0072                | 0,0065                |
| 50     | 0,007                  | 0,0067                | 0,0062                | 0,0059                | 0,0056                | 0,0073                | 0,007                | 0,0063                | 0,0057                | 0,0053                |
| 60     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,005                 | 0,0047               | 0,0042                | 0,0039                | 0,0036                |
| 70     | 0,0027                 | 0,0025                | 0,0022                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0027                | 0,0025               | 0,022                 | 0,002                 | 0,019                 |
| 80     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,0011                | 9,9.10 <sup>-4</sup> | 8,86.10 <sup>-4</sup> | 8,07.10 <sup>-4</sup> | 7,56.10 <sup>-4</sup> |
| 90     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 3.10 <sup>-4</sup>    | 2,7.10 <sup>-4</sup> | 2,3810 <sup>-4</sup>  | 2,16.10 <sup>-4</sup> | 2.10 <sup>-4</sup>    |
| 100    | 5,22.10 <sup>-5</sup>  | 4,73.10 <sup>-5</sup> | 4,15.10 <sup>-5</sup> | 3,75.10 <sup>-5</sup> | 3,33.10 <sup>-5</sup> | 5,21.10 <sup>-5</sup> | 4,7.10 <sup>-5</sup> | 4,15.10 <sup>-4</sup> | 3,72.10 <sup>-5</sup> | 3,3.10 <sup>-5</sup>  |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)



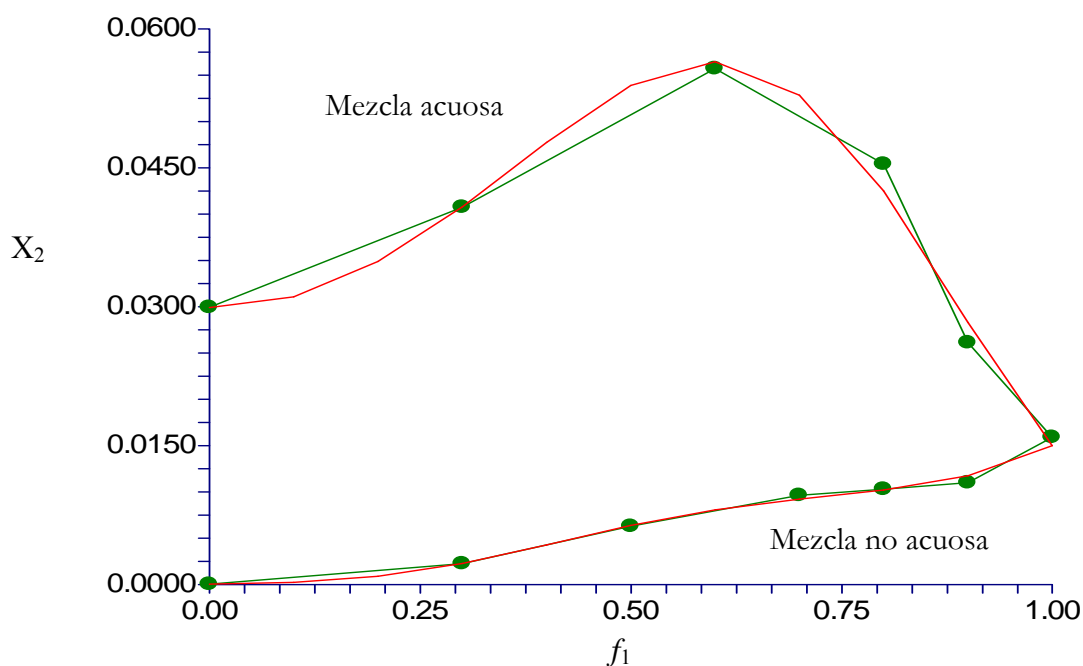


Figura IX.23: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental (●) y calculada (línea continua) para el naproxeno sódico utilizando la Ec. IX.57 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Los errores medios para el naproxeno sódico a cada temperatura resultantes de la diferencia entre los resultados experimentales y los predichos, se exponen en la **Tabla XI.53**.

**Tabla XI.53: Errores medios para el naproxeno sódico de las Ecs. IX.57-IX.61 en función de la temperatura**

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | -0,0095     |
| 20         | -0,0112     |
| 25         | -0,0166     |
| 30         | -0,0367     |
| 35         | -0,0485     |

5.2.4. Modelo de Jouyban, (2002)

Para predecir la solubilidad en mezclas binarias en función de la temperatura Jouyban et al (2002) propusieron un modelo previamente descrito (**ecuación V.36**). A continuación se recogen las ecuaciones obtenidas (**Ec. IX.62 - Ec.IX.66**) aplicando este modelo; tal y como ocurrió con el anterior modelo de Jouyban- Gharamaleki (1997) los resultados de reproducibilidad han sido excelentes, y el coeficiente de determinación es superior a 0,999 en todas las temperaturas:

| T <sup>a</sup> | Segmentos          | ECUACION  | r <sup>2</sup> | Ecuación          |
|----------------|--------------------|---|----------------|-------------------|
| 15°            | Agua-etanol        | $\ln X_{15} = 1,124(f_1 \ln X_{aq, 15}) + 0,887(f_2 \ln X_{et, 15}) - 36,27(f_1 f_2 / T) + 2091,09(f_1^2 f_2 / T)$    | 0,998          | <b>Ec. IX.62a</b> |
|                | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{15} = 2,31(f_1 \ln X_{et, 15}) + 0,436(f_2 \ln X_{acet, 15}) + 773,66(f_1 f_2 / T) + 3453,56(f_1^2 f_2 / T)$  | 0,999          | <b>Ec. IX.62b</b> |
| 20°            | Agua-etanol        | $\ln X_{20} = 1,16(f_1 \ln X_{aq, 20}) + 0,864(f_2 \ln X_{et, 20}) + 13,145(f_1 f_2 / T) + 2016,08(f_1^2 f_2 / T)$    | 0,999          | <b>Ec. IX.63a</b> |
|                | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{20} = 2,371(f_1 \ln X_{et, 20}) + 0,425(f_2 \ln X_{acet, 20}) + 783,61(f_1 f_2 / T) + 3384,47(f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.63b</b> |
| 25°            | Agua-etanol        | $\ln X_{25} = 1,189(f_1 \ln X_{aq, 25}) + 0,847(f_2 \ln X_{et, 25}) + 179,18(f_1 f_2 / T) + 1830,9(f_1^2 f_2 / T)$    | 0,999          | <b>Ec. IX.64a</b> |
|                | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{25} = 2,436(f_1 \ln X_{et, 25}) + 0,414(f_2 \ln X_{acet, 25}) + 757,06(f_1 f_2 / T) + 3443,31(f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.64b</b> |
| 30°            | Agua-etanol        | $\ln X_{30} = 1,219(f_1 \ln X_{aq, 30}) + 0,834(f_2 \ln X_{et, 30}) + 221,86(f_1 f_2 / T) + 1818,06(f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.65a</b> |
|                | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{30} = 2,52(f_1 \ln X_{et, 30}) + 0,401(f_2 \ln X_{acet, 30}) + 617,43(f_1 f_2 / T) + 3652,53(f_1^2 f_2 / T)$  | 0,999          | <b>Ec. IX.65b</b> |
| 35°            | Agua-etanol        | $\ln X_{35} = 2,63(f_1 \ln X_{aq, 35}) + 0,386(f_2 \ln X_{et, 35}) + 374,67(f_1 f_2 / T) + 3984,07(f_1^2 f_2 / T)$    | 0,999          | <b>Ec. IX.66a</b> |
|                | Etanol-acet. etilo | $\ln X_{35} = 1,24(f_1 \ln X_{et, 35}) + 0,8213(f_2 \ln X_{acet, 35}) - 504,16(f_1 f_2 / T) + 1251,38(f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.66b</b> |

Las **Tablas IX.54** y **IX.55** compilan los resultados de solubilidad experimentales y calculados, para todas las temperaturas de estudio, en las mezclas etanol-agua y etanol-acetato de etilo, cuando se aplican las ecuaciones anteriormente presentadas. De igual modo, la **Figura IX.24** muestra el perfil de solubilidad experimental y calculado con la **Ec. IX.64a-b**, se observa que la reproducibilidad del perfil experimental es muy alta

**Tabla IX.54: Solubilidad experimental y calculada para el naproxeno sódico en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

|        | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| % EtOH | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| 0      | 0,0461                 | 0,0371          | 0,0299          | 0,0242          | 0,0189          | 0,046              | 0,0368          | 0,0299          | 0,0243          | 0,019           |
| 10     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0513             | 0,0386          | 0,0312          | 0,0244          | 0,019           |
| 20     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0586             | 0,0434          | 0,035           | 0,0271          | 0,0212          |
| 30     | 0,0657                 | 0,0493          | 0,0407          | 0,0319          | 0,0257          | 0,0671             | 0,0505          | 0,0409          | 0,0316          | 0,0252          |
| 40     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0748             | 0,0586          | 0,0477          | 0,0374          | 0,0303          |
| 50     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0795             | 0,0656          | 0,0537          | 0,0431          | 0,036           |
| 60     | 0,0797                 | 0,0706          | 0,0557          | 0,0448          | 0,037           | 0,0785             | 0,0677          | 0,0561          | 0,0462          | 0,0389          |
| 70     | -                      | -               | -               | -               | -               | 0,0703             | 0,0628          | 0,0525          | 0,0444          | 0,038           |
| 80     | 0,0611                 | 0,0544          | 0,0454          | 0,039           | 0,0335          | 0,0557             | 0,0503          | 0,0424          | 0,0366          | 0,0317          |
| 90     | 0,0326                 | 0,029           | 0,0261          | 0,0235          | 0,0213          | 0,0381             | 0,0335          | 0,0285          | 0,0249          | 0,0216          |
| 100    | 0,0235                 | 0,0195          | 0,0159          | 0,0135          | 0,0114          | 0,022              | 0,018           | 0,0154          | 0,0133          | 0,0115          |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.55: Solubilidad experimental y calculada para el naproxeno sódico en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

|        | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados   |                       |                       |                       |                       |
|--------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| % EtOH | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>      | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| 0      | 0,0235                 | 0,0195                | 0,0159                | 0,0135                | 0,0114                | 0,022                | 0,0184                | 0,0153                | 0,0131                | 0,0111                |
| 10     | 0,0134                 | 0,0126                | 0,011                 | 0,0098                | 0,0084                | 0,0152               | 0,0135                | 0,0118                | 0,0103                | 0,088                 |
| 20     | 0,0122                 | 0,0114                | 0,0103                | 0,0089                | 0,0079                | 0,0121               | 0,0113                | 0,0102                | 0,009                 | 0,0078                |
| 30     | 0,0115                 | 0,0108                | 0,0096                | 0,0083                | 0,0071                | 0,0105               | 0,01                  | 0,0091                | 0,0082                | 0,0072                |
| 40     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,0091               | 0,0087                | 0,008                 | 0,0072                | 0,0065                |
| 50     | 0,007                  | 0,0067                | 0,0062                | 0,0059                | 0,0056                | 0,0073               | 0,0069                | 0,0063                | 0,0057                | 0,0053                |
| 60     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,005                | 0,0047                | 0,0042                | 0,0039                | 0,0036                |
| 70     | 0,0027                 | 0,0025                | 0,0022                | 0,002                 | 0,0018                | 0,0027               | 0,0025                | 0,0022                | 0,002                 | 0,0019                |
| 80     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 0,0011               | 0,001                 | 8,9.10 <sup>-4</sup>  | 8,09.10 <sup>-4</sup> | 7,54.10 <sup>-4</sup> |
| 90     | -                      | -                     | -                     | -                     | -                     | 3.10 <sup>-4</sup>   | 2,7.10 <sup>-4</sup>  | 2,4.10 <sup>-4</sup>  | 2,16.10 <sup>-4</sup> | 1,98.10 <sup>-4</sup> |
| 100    | 5,22.10 <sup>-5</sup>  | 4,73.10 <sup>-5</sup> | 4,15.10 <sup>-5</sup> | 3,75.10 <sup>-5</sup> | 3,33.10 <sup>-5</sup> | 5,2.10 <sup>-4</sup> | 4,69.10 <sup>-5</sup> | 4,14.10 <sup>-5</sup> | 3,72.10 <sup>-5</sup> | 3,33.10 <sup>-5</sup> |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

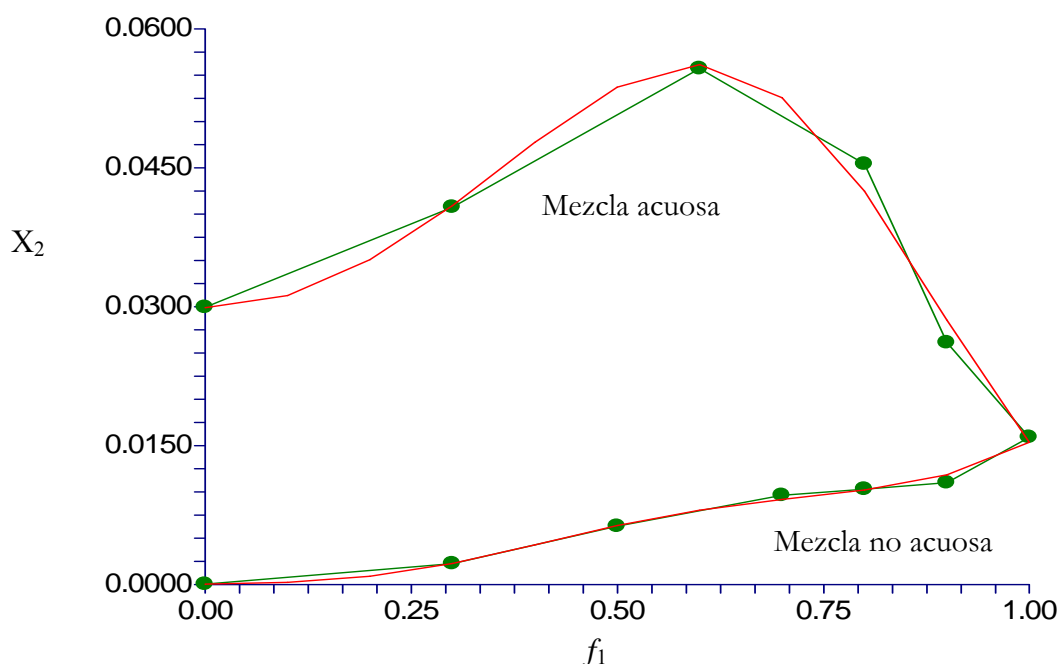


Figura IX.24: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental (●) y calculada (línea continua) del naproxeno sódico utilizando la Ec. IX.64a-b en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Los errores entre los resultados experimentales y los predichos por el modelo se recogen en la **Tabla XI.56**. Los errores son mínimos, y se puede considerar apto el ajuste del modelo. A diferencia de los resultados obtenidos en esta Memoria, Vargas et al encuentran desviaciones significativas con este modelo de predicción de la solubilidad naproxeno en el sistema cosolvente propilenglicol-agua (Vargas, 2008a) y en el sistema etanol-agua (Vargas, 2008b).

**Tabla XI.56: Errores medios para el naproxeno sódico de las Ecs. IX.62-IX.66 en función de la temperatura**

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | 0,0419      |
| 20         | 0,0468      |
| 25         | 0,0463      |
| 30         | 0,0902      |
| 35         | 0,0878      |

## 5. Probenecid

### 5.1. Perfil de solubilidad en relación con la fase sólida y la polaridad del medio

Los resultados experimentales necesarios para determinar la solubilidad del probenecid, se exponen en las **Tablas IX.57 a IX.61**, en el mismo rango de temperatura que comprende de 15 a 35°C, por espectrofotometría ultravioleta-visible. En las tablas se exponen las absorbancias medias de las muestras ( $\bar{A}$ ), las concentraciones de las disoluciones saturadas en mol/l, que se calculan a partir de las ecuaciones de la recta (**Ec.VII.4**), las densidades ( $\rho_2$ ), la solubilidad experimental expresada en fracción molar ( $X_2$ ) y la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de la fracción molar. La determinación de la solubilidad experimental se realiza como se describe en el capítulo VII de la presente memoria.

**Tabla IX.57: Solubilidad experimental del probenecid a 15°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

|                                  | % Etanol | $\bar{A}$ | $C_2$ (mol/l)        | $\rho_2$ | $X_2$                | DE                   | CV   |
|----------------------------------|----------|-----------|----------------------|----------|----------------------|----------------------|------|
| Fracción Agua-etanol             | 0        | 0,202     | $1,07 \cdot 10^{-4}$ | 0,8309   | $2,34 \cdot 10^{-6}$ | $7,92 \cdot 10^{-8}$ | 3,3  |
|                                  | 10       | 0,188     | $1,25 \cdot 10^{-4}$ | 0,8186   | $3,19 \cdot 10^{-6}$ | $4,45 \cdot 10^{-8}$ | 1,4  |
|                                  | 20       | 0,238     | $2,12 \cdot 10^{-4}$ | 0,8104   | $6,21 \cdot 10^{-6}$ | $1,65 \cdot 10^{-7}$ | 2,65 |
|                                  | 30       | 0,223     | $5,97 \cdot 10^{-4}$ | 0,8018   | $1,97 \cdot 10^{-5}$ | $1,5 \cdot 10^{-6}$  | 7,64 |
|                                  | 40       | 0,138     | $9,6 \cdot 10^{-4}$  | 0,7913   | $3,55 \cdot 10^{-5}$ | $6,32 \cdot 10^{-7}$ | 1,77 |
|                                  | 50       | 0,213     | 0,0045               | 0,7766   | $1,87 \cdot 10^{-4}$ | $2,43 \cdot 10^{-6}$ | 1,29 |
|                                  | 60       | 0,147     | 0,011                | 0,7604   | $5,07 \cdot 10^{-4}$ | $3,28 \cdot 10^{-5}$ | 6,47 |
|                                  | 70       | 0,174     | 0,023                | 0,7419   | 0,0011               | $6,36 \cdot 10^{-5}$ | 5,41 |
|                                  | 80       | 0,128     | 0,0331               | 0,7244   | 0,0018               | $1,2 \cdot 10^{-4}$  | 6,38 |
|                                  | 90       | 0,164     | 0,0578               | 0,703    | 0,0036               | $5,96 \cdot 10^{-5}$ | 1,64 |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 100      | 0,239     | 0,0853               | 0,6819   | 0,0059               | $9,57 \cdot 10^{-5}$ | 1,61 |
|                                  | 90       | 0,387     | 0,1051               | 0,6927   | 0,0079               | $6,96 \cdot 10^{-5}$ | 0,88 |
|                                  | 80       | 0,344     | 0,1241               | 0,7021   | 0,01                 | $3,11 \cdot 10^{-5}$ | 0,31 |
|                                  | 70       | 0,342     | 0,1483               | 0,712    | 0,0128               | $2,29 \cdot 10^{-4}$ | 1,78 |
|                                  | 60       | 0,43      | 0,1871               | 0,7231   | 0,0172               | $1,15 \cdot 10^{-4}$ | 0,66 |
|                                  | 50       | 0,36      | 0,1954               | 0,7384   | 0,0188               | $4,11 \cdot 10^{-4}$ | 2,18 |
|                                  | 40       | 0,566     | 0,2476               | 0,7398   | 0,0257               | $4,5 \cdot 10^{-4}$  | 1,75 |
|                                  | 30       | 0,559     | 0,2447               | 0,7474   | 0,0265               | $3,15 \cdot 10^{-4}$ | 1,19 |
|                                  | 20       | 0,513     | 0,224                | 0,7525   | 0,0252               | $2,44 \cdot 10^{-4}$ | 0,96 |
|                                  | 10       | 0,65      | 0,1782               | 0,7613   | 0,0206               | $5,14 \cdot 10^{-5}$ | 0,25 |
| 0                                | 0,459    | 0,0667    | 0,7622               | 0,0078   | $1,34 \cdot 10^{-4}$ | 1,71                 |      |

Tabla IX.58: Solubilidad experimental del probenecid a 20°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                     | CV   |
|---|----------|-------|------------------------|----------------|-----------------------|------------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,279 | 1,5.10 <sup>-4</sup>   | 0,8297         | 3,28.10 <sup>-6</sup> | 2,51.10 <sup>-8</sup>  | 0,76 |
|   | 10       | 0,245 | 1,64.10 <sup>-4</sup>  | 0,8177         | 4,2.10 <sup>-6</sup>  | 1,023.10 <sup>-7</sup> | 2,43 |
|   | 20       | 0,285 | 2,55.10 <sup>-4</sup>  | 0,809          | 7,48.10 <sup>-6</sup> | 1,082.10 <sup>-7</sup> | 1,44 |
|   | 30       | 0,245 | 6,57.10 <sup>-4</sup>  | 0,8001         | 2,17.10 <sup>-5</sup> | 1,088.10 <sup>-6</sup> | 5    |
|   | 40       | 0,18  | 0,0012                 | 0,7889         | 4,71.10 <sup>-5</sup> | 2,18.10 <sup>-6</sup>  | 4,62 |
|   | 50       | 0,244 | 0,0052                 | 0,7740         | 2,17.10 <sup>-4</sup> | 2,82.10 <sup>-6</sup>  | 1,29 |
|   | 60       | 0,185 | 0,014                  | 0,7573         | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 2,16.10 <sup>-5</sup>  | 3,32 |
|   | 70       | 0,180 | 0,0239                 | 0,7393         | 0,0012                | 2,52.10 <sup>-5</sup>  | 2,05 |
|   | 80       | 0,181 | 0,0478                 | 0,7198         | 0,0027                | 5,81.10 <sup>-5</sup>  | 2,12 |
|   | 90       | 0,185 | 0,0653                 | 0,7007         | 0,0041                | 2,66.10 <sup>-4</sup>  | 6,44 |
|   | 100      | 0,308 | 0,111                  | 0,6784         | 0,0078                | 2,04.10 <sup>-4</sup>  | 2,6  |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,428 | 0,1165                 | 0,6902         | 0,0088                | 2,24.10 <sup>-4</sup>  | 2,54 |
|   | 80       | 0,469 | 0,1703                 | 0,7003         | 0,014                 | 1,96.10 <sup>-4</sup>  | 1,39 |
|   | 70       | 0,416 | 0,18123                | 0,7101         | 0,0159                | 6,31.10 <sup>-5</sup>  | 0,39 |
|   | 60       | 0,507 | 0,2216                 | 0,7202         | 0,0207                | 2,72.10 <sup>-4</sup>  | 1,31 |
|   | 50       | 0,422 | 0,2296                 | 0,7342         | 0,0225                | 2,05.10 <sup>-4</sup>  | 0,91 |
|   | 40       | 0,601 | 0,2633                 | 0,7377         | 0,0275                | 1,04.10 <sup>-4</sup>  | 0,38 |
|   | 30       | 0,579 | 0,2533                 | 0,7444         | 0,0276                | 3,65.10 <sup>-4</sup>  | 1,32 |
|   | 20       | 0,529 | 0,2311                 | 0,7504         | 0,0262                | 2,15.10 <sup>-4</sup>  | 0,82 |
|   | 10       | 0,675 | 0,185                  | 0,7586         | 0,0215                | 3,15.10 <sup>-4</sup>  | 1,46 |
|   | 0        | 0,501 | 0,0729                 | 0,7584         | 0,0086                | 1,66.10 <sup>-4</sup>  | 1,92 |

Tabla IX.59: Solubilidad experimental del probenecid a 25°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                     | CV   |
|---|----------|-------|------------------------|----------------|-----------------------|------------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,411 | 2,23.10 <sup>-4</sup>  | 0,8285         | 4,88.10 <sup>-6</sup> | 3,7.10 <sup>-8</sup>   | 0,75 |
|   | 10       | 0,336 | 2,27.10 <sup>-4</sup>  | 0,8173         | 5,81.10 <sup>-6</sup> | 1,039.10 <sup>-7</sup> | 1,78 |
|   | 20       | 0,361 | 3,25.10 <sup>-4</sup>  | 0,8083         | 9,55.10 <sup>-6</sup> | 1,74.10 <sup>-7</sup>  | 1,82 |
|   | 30       | 0,373 | 0,001                  | 0,7981         | 3,36.10 <sup>-5</sup> | 8,51.10 <sup>-7</sup>  | 2,53 |
|   | 40       | 0,228 | 0,0016                 | 0,7862         | 6,04.10 <sup>-5</sup> | 1,45.10 <sup>-6</sup>  | 2,41 |
|   | 50       | 0,327 | 0,007                  | 0,7718         | 2,94.10 <sup>-4</sup> | 3,21.10 <sup>-6</sup>  | 1,09 |
|   | 60       | 0,266 | 0,02                   | 0,7554         | 9,49.10 <sup>-4</sup> | 4,13.10 <sup>-5</sup>  | 4,35 |
|   | 70       | 0,248 | 0,0332                 | 0,7359         | 0,0017                | 5,82.10 <sup>-5</sup>  | 3,38 |
|   | 80       | 0,212 | 0,0564                 | 0,7187         | 0,0032                | 1,46.10 <sup>-4</sup>  | 4,5  |
|   | 90       | 0,244 | 0,0871                 | 0,6991         | 0,0055                | 2,96.10 <sup>-4</sup>  | 5,31 |
|   | 100      | 0,357 | 0,1292                 | 0,6765         | 0,0092                | 4,4.10 <sup>-4</sup>   | 4,82 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,56  | 0,153                  | 0,6882         | 0,0118                | 3,2.10 <sup>-4</sup>   | 2,71 |
|   | 80       | 0,519 | 0,189                  | 0,6994         | 0,0157                | 2.10 <sup>-4</sup>     | 1,27 |
|   | 70       | 0,520 | 0,2274                 | 0,7094         | 0,0202                | 2,5.10 <sup>-4</sup>   | 1,23 |
|   | 60       | 0,566 | 0,2478                 | 0,7188         | 0,0234                | 5,26.10 <sup>-5</sup>  | 0,22 |
|   | 50       | 0,49  | 0,2674                 | 0,7322         | 0,0266                | 6,41.10 <sup>-4</sup>  | 2,4  |
|   | 40       | 0,671 | 0,2942                 | 0,7362         | 0,0311                | 4,12.10 <sup>-4</sup>  | 1,32 |
|   | 30       | 0,654 | 0,2867                 | 0,7423         | 0,0317                | 3,04.10 <sup>-4</sup>  | 0,95 |
|   | 20       | 0,579 | 0,2534                 | 0,7472         | 0,029                 | 3,01.10 <sup>-4</sup>  | 1,03 |
|   | 10       | 0,732 | 0,2007                 | 0,7561         | 0,0235                | 3,43.10 <sup>-5</sup>  | 0,14 |
|   | 0        | 0,543 | 0,0791                 | 0,7514         | 0,0094                | 2,76.10 <sup>-5</sup>  | 0,29 |

Tabla IX.60: Solubilidad experimental del probenecid a 30°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|   | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                     | CV   |
|---|----------|-------|------------------------|----------------|-----------------------|------------------------|------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 0,524 | 2,86.10 <sup>-4</sup>  | 0,8274         | 6,26.10 <sup>-6</sup> | 7,89.10 <sup>-8</sup>  | 1,26 |
|   | 10       | 0,369 | 2,5.10 <sup>-4</sup>   | 0,8163         | 6,4.10 <sup>-6</sup>  | 2,11.10 <sup>-7</sup>  | 3,3  |
|   | 20       | 0,484 | 4,4.10 <sup>-4</sup>   | 0,8067         | 1,29.10 <sup>-5</sup> | 1,097.10 <sup>-7</sup> | 0,84 |
|   | 30       | 0,445 | 0,0012                 | 0,7962         | 4,03.10 <sup>-5</sup> | 2,44.10 <sup>-7</sup>  | 0,6  |
|   | 40       | 0,316 | 0,0022                 | 0,7836         | 8,5.10 <sup>-5</sup>  | 2,77.10 <sup>-7</sup>  | 0,32 |
|   | 50       | 0,424 | 0,0092                 | 0,7681         | 3,86.10 <sup>-4</sup> | 1,86.10 <sup>-6</sup>  | 0,48 |
|   | 60       | 0,279 | 0,0214                 | 0,7516         | 0,001                 | 3,52.10 <sup>-5</sup>  | 3,51 |
|   | 70       | 0,322 | 0,0435                 | 0,7343         | 0,0022                | 5,69.10 <sup>-5</sup>  | 2,5  |
|   | 80       | 0,258 | 0,0692                 | 0,7179         | 0,004                 | 4,34.10 <sup>-5</sup>  | 1,08 |
|   | 90       | 0,31  | 0,1115                 | 0,6978         | 0,0072                | 2,82.10 <sup>-4</sup>  | 3,92 |
|   | 100      | 0,433 | 0,157                  | 0,6754         | 0,0113                | 2,7.10 <sup>-4</sup>   | 2,37 |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 0,629 | 0,1721                 | 0,6870         | 0,0133                | 2,42.10 <sup>-4</sup>  | 1,81 |
|   | 80       | 0,638 | 0,2331                 | 0,6984         | 0,0197                | 3,65.10 <sup>-4</sup>  | 1,85 |
|   | 70       | 0,617 | 0,2701                 | 0,708          | 0,0245                | 1,76.10 <sup>-4</sup>  | 0,72 |
|   | 60       | 0,631 | 0,2766                 | 0,7182         | 0,0265                | 1,17.10 <sup>-4</sup>  | 0,44 |
|   | 50       | 0,539 | 0,2944                 | 0,7306         | 0,0296                | 6,4.10 <sup>-4</sup>   | 2,16 |
|   | 40       | 0,735 | 0,3226                 | 0,7354         | 0,0345                | 5,6.10 <sup>-4</sup>   | 1,62 |
|   | 30       | 0,695 | 0,3047                 | 0,7402         | 0,034                 | 0,001                  | 3,14 |
|   | 20       | 0,602 | 0,2635                 | 0,7444         | 0,0304                | 7,84.10 <sup>-4</sup>  | 2,57 |
|   | 10       | 0,757 | 0,2078                 | 0,7493         | 0,0246                | 2,32.10 <sup>-4</sup>  | 0,94 |
|   | 0        | 0,601 | 0,0877                 | 0,7462         | 0,0106                | 5,59.10 <sup>-5</sup>  | 0,52 |



Tabla IX.61: Solubilidad experimental del probenecid a 35°C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

|                                  | % Etanol | Ñ     | C <sub>2</sub> (mol/l) | ρ <sub>2</sub> | X <sub>2</sub>        | DE                    | CV   |
|----------------------------------|----------|-------|------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Fracción Agua-etanol             | 0        | 0,757 | 4,15.10 <sup>-4</sup>  | 0,8265         | 9,14.10 <sup>-6</sup> | 1,22.10 <sup>-7</sup> | 1,33 |
|                                  | 10       | 0,426 | 2,9.10 <sup>-4</sup>   | 0,8147         | 7,42.10 <sup>-6</sup> | 2,05.10 <sup>-8</sup> | 0,27 |
|                                  | 20       | 0,588 | 5,36.10 <sup>-4</sup>  | 0,8049         | 1,58.10 <sup>-5</sup> | 1,01.10 <sup>-7</sup> | 0,69 |
|                                  | 30       | 0,519 | 0,0014                 | 0,7942         | 4,78.10 <sup>-5</sup> | 7,48.10 <sup>-7</sup> | 1,56 |
|                                  | 40       | 0,402 | 0,0029                 | 0,7813         | 1,09.10 <sup>-4</sup> | 4,24.10 <sup>-7</sup> | 0,38 |
|                                  | 50       | 0,575 | 0,0126                 | 0,7656         | 5,27.10 <sup>-4</sup> | 5,16.10 <sup>-6</sup> | 0,98 |
|                                  | 60       | 0,414 | 0,0321                 | 0,7501         | 0,0014                | 1,03.10 <sup>-4</sup> | 7,11 |
|                                  | 70       | 0,421 | 0,0573                 | 0,7316         | 0,0029                | 5,27.10 <sup>-5</sup> | 1,77 |
|                                  | 80       | 0,352 | 0,0954                 | 0,7144         | 0,0057                | 1,93.10 <sup>-4</sup> | 3,38 |
|                                  | 90       | 0,351 | 0,1268                 | 0,6961         | 0,0079                | 5,17.10 <sup>-4</sup> | 6,53 |
|                                  | 100      | 0,496 | 0,1806                 | 0,6741         | 0,0131                | 1,92.10 <sup>-4</sup> | 1,46 |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90       | 0,746 | 0,2048                 | 0,6865         | 0,01606               | 3,35.10 <sup>-4</sup> | 2,09 |
|                                  | 80       | 0,729 | 0,2665                 | 0,6975         | 0,0231                | 4,87.10 <sup>-4</sup> | 2,1  |
|                                  | 70       | 0,651 | 0,2852                 | 0,7070         | 0,026                 | 4,46.10 <sup>-5</sup> | 0,17 |
|                                  | 60       | 0,742 | 0,3256                 | 0,7172         | 0,0315                | 4,17.10 <sup>-4</sup> | 1,32 |
|                                  | 50       | 0,602 | 0,3295                 | 0,7256         | 0,0336                | 3,48.10 <sup>-4</sup> | 1,03 |
|                                  | 40       | 0,807 | 0,3546                 | 0,7332         | 0,0381                | 6,91.10 <sup>-4</sup> | 1,81 |
|                                  | 30       | 0,733 | 0,3216                 | 0,7375         | 0,0362                | 5,24.10 <sup>-4</sup> | 1,44 |
|                                  | 20       | 0,628 | 0,2753                 | 0,7425         | 0,0319                | 1,4.10 <sup>-4</sup>  | 0,44 |
|                                  | 10       | 0,790 | 0,217                  | 0,7445         | 0,0257                | 5,53.10 <sup>-4</sup> | 2,15 |
|                                  | 0        | 0,625 | 0,0912                 | 0,7426         | 0,011                 | 1,84.10 <sup>-5</sup> | 0,16 |

En la **Figura IX.25** se representa la solubilidad de probenecid ( $X_2$ ), frente al parámetro de solubilidad ( $\delta_1$ ), se observa la presencia de un único máximo de solubilidad. Esto indica que la variación de solubilidad depende fundamentalmente de cambios de la polaridad total de las mezclas (representadas por el parámetro de solubilidad de Hildebrand,  $\delta_1$ ), y está poco influida por la naturaleza de sus componentes (diferencias de capacidad de enlace de hidrógeno de las mezclas), como se observó con el alopurinol (Peña et al, 2008). El máximo está localizado en el porcentaje 70% etanol-acetato de etilo ( $\delta_1 = 20,91 \text{ MPa}^{1/2}$ ). El parámetro de solubilidad del probenecid es  $\delta_2 \cong 21 \text{ MPa}^{1/2}$ . Es un valor inferior a  $25 \text{ MPa}^{1/2}$ , lo que implica un cambio de comportamiento. Peña et al (2006) describieron que principios activos con valores de parámetro de solubilidad inferior a  $25 \text{ MPa}^{1/2}$  exhibían un único máximo de solubilidad, como ocurre con el probenecid.

La mayoría de los fármacos que presentan un único máximo de solubilidad lo exhiben en la región menos polar, como ocurre con el probenecid. Existen muchos antecedentes en la literatura farmacéutica con un comportamiento soluble similar al de este principio activo, como el de la hidrocortisona (Hagen, 1983), benzocaína y ácido salicílico (Peña et al, 2006) o el tiabendazol (Muela et al, 2010). Existen escasas publicaciones (Yalkowsky y Valvani, 1980) con perfiles de solubilidad en los que el máximo se localiza en la región más polar, como se ha mostrado en esta Memoria con el caso de los dos derivados salinos estudiados.

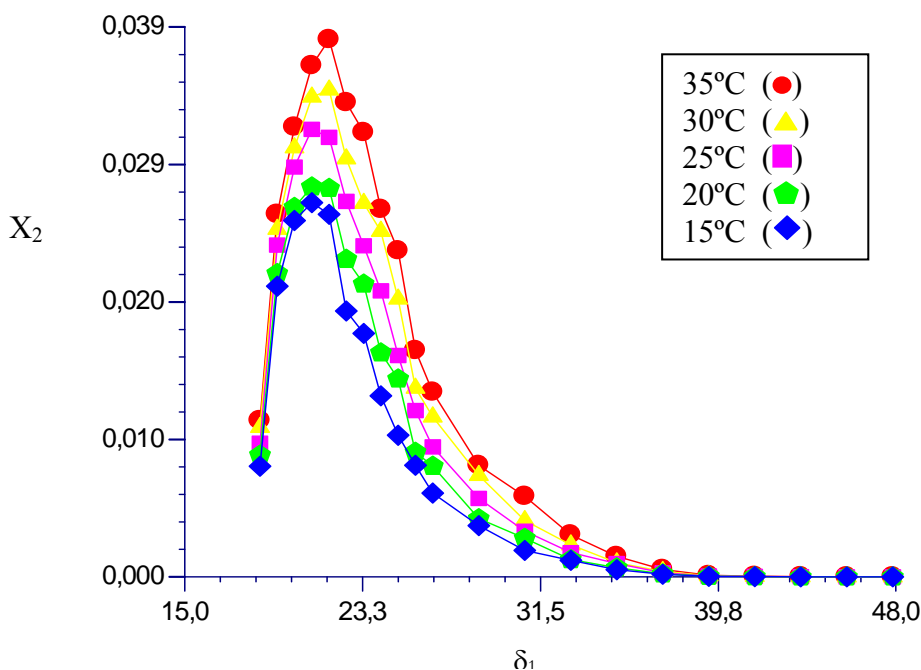


Figura IX.25: Perfil de Solubilidad del probenecid a varias temperaturas en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

### 5.1.1. Relación de la solubilidad con las propiedades térmicas de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas

La temperatura de fusión ( $T^F$ ) y la entalpía molar de fusión ( $\Delta H^F$ ) del polvo original son 197,75°C y 33,57 kJ/mol, respectivamente a una velocidad de calentamiento de 5°C/min (Figura IX.26). Además, tanto en el termograma del polvo original como en los de las fases sólidas en equilibrio con los disolventes puros, se observa un pequeño pico de baja intensidad previo a la fusión localizado a  $T^T=41,89^\circ\text{C}$  ( $\Delta H^T=1,27$  J/g,) que posiblemente corresponde a una transición sólido-sólido reversible. Son valores muy similares a los de la transición reversible ( $T^T=44^\circ\text{C}$ ) y fusión ( $T^T=199,2^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_f = 33,04$  kJ/mol) observados por Elder y Rosen (1996) en un estudio realizado a 10°C/min entre -20 y 200°C.

En esta investigación los termogramas de las fases sólidas en equilibrio con los disolventes puros, presentan los mismos efectos térmicos observados en el polvo original (Figura IX.27). Para comprobarlo se sometieron esas fases sólidas a diferentes velocidades de calentamiento y a varios ciclos estandarizados (I y II):

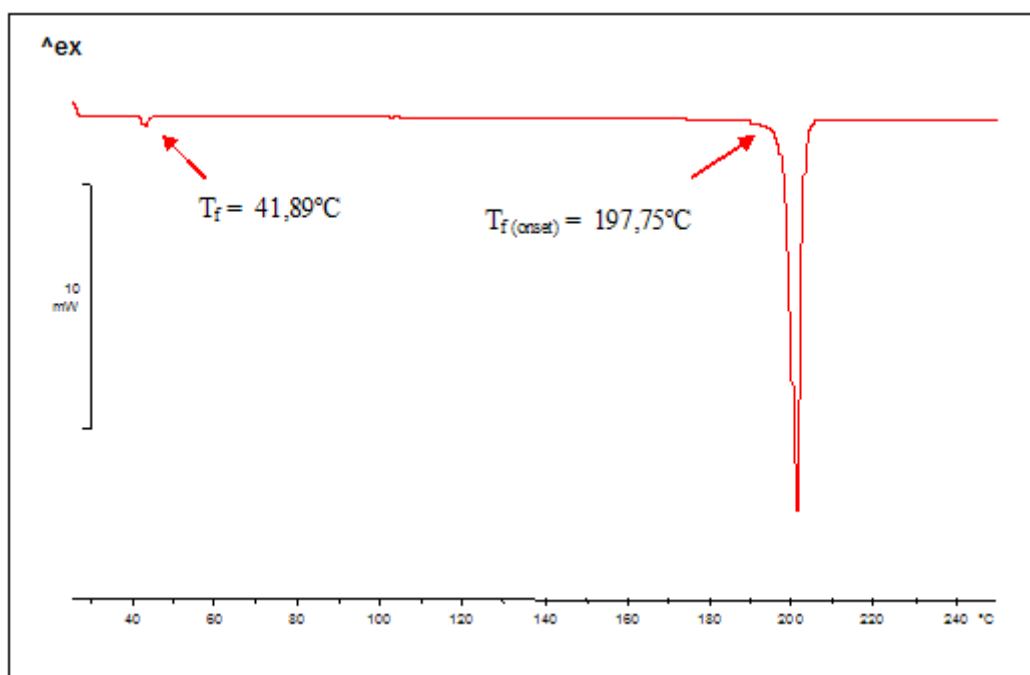
**Ciclo I**

- -1ª Fase de calentamiento: de 15°C a 200°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min, pausa 1 min)
- -2ª Fase de enfriamiento: de 200°C a 15°C (velocidad de enfriamiento, 5°C/min, pausa 1 min)
- -3ª Fase de calentamiento: de 15°C a 200°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min)

**Ciclo II**

- -1ª Fase de calentamiento: de 15°C a 200°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min, pausa 1 min)
- -2ª Fase de enfriamiento (shocked cooled): de 200°C a 15°C (velocidad de enfriamiento, 25°C/min, pausa 1 min)
- -3ª Fase de calentamiento: de 15°C a 200°C (velocidad de calentamiento, 5°C/min)

En el segundo ciclo estandarizado, durante la fase de enfriamiento, se ha utilizado la técnica de enfriamiento rápido (shocked cooled). Se evidencia que, los valores de las temperaturas y entalpías de fusión y transición no difieren significativamente con respecto a las del polvo original (**Tabla IX.62**). Por tanto se concluye que los disolventes puros no inducen a cambios polimórficos durante los experimentos de saturación.



**Figura IX.26: Termograma del probenecid (polvo original)**

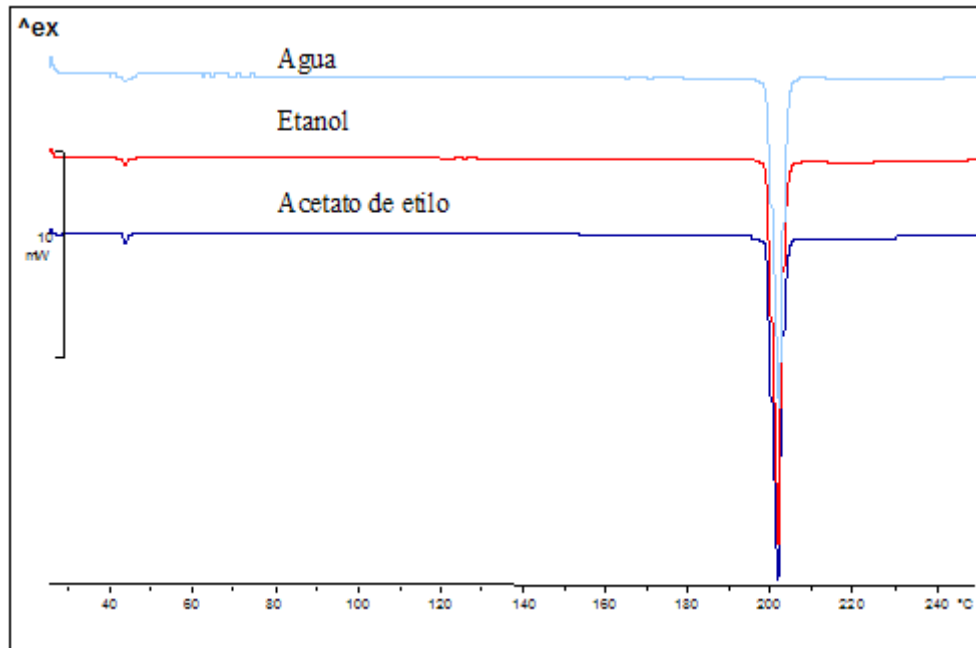


Figura IX.27: Termograma del probenecid en equilibrio con las disoluciones saturadas de los disolventes puros

Tabla XI.62: Temperatura ( $T^F$ ) y calor molar de fusión ( $\Delta H^F$ ) de la fase sólida del probenecid en equilibrio con las disoluciones saturadas en disolventes puros

| % Etanol         | $T^F$ (°C) | $\Delta H^F$ (kJ/mol) |
|------------------|------------|-----------------------|
| Agua             | 198,55     | -35,763               |
| Etanol           | 198,67     | -29,681               |
| Acetato de etilo | 198,49     | -31,502               |

## 5.2. Modelos de predicción de la solubilidad

### 5.2.1. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand

La **Tabla IX.63** incluye los valores experimentales de  $\Phi$  (fracción de volumen),  $U$  y  $\ln\alpha$  necesarios para calcular  $\ln\alpha_2/U$ , así como los valores  $B$  y  $W$ , a 25°C.

**Tabla IX.63. Valores de las variables dependientes necesarias para los modelos de predicción del probenecid en agua-etanol y etanol-acetato de etilo a 25°C**

|                                  | %Etanol | $\Phi_1^{(1)}$ | $U^{(2)}$               | $\ln\alpha_2^{(3)}$ | $\ln\alpha_2/U^{(4)}$ | Flory <sup>(5)</sup> | $B^{(6)}$ | $W^{(7)}$ |
|----------------------------------|---------|----------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-----------|-----------|
| Fracción Agua-etanol             | 0       | 0,9999         | 8,0473.10 <sup>-5</sup> | 7,2586              | 92960,92              | -7,6779              | 185615,64 | -43681,19 |
|                                  | 10      | 0,9999         | 8,0471.10 <sup>-5</sup> | 7,0848              | 86295,93              | -6,2156              | 165285,37 | -42701,35 |
|                                  | 20      | 0,9999         | 8,0466.10 <sup>-5</sup> | 6,5882              | 77543,98              | -5,1319              | 145653,61 | -39712,9  |
|                                  | 30      | 0,9997         | 8,0439.10 <sup>-5</sup> | 5,3293              | 67189,97              | -4,2773              | 119426,81 | -31992,21 |
|                                  | 40      | 0,9996         | 8,0416.10 <sup>-5</sup> | 4,7427              | 55721,08              | -3,5919              | 103645,29 | -28440,93 |
|                                  | 50      | 0,9983         | 8,0206.10 <sup>-5</sup> | 3,1594              | 43626,74              | -3,0123              | 76948,382 | -18729,22 |
|                                  | 60      | 0,9951         | 7,9693.10 <sup>-5</sup> | 1,9893              | 31398,61              | -2,5281              | 56686,65  | -11592,28 |
|                                  | 70      | 0,992          | 7,92.10 <sup>-5</sup>   | 1,3931              | 19530,64              | -2,1183              | 44335,81  | -7978,21  |
|                                  | 80      | 0,9865         | 7,8323.10 <sup>-5</sup> | 0,7606              | 8518,99               | -1,7649              | 32246,41  | -4107,47  |
|                                  | 90      | 0,9792         | 7,717.10 <sup>-5</sup>  | 0,2212              | -1137,87              | -1,4592              | 21775,76  | -748,09   |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90      | 0,9634         | 7,4708.10 <sup>-5</sup> | -0,5304             | -11287,6              | -1,02                | 6552,31   | 4155,56   |
|                                  | 80      | 0,9545         | 7,3335.10 <sup>-5</sup> | -0,8163             | -13276,4              | -0,8898              | 1002,45   | 6151,14   |
|                                  | 70      | 0,9452         | 7,1902.10 <sup>-5</sup> | -1,0724             | -14878,91             | -0,7701              | -4204,54  | 8023,21   |
|                                  | 60      | 0,9402         | 7,115.10 <sup>-5</sup>  | -1,2188             | -16068,29             | -0,6706              | -7705,4   | 9112,03   |
|                                  | 50      | 0,9359         | 7,0505.10 <sup>-5</sup> | -1,3446             | -16817,67             | -0,5838              | -10790,15 | 10063,56  |
|                                  | 40      | 0,9288         | 6,943.10 <sup>-5</sup>  | -1,5019             | -17100,12             | -0,5143              | -14224,23 | 11326,33  |
|                                  | 30      | 0,9304         | 6,9676.10 <sup>-5</sup> | -1,5201             | -16888,69             | -0,4557              | -15275,28 | 11401,53  |
|                                  | 20      | 0,9385         | 7,0892.10 <sup>-5</sup> | -1,4321             | -16156,35             | -0,4047              | -14492,51 | 10577,47  |
|                                  | 10      | 0,9517         | 7,2892.10 <sup>-5</sup> | -1,2212             | -14876,59             | -0,3609              | -11802,77 | 8838      |
|                                  | 0       | 0,9809         | 7,7491.10 <sup>-5</sup> | -0,3117             | -13020,7              | -0,322               | 133,1307  | 2458,4    |

(1) Ec.V.11; (2)  $U = V_2\Phi_1^2/RT$ ; (3)  $\ln\alpha_2 = \ln(X_2^i/X_2)$ ; (4)  $\ln\alpha_2/U$  (5) Flory =  $\ln(V_2/V_1) + 1 - (V_2/V_1)$ ; (6) Ec.V.21 (7) Ec.V.14

A partir de estas variable dependientes, probamos los modelos de predicción descritos con anterioridad (**Ecs IX.30, V.17 y V.24**). Las ecuaciones que se obtienen se presentan a continuación, cabe destacar los excelentes resultados encontrados, con un coeficiente de determinación superior a 0,98:

|                  | ECUACION  | r <sup>2</sup> |                  |
|------------------|---|----------------|------------------|
| ln $\alpha_2$ /U | $\ln \alpha_2/U = 252648,94 - 29111,42\delta_1 + 964,29\delta_1^2 - 9,11 \delta_1^3 + 0,0045\delta_1^4$ | 0,989          | <b>Ec. IX.67</b> |
| B                | $\ln B = 364210,46 - 46655,52\delta_1 + 1955,54\delta_1^2 - 32,21 \delta_1^3 + 0,211\delta_1^4$         | 0,996          | <b>Ec. IX.68</b> |
| W                | $\ln W = -126049,5 + 14555,71\delta_1 - 481,64\delta_1^2 + 4,556 \delta_1^3 - 0,0023\delta_1^4$         | 0,989          | <b>Ec. IX.69</b> |

Los resultados experimentales y los predichos con las ecuaciones anteriores a 25°C se recogen en la **Tabla IX.64** y en la **Figura IX.28**. En esta figura se muestra, a modo de ejemplo, el perfil de solubilidad experimental y el calculado con la variable dependiente ln $\alpha_2$ /U. Se aprecia que las desviaciones mayores se producen en el máximo de solubilidad, (70% acetato de etilo en etanol) con un error del 10% y también en el disolvente puro acetato de etilo con un 15%. Los mismos porcentajes de error se repiten con las otras dos variables dependientes en las proporciones citadas.

**Tabla IX.64: Solubilidades experimentales (X<sub>2</sub>) y calculadas (X<sub>calc</sub>) del probenecid y tanto por ciento de error con las Ec. IX.67-IX.69**

|   | %Et      | lnX <sub>2</sub> | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.67 | % error | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.68 | % error  | lnX <sub>2</sub> calc Ec.IX.69 | % error |
|---|----------|------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------|----------|--------------------------------|---------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | -12,2291         | -12,451                        | -1,8148 | -12,438                        | -1,7089  | -12,451                        | -1,8148 |
|   | 10       | -12,0553         | -11,914                        | 1,1664  | -11,944                        | 0,9203   | -11,914                        | 1,1664  |
|   | 20       | -11,5586         | -11,21                         | 3,0156  | -11,21                         | 3,0154   | -11,2101                       | 3,0156  |
|   | 30       | -10,2998         | -10,375                        | -0,7318 | -10,356                        | -0,5536  | -10,3752                       | -0,7318 |
|   | 40       | -9,71322         | -9,4513                        | 2,6962  | -9,4305                        | 2,9101   | -9,4513                        | 2,6962  |
|   | 50       | -8,12986         | -8,4696                        | -4,1787 | -8,4702                        | -4,1873  | -8,4696                        | -4,1787 |
|   | 60       | -6,95985         | -7,4727                        | -7,3691 | -7,4881                        | -7,59136 | -7,4727                        | -7,3691 |
|   | 70       | -6,36357         | -6,5173                        | -2,4156 | -6,5428                        | -2,8171  | -6,5172                        | -2,4156 |
|   | 80       | -5,73115         | -5,6377                        | 1,6307  | -5,6527                        | 1,3682   | -5,6376                        | 1,6307  |
|   | 90       | -5,19167         | -4,882                         | 5,95238 | -4,8665                        | 6,2618   | -4,8826                        | 5,9523  |
| 100                                     | -4,68636 | -4,2946          | 8,3595                         | -4,2382 | 9,5629                         | -4,2946  | 8,3595                         |         |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | -4,44            | -4,1271                        | 7,0455  | -4,1188                        | 7,2331   | -4,1271                        | 7,0455  |
|   | 80       | -4,15408         | -3,9968                        | 3,78552 | -4,0026                        | 3,6448   | -3,9968                        | 3,7855  |
|   | 70       | -3,89798         | -3,9006                        | -0,0675 | -3,9165                        | -0,4762  | -3,9006                        | -0,0675 |
|   | 60       | -3,75156         | -3,8271                        | -2,0158 | -3,847                         | -2,5451  | -3,8271                        | -2,0158 |
|   | 50       | -3,62585         | -3,7847                        | -4,3815 | -3,8031                        | -4,8895  | -3,7847                        | -4,3815 |
|   | 40       | -3,46854         | -3,7831                        | -9,0714 | -3,7866                        | -9,1699  | -3,7831                        | -9,0714 |
|   | 30       | -3,45034         | -3,7937                        | -9,9513 | -3,7883                        | -9,7961  | -3,7937                        | -9,9513 |
|   | 20       | -3,53834         | -3,825                         | -8,1041 | -3,816                         | -7,849   | -3,825                         | -8,1041 |
|   | 10       | -3,74921         | -3,886                         | -3,651  | -3,877                         | -3,4097  | -3,886                         | -3,6509 |
|   | 0        | -4,65875         | -3,9621                        | 14,9532 | -3,967                         | 14,846   | -3,9621                        | 14,953  |

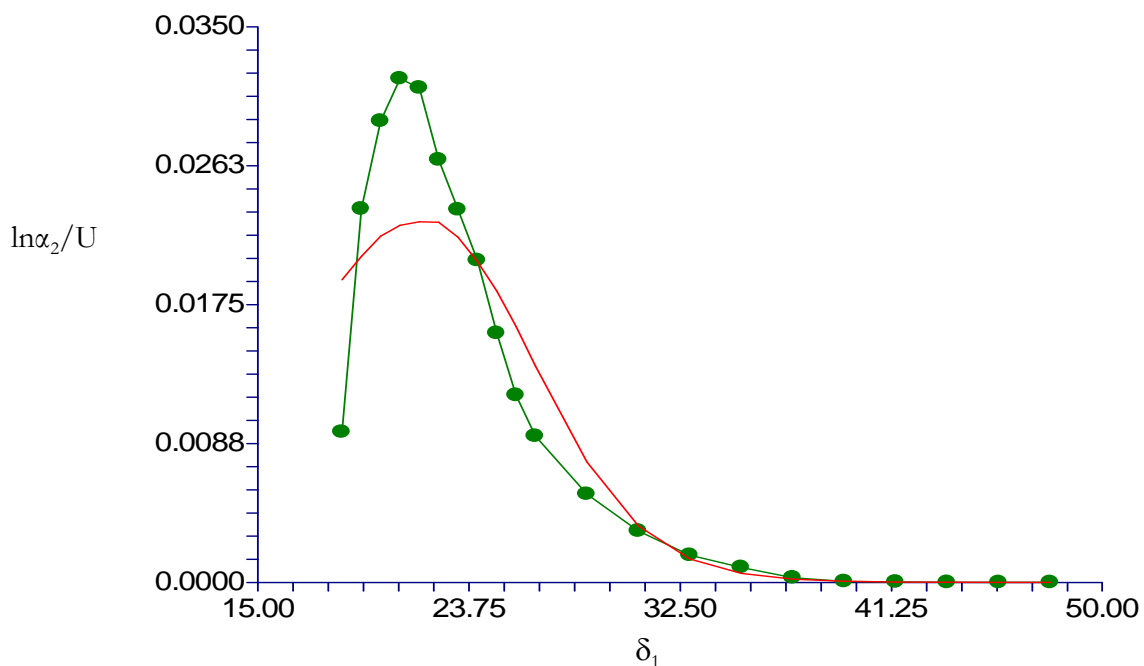


Figura IX.28: Solubilidad ( $X_2$ ) experimental a 25°C (●) y calculada (línea continua) del probenecid utilizando la Ec.IX.67 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

### 5.2.2. Modelo de Bustamante (1993)

Para predecir la solubilidad se emplearon todas las temperaturas del estudio. Las ecuaciones obtenidas con la modificación del método ampliado de Hildebrand (Bustamante et al, 1993), aplicable a curvas con un máximo son las siguientes (se incluyen el coeficiente de determinación,  $r^2$ ):

| T <sup>a</sup> (°C) | ECUACION   | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|---------------------|--|----------------|------------------|
| 15                  | $\ln X_{15} = -21,47 + 1,92 \delta_1 - 0,063 \delta_1^2 + 0,0006 \delta_1^3$ | 0,9914         | <b>Ec. IX.70</b> |
| 20                  | $\ln X_{20} = -24,23 + 2,2\delta_1 - 0,072 \delta_1^2 + 0,0007 \delta_1^3$   | 0,9926         | <b>Ec. IX.71</b> |
| 25                  | $\ln X_{25} = -24,91 + 2,26 \delta_1 - 0,073 \delta_1^2 + 0,0007 \delta_1^3$ | 0,9914         | <b>Ec. IX.72</b> |
| 30                  | $\ln X_{30} = -25,67 + 2,32\delta_1 - 0,074 \delta_1^2 + 0,0007 \delta_1^3$  | 0,9928         | <b>Ec. IX.73</b> |
| 35                  | $\ln X_{35} = -26,91 + 2,43 \delta_1 - 0,077 \delta_1^2 + 0,0007 \delta_1^3$ | 0,9903         | <b>Ec. IX.74</b> |

Las ecuaciones son estadísticamente significativas en un grado tres, y todas ellas tienen un coeficiente de determinación superior a 0,99. De los tres principios activos con un sólo máximo de solubilidad, el probenecid es el que mejores resultados de reproducibilidad presenta cuando se aplica el modelo de Bustamante et al (1993). Los signos positivos de los coeficientes de las variables independientes  $\delta_1$  y  $\delta_1^3$  incrementan la solubilidad, mientras que los negativos (ordenada en el origen y  $\delta_1^2$ ) disminuyen la solubilidad. El coeficiente  $\delta_1$  se puede relacionar con interacciones favorables soluto-disolvente que aumentan la solubilidad, mientras que el coeficiente del término cuadrático  $\delta_1^2$  se asocia a contribuciones desfavorables debido a asociaciones disolvente-disolvente.

Sin embargo, no se puede dar una interpretación física al término cúbico  $\delta_1^3$ . En resumen, se puede afirmar que los codisolventes producen un incremento de las interacciones que favorecen la solubilidad que supera la tendencia a la asociación disolvente-disolvente y soluto-soluto.

La solubilidad experimental y la calculada con las ecuaciones descritas anteriormente se muestran en las **Tablas IX.65 y IX.66**. En la **Figura IX.29** se pueden observar los resultados gráficos utilizando las **Ecs.IX.70 y IX.74** del modelo de Bustamante et al (1993). Se han elegido como ejemplo las predicciones a las temperaturas mayor y menor, los errores más altos se han obtenido en las temperaturas más bajas del estudio, tal y como se observa en la **Tabla IX.67**. El error más alto (25-36%) se encontró en la proporción del 100% de acetato de etilo, en todas las temperaturas.

**Tabla IX.65: Solubilidad experimental y calculada para el probenecid en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 9,14.10 <sup>-6</sup>  | 6,26.10 <sup>-6</sup> | 4,88.10 <sup>-6</sup> | 3,28.10 <sup>-6</sup> | 2,34.10 <sup>-6</sup> | 5,99.10 <sup>-6</sup> | 4,64.10 <sup>-6</sup> | 3,79.10 <sup>-6</sup> | 2,66.10 <sup>-6</sup> | 1,91.10 <sup>-6</sup> |
| <b>10</b>  | 7,42.10 <sup>-6</sup>  | 6,4.10 <sup>-6</sup>  | 5,81.10 <sup>-6</sup> | 4,2.10 <sup>-6</sup>  | 3,19.10 <sup>-6</sup> | 1,07.10 <sup>-5</sup> | 8,27.10 <sup>-6</sup> | 6,68.10 <sup>-6</sup> | 4,72.10 <sup>-6</sup> | 3,65.10 <sup>-6</sup> |
| <b>20</b>  | 1,58.10 <sup>-5</sup>  | 1,29.10 <sup>-5</sup> | 9,55.10 <sup>-6</sup> | 7,48.10 <sup>-6</sup> | 6,21.10 <sup>-6</sup> | 2,23.10 <sup>-5</sup> | 1,72.10 <sup>-5</sup> | 1,38.10 <sup>-5</sup> | 9,83.10 <sup>-6</sup> | 7,98.10 <sup>-6</sup> |
| <b>30</b>  | 4,78.10 <sup>-5</sup>  | 4,03.10 <sup>-5</sup> | 3,36.10 <sup>-5</sup> | 2,17.10 <sup>-5</sup> | 1,97.10 <sup>-5</sup> | 5,23.10 <sup>-5</sup> | 4,05.10 <sup>-5</sup> | 3,21.10 <sup>-5</sup> | 2,31.10 <sup>-5</sup> | 1,92.10 <sup>-5</sup> |
| <b>40</b>  | 1,1.10 <sup>-4</sup>   | 8,5.10 <sup>-5</sup>  | 6,04.10 <sup>-5</sup> | 4,71.10 <sup>-5</sup> | 3,55.10 <sup>-5</sup> | 1,3.10 <sup>-4</sup>  | 1.10 <sup>-4</sup>    | 8,12.10 <sup>-5</sup> | 5,87.10 <sup>-5</sup> | 4,94.10 <sup>-5</sup> |
| <b>50</b>  | 5,2.10 <sup>-4</sup>   | 3,8.10 <sup>-4</sup>  | 2,9.10 <sup>-4</sup>  | 2,1.10 <sup>-4</sup>  | 1,8.10 <sup>-4</sup>  | 3,5.10 <sup>-4</sup>  | 2,7.10 <sup>-4</sup>  | 2,1.10 <sup>-4</sup>  | 1,5.10 <sup>-4</sup>  | 1,3.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>60</b>  | 0,0014                 | 0,001                 | 9,4.10 <sup>-4</sup>  | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5.10 <sup>-4</sup>    | 9,2.10 <sup>-4</sup>  | 7,1.10 <sup>-4</sup>  | 5,6.10 <sup>-4</sup>  | 4,1.10 <sup>-4</sup>  | 3,4.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>70</b>  | 0,0029                 | 0,0022                | 0,0017                | 0,0012                | 0,0011                | 0,0023                | 0,0018                | 0,0014                | 0,001                 | 8,8.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>80</b>  | 0,0057                 | 0,004                 | 0,0032                | 0,0027                | 0,0018                | 0,0054                | 0,0042                | 0,0034                | 0,0026                | 0,0021                |
| <b>90</b>  | 0,0079                 | 0,0071                | 0,0055                | 0,0041                | 0,0036                | 0,011                 | 0,0089                | 0,0072                | 0,0056                | 0,0045                |
| <b>100</b> | 0,0131                 | 0,0113                | 0,0092                | 0,0078                | 0,0059                | 0,0192                | 0,0158                | 0,0132                | 0,0106                | 0,0085                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)



Tabla IX.66: Solubilidad experimental y calculada para el probenecid en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)

| % EtOH | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|--------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|        | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| 0      | 0,0131                 | 0,0113          | 0,0092          | 0,0078          | 0,0059          | 0,0192             | 0,0158          | 0,0132          | 0,0106          | 0,0085          |
| 10     | 0,016                  | 0,0133          | 0,0117          | 0,0088          | 0,0079          | 0,0224             | 0,0188          | 0,0157          | 0,0128          | 0,0103          |
| 20     | 0,0231                 | 0,0197          | 0,0157          | 0,014           | 0,01            | 0,0255             | 0,0216          | 0,0183          | 0,015           | 0,0123          |
| 30     | 0,026                  | 0,0245          | 0,0202          | 0,0159          | 0,0128          | 0,028              | 0,024           | 0,0206          | 0,0171          | 0,0141          |
| 40     | 0,0315                 | 0,0264          | 0,0234          | 0,0207          | 0,0172          | 0,0296             | 0,0259          | 0,0224          | 0,0189          | 0,0158          |
| 50     | 0,0336                 | 0,0296          | 0,0266          | 0,0225          | 0,0188          | 0,0302             | 0,0269          | 0,0236          | 0,0202          | 0,0172          |
| 60     | 0,0381                 | 0,0345          | 0,0311          | 0,0275          | 0,0257          | 0,0296             | 0,0269          | 0,024           | 0,0208          | 0,0181          |
| 70     | 0,0362                 | 0,034           | 0,0317          | 0,0276          | 0,0265          | 0,0279             | 0,0258          | 0,0234          | 0,0206          | 0,0184          |
| 80     | 0,0319                 | 0,0304          | 0,029           | 0,0262          | 0,0252          | 0,0251             | 0,0238          | 0,0219          | 0,0196          | 0,018           |
| 90     | 0,0257                 | 0,0246          | 0,0235          | 0,0215          | 0,0206          | 0,0216             | 0,0209          | 0,0196          | 0,0179          | 0,017           |
| 100    | 0,011                  | 0,0106          | 0,0094          | 0,0086          | 0,0078          | 0,0177             | 0,0176          | 0,0168          | 0,0156          | 0,0155          |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

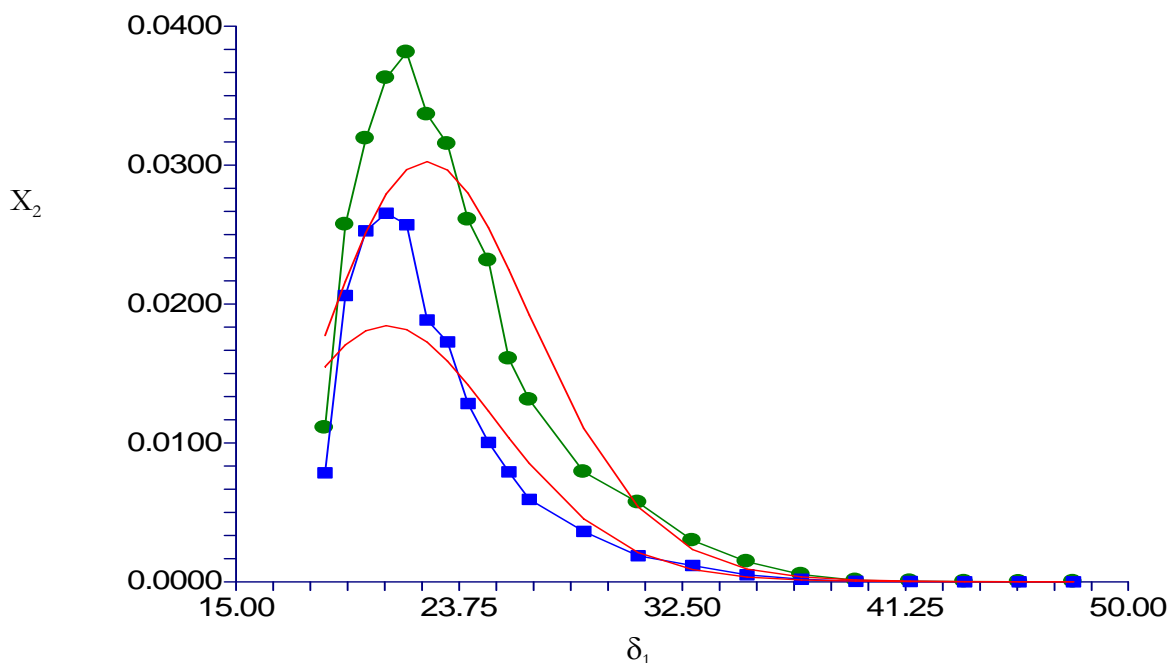


Figura IX.29: Solubilidad expresada en fracción molar (X<sub>2</sub>) experimental a 35°C (●) y 15°C (■) y calculada (líneas continuas) del probenecid utilizando las Ecs. IX.70 y Ec.IX.74 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Los errores entre los resultados experimentales y los predichos por el modelo se exponen en la **Tabla XI.67**:

**Tabla XI.67: Errores medios para el probenecid de las Ecs. IX.70-IX.74 en función de la temperatura**

| T <sup>a</sup> (°C) | Error medio |
|---------------------|-------------|
| 15                  | -0,3606     |
| 20                  | -0,2988     |
| 25                  | -0,3033     |
| 30                  | -0,2539     |
| 35                  | -0,2588     |

El probenecid muestra un único máximo de solubilidad en etanol-acetato de etilo (20,91 MPa<sup>1/2</sup>) (**Figura IX.25**). Se trata de un compuesto de polaridad baja, por lo que podemos corroborar con las conclusiones obtenidas en trabajos precedentes (Peña et al, 2006) donde la aparición de un solo máximo de solubilidad está directamente relacionada con fármacos de carácter lipófilo. Este resultado nos permite afirmar que calculando el parámetro de solubilidad de un fármaco por métodos teóricos como el de Fedors (1974), podemos predecir el número de máximos de solubilidad en un amplio intervalo de polaridad del disolvente. Esto supone un ahorro económico de disolventes y número de experimentos.

De este modo, el **parámetro de solubilidad resulta una guía muy útil** para anticipar la forma de los perfiles de solubilidad facilitando la selección de codisolventes en formulación. El modelo de solubilidad de Bustamante et al (1993) reproduce satisfactoriamente tanto la forma de la curva de solubilidad como la proporción de codisolvente a la que se produce el máximo. Las diferencias entre solubilidades experimentales y calculadas son aceptables, teniendo en cuenta que la ecuación engloba dos mezclas disolventes de distinta naturaleza. Los resultados obtenidos permiten ampliar nuestras investigaciones previas a otros fármacos. En ausencia de determinaciones experimentales, se puede prever que los fármacos cuyo parámetro de solubilidad es  $\delta_2 < 25$  MPa<sup>1/2</sup> presentarán un sólo máximo de solubilidad mientras que para los que poseen valores de  $\delta_2 > 25$  MPa<sup>1/2</sup> presentaran dos máximos.

5.2.3. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

Tras aplicar la **Ec.V.35** para estimar la solubilidad del probenecid se obtuvieron los siguientes coeficientes para temperaturas comprendidas entre 35° y 15° C en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo. Se observan unos excelentes resultados de correlación ( $r^2 = 0,99$ ):

| T <sup>a</sup> (°C) | ECUACION   | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|---------------------|--|----------------|------------------|
| 15                  | $\ln X_{15} = 1,0067(f_a \ln X_a) + 1,011(f_b \ln X_b) + 0,9691(f_c \ln X_c) - 11,74f_a^2 f_b + 6,951f_a f_b + 6,772 f_c^2 f_b + 1,171 f_c f_b$  | 0,999          | <b>Ec. IX.75</b> |
| 20                  | $\ln X_{20} = 1,007(f_a \ln X_a) + 1,0274(f_b \ln X_b) + 0,9697(f_c \ln X_c) - 12,71f_a^2 f_b + 7,05f_a f_b + 5,255 f_c^2 f_b + 1,9 f_c f_b$     | 0,999          | <b>Ec. IX.76</b> |
| 25                  | $\ln X_{25} = 1,0091(f_a \ln X_a) + 1,0127(f_b \ln X_b) + 0,9688(f_c \ln X_c) - 13,475f_a^2 f_b + 7,574f_a f_b + 4,9 f_c^2 f_b + 2,118 f_c f_b$  | 0,999          | <b>Ec. IX.77</b> |
| 30                  | $\ln X_{30} = 1,0132(f_a \ln X_a) + 1,024(f_b \ln X_b) + 0,9676(f_c \ln X_c) - 13,342f_a^2 f_b + 7,634f_a f_b + 4,164 f_c^2 f_b + 2,335 f_c f_b$ | 0,999          | <b>Ec. IX.78</b> |
| 35                  | $\ln X_{35} = 1,018(f_a \ln X_a) + 1,037(f_b \ln X_b) + 0,9712(f_c \ln X_c) - 15,95f_a^2 f_b + 9,2f_a f_b + 3,458 f_c^2 f_b + 2,88 f_c f_b$      | 0,999          | <b>Ec. IX.79</b> |

Los datos de solubilidad calculados utilizando las ecuaciones anteriores junto a los experimentales se muestran en las **Tablas IX.68 y IX.69**. La **Figura IX.30** muestra como ejemplo el perfil de solubilidad experimental y calculado a 25°C con la **Ec.IX.77**. Hay que indicar, que los resultados calculados con este modelo concuerdan de forma adecuada con los experimentales en todos los casos. Los errores con este modelo Jouyban-Gharamaleki para en probenecid se resumen en la **Tabla XI.70**, como se observa son inferiores al 5%.

**Tabla IX.68: Solubilidad experimental y calculada para el probenecid en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

|            | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| % EtOH     | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 9,14.10 <sup>-6</sup>  | 6,26.10 <sup>-6</sup> | 4,88.10 <sup>-6</sup> | 3,28.10 <sup>-6</sup> | 2,34.10 <sup>-6</sup> | 7,38.10 <sup>-6</sup> | 5,34.10 <sup>-6</sup> | 4,37.10 <sup>-6</sup> | 3,01.10 <sup>-6</sup> | 2,14.10 <sup>-6</sup> |
| <b>10</b>  | 7,42.10 <sup>-6</sup>  | 6,4.10 <sup>-6</sup>  | 5,81.10 <sup>-6</sup> | 4,2.10 <sup>-6</sup>  | 3,19.10 <sup>-6</sup> | 9,65.10 <sup>-6</sup> | 7,67.10 <sup>-6</sup> | 6,18.10 <sup>-6</sup> | 4,39.10 <sup>-6</sup> | 3,40.10 <sup>-6</sup> |
| <b>20</b>  | 1,58.10 <sup>-5</sup>  | 1,29.10 <sup>-5</sup> | 9,55.10 <sup>-6</sup> | 7,48.10 <sup>-6</sup> | 6,21.10 <sup>-6</sup> | 1,81.10 <sup>-5</sup> | 1,49.10 <sup>-5</sup> | 1,19.10 <sup>-5</sup> | 8,59.10 <sup>-6</sup> | 7,00.10 <sup>-6</sup> |
| <b>30</b>  | 4,78.10 <sup>-5</sup>  | 4,03.10 <sup>-5</sup> | 3,36.10 <sup>-5</sup> | 2,17.10 <sup>-5</sup> | 1,97.10 <sup>-5</sup> | 4,39.10 <sup>-5</sup> | 3,6.10 <sup>-5</sup>  | 2,85.10 <sup>-5</sup> | 2,08.10 <sup>-5</sup> | 1,74.10 <sup>-5</sup> |
| <b>40</b>  | 1,1.10 <sup>-4</sup>   | 8,5.10 <sup>-5</sup>  | 6,04.10 <sup>-5</sup> | 4,71.10 <sup>-5</sup> | 3,55.10 <sup>-5</sup> | 1,26.10 <sup>-4</sup> | 1,00.10 <sup>-4</sup> | 7,93.10 <sup>-5</sup> | 5,79.10 <sup>-5</sup> | 4,88.10 <sup>-5</sup> |
| <b>50</b>  | 5,2.10 <sup>-4</sup>   | 3,8.10 <sup>-4</sup>  | 2,9.10 <sup>-4</sup>  | 2,1.10 <sup>-4</sup>  | 1,8.10 <sup>-4</sup>  | 3,8.10 <sup>-4</sup>  | 2,96.10 <sup>-4</sup> | 2,35.10 <sup>-4</sup> | 1,71.10 <sup>-4</sup> | 1,43.10 <sup>-4</sup> |
| <b>60</b>  | 0,0014                 | 0,001                 | 9,4.10 <sup>-4</sup>  | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5.10 <sup>-4</sup>    | 0,0011                | 8,6.10 <sup>-4</sup>  | 6,86.10 <sup>-4</sup> | 5.10 <sup>-4</sup>    | 4,14.10 <sup>-4</sup> |
| <b>70</b>  | 0,0029                 | 0,0022                | 0,0017                | 0,0012                | 0,0011                | 0,0031                | 0,0022                | 0,0018                | 0,0013                | 0,001                 |
| <b>80</b>  | 0,0057                 | 0,004                 | 0,0032                | 0,0027                | 0,0018                | 0,0067                | 0,0049                | 0,004                 | 0,003                 | 0,0024                |
| <b>90</b>  | 0,0079                 | 0,0071                | 0,0055                | 0,0041                | 0,0036                | 0,0106                | 0,0084                | 0,0068                | 0,0053                | 0,0043                |
| <b>100</b> | 0,0131                 | 0,0113                | 0,0092                | 0,0078                | 0,0059                | 0,0111                | 0,0101                | 0,0083                | 0,0068                | 0,0056                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.69: solubilidad experimental y calculada para el probenecid en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

|            | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| % EtOH     | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| <b>0</b>   | 0,0131                 | 0,0113          | 0,0092          | 0,0078          | 0,0059          | 0,0111             | 0,0101          | 0,0083          | 0,0068          | 0,0056          |
| <b>10</b>  | 0,016                  | 0,0133          | 0,0117          | 0,0088          | 0,0079          | 0,0151             | 0,0132          | 0,0108          | 0,0088          | 0,0069          |
| <b>20</b>  | 0,0231                 | 0,0197          | 0,0157          | 0,014           | 0,01            | 0,0202             | 0,0174          | 0,0144          | 0,0118          | 0,0092          |
| <b>30</b>  | 0,026                  | 0,0245          | 0,0202          | 0,0159          | 0,0128          | 0,0263             | 0,0227          | 0,0192          | 0,0159          | 0,0127          |
| <b>40</b>  | 0,0315                 | 0,0264          | 0,0234          | 0,0207          | 0,0172          | 0,0326             | 0,0284          | 0,0247          | 0,0208          | 0,0173          |
| <b>50</b>  | 0,0336                 | 0,0296          | 0,0266          | 0,0225          | 0,0188          | 0,0375             | 0,0334          | 0,03            | 0,0257          | 0,0223          |
| <b>60</b>  | 0,0381                 | 0,0345          | 0,0311          | 0,0275          | 0,0257          | 0,0394             | 0,0359          | 0,033           | 0,0289          | 0,0263          |
| <b>70</b>  | 0,0362                 | 0,034           | 0,0317          | 0,0276          | 0,0265          | 0,037              | 0,0345          | 0,0323          | 0,0288          | 0,0272          |
| <b>80</b>  | 0,0319                 | 0,0304          | 0,029           | 0,0262          | 0,0252          | 0,0304             | 0,0288          | 0,0272          | 0,0246          | 0,0237          |
| <b>90</b>  | 0,0257                 | 0,0246          | 0,0235          | 0,0215          | 0,0206          | 0,0213             | 0,0205          | 0,0192          | 0,0174          | 0,0167          |
| <b>100</b> | 0,011                  | 0,0106          | 0,0094          | 0,0086          | 0,0078          | 0,0126             | 0,012           | 0,011           | 0,0099          | 0,0091          |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

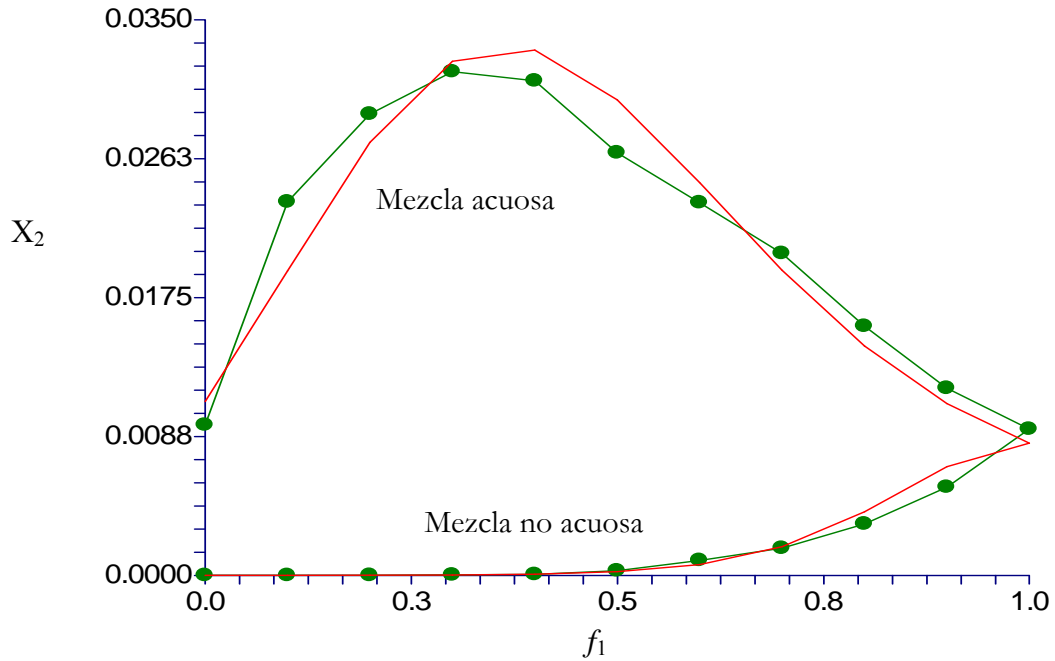


Figura IX.30: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental (●) y calculada (línea continua) del probenid utilizando la Ec.IX.77 en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Tabla XI.70: Errores medios para el probenid de las Ecs. IX.75-IX.79 en función de la temperatura

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | -0,0437     |
| 20         | 0,0464      |
| 25         | -0,0403     |
| 30         | -0,0291     |
| 35         | -0,0305     |

5.2.4. Modelo de Jouyban (2002)

Cuando se aplica la **ecuación V.36** del modelo de Jouyban (2002) en las dos mezclas disolventes, se obtienen las siguientes ecuaciones, en todas ellas se observan unos excelentes resultados de coeficiente de correlación (superior a 0,999):

| T*(°C) | Segmentos         | ECUACION   | r <sup>2</sup> | Ecuación          |
|--------|-------------------|--|----------------|-------------------|
| 15     | Agua-etanol       | $\ln X_{15} = 0,406 (f_1 \ln X_{aq, 15}) + 2,544 (f_2 \ln X_{et, 15}) - 1417,93 (f_1 f_2 / T) + 3574,12 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.80a</b> |
|        | Etanol-acet.etílo | $\ln X_{15} = 0,9193 (f_1 \ln X_{et, 15}) + 1,043(f_2 \ln X_{acet, 15}) + 108,83 (f_1 f_2 / T) + 2237,44(f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.80b</b> |
| 20     | Agua-etanol       | $\ln X_{20} = 0,398 (f_1 \ln X_{aq, 20}) + 2,622 (f_2 \ln X_{et, 20}) - 1677,33 (f_1 f_2 / T) + 3829,18 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.81a</b> |
|        | Etanol-acet.etílo | $\ln X_{20} = 0,954 (f_1 \ln X_{et, 20}) + 1,016(f_2 \ln X_{acet, 20}) + 292,66 (f_1 f_2 / T) + 1873,44 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.81b</b> |
| 25     | Agua-etanol       | $\ln X_{25} = 0,397 (f_1 \ln X_{aq, 25}) + 2,6315(f_2 \ln X_{et, 25}) - 1791,95 (f_1 f_2 / T) + 4180,72 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.82a</b> |
|        | Etanol-acet.etílo | $\ln X_{25} = 0,966 (f_1 \ln X_{et, 25}) + 0,996(f_2 \ln X_{acet, 25}) - 359,86 (f_1 f_2 / T) + 1802,38 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.82b</b> |
| 30     | Agua-etanol       | $\ln X_{30} = 0,387 (f_1 \ln X_{aq, 30}) + 2,709 (f_2 \ln X_{et, 30}) - 1752,02 (f_1 f_2 / T) + 4151,64 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.83a</b> |
|        | Etanol-acet.etílo | $\ln X_{30} = 0,99 (f_1 \ln X_{et, 30}) + 0,98(f_2 \ln X_{acet, 30}) + 469,24 (f_1 f_2 / T) + 1560,67 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.83b</b> |
| 35     | Agua-etanol       | $\ln X_{35} = 0,393 (f_1 \ln X_{aq, 35}) + 2,724(f_2 \ln X_{et, 35}) - 2110,58(f_1 f_2 / T) + 5067,78 (f_1^2 f_2 / T)$   | 0,999          | <b>Ec. IX.84a</b> |
|        | Etanol-acet.etílo | $\ln X_{35} = 1,013 (f_1 \ln X_{et, 35}) + 0,9554(f_2 \ln X_{acet, 35}) + 535,62(f_1 f_2 / T) + 1505,34 (f_1^2 f_2 / T)$ | 0,999          | <b>Ec. IX.84b</b> |

Los resultados de solubilidad obtenidos experimentalmente y los calculados según las ecuaciones anteriores, a todas las temperaturas, se muestran en las **Tablas IX.71** y **IX.72** junto a los resultados gráficos. La **Figura IX.31** pone a la vista una excelente reproducibilidad de la estimación del perfil de solubilidad del probenecid logrado cuando se utiliza este modelo de predicción, hechos que se corroboran con el cálculo de los errores medios para el probenecid (**Tabla IX.73**), los valores obtenidos son inferiores al 5%. Esto conduce a una conclusión general y es que el modelo de predicción de Jouyban (2002) resulta muy satisfactorio en principios activos tanto con dos máximos de solubilidad (alopurinol) como con un máximo de solubilidad, localizado en la parte menor polar de la curva (probenecid) como en la parte polar de la curva de solubilidad (derivados salinos).

**Tabla IX.71: Solubilidad experimental y calculada para el probenecid en etanol-agua a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

|            | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| % EtOH     | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 9,14.10 <sup>-6</sup>  | 6,26.10 <sup>-6</sup> | 4,88.10 <sup>-6</sup> | 3,28.10 <sup>-6</sup> | 2,34.10 <sup>-6</sup> | 7,43.10 <sup>-6</sup> | 5,37.10 <sup>-6</sup> | 4,41.10 <sup>-6</sup> | 3,02.10 <sup>-6</sup> | 2,16.10 <sup>-6</sup> |
| <b>10</b>  | 7,42.10 <sup>-6</sup>  | 6,4.10 <sup>-6</sup>  | 5,81.10 <sup>-6</sup> | 4,2.10 <sup>-6</sup>  | 3,19.10 <sup>-6</sup> | 9,6.10 <sup>-6</sup>  | 7,64.10 <sup>-6</sup> | 6,14.10 <sup>-6</sup> | 4,38.10 <sup>-6</sup> | 3,38.10 <sup>-6</sup> |
| <b>20</b>  | 1,58.10 <sup>-5</sup>  | 1,29.10 <sup>-5</sup> | 9,55.10 <sup>-6</sup> | 7,48.10 <sup>-6</sup> | 6,21.10 <sup>-6</sup> | 1,79.10 <sup>-5</sup> | 1,48.10 <sup>-5</sup> | 1,18.10 <sup>-5</sup> | 8,54.10 <sup>-6</sup> | 6,93.10 <sup>-6</sup> |
| <b>30</b>  | 4,78.10 <sup>-5</sup>  | 4,03.10 <sup>-5</sup> | 3,36.10 <sup>-5</sup> | 2,17.10 <sup>-5</sup> | 1,97.10 <sup>-5</sup> | 4,37.10 <sup>-5</sup> | 3,59.10 <sup>-5</sup> | 2,84.10 <sup>-5</sup> | 2,07.10 <sup>-5</sup> | 1,73.10 <sup>-5</sup> |
| <b>40</b>  | 1,1.10 <sup>-4</sup>   | 8,5.10 <sup>-5</sup>  | 6,04.10 <sup>-5</sup> | 4,71.10 <sup>-5</sup> | 3,55.10 <sup>-5</sup> | 1,26.10 <sup>-4</sup> | 1,00.10 <sup>-4</sup> | 7,94.10 <sup>-5</sup> | 5,79.10 <sup>-5</sup> | 4,89.10 <sup>-5</sup> |
| <b>50</b>  | 5,2.10 <sup>-4</sup>   | 3,8.10 <sup>-4</sup>  | 2,9.10 <sup>-4</sup>  | 2,1.10 <sup>-4</sup>  | 1,8.10 <sup>-4</sup>  | 3,92.10 <sup>-4</sup> | 2,98.10 <sup>-4</sup> | 2,37.10 <sup>-4</sup> | 1,72.10 <sup>-4</sup> | 1,45.10 <sup>-4</sup> |
| <b>60</b>  | 0,0014                 | 0,001                 | 9,4.10 <sup>-4</sup>  | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5.10 <sup>-4</sup>    | 0,00118               | 8,67.10 <sup>-4</sup> | 6,9.10 <sup>-4</sup>  | 5.10 <sup>-4</sup>    | 4,2.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>70</b>  | 0,0029                 | 0,0022                | 0,0017                | 0,0012                | 0,0011                | 0,0031                | 0,0022                | 0,0018                | 0,0013                | 0,0011                |
| <b>80</b>  | 0,0057                 | 0,004                 | 0,0032                | 0,0027                | 0,0018                | 0,0067                | 0,0049                | 0,004                 | 0,003                 | 0,0024                |
| <b>90</b>  | 0,0079                 | 0,0071                | 0,0055                | 0,0041                | 0,0036                | 0,0103                | 0,0082                | 0,0066                | 0,0052                | 0,0041                |
| <b>100</b> | 0,0131                 | 0,0113                | 0,0092                | 0,0078                | 0,0059                | 0,0104                | 0,0097                | 0,0077                | 0,0065                | 0,0051                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

**Tabla IX.72: solubilidad experimental y calculada para el probenecid en etanol-acetato de etilo a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

|            | Valores Experimentales |                 |                 |                 |                 | Valores Calculados |                 |                 |                 |                 |
|------------|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| % EtOH     | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> | X <sub>35</sub>    | X <sub>30</sub> | X <sub>25</sub> | X <sub>20</sub> | X <sub>15</sub> |
| <b>0</b>   | 0,0131                 | 0,0113          | 0,0092          | 0,0078          | 0,0059          | 0,0135             | 0,0116          | 0,0077          | 0,008           | 0,0064          |
| <b>10</b>  | 0,016                  | 0,0133          | 0,0117          | 0,0088          | 0,0079          | 0,0164             | 0,014           | 0,0115          | 0,0094          | 0,0073          |
| <b>20</b>  | 0,0231                 | 0,0197          | 0,0157          | 0,014           | 0,01            | 0,0205             | 0,0176          | 0,0146          | 0,012           | 0,0093          |
| <b>30</b>  | 0,026                  | 0,0245          | 0,0202          | 0,0159          | 0,0128          | 0,0258             | 0,0224          | 0,0189          | 0,0157          | 0,0125          |
| <b>40</b>  | 0,0315                 | 0,0264          | 0,0234          | 0,0207          | 0,0172          | 0,0316             | 0,0279          | 0,0241          | 0,0203          | 0,0169          |
| <b>50</b>  | 0,0336                 | 0,0296          | 0,0266          | 0,0225          | 0,0188          | 0,0368             | 0,0329          | 0,0294          | 0,0253          | 0,022           |
| <b>60</b>  | 0,0381                 | 0,0345          | 0,0311          | 0,0275          | 0,0257          | 0,0393             | 0,0359          | 0,033           | 0,0288          | 0,0263          |
| <b>70</b>  | 0,0362                 | 0,034           | 0,0317          | 0,0276          | 0,0265          | 0,0375             | 0,0348          | 0,0327          | 0,0291          | 0,0275          |
| <b>80</b>  | 0,0319                 | 0,0304          | 0,029           | 0,0262          | 0,0252          | 0,031              | 0,0293          | 0,0277          | 0,025           | 0,0241          |
| <b>90</b>  | 0,0257                 | 0,0246          | 0,0235          | 0,0215          | 0,0206          | 0,0216             | 0,0207          | 0,0194          | 0,0176          | 0,0168          |
| <b>100</b> | 0,011                  | 0,0106          | 0,0094          | 0,0086          | 0,0078          | 0,0123             | 0,0119          | 0,0108          | 0,0098          | 0,009           |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

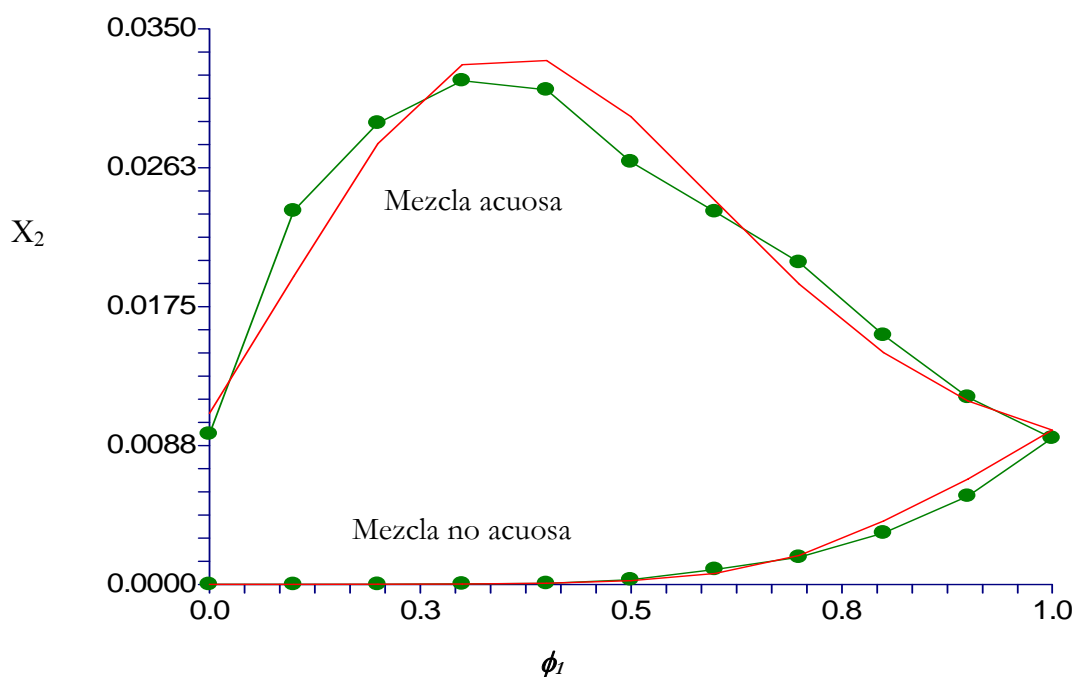


Figura IX.31: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental y calculada (línea continua) del probenecid utilizando las Ec. IX.82a y Ec. IX.82b en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Tabla XI.73: Errores medios para el probenecid de las Ecs. IX.80-IX.81 en función de la temperatura

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | 0,0962      |
| 20         | 0,1392      |
| 25         | 0,1416      |
| 30         | 0,138       |
| 35         | 0,221       |



5.2.5. Modelo de Machatha (2004)

La fracción de volumen ( $f_i$ ) también fue utilizada por Machatha et al (2004; **Ec. V.37**) para calcular perfiles de solubilidad parabólicos, con un único máximo, en mezclas binarias de etanol-agua. Este método describe la desviación del modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky et Roseman (1981), estos autores lo probaron utilizando 51 principios activos en una mezcla acuosa.

El modelo de Machatha se aplica mediante regresión no lineal y de forma individual para la mezcla acuosa a 25°C, se obtienen las siguientes ecuaciones, se alcanzaron valores de  $r^2$  superiores a 0,99:

| Tª(°C) | ECUACION   | r <sup>2</sup> | Ecuación         |
|--------|--|----------------|------------------|
| 15     | $\log S^M = -5,63098 + 2f_c / (1 - 1,346f_c + 0,949 f_c^2)$    | 0,994          | <b>Ec. IX.85</b> |
| 20     | $\log S^M = -5,48386 + 1,83f_c / (1 - 1,404f_c + 0,961 f_c^2)$ | 0,994          | <b>Ec. IX.86</b> |
| 25     | $\log S^M = -5,31103 + 1,72f_c / (1 - 1,473f_c + 1,014 f_c^2)$ | 0,992          | <b>Ec. IX.87</b> |
| 30     | $\log S^M = -5,2034 + 1,717f_c / (1 - 1,464f_c + 1,005 f_c^2)$ | 0,993          | <b>Ec. IX.88</b> |
| 35     | $\log S^M = -5,0391 + 1,503f_c / (1 - 1,63f_c + 1,115 f_c^2)$  | 0,988          | <b>Ec. IX.89</b> |

La **Figura IX.32** muestra los perfiles de solubilidad experimental y calculada con la **Ec.IX.87** expresados en forma logarítmica,  $\log S^M$ , frente a la fracción de volumen de codisolvente (etanol). Los errores encontrados con este modelo son muy pequeños, la máxima desviación se produce en la proporción 100% etanol. Los datos de solubilidad obtenidos experimentalmente y los datos calculados según las **Ecs IX.85-IX.89** se muestran en la **Tabla IX.74**.

**Tabla IX.74: Solubilidad experimental y calculada para el probenecid en agua-etanol a todas las temperaturas de estudio (15-35°C)**

| % EtOH     | Valores Experimentales |                       |                       |                       |                       | Valores Calculados    |                       |                       |                       |                       |
|------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|            | X <sub>35</sub>        | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       | X <sub>35</sub>       | X <sub>30</sub>       | X <sub>25</sub>       | X <sub>20</sub>       | X <sub>15</sub>       |
| <b>0</b>   | 9,14.10 <sup>-6</sup>  | 6,26.10 <sup>-6</sup> | 4,88.10 <sup>-6</sup> | 3,28.10 <sup>-6</sup> | 2,34.10 <sup>-6</sup> | 9,14.10 <sup>-6</sup> | 6,25.10 <sup>-6</sup> | 4,88.10 <sup>-6</sup> | 3,28.10 <sup>-6</sup> | 2,33.10 <sup>-6</sup> |
| <b>10</b>  | 7,42.10 <sup>-6</sup>  | 6,4.10 <sup>-6</sup>  | 5,81.10 <sup>-6</sup> | 4,2.10 <sup>-6</sup>  | 3,19.10 <sup>-6</sup> | 1,37.10 <sup>-5</sup> | 9,89.10 <sup>-6</sup> | 7,73.10 <sup>-6</sup> | 5,33.10 <sup>-6</sup> | 3,96.10 <sup>-6</sup> |
| <b>20</b>  | 1,58.10 <sup>-5</sup>  | 1,29.10 <sup>-5</sup> | 9,55.10 <sup>-6</sup> | 7,48.10 <sup>-6</sup> | 6,21.10 <sup>-6</sup> | 2,39.10 <sup>-5</sup> | 1,81.10 <sup>-5</sup> | 1,41.10 <sup>-5</sup> | 9,98.10 <sup>-6</sup> | 7,78.10 <sup>-5</sup> |
| <b>30</b>  | 4,78.10 <sup>-5</sup>  | 4,03.10 <sup>-5</sup> | 3,36.10 <sup>-5</sup> | 2,17.10 <sup>-5</sup> | 1,97.10 <sup>-5</sup> | 4,95.10 <sup>-5</sup> | 3,86.10 <sup>-5</sup> | 3,04.10 <sup>-5</sup> | 2,19.10 <sup>-5</sup> | 1,78.10 <sup>-5</sup> |
| <b>40</b>  | 1,1.10 <sup>-4</sup>   | 8,5.10 <sup>-5</sup>  | 6,04.10 <sup>-5</sup> | 4,71.10 <sup>-5</sup> | 3,55.10 <sup>-5</sup> | 1,2.10 <sup>-4</sup>  | 9,78.10 <sup>-5</sup> | 7,76.10 <sup>-5</sup> | 5,65.10 <sup>-5</sup> | 4,75.10 <sup>-5</sup> |
| <b>50</b>  | 5,2.10 <sup>-4</sup>   | 3,8.10 <sup>-4</sup>  | 2,9.10 <sup>-4</sup>  | 2,1.10 <sup>-4</sup>  | 1,8.10 <sup>-4</sup>  | 3,6.10 <sup>-4</sup>  | 2,8.10 <sup>-4</sup>  | 2,2.10 <sup>-4</sup>  | 1,6.10 <sup>-4</sup>  | 1,4.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>60</b>  | 0,0014                 | 0,001                 | 9,4.10 <sup>-4</sup>  | 6,4.10 <sup>-4</sup>  | 5.10 <sup>-4</sup>    | 0,0011                | 8,4.10 <sup>-4</sup>  | 6,8.10 <sup>-4</sup>  | 4,9.10 <sup>-4</sup>  | 4,2.10 <sup>-4</sup>  |
| <b>70</b>  | 0,0029                 | 0,0022                | 0,0017                | 0,0012                | 0,0011                | 0,0032                | 0,0023                | 0,0018                | 0,0013                | 0,0011                |
| <b>80</b>  | 0,0057                 | 0,004                 | 0,0032                | 0,0027                | 0,0018                | 0,0069                | 0,005                 | 0,0041                | 0,003                 | 0,0024                |
| <b>90</b>  | 0,0079                 | 0,0071                | 0,0055                | 0,0041                | 0,0036                | 0,0099                | 0,0081                | 0,0065                | 0,0051                | 0,004                 |
| <b>100</b> | 0,0131                 | 0,0113                | 0,0092                | 0,0078                | 0,0059                | 0,0099                | 0,0093                | 0,0073                | 0,0062                | 0,0049                |

Los subíndices para los valores de solubilidad (X<sub>n</sub>) se refieren a cada una de las temperaturas de estudio (15°,20°,25°,30° y 35°C)

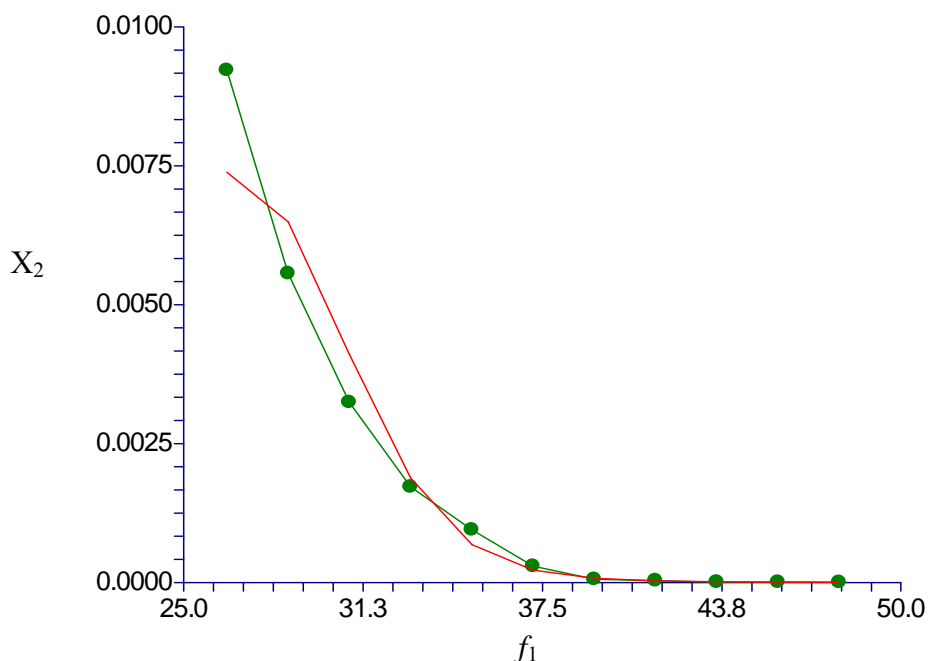


Figura IX.32: Solubilidad expresada en fracción molar ( $X_2$ ) experimental (●) y calculada (línea continua) del probenecid utilizando la Ec.IX.84 en mezclas agua-etanol

Los errores medios para el modelo de Machatta (2004) para el probenecid, quedan reflejados en la **Tabla IX.75**, y se muestran inferiores al 6%, lo que refleja que el modelo de Machatta tiene buena predictibilidad.

**Tabla IX.75: Errores medios para el probenecid de las Ecs. IX.85-IX.89 en función de la temperatura**

| $T^a$ (°C) | Error medio |
|------------|-------------|
| 15         | -0,056      |
| 20         | -0,052      |
| 25         | -0,072      |
| 30         | -0,081      |
| 35         | -0,032      |

5.2.6. Modelo de Jouyban et al (2006)

Por último, una nueva aplicación de la ecuación de Jouyban (2006) produce también buenos resultados, a continuación se muestran los resultados obtenidos para la mezcla disolvente etanol-agua:

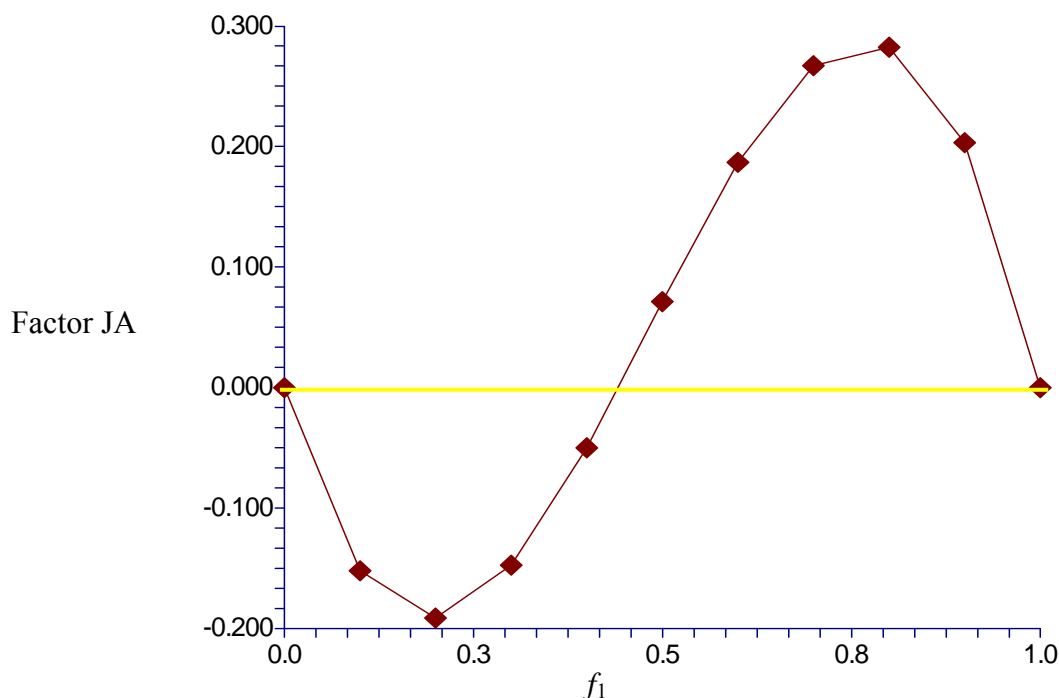
$$\ln X_2 = 1,0328 (\pm 0,03) f_1(\ln X_1) + 1,0058 (\pm 0,01) f_2(\ln X_2) + 2,8694 (\pm 0,57) f_1 (1-f_1) \left[ \frac{85,254}{T} + \frac{735,662(f_1 - (1-f_1))}{T} \right]$$

**Ec. IX.90**

$$r^2 = 0,9995 \quad n = 21 \quad \text{RMSE} = 0,2285$$

Los errores obtenidos con la **Ec.IX.90** son muy pequeños, la máxima desviación se produce nuevamente en la proporción 60% etanol en agua (4,70%).

La **Figura IX.33** muestra un valor negativo en las mezclas ricas en agua y positivo en las mezclas ricas en etanol. Una explicación posible para las desviaciones negativas (hasta el 50% de etanol) es que el agua forma estructuras ordenadas alrededor de las partes no polares del compuesto, efecto que se conoce como hidratación hidrofóbica. Estas estructuras se van desordenando cuando se reemplaza el agua por el codisolvente, aumentando la solubilidad del compuesto. Las solubilidades mayores corresponden a altas proporciones de codisolvente (70-80% etanol). Este resultado es similar al obtenido por Vargas et al (2008).



**Figura IX.33:** Factor de exceso (Factor JA) frente a la fracción de volumen (f<sub>1</sub>) para el probenecid en mezclas de etanol-agua

## 6. Comparación de parámetros de solubilidad

Los diferentes métodos que permiten la determinación del parámetro de solubilidad descritos en el capítulo VII, quedan expuestos a continuación. Los valores obtenidos por el **método de Fedors** (1974) y el de **Lin y Nash** (1993) se han presentado en el capítulo VIII.

El parámetro de solubilidad calculado de forma experimental aplicando el **método de Chertkoff y Martin o del máximo de solubilidad** (1960) se muestra en la **Tabla IX.76**. Los valores en este método, se obtienen extrapolando los valores de máxima concentración con su correspondiente parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente.

El parámetro de solubilidad del soluto utilizando el **método de Martin y Carstensen** (1981) se obtiene aplicando la expresión:

$$\delta_2 = (C_0 / C_2)^{1/2} \quad \text{Ec. VII.22}$$

Los resultados quedan reflejados en la **Tabla IX.76**. Tales coeficientes corresponden a la ecuación:

$$\ln \alpha_2 / U = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 \quad \text{Ec. VII.21}$$

Con el alopurinol no se pudo emplear este método porque posee dos máximos de solubilidad, y en consecuencia el modelo que permite reproducir y estimar dichos máximos no se corresponde con el que describe la **Ec. VII.21**. Sería necesario la incorporación de los parámetros parciales de solubilidad ácido y básico Sin embargo, para los otros tres principios activos si fue posible aplicar este método, aunque no se han obtenido polinomios en grado dos estadísticamente significativos. En todos los casos, los mejores resultados se consiguen utilizando un polinomio en grado cuatro (**IX.31, IX.49 y IX.67**). Ante esta situación se emplea una nueva expresión:

$$\delta_2 = (C_1 / C_2)^{1/2} \quad \text{Ec. IX.91}$$

En la **Tabla IX.76** se comparan los parámetros de solubilidad obtenidos con los cuatro métodos propuestos. El alopurinol presenta dos máximos de solubilidad experimentales (32,91 y 18,5 MPa<sup>1/2</sup>) y se debe indicar que utilizando los métodos de Fedors, y de Lin y Nash se obtienen valores de parámetros muy próximos para en cada una de las mezclas utilizadas. En este caso la mezcla más polar de asemeja al método de Fedors y la menos polar al de Lin y Nash.

**Tabla IX.76: Parámetros de solubilidad obtenidos utilizando diferentes métodos teóricos y experimentales ( $\text{MPa}^{1/2}$ )**

| Principio activo    | Fedors | Lin y Nash | Chertkoff y Martin | Martin y Carstensen                                 |
|---------------------|--------|------------|--------------------|---|
| Alopurinol          | 33,9   | 19,91      | 32,91 y 18,5       | NA  |
| Metamizol magnésico | 24,3   | 42,89      | 39,4               | 20,2 ( $\ln\alpha_2/U$ )<br>20,2 (B)<br>20,9 (W)    |
| Naroxeno sódico     | 25,02  | 26,59      | 35,05              | 24,35 ( $\ln\alpha_2/U$ )<br>23,47 (B)<br>24,35 (W) |
| Probenecid          | 23,45  | 22,46      | 20,91              | 30,18 ( $\ln\alpha_2/U$ )<br>23,85 (B)<br>30,22 (W) |

NA no aplicable.

En la última columna se han calculado los parámetros de solubilidad utilizando la **Ec. IX.91** con los polinomios cuárticos obtenidos para las variables dependientes:  $\ln\alpha_2/U$ , B y W (**Ec. IX.31, IX.32, IX.33, IX.49, IX.50, IX.51, IX.67, IX.68 y IX.69**).

## 7. Referencias bibliográficas

Anderson BD, Conradi RA. Predictive relationship in the water solubility of salts of a non steroidal anti inflammatory drug. *J Pharm Sci.* 1985. 74(8): 815-820.

Bustamante P., Escalera B., Martin A., Sellés E. Predicting the solubility of sulfamethoxypyridazine in individual solvents I. Calculating partial solubility parameters. *J Pharm. Sci.* 1989. 78:567-573.

Bustamante P, Escalera B, Martin A and Sellés E. A Modification of the extended Hildebrand Approach to Predict the solubility of Structurally Related Drugs in Solvent Mixtures. *J.Pharm.Pharmacol.* 1993. 45:253-257.

Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera B. Chameleonic Effect of Sulfanil amide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. Solubility Curves with Two Maxima. *Chem Pharm Bull.* 1994. 42(5): 1129-1133.

Bustamante, P., Escalera B. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxypridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995. 47. 550-555.

Bustamante P, Navarro J, Romero S, Escalera B. Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: niflumic acid and caffeine. *J Pharm Sci.* 2002. 91(3):874-883.

Chavez KJ and Rousseau RW. Solubility and pseudopolimorphic transitions in mixed solvents: sodium naproxen in methanol-Water and ethanol-water solutions. *Cryst Growth Des.* 2010. 10:3802-3807.

Chertkoff M, Martin A. The solubility of benzoic acid in mixed solvents. *J Pharm Sci.* 1960. 49:445-447.

Connors KA. The stability of cyclodextrin complex in solution. *Chem Rev.* 1997. 97:1325-1357.

Elder JP, Rosen LA. The thermal behaviour of probenecid tablets. An example of the thermoanalytical complexity encountered in the pharmaceutical industry. *Thermochim acta.* 1996. 282-283:469-482.

Escalera B, Bustamante P. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994. 46(3):172-176.

Escalera B, Muela S, Sánchez T, Bustamante P, Reillo A. predicción del perfil de solubilidad del metronidazol mediante la utilización de dos modelos empíricos. IV Congreso Nacional de la A.E.D.F.G., Santiago de Compostela. 1999. Págs.: 159-160.

Fauci MT, Mura P. Effect of water-soluble polymers on naproxen complexation with natural and chemically modified  $\beta$ -cyclodextrins. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001. 27:909-917.

Fedors RF. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Pol Eng Sci.* 1974. 14:147-154.

- González AG, Herrador MA, Asuero AG. Solubility of theophylline in aqueous N,N-dimethylformamide mixtures. *Int J Pharm.* 1994. 108:149-154.
- Hildebrand y Scott. the solubility of non electrolytes. 3<sup>a</sup> edition, Reinhold. New York. 1950.
- He Y, Li P, Yalkowsky SH. Solubilization of fluasterone in cosolvent/cyclodextrin combinations. *Int J Pharm.* 2003. 2:25-34.
- Jouyban-Gharamaleki, A. Chamaleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvents mixtures. *Chem Pharm Bull.* 1997. 45(8):1383-1384.
- Jouyban, A, Romero S, Chan HK, Clark BJ, Bustamante P. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chem Pharm Bull.* 2002. 50(5):594-599.
- Jouyban A, Chew NYK, Chan HK, Khoubnasabjafari M, Acree Jr WE. Solubility prediction of salicylic acid in water-ethanol-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model. *Pharmazie.* 2006. 61 (4):318-331.
- Karger BL, Snyder LR, Eon C. An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents. Parameters for dispersion, dipole and hydrogen bonding interactions. *J Chromatogr.* 1976. 125:71-88.
- Kudryashova EV, Gladilin AK, Vakurov AV, Heitz F, Levashov AV, Mozhaev VV. Enzyme-polyelectrolyte complexes in water-ethanol mixtures: negatively charged groups artificially introduced into  $\alpha$ -chymotrypsin provide additional activation and stabilization effects. *Biotech. & Bioengineering.* 1997. 55:267-277.
- Hagen TA, Flynn GL. Solubility of hydrocortisone in organic and aqueous media: evidence for regular solution behaviour in apolar solvents. *J Pharm Sci.* 1983. 72(4):409-414.
- Hoy KL. New Values of the Solubility Parameters from Vapor Pressure Data. *J Paint Technol.* 1970. 42(541):76-118.
- Li Ping, Zhao Luwei, Yalkowsky SH.. Combined effect of cosolvent and cyclodextrin on solubilization of nonpolar drugs. *J Pharm Sci.* 1999. 88 (11): 1107-1111.
- Lin H, Nash RA. An experimental method for determining the Hildebrand solubility parameter of organic non-electrolytes. *J Pharm Sci.* 1993. 82:1018-1026.
- Llinás A, Glen RC, Goodman JM. Solubility Challenge: Can you predict Solubility of 32 Molecules Using a Database of 100 Reliable Measurements? *J Chem Inf Model.* 2008. 48(7):1289-1303.
- Loftsson T, Olafsdottir BJ, Fridriksdottir H, Jonsdottir S. Cyclodextrin complexations of NSAIDs: physicochemical characteristics. *Eur J Pharm Sci.* 1993. 1:95-101.
- Loftsson T, Gudmundsdottir H, Sigurjonsdottir JF, Sigurdsson HH, Sigfusson SD, Masson M, Stefansson E. Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: Formulation of midazolam nasal spray. *Int J Pharm.* 2001. 212:29-40.
- Machatha SG, Bustamante P, Yalkowsky SH. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int J Pharm.* 2004. 283:83-88.
- Martin A, Newburger J, Adjei A. New solubility equation. *J Pharm Sci.* 1979.68(10):487-488.

Martin A, Cartensen J. Extended solubility approach: solubility parameters for crystalline solid compounds. *J Pharm Sci.* 1981.70(2):170-172.

Martin A, Wu PL, Velásquez T. Extended Hildebrand solubility approach: sulfonamides in binary and ternary solvents. *J Pharm Sci.* 1985.74(3):277-282.

Mota FL, Carneiro AP, Queimada AJ, Pinho SP, Macedo EA. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modelling. *Eur J Pharm Sci.* 2009. 37:499-507.

Muela S, Escalera B, Peña MA, Bustamante P. Influence of temperature on the solubilization of thiabendazole by combined action of solid dispersions and co-solvents. *Int J Pharm.* 2010. 384(1-2):93-99.

Ono N, Hirayama F, Arima H, Uekama K. Analysis of the phase solubility diagram of a phenacetin/competitor/ $\beta$ -cyclodextrin ternary system, involving competitive inclusion complexation. *Chem Pharm Bull.* 2001.49:78-81.

Peña M.A., Reillo A, Escalera B, Bustamante P. Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *Int J Pharm.* 2006. 321(1-2): 155-161.

Peña MA, Bustamante P, Sánchez AB y Escalera B. Predicción del perfil de solubilidad del Probenecid en mezclas disolventes. *Industria Farmacéutica.* 2008. (142):87-91.

Romero S, Reillo A, Escalera B, Bustamante P. The behaviour of paracetamol in mixtures of amphiprotic-aprotic solvents. Relationships of solubility curves to specific and non specific interactions. *Chem Pharm Bull.* 1996. 44(5):1061-1064.

Romero, S., Bustamante, P., Escalera, B., Mura, P., Cirri, M. Influence of solvent composition on the solid phase at equilibrium with saturated solutions of quinolones in different solvent mixtures. *J Pharm Biomed Anal.* 2004. 35(4):715-726.

Subrahmanyam CVS, Sreenivasa M, Venkata J, Gundu P. Irregular solution behaviour of paracetamol in binary solvents. *Int J Pharm.* 1992. 78:17-24.

Tongaree S, Goldberg AM, Flanagan DR, Poust RI. The effects of pH and PEG 400-water cosolvents on oxytetracycline-magnesium complex formation and stability. *Pharm. Dev. Technology.* 2000. 5 (2):189-199.

Vargas EF, Barbosa HJ, Martínez F. Utilidad del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas cosolventes. *Revista ingeniería e investigación.* 2008a. 28: 30-36.

Vargas EF, Sosnik A, Martínez F. Aplicación del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del naproxeno en mezclas cosolventes Etanol+Agua. *Lat Am J Pharm.* 2008b. 27 (5):654-660.

Williams NA, Amidon GL. Excess free energy approach to the estimation of solubility in mixed solvent systems I: Theory. *J Pharm Sci.* 1984a. 73(1):9-13.



Williams NA, Amidon GL. Excess free energy approach to the estimation of solubility in mixed solvent systems II: Ethanol-water mixtures. *J Pharm Sci.* 1984b. 73(1):14-18.

Williams NA, Amidon GL. The estimation of solubility in binary solvents: Application of reduced 3-suffix solubility equation to ethanol-water mixtures. *Pharm. Res.* 1988. 5(3): 193-195.

Yalkowsky SH, Valvani SC. Solubility and partitioning I: solubility of non electrolytes in water. *J Pharm Sci.* 1980. 69(8): 912-922.

Yalkowsky SH, Roseman TJ. In techniques of solubilization of drugs. 1981. Marcel Dekker. New York.

Zung JB. Influence of alcohol addition on the  $\gamma$ -CD-pyrene complex. *J Phys Chem.* 1995.95:6701-6709.



2013

# TERMODINAMICA Y COMPENSACIÓN ENTALPÍA- ENTROPÍA

## Capítulo X

En este capítulo se estudian las variables termodinámicas que permiten la disolución de los cuatro principios activos en los diversos disolventes de estudio, así como las relaciones entre dichas variables y su influencia en el proceso de disolución.



## 1. Conceptos teóricos

Como ya se expuso en el capítulo IV, en el proceso de disolución intervienen factores relacionados con el intercambio energético de las fuerzas entre los enlaces intermoleculares. En este capítulo se desglosan las contribuciones de la entalpía y de la entropía al proceso de disolución para cada uno de los porcentajes de las mezclas de disolventes empleadas. De esta forma, quedan definidas las contribuciones de estas magnitudes a la variación de solubilidad de los cuatro fármacos estudiados.

El **análisis termodinámico** se realiza mediante el ajuste de los datos experimentales de solubilidad ( $\ln X_2$ ) en función de la temperatura  $T_{hm}$   $[(1/T - 1/T_{hm})]$  (Krug et al, 1976a), utilizando la ecuación de Van't Hoff:

$$\ln X_2 = - \left( \frac{\Delta H_2^S}{R} \right) \left( \frac{1}{T} \right) + \text{cte} \quad \text{Ec. III.4}$$

La energía libre de Gibbs ( $\Delta G_2^S$ ) se relaciona con el calor de disolución,  $\Delta H_2^S$ , para detectar una verdadera relación de compensación, independiente de la compensación de origen estadístico (Drug et al, 1976b). Porque según se ha explicado recientemente, se han introducido algunas adaptaciones a la ecuación tradicional de Van't Hoff con el objeto de disminuir la propagación de errores y, por lo tanto, separar los efectos puramente químicos de aquellos debidos únicamente a los cálculos matemáticos y estadísticos utilizados en el tratamiento de los datos de equilibrio y en el desarrollo de gráficos de compensación entalpía-entropía. El efecto compensatorio entalpía-entropía en las mezclas co-disolventes se puede estructurar en tres fases, en función de las fases de la disolución:

- Las funciones termodinámicas que afectan al proceso de disolución.
- Las funciones termodinámicas que afectan al proceso de mezcla.
- La transferencia termodinámica que tiene lugar durante el ajuste de polaridad de los solventes.

Para poder establecer cuál es la fuerza termodinámica que rige el proceso de solubilidad en cada una de las fases anteriores, habrá que considerar el valor de las magnitudes para cada subproceso de disolución (capítulo IV):

**FUSIÓN** (Sólido + disolvente → fusión del sólido)

$$\Delta H_2^F, \Delta S_2^F \quad \Delta G_2^F = \Delta H_2^F - T\Delta S_2^F \quad \text{Ec. IV.2}$$

**MEZCLA**

(a) Formación de cavidad

$$\Delta H_2^{\text{cav}}, \Delta S_2^{\text{cav}} \quad \Delta G_2^{\text{cav}} = \Delta H_2^{\text{cav}} - T\Delta S_2^{\text{cav}} \quad \text{Ec. IV.3}$$

(b) Interacción soluto-disolvente

$$\Delta H_2^{\text{S-D}}, \Delta S_2^{\text{S-D}} \quad \Delta G_2^{\text{S-D}} = \Delta H_2^{\text{S-D}} - T\Delta S_2^{\text{S-D}} \quad \text{Ec. IV.4}$$

**DISOLUCION** (Fusión + Mezcla)

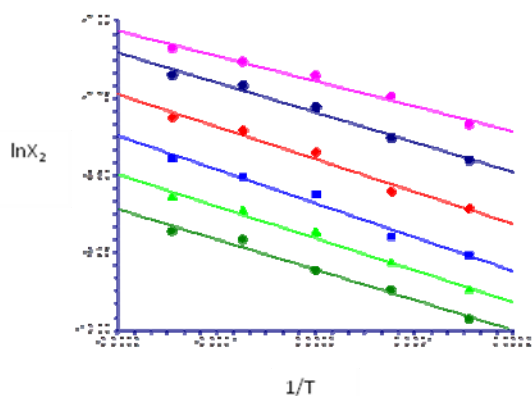
$$\Delta G_2^S = \Delta G_2^F + \Delta G_2^M \quad \text{Ec. IV.5}$$

## 2. Alopurinol

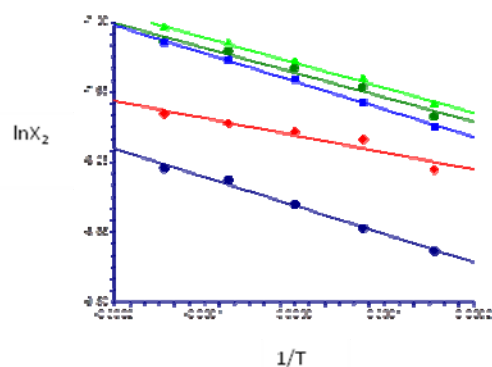
### 2.1. Funciones termodinámicas de disolución: Cambios con la composición de disolventes

Las **magnitudes termodinámicas de disolución**, vienen determinadas por la entalpía de disolución ( $\Delta H_2^S$ ), la entropía de disolución ( $\Delta S_2^S$ ) y la energía libre de Gibbs de disolución ( $\Delta G_2^S$ ). De acuerdo con el análisis clásico de Van't Hoff, la entalpía y entropía de disolución se calculan a partir de las rectas de Van Hoff (**Ec. III.4**), representando  $\ln X_2$  en función de  $1/T$ . En esta investigación, la  $T_{hm}$  obtenida es 298,15 K.

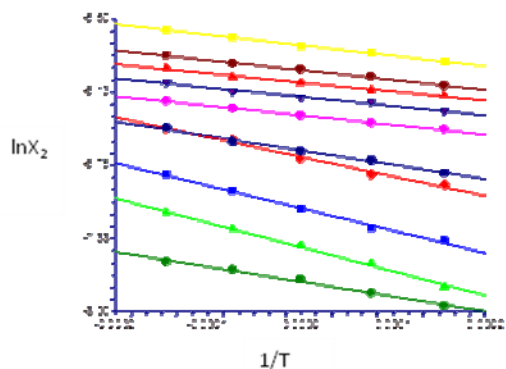
Las gráficas de Van't Hoff en los sistemas disolventes etanol-agua y etanol-acetato de etilo y acetato etilo-hexano se muestran en las **Figuras X.1-X.4**. Se observan diferentes pendientes para cada mezcla disolvente, las cuales miden la velocidad de cambio de la solubilidad con la temperatura. Las rectas no son paralelas entre sí, lo que indica que el calor de mezcla varía con cada proporción de etanol en la mezcla. Las pendientes en todos los casos son negativas, esto implica que el calor de disolución del alopurinol es endotérmico. Todas las rectas han sido lineales en el intervalo de temperatura estudiado.



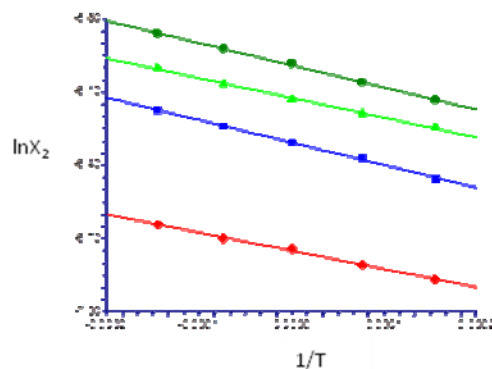
**Figura X.1:** Alopurinol en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 0% (●), 10% (▲), 20% (■), 30% (◆), 40% (●), 50% (◆)



**Figura X.2:** Alopurinol en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 60% (●), 70% (▲), 80% (■), 90% (◆), 100% (●)



**Figura X.3:** Alopurinol en mezclas con una proporción de etanol en acetato de: 90% (●), 80% (▲), 70% (■), 60% (◆), 50% (●), 40% (◆), 30% (▼), 20% (▲), 10% (●), 0% (■)



**Figura X.4:** Alopurinol en mezclas con una proporción de etanol en hexano de: 80% (●), 70% (▲), 50% (■), 30% (◆)

Los coeficientes de determinación de estas rectas son estadísticamente significativos y superiores a 0,98 en todos los casos, esto sugiere que el cambio de actividad con la concentración es casi constante en ese intervalo térmico. Los resultados de los valores de la entalpía, entropía y energía libre de Gibbs de disolución obtenidos para todas las proporciones estudiadas a partir de la pendiente y ordenada en el origen, se reflejan en la **Tabla X.1**. Los calores de disolución son positivos lo que indica que el alopurinol absorbe calor, por tanto, la solubilidad aumenta con la temperatura. La energía libre de Gibbs de disolución es positiva en todos los casos, según lo cual el proceso de disolución aparentemente no sería espontáneo. La entropía de disolución es negativa, en todas las proporciones, de lo que anterior se tiene que el proceso de disolución no tiene conducción entálpica ni entrópica.

**Tabla X.3: Parámetros termodinámicos de disolución del alopurinol a 25°C**

|  | %<br>Etanol | $\Delta G^{S(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{S(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{S(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{S(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|--|-------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0           | 55,87                         | 32,533                        | -78,269                      | -23,336                        | 58,23           | 41,76              |
|  | 10          | 56,91                         | 34,332                        | -75,736                      | -22,580                        | 60,32           | 39,67              |
|  | 20          | 58,12                         | 36,379                        | -72,918                      | -21,74                         | 62,59           | 37,40              |
|  | 30          | 55,57                         | 34,899                        | -69,352                      | -20,677                        | 62,79           | 37,20              |
|  | 40          | 51,63                         | 32,078                        | -65,578                      | -19,552                        | 62,13           | 37,87              |
|  | 50          | 45,85                         | 27,053                        | -63,054                      | -18,799                        | 59,00           | 41,00              |
|  | 60          | 42,87                         | 24,404                        | -61,95                       | -18,47                         | 56,92           | 43,08              |
|  | 70          | 44,71                         | 26,033                        | -62,645                      | -18,677                        | 58,22           | 41,77              |
|  | 80          | 46,31                         | 27,651                        | -62,602                      | -18,665                        | 59,70           | 40,30              |
|  | 90          | 32,04                         | 12,263                        | -66,351                      | -19,782                        | 38,26           | 61,73              |
|  | 100         | 49,56                         | 28,151                        | -71,819                      | -21,412                        | 56,80           | 43,20              |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90          | 33,18                         | 13,995                        | -64,366                      | -19,19                         | 42,17           | 57,82              |
|  | 80          | 41,43                         | 22,975                        | -61,914                      | -18,459                        | 55,45           | 44,55              |
|  | 70          | 38,90                         | 21,267                        | -59,152                      | -17,636                        | 54,66           | 45,33              |
|  | 60          | 35,15                         | 18,601                        | -55,507                      | -16,549                        | 52,92           | 47,08              |
|  | 50          | 30,09                         | 13,588                        | -55,052                      | -16,413                        | 45,29           | 54,70              |
|  | 40          | 24,74                         | 9,0683                        | -52,566                      | -15,672                        | 36,65           | 63,34              |
|  | 30          | 24,03                         | 8,752                         | -51,253                      | -15,281                        | 36,41           | 63,58              |
|  | 20          | 23,54                         | 8,5712                        | -50,231                      | -14,976                        | 36,40           | 63,60              |
|  | 10          | 24,06                         | 9,3512                        | -49,355                      | -14,715                        | 38,85           | 61,14              |
|  | 0           | 24,15                         | 9,9612                        | -47,595                      | -14,19                         | 41,24           | 58,75              |
| <b>Fracción<br/>Acetato<br/>de etilo-<br/>hexano</b> | 20          | 24,92                         | 10,074                        | -49,801                      | -14,848                        | 40,42           | 59,57              |
|  | 30          | 24,15                         | 8,9770                        | -50,912                      | -15,179                        | 37,16           | 62,83              |
|  | 50          | 25,85                         | 10,218                        | -52,433                      | -15,632                        | 39,52           | 60,47              |
|  | 70          | 24,99                         | 8,2674                        | -56,116                      | -16,731                        | 66,03           | 33,96              |

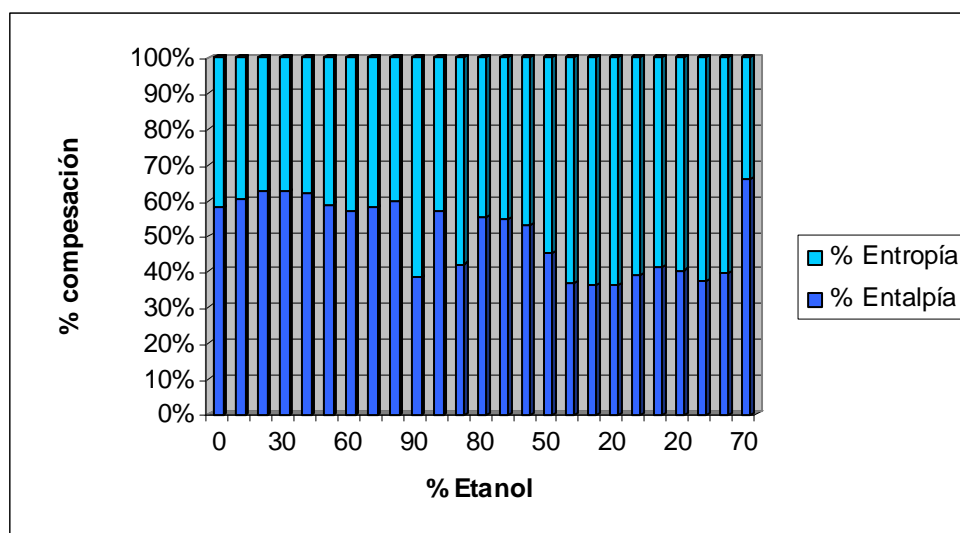
(1) Ec.III.4; (2) Ec.III.3; (3) Ec.IV.14; (4)  $\Delta S^{S*298.15U}$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

Para evaluar las contribuciones relativas de la entalpía ( $\% \xi_H$ ) y la entropía ( $\% \xi_{TS}$ ) al proceso de disolución, se utilizaron las ecuaciones que siguen, respectivamente (Perlovich, 2004).

$$\xi_H = \frac{|\Delta H|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} \cdot 100 \quad \text{Ec. IV.24}$$

$$\xi_{TS} = \frac{|T\Delta S|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} \cdot 100 \quad \text{Ec. IV.25}$$

En estas ecuaciones  $\xi_H$  y  $\xi_{TS}$  son los valores representativos de las contribuciones relativas de la entalpía y de la entropía de solución respectivamente, y dan idea de la participación de cada magnitud en el proceso. Ruidiaz et al (2010) y Delgado et al (2010) utilizan estos términos para la determinación de las contribuciones relativas entalpía-entropía en el proceso de disolución de la indometacina en agua-dioxano, y de la procaína hidrocloreto en agua-etanol, respectivamente. En el caso del alopurinol, el porcentaje de contribución entalpía-entropía para el proceso de disolución, se puede considerar en la **Figura X.5**:

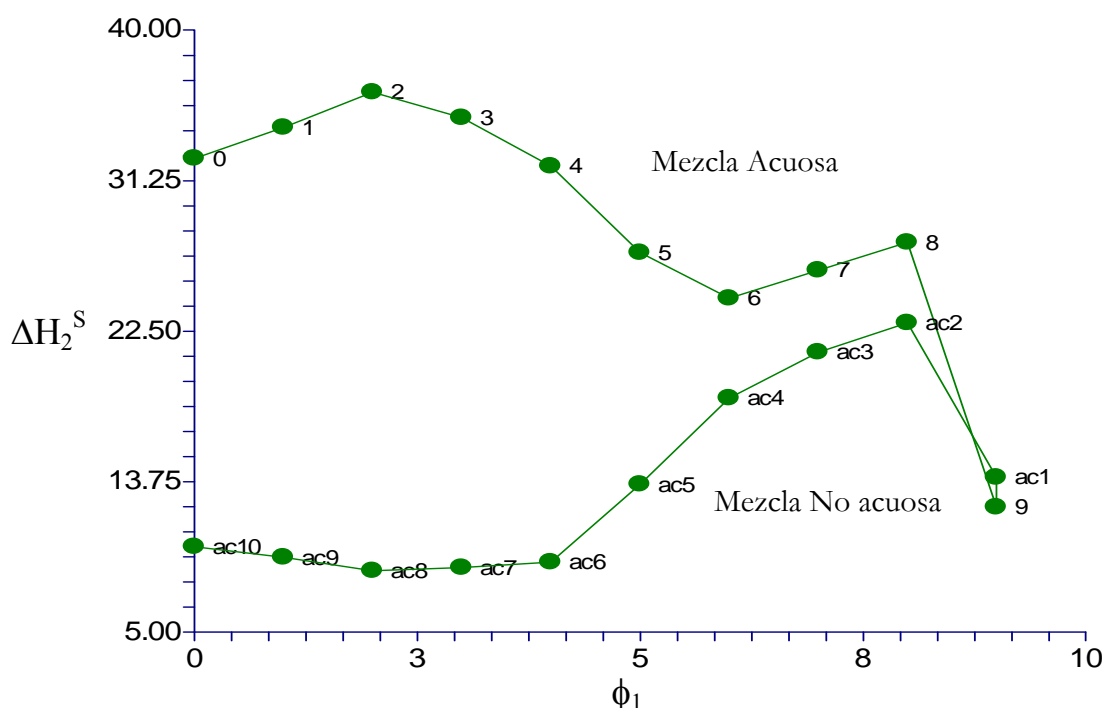


**Figura X.5: Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de disolución del alopurinol en mezclas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano**

En esta figura se observa que la aportación de la entalpía y la entropía durante el proceso de disolución del alopurinol está razonablemente igualada, a lo largo de todo el rango de polaridad. La contribución máxima de entalpía se produce en una zona muy apolar de los sistemas empleados, en el 70% acetato de etilo-hexano, mientras que curiosamente, el porcentaje máximo de contribución de la entropía se sitúa en la fracción disolvente 70% etanol-acetato de etilo.

Cuando se representa la variación del calor de disolución frente a la proporción de cada mezcla, se observa una relación no-lineal en los dos sistemas disolventes y que el calor de disolución es mucho más endotérmico en las mezclas anfipróticas (etanol-agua) (**Figura X.6**). La adición de un codisolvente anfiprótico (agua) o aprótico (acetato de etilo) al etanol produce efectos opuestos sobre la entalpía de disolución, aumentándola o disminuyéndola (**Tabla X.1**). Las entalpías en los disolventes puros etanol y acetato de etilo son muy diferentes, es mucho más endotérmica en etanol, con una diferencia de unas 24 KJ/mol, esta proporción supone una desviación conforme a la tendencia general, que en parte

puede ser debida a errores experimentales. El aspecto de esta curva no se puede explicar por cambios de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas, puesto que no se han observado modificaciones térmicas con respecto al polvo original, por lo tanto se deben a las interacciones intermoleculares en la mezcla. El parámetro de solubilidad del alopurinol es  $33,9 \text{ MPa}^{1/2}$  (Tabla VIII.2), lo que indica que el balance de interacciones no específicas y de formación de cavidad es más favorable en el agua. Los grupos NH- son capaces de formar enlace de hidrógeno tanto con etanol como con acetato de etilo, contribuyendo a disminuir el calor de disolución. El aumento de solubilidad en la mezcla etanol-acetato de etilo se debe a la disminución del calor de disolución y la posición del mínimo de entalpía depende del tipo de soluto. Mientras que el aumento de solubilidad en la mezcla acuosa se debe a la disminución del efecto hidrofóbico, que produce aumento de entropía.



**Figura X.6: Calor de disolución del alopurinol en función de la proporción de etanol en cada mezcla**

En la **Figura X.6** se puede observar que al aumentar la proporción de etanol hasta el 20% el calor de disolución aumenta. Como la contribución de entalpía es desfavorable el incremento de solubilidad del alopurinol observado se debe al aumento relativo de la entropía, a partir del 20% de etanol en agua el calor de disolución tiene a disminuir hasta el mínimo en 90% de etanol ( $12,26 \text{ kJ/mol}$ ). Este comportamiento se ha observado con otros principios activos, como la acetanilida o la fenacetina (Bustamante y Bustamante, 1996; Bustamante et al, 1998). Las pendientes son diferentes según el tipo de fármaco lo que significa diferente sensibilidad a la variación de solubilidad. El alopurinol presenta dos máximos de solubilidad, situados en el 70% etanol-agua y en el 100% acetato de etilo, son proporciones cercanas a la zona donde aparece un cambio de tendencia en cada una de las mezclas disolventes.



## 2.2. Funciones termodinámicas de mezcla

Las funciones termodinámicas de mezcla vienen definidas por la entalpía de mezcla ( $\Delta H_2^M$ ), la entropía de mezcla ( $\Delta S_2^M$ ) y la energía libre de mezcla ( $\Delta G_2^M$ ). La  $\Delta H_2^M$  se calcula a partir de la diferencia entre la entalpía de disolución ( $\Delta H_2^S$ ) y la entalpía de fusión del sólido ( $\Delta H^F$ ) (**ecuación IV.22**) calculándose esta última por calorimetría diferencial de barrido:

$$\Delta H_2^M = \Delta H_2^S - \Delta H^F \quad \text{Ec. IV.22}$$

De igual manera, la  $\Delta S_2^M$  se puede calcular por la diferencia:

$$\Delta S_2^M = \Delta S_2^S - \Delta S^F \quad \text{Ec. IV.23}$$

La igualdad en las **ecuaciones IV.22** y **IV.23** no es exacta, ya que en el proceso de mezcla han de tenerse en cuenta las desviaciones de la idealidad relativas a la naturaleza del soluto, y del propio proceso de mezcla. Sin embargo, estas desviaciones se asumen como mínimas, y estas expresiones han sido utilizadas anteriormente por diversos autores (Schwart y Paruta, 1976; Alexander et al, 1978; Martínez et al, 2011). La entropía de fusión ( $\Delta S_2^F$ ) se calcula a partir de la entalpía y temperatura de fusión (**Ec. IV.23**).

El alopurinol, como ya se ha comentado, no sufre cambios en la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas, por tanto, la variación neta del calor de disolución se debe al proceso de mezcla, que a su vez se debe a las contribuciones de las interacciones en disolución. En la **Tabla X.2** se exponen los resultados de la entalpía y la entropía de mezcla calculada con las **ecuaciones IV.22** y **IV.23**, respectivamente; así como la energía libre de Gibbs de la mezcla (**Ec. IV.9b**).

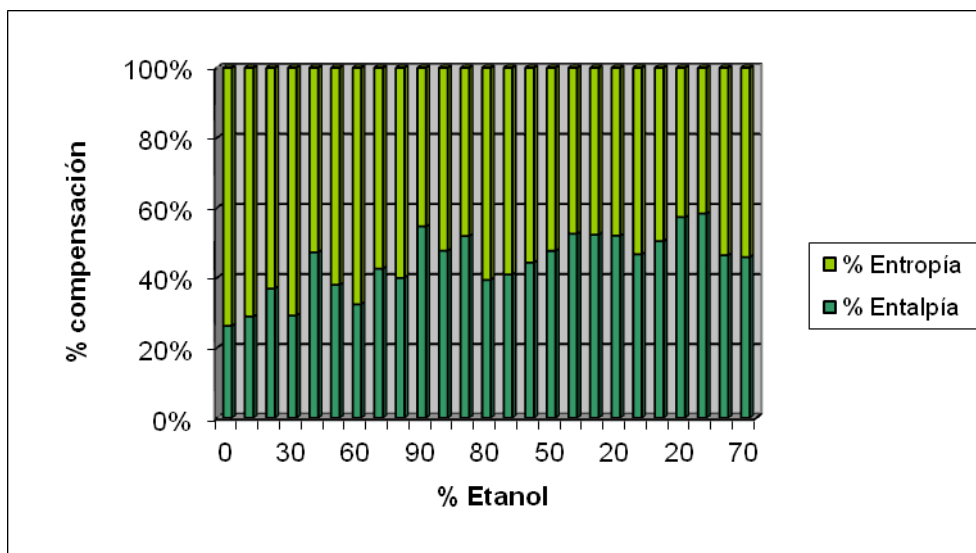
**Tabla X.2: Parámetros termodinámicos de mezcla del alopurinol a 25°C**

|   | % Etanol | $\Delta G^{M(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{M(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{M(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{M(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H$ <sup>(5)</sup> | % $\xi_{TS}$ <sup>(6)</sup> |
|---|----------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 29,3344                       | -16,319                       | -153,12                      | -45,653                        | 26,33                    | 73,67                       |
|   | 10       | 27,8202                       | -19,217                       | -157,76                      | -47,037                        | 29,01                    | 70,99                       |
|   | 20       | 21,6466                       | -30,679                       | -175,5                       | -52,325                        | 36,96                    | 63,04                       |
|   | 30       | 26,4753                       | -18,669                       | -151,41                      | -45,145                        | 29,26                    | 70,74                       |
|   | 40       | 5,96868                       | -51,951                       | -194,26                      | -57,92                         | 47,28                    | 52,72                       |
|   | 50       | 16,75                         | -26,543                       | -145,2                       | -43,293                        | 38,01                    | 61,99                       |
|   | 60       | 19,7053                       | -18,208                       | -127,16                      | -37,914                        | 32,44                    | 67,56                       |
|   | 70       | 11,9383                       | -34,286                       | -155,04                      | -46,224                        | 42,59                    | 57,41                       |
|   | 80       | 15,0071                       | -30,005                       | -150,97                      | -45,013                        | 39,99                    | 60,01                       |
|   | 90       | -11,81                        | -68,453                       | -189,98                      | -56,643                        | 54,72                    | 45,28                       |
|   | 100      | 5,06174                       | -53,738                       | -197,21                      | -58,8                          | 47,75                    | 52,25                       |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | -4,0626                       | -54,535                       | -169,28                      | -50,472                        | 51,93                    | 48,07                       |
|   | 80       | 14,389                        | -26,79                        | -138,11                      | -41,179                        | 39,41                    | 60,59                       |
|   | 70       | 12,2304                       | -27,838                       | -134,39                      | -40,068                        | 40,99                    | 59,01                       |
|   | 60       | 7,97106                       | -31,421                       | -132,12                      | -39,392                        | 44,37                    | 55,63                       |
|   | 50       | 3,40234                       | -35,374                       | -130,05                      | -38,776                        | 47,70                    | 52,30                       |
|   | 40       | -4,3756                       | -44,523                       | -134,65                      | -40,147                        | 52,58                    | 47,42                       |
|   | 30       | -3,839                        | -42,537                       | -129,79                      | -38,697                        | 52,36                    | 47,64                       |
|   | 20       | -3,1732                       | -40,609                       | -125,56                      | -37,436                        | 52,03                    | 47,97                       |
|   | 10       | 3,9043                        | -27,711                       | -106,04                      | -31,615                        | 46,71                    | 53,29                       |
|   | 0        | -0,6814                       | -35,699                       | -117,45                      | -35,018                        | 50,48                    | 49,52                       |
| <b>Fracción Acetato de etilo-hexano</b> | 20       | -17,336                       | -67,665                       | -168,8                       | -50,328                        | 57,36                    | 42,65                       |
|   | 30       | -21,419                       | -74,852                       | -179,21                      | -53,433                        | 58,35                    | 41,65                       |
|   | 50       | 4,3988                        | -29,241                       | -112,83                      | -33,64                         | 46,502                   | 53,5                        |
|   | 70       | 5,0601                        | -28,389                       | -112,19                      | -33,449                        | 45,91                    | 54,09                       |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.IV.22; (3) Ec.IV.23; (4)  $\Delta S^{M*298.15U}$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

Las entalpías de mezcla ( $\Delta H_2^M$ ) son exotérmicas en todos los casos, estos resultados corresponden a la suma algebraica de los valores de entalpías de formación de cavidad (valores positivos) y de las entalpías de formación de interacciones soluto-disolvente como consecuencia del proceso de solvatación (valores negativos).

Las contribuciones relativas de la entropía y la entalpía, % $\xi_H$  y % $\xi_{TS}$ , **Tabla X.2**, se calculan con las **ecuaciones IV.24** y **IV.25**, y los resultados de esta contribución para el proceso de mezcla, pueden apreciarse en la **Figura X.7**.



**Figura X.7:** Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de mezcla del alopurinol en mezclas agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano

Esta gráfica (**Figura X.7**) permite descubrir una participación bastante menor de la entalpía de mezcla, preferentemente en la región más apolar de la mezcla de solventes, para luego incrementarse ligeramente a medida que nos adentramos en la región más polar. La mayor contribución de la entropía se encuentra en la fracción de disolvente de 100% agua.

### 2.3. Funciones termodinámicas de transferencia

Las funciones termodinámicas de transferencia son una medida del acomodamiento energético que se produce con la mezcla de dos disolventes de distinta polaridad. En referencia al concepto de transferencia termodinámica, actualmente, no se encuentra mucha documentación al respecto, aunque son muchos los autores que utilizan estas funciones termodinámicas como complemento a los estudios del mecanismo de la acción codisolvente en el proceso de disolución (Pacheco et al, 2007; Mora y Martínez, 2007; Manrique y Pacheco, 2008; Gantiva y Martínez, 2010). El cálculo de estas funciones se realiza por la diferencia de los valores de la entalpía y/o entropía de mezcla de las fracciones de codisolvente más polar con respecto a la fracción menos polar. Según se expresa en las siguientes ecuaciones:

$$\Delta H^{A \rightarrow B} = \Delta H_A^M - \Delta H_B^M \quad \text{Ec. X.1}$$

$$\Delta S^{A \rightarrow B} = \Delta S_A^M - \Delta S_B^M \quad \text{Ec. X.2}$$

$$\Delta G^{A \rightarrow B} = \Delta G_A^M - \Delta G_B^M \quad \text{Ec. X.3}$$

$\Delta H^{A \rightarrow B}$ ,  $\Delta S^{A \rightarrow B}$  y  $\Delta G^{A \rightarrow B}$  representan la entalpía, entropía y energía libre de transferencia, los subíndices A y B corresponden a la fracción solvente más y menos polar, respectivamente.

**Tabla X.3: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento agua-etanol del alopurinol**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |   |
| 0                     | 0,10   | 1,5141                                   | 2,8981                                   | 4,642                                   | 1,384                                     |
| 0,10                  | 0,20   | 6,1735                                   | 11,4616                                  | 17,7363                                 | 5,2881                                    |
| 0,20                  | 0,30   | -4,8287                                  | -12,0094                                 | -24,084                                 | -7,1807                                   |
| 0,30                  | 0,40   | 20,5067                                  | 33,2819                                  | 42,8483                                 | 12,7752                                   |
| 0,40                  | 0,50   | -10,7813                                 | -25,4077                                 | -49,057                                 | -14,6264                                  |
| 0,50                  | 0,60   | -2,9553                                  | -8,335                                   | -18,043                                 | -5,3797                                   |
| 0,60                  | 0,70   | 7,767                                    | 16,0778                                  | 27,8745                                 | 8,31079                                   |
| 0,70                  | 0,80   | -3,0688                                  | -4,2806                                  | -4,0643                                 | -1,2117                                   |
| 0,80                  | 0,90   | 26,8175                                  | 38,4476                                  | 39,007                                  | 11,63                                     |
| 0,90                  | 1      | -16,8721                                 | -14,7154                                 | 7,2336                                  | 2,1567                                    |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia;  
T=Temperatura

**Tabla X.4: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento etanol-acetato de etilo del alopurinol**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |   |
| 0                     | 0,10   | 9,1244                                   | 0,79749                                  | -27,928                                 | -8,3269                                   |
| 0,10                  | 0,20   | -18,451                                  | -27,7454                                 | -31,171                                 | -9,2937                                   |
| 0,20                  | 0,30   | 2,15854                                  | 1,048                                    | -3,7247                                 | -1,1105                                   |
| 0,30                  | 0,40   | 4,2594                                   | 3,58332                                  | -2,267                                  | -0,67607                                  |
| 0,40                  | 0,50   | 4,56872                                  | 3,9528                                   | -2,0658                                 | -0,6159                                   |
| 0,50                  | 0,60   | 7,77799                                  | 9,14918                                  | 4,599                                   | 1,3711                                    |
| 0,60                  | 0,70   | -0,5366                                  | -1,98660                                 | -4,863                                  | -1,4499                                   |
| 0,70                  | 0,80   | -0,6658                                  | -1,92756                                 | -4,2319                                 | -1,2617                                   |
| 0,80                  | 0,90   | -7,07756                                 | -12,8978                                 | -19,521                                 | -5,8203                                   |
| 0,90                  | 1      | 4,58576                                  | 7,988                                    | 11,411                                  | 3,40229                                   |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia;  
T=Temperatura

Los valores termodinámicos de transferencia en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano aparecen reflejados en las **Tablas X.3 - X.5**. De acuerdo a los valores mostrados en esta tabla, el proceso de transferencia es espontáneo para algunas proporciones ( $\Delta G^{A \rightarrow B} < 0$ , valores negativos) por lo que el proceso es conducido por la entalpía ( $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$ ,  $\Delta S^{A \rightarrow B} < 0$ ) excepto aquellas proporciones donde  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$ ,  $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$ , donde el proceso es conducido por la entropía.

**Tabla X.5: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento acetato de etilo-hexano del alopurinol**

| Fracción molar acetato etilo |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|------------------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                       | <Polar |  |  |   |   |
| 0                            | 0,20   | 16,6548                                  | 31,965                                   | 51,3523                                 | 15,3107                                   |
| 0,20                         | 0,30   | 4,08311                                  | 7,18719                                  | 10,4111                                 | 3,10407                                   |
| 0,30                         | 0,50   | -25,818                                  | -45,6108                                 | -66,384                                 | -19,7926                                  |
| 0,50                         | 0,70   | -0,6612                                  | -0,85172                                 | -0,6388                                 | -0,19048                                  |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia; T=Temperatura

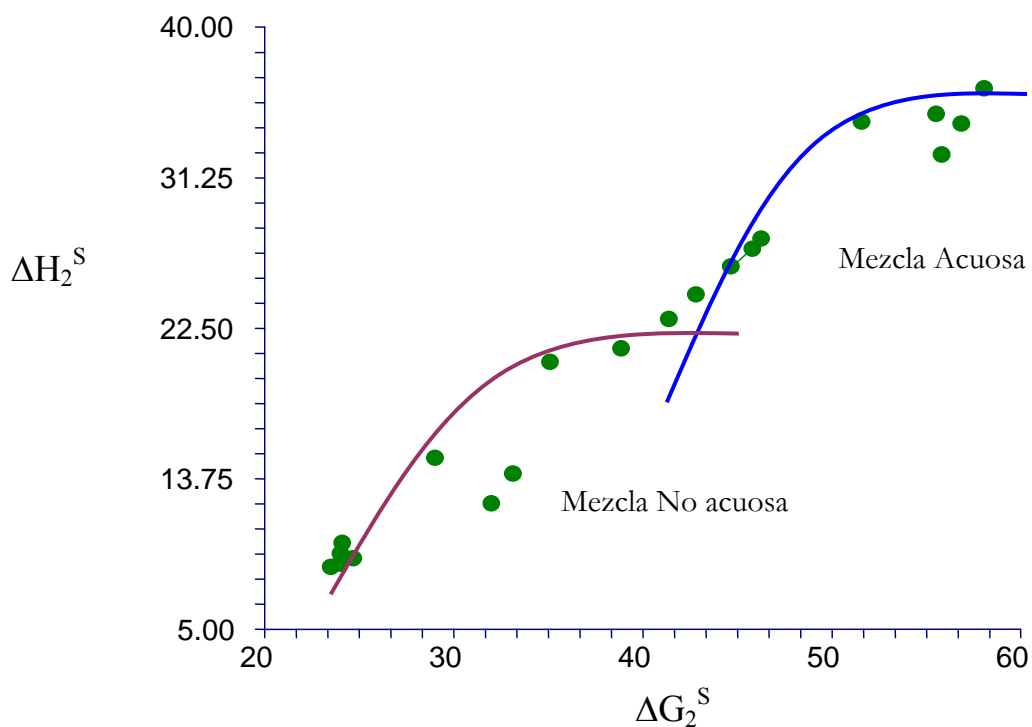
Como se ha dicho anteriormente, estas funciones se utilizan para corroborar el efecto de la composición de codisolvente en los incrementos de solubilidad (**Tablas X.3-X.5**). Por tanto, podemos resumir afirmando que para la mezcla acuosa  $\Delta G^{A \rightarrow B}$  es favorable (valores negativos).

Tanto los valores de  $\Delta S^{A \rightarrow B}$  como  $\Delta H^{A \rightarrow B}$  son menores a cero en algunas proporciones lo cual implica que la variación de solubilidad es un proceso conducido por la entalpía. En las mezclas no-acuosas (**Tabla X.4 y X.5**) la transferencia desde el medio más polar al menor es un proceso conducido por la entalpía porque  $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$  y  $\Delta S^{A \rightarrow B} < 0$  en la mayoría de las proporciones, a excepción de las proporciones, 20%, 50% y 90% acetato de etilo en etanol o 20% hexano en acetato de etilo, en las que  $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$  y  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$ , por lo que la solubilidad se controla por la entropía.

## 2.4. Compensación entalpía-entropía

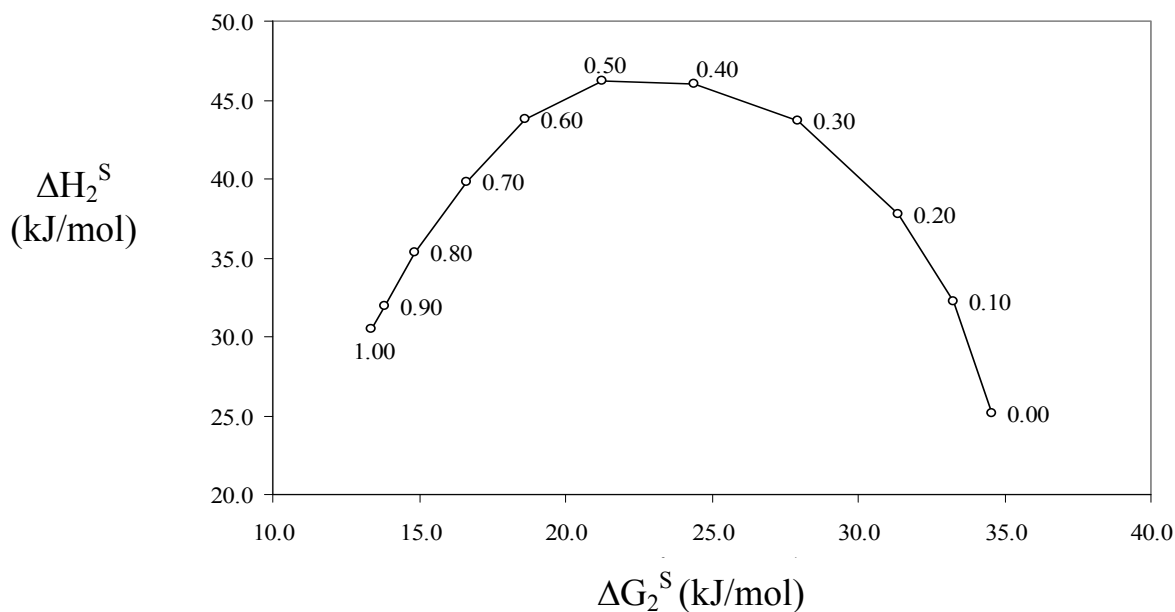
Las relaciones de compensación entalpía-entropía ( $\Delta H_2^S - \Delta G_2^S$ ) se expresan en forma de relaciones lineales o no lineales. Se trata de una relación extra-termodinámica para diferenciar mecanismos de interacción, y además, en los últimos años, se está aplicando en el área de investigación sobre solubilidad de fármacos. La **Figura X.8** muestra la relación entre los valores de entalpía - entropía de disolución. En las dos mezclas, acuosa (etanol-agua) y no-acuosa (etanol-acetato de etilo), el comportamiento es similar. En ambas se observa un máximo o un mínimo que separa dos tendencias diferentes, se puede decir que la relación es no-lineal, con pendientes positivas y negativas que indican dos mecanismos, la entropía y la entalpía, las responsables de los cambios de solubilidad. Los resultados apoyan la hipótesis de que la compensación entalpía-entropía es característica de la solubilidad de fármacos en mezclas disolventes, tanto acuosas como no acuosas.

En la **Figura X.8**, la pendiente (tramo azul de la figura) es negativa en la región rica en agua y positiva en la región rica en etanol (derecha e izquierda en torno al máximo localizado en 20% etanol). El cambio de signo de la pendiente revela un cambio de mecanismo desde un componente entálpico (pendiente positiva, valores bajos de  $\Delta G_2^S$ ) a componente entrópico (pendiente negativa a mayores valores de  $\Delta G_2^S$ ). En la mezcla etanol-acetato de etilo (tramo marrón de la figura) también aparecen dos relaciones diferentes con un cambio de pendiente de positivo a negativo correspondiente al salto de un mecanismo entálpico a entrópico.



**Figura X.8:** Compensación entalpía-entropía en agua-etanol (tramo azul) y acetato de etilo-etanol (tramo marrón) del alopurinol

Una conclusión práctica de estos estudios es que los resultados también permiten identificar mecanismos comunes que explican la acción codisolvente en formulaciones líquidas. Esta relación no-lineal se encontró también para otros principios activos y en otro tipo de mezclas disolventes como en dioxano-agua para la fenacetina, acetanilida, paracetamol o ácido nalidixico (Bustamante y Bustamante, 1996; Bustamante et al, 1998) o en mezclas etanol-agua y etanol-acetato de etilo, Bustamante et al (2002) para la cafeína o para la indometacina (Martínez et al, 2011). Los resultados encontrados para la indometacina se muestran más adelante, en la **Figura X.9**.



**Figura X.9: Compensación entalpía-entropía en agua-etanol de indometacina**

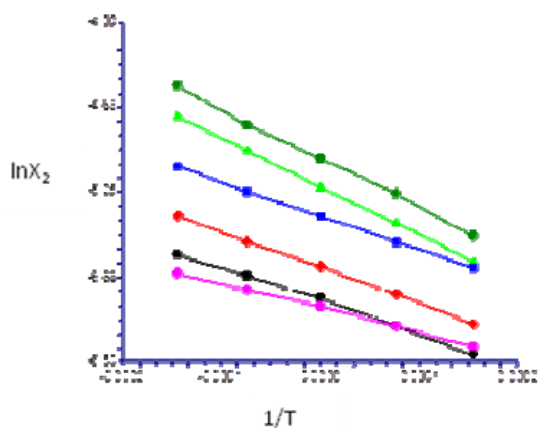
Es preciso remarcar que la curva de compensación se puede relacionar con el perfil de la curva de solubilidad. Para principios activos con un único máximo de solubilidad, estas relaciones sólo dependen de la polaridad del medio. Sin embargo, para principios activos con dos máximos de solubilidad, son dos las circunstancias que influyen: la polaridad del medio y la naturaleza de la mezcla disolvente. En este caso, el alopurinol (**Figura X.8**) tiene dos máximos de solubilidad mientras que la indometacina sólo uno localizado en 30% etanol en acetato de etilo (**Figura X.9**).

La **Figura X.9** permite observar **que en las proporciones 0-50%** de agua-etanol la solubilidad se incrementa y que es la entropía la que conduce este proceso mientras que en las proporciones 50-100% la solubilidad continua aumentando y es la entalpía la que dirige este aumento. El salto de un mecanismo entrópico a entálpico ocurre con frecuencia en proporciones de etanol  $\leq 50\%$  como se evidencia por los resultados encontrados en el caso de otros principios activos: 30% para cafeína, ácido salicílico, fenacetina o 50% para ácido niflúmico (Bustamante y Bustamante, 1998; Bustamante et al, 1998; Peña et al, 2006).

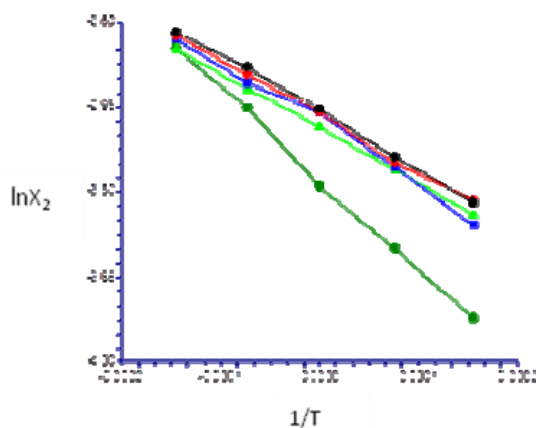
### 3. Metamizol magnésico

#### 3.1. Funciones termodinámicas de disolución: Cambios con la composición de disolventes

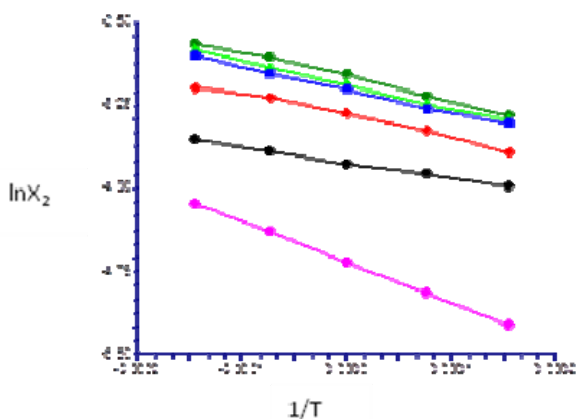
Las entalpías de disolución (**Ec. III.4**) para el metamizol magnésico, calculadas a partir de las rectas de Van Hoff (**Figuras X.10 - X.13**) figuran en la **Tabla X.6**. En dicha tabla también se muestran los valores para la entropía de disolución (**Ec. IV.14**), la energía libre de Gibbs (**Ec. VI.16**) y las contribuciones de entalpía y de entropía (**Ecs. IV.24 - IV.25**). En estas figuras se aprecia que las pendientes no son paralelas entre sí lo que indica que el calor de mezcla varía con la proporción de etanol en la mezcla. En todas las proporciones las pendientes son negativas, por tanto, el calor de disolución es endotérmico.



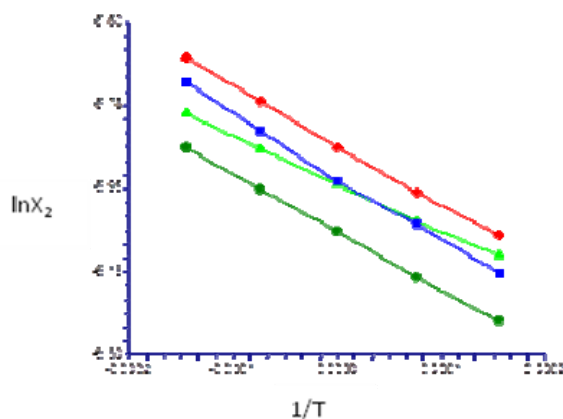
**Figura X.10.** Metamizol magnésico en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 0% (●), 10% (▲), 20% (■), 30% (◆), 40% (●)



**Figura X.11.** Metamizol magnésico en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 50% (●), 60% (▲), 70% (■), 80% (◆), 90% (●), 100% (●)



**Figura X.12.** Metamizol magnésico en mezclas con una proporción de etanol en acetato de etilo de: 90% (●), 80% (▲), 70% (■), 60% (◆), 50% (●), 40% (●)



**Figura X.13.** Metamizol magnésico en mezclas con una proporción de etanol en acetato de etilo de: 30% (●), 20% (▲), 10% (■), 0% (◆)



Las rectas son lineales por lo que los cálculos de las magnitudes termodinámicas de disolución se harán con el razonamiento de Krug et al (1976a,b) [ $\ln X_2$  frente a  $(1/T - 1/T_{hm})$ ].

**Tabla X.6: Parámetros termodinámicos de disolución del metamizol magnésico a 25°C**

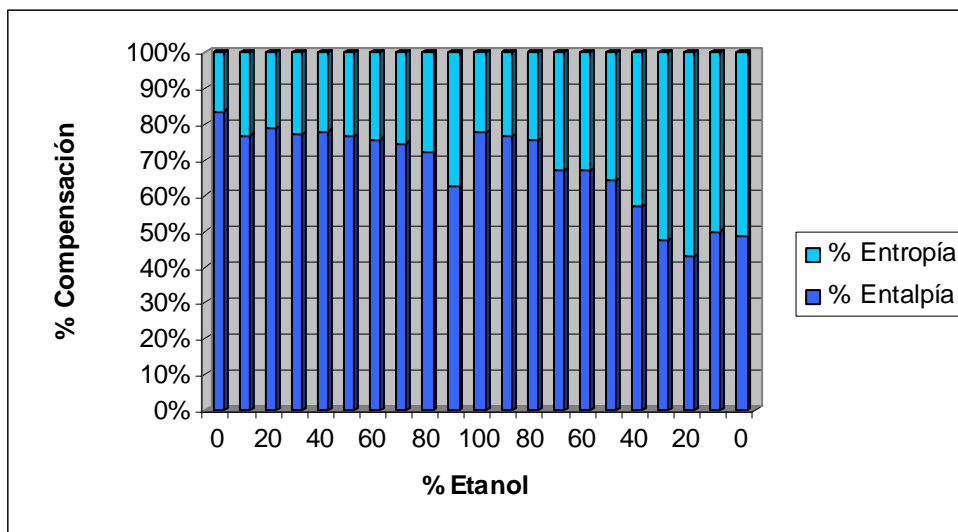
|  | %<br>Etanol | $\Delta G^{S(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{S(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{S(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{S(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|--|-------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0           | 49,34                         | 41,283                        | -27,023                      | -8,0569                        | <b>83,67</b>    | 16,33              |
|  | 10          | 32,467                        | 24,932                        | -25,273                      | -7,5351                        | 76,79           | 23,21              |
|  | 20          | 35,22                         | 27,731                        | -25,118                      | -7,489                         | 78,74           | 21,26              |
|  | 30          | 32,652                        | 25,247                        | -24,835                      | -7,4047                        | 77,32           | 22,68              |
|  | 40          | 33,436                        | 26,065                        | -24,721                      | -7,3705                        | 77,96           | 22,04              |
|  | 50          | 31,715                        | 24,29                         | -24,904                      | -7,425                         | 76,59           | 23,41              |
|  | 60          | 31,343                        | 23,746                        | -25,481                      | -7,5973                        | 75,76           | 24,24              |
|  | 70          | 30,489                        | 22,784                        | -25,845                      | -7,7056                        | 74,73           | 25,27              |
|  | 80          | 30,088                        | 21,794                        | -27,818                      | -8,294                         | 72,44           | 27,56              |
|  | 90          | 24,872                        | 15,528                        | -31,34                       | -9,3434                        | 62,43           | 37,57              |
|  | 100         | 52,118                        | 40,549                        | -38,802                      | -11,569                        | 77,8            | 22,2               |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90          | 52,648                        | 40,243                        | -41,606                      | -12,405                        | 76,44           | 23,56              |
|  | 80          | 52,351                        | 39,434                        | -43,324                      | -12,917                        | 75,33           | 24,67              |
|  | 70          | 40,872                        | 27,424                        | -45,105                      | -13,448                        | 67,1            | 32,9               |
|  | 60          | 43,692                        | 29,302                        | -48,264                      | -14,39                         | 67,06           | 32,94              |
|  | 50          | 42,071                        | 27,068                        | -50,319                      | -15,002                        | 64,34           | 35,66              |
|  | 40          | 35,031                        | 19,908                        | -50,724                      | -15,123                        | 56,83           | 43,17              |
|  | 30          | 28,477                        | 13,5                          | -50,235                      | -14,977                        | 47,4            | 52,6               |
|  | 20          | 25,761                        | 11,036                        | -49,387                      | -14,724                        | 42,84           | <b>57,16</b>       |
|  | 10          | 29,412                        | 14,723                        | -49,267                      | -14,69                         | 50,06           | 49,94              |
|  | 0           | 28,359                        | 13,834                        | -48,715                      | -14,524                        | 48,78           | 51,22              |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.III.3; (3) Ec.IV.14; (4)  $\Delta S^{S*298.15U}$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

Los coeficientes de regresión han resultado estadísticamente significativos y superiores a 0,97, en todos los casos. Las entalpías de disolución ( $\Delta H_2^S$ ) son positivas, por tanto, se oponen al proceso de disolución. La entropía de disolución es negativa en todos los casos, al contrario que para la etilhexil triazona (Rodríguez et al, 2010) donde los signos de la entropía son positivos, esto revela que la entropía de disolución es el proceso implicado en los cambios de solubilidad. Los valores de  $\Delta H_2^S$  decrecen a medida que disminuye la polaridad.

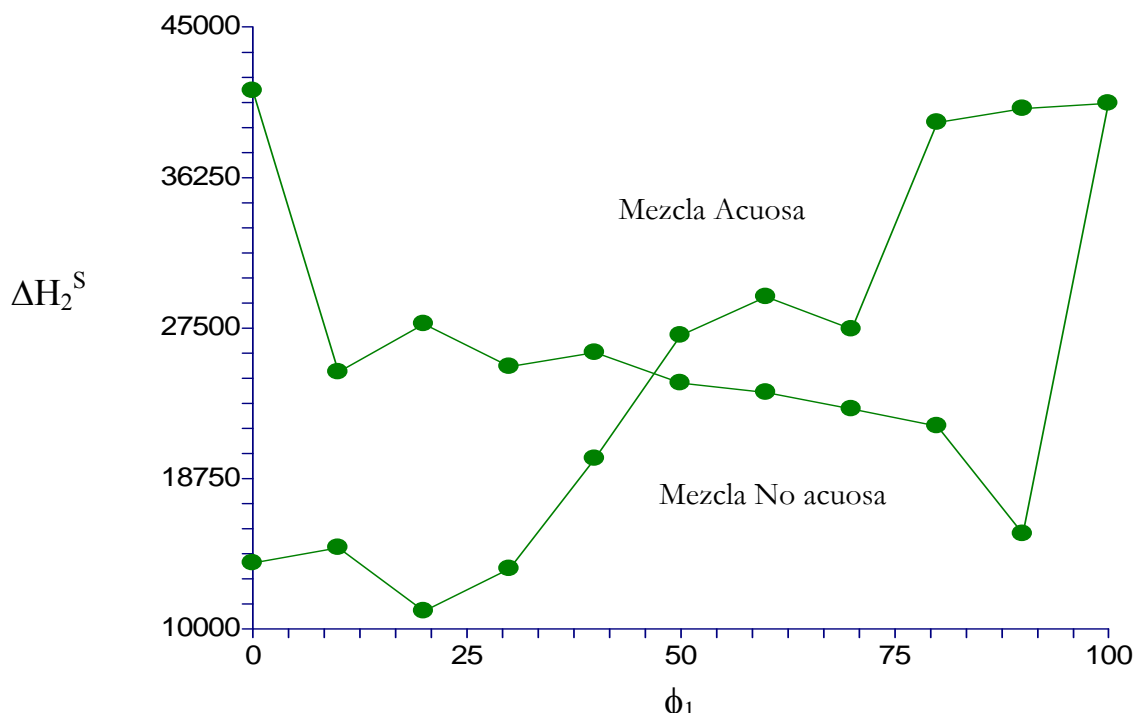
La **Figura X.14** compara el porcentaje de la aportación entálpica y entrópica prevalente, durante el proceso de disolución (**Tabla X.6**). La contribución máxima de entalpía para el metamizol magnésico se produce en las fracciones disolventes más polares, concretamente en el agua (83,67%), y por otro lado, se observa que el predominio de la contribución de entropía sucede en la región menos polar, correspondiendo a la proporción del 20% de acetato de etilo (57,16%) el máximo valor, con tendencia a disminuir a medida que el rango de polaridad se va reduciendo.

Hay que notar que los valores de entropía ( $\% \xi_{TS}$ ) más parecidos corresponden a las últimas cuatro proporciones de acetato en etanol, si bien, en estos casos los valores de sus respectivas entalpía y entropía de disolución, son bastantes diferentes (**Figura X.14**).



**Figura X.14:** Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de disolución del metamizol magnésico en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

La **Figura X.15** representa la variación de la entalpía de disolución con la proporción de etanol. El descenso de la entalpía en etanol-agua, se relaciona con el incremento de solubilidad observado (**Tabla X.6**). Las fuerzas que dirigen el proceso de solubilidad durante la fase de disolución son de naturaleza predominantemente entálpica. Las entalpías en los disolventes puros etanol y agua son muy parecidas, con una diferencia de unas 25 KJ/mol con respecto a la del acetato de etilo. El comportamiento termodinámico de este principio activo no se explica por cambios de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas, puesto que no se han observado modificaciones cristalinas con respecto al polvo original, por lo tanto se deben a las interacciones intermoleculares en el proceso de mezcla.



**Figura X.15:** Calor de disolución del metamizol magnésico en función de la proporción de etanol en cada mezcla (agua-etanol y etanol-acetato de etilo)

Estos resultados indican que no se observan dos mecanismos tan claramente diferenciados como para el alopurinol, entropía y entalpía, en función de la proporción de codisolvente, responsable del comportamiento de solubilidad (**Figura X.15**). Lo mismo ocurre en la mezcla no-acuosa, no hay un claro cambio de conducta a lo largo de todo este intervalo de polaridad (18-26 MPa<sup>1/2</sup>). Recientemente, se están aplicando estudios termodinámicos para diferenciar mecanismos de interacción aplicados al área de investigación sobre solubilidad de derivados salinos. Los resultados permitirán identificar mecanismos comunes que explican la acción codisolvente en este tipo de fármacos. En resumen, que para este derivado salino tanto en mezclas disolventes acuosas como mezclas no acuosas, la entalpía es el mecanismo dominante en el proceso de disolución.

### 3.2. Funciones termodinámicas de mezcla

Se calculan la entalpía ( $\Delta H_2^M$ ) y entropía de mezcla ( $\Delta S_2^M$ ) del metamizol magnésico, con las **ecuaciones IV.22 y IV.23 (Tabla X.7)** así como la energía libre de Gibbs de mezcla ( $\Delta G_2^M$ ) (**Ec.III.4**) y los porcentajes de las contribuciones relativas de la entropía y la entalpía de mezcla (**Ecs. IV.24 - IV.25**). Como anteriormente se ha explicado, se necesitan los valores de las entalpías de fusión ( $\Delta H_2^f$ ) y de la temperatura de fusión ( $T^f$ ) de este principio activo para realizar dichos cálculos. Los valores obtenidos resultan de la contribución de diferentes tipos de interacciones. La entalpía de formación de la cavidad en el solvente (requerida para alojar al soluto) es endotérmica, puesto que se requiere energía para superar las fuerzas cohesivas presentes en el solvente. Este proceso contribuye a disminuir la solubilidad. De otro lado, la entalpía de interacción soluto-solvente es exotérmica y se origina principalmente en interacciones de van der Waals, ácido-base de Lewis o del tipo ión-dipolo. Este proceso, contribuye a aumentar la solubilidad. Además,

debemos recordar, que la estructuración de las moléculas de agua alrededor de los grupos no polares de los solutos no electrolitos (hidratación hidrofóbica) contribuye a disminuir el calor neto de mezcla en disolución acuosa ( $\Delta H_2^M$ ) hasta valores pequeños (- 154,96 kJ/mol), como se evidencia en la **Tabla X.7**. Teniendo en cuenta que los valores de las entalpías de mezcla corresponden a la suma del valor positivo de las entalpías de formación de cavidades y los valores negativos procedentes de las contribuciones exotérmicas de las entalpías de interacción soluto-disolvente, ( $|\Delta H_2^{cav}| + |\Delta H_2^{S-D}|$ ) el resultado no es más que una suma algebraica, en este caso valores negativos. Esto puede explicarse a un predominio de la formación de enlaces de hidrógeno, de modo, que las interacciones ( $\Delta H_2^{S-D}$ ), en general, contribuyen a disminuir la energía libre de mezcla ( $\Delta G_2^M$ ) y a perder entropía de mezcla ( $\Delta S_2^M$ ) debido a la hidratación hidrofóbica (que refuerza el grado de orden en el disolvente) como se ha mencionado anteriormente.

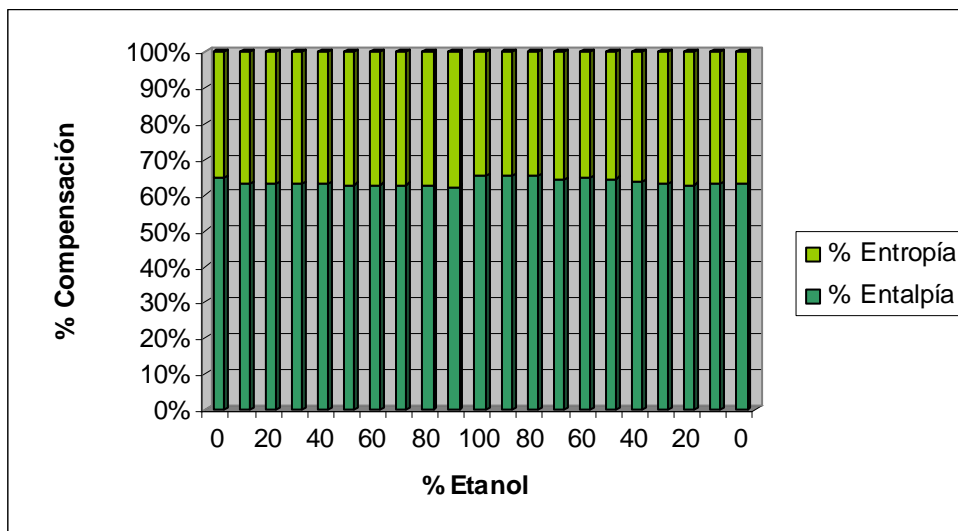
**Tabla X.7: Funciones termodinámicas de mezcla del metamizol magnésico a 25°C**

|  | %<br>Etanol | $\Delta G^{M(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{M(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{M(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{M(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|--|-------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0           | -9,4318                       | -154,96                       | -488,12                      | -145,53                        | 51,57           | 48,43              |
|  | 10          | -26,42                        | -171,09                       | -485,22                      | -144,67                        | 54,18           | 45,82              |
|  | 20          | -23,615                       | -168,47                       | -485,85                      | -144,85                        | 53,77           | 46,23              |
|  | 30          | -26,141                       | -171,1                        | -486,21                      | -144,96                        | 54,14           | 45,86              |
|  | 40          | -25,598                       | -169,89                       | -483,95                      | -144,29                        | 54,07           | 45,93              |
|  | 50          | -27,381                       | -171,95                       | -484,91                      | -144,57                        | 54,33           | 45,67              |
|  | 60          | -27,766                       | -172,75                       | -486,3                       | -144,99                        | 54,37           | 45,63              |
|  | 70          | -28,654                       | -173,39                       | -485,47                      | -144,74                        | 54,5            | 45,45              |
|  | 80          | -29,083                       | -174,24                       | -486,87                      | -145,16                        | 54,55           | 45,45              |
|  | 90          | -33,79                        | -180,49                       | -492,05                      | -146,7                         | 55,16           | 44,84              |
|  | 100         | -6,7744                       | -155,88                       | -500,13                      | -149,11                        | 51,11           | 48,89              |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90          | -6,2902                       | -155,93                       | -501,92                      | -149,64                        | 51,03           | 48,97              |
|  | 80          | -6,6746                       | -156,43                       | -502,31                      | -149,76                        | 51,09           | 48,91              |
|  | 70          | -18,042                       | -168,36                       | -504,18                      | -150,32                        | 52,83           | 47,17              |
|  | 60          | -15,438                       | -166,90                       | -508,03                      | -151,47                        | 52,43           | 47,57              |
|  | 50          | -16,867                       | -169,64                       | -512,4                       | -152,77                        | 52,62           | 47,38              |
|  | 40          | -23,992                       | -176,96                       | -513,07                      | -152,97                        | 53,64           | 46,36              |
|  | 30          | -30,324                       | -183,06                       | -512,29                      | -152,74                        | 54,52           | 45,48              |
|  | 20          | -33,583                       | -185,23                       | -508,64                      | -151,65                        | 54,98           | 45,02              |
|  | 10          | -29,899                       | -181,78                       | -509,44                      | -151,89                        | 54,48           | 45,52              |
| 0  | -30,521     | -182,27                       | -508,97                       | -151,75                      | 54,57                          | 45,43           |                    |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.IV.22; (3) Ec.IV.23; (4)  $\Delta S^{M*298.15U}$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

Por otro lado, el análisis de los porcentajes de la contribución de la entalpía-entropía de mezcla ( $\% \xi_H - \% \xi_{TS}$ ) en este proceso de mezcla se puede examinar en la **Figura X.16**. Esta figura (**X.16**), muestra una participación bastante constante y prácticamente invariable de ambas magnitudes termodinámicas a lo largo del rango del amplio intervalo de polaridad utilizado. El promedio de la entalpía de mezcla se sitúa en un 53,52%, mientras que el de la entropía de mezcla es de 46,48%. Se puede concluir afirmando que, en general, la variación

neta de las entalpías de mezcla ( $\Delta H_2^M$ ) resulta de la intervención de varios tipos de interacciones moleculares, y que para el metamizol magnésico, todas las proporciones presentan un signo negativo, en consecuencia, este proceso exotérmico favorece la solubilidad.



**Figura X.16: Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de mezcla del metamizol magnésico en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

### 3.3. Funciones termodinámicas de transferencia

Las funciones termodinámicas de transferencia son la entalpía ( $\Delta H^{A \rightarrow B}$ ), entropía de transferencia ( $\Delta S^{A \rightarrow B}$ ), (Ecs. IV.24 y IV.25) y la energía libre de Gibbs de transferencia. ( $\Delta G^{A \rightarrow B}$ ) calculada con la Ec. X.3. Las magnitudes termodinámicas de transferencia desde el disolvente más polar al menos polar para el segmento agua-etanol y para el segmento etanol-acetato de etilo, se muestran en las Tablas X.8 y X.9, respectivamente.

**Tabla X.8: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento agua-etanol del metamizol magnésico**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |   |
| 0                     | 0,10   | 16,988                                   | 16,124                                   | -2,896                                  | -0,8637                                   |
| 0,10                  | 0,20   | -2,8044                                  | -2,617                                   | 0,626                                   | 0,1866                                    |
| 0,20                  | 0,30   | 2,5257                                   | 2,6341                                   | 0,363                                   | 0,1083                                    |
| 0,30                  | 0,40   | -0,5429                                  | -1,2171                                  | -2,261                                  | -0,6741                                   |
| 0,40                  | 0,50   | 1,7832                                   | 2,0686                                   | 0,957                                   | 0,28545                                   |
| 0,50                  | 0,60   | 0,3845                                   | 0,8002                                   | 1,394                                   | 0,4156                                    |
| 0,60                  | 0,70   | 0,8883                                   | 0,6384                                   | -0,837                                  | -0,2498                                   |
| 0,70                  | 0,80   | 0,4289                                   | 0,8466                                   | 1,401                                   | 0,4177                                    |
| 0,80                  | 0,90   | 4,7066                                   | 6,2511                                   | 5,180                                   | 1,5445                                    |
| 0,90                  | 1      | -27,015                                  | -24,607                                  | 8,078                                   | 2,4086                                    |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia;  
T=Temperatura

Utilizando estas magnitudes de transferencia, el efecto de la fase sólida se suprime proporcionando una comparación más directa de la influencia de las interacciones soluto-disolvente en el aumento o disminución de la solubilidad.

**Tabla X.9: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento etanol-acetato de etilo del metamizol magnésico**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | T $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|--|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |  |
| 0                     | 0,10   | -0,4841                                  | 0,0499                                   | -2,896                                  | -0,8637                                    |
| 0,10                  | 0,20   | 0,3843                                   | 0,5007                                   | 0,6261                                  | 0,1866                                     |
| 0,20                  | 0,30   | 11,367                                   | 11,927                                   | 0,3634                                  | 0,1083                                     |
| 0,30                  | 0,40   | -2,6034                                  | -1,4566                                  | -2,261                                  | -0,6741                                    |
| 0,40                  | 0,50   | 1,4286                                   | 2,7306                                   | 0,9574                                  | 0,2854                                     |
| 0,50                  | 0,60   | 7,125                                    | 7,3264                                   | 1,394                                   | 0,4156                                     |
| 0,60                  | 0,70   | 6,3322                                   | 6,0995                                   | -0,8379                                 | -0,2498                                    |
| 0,70                  | 0,80   | 3,259                                    | 2,1695                                   | 1,4011                                  | 0,4177                                     |
| 0,80                  | 0,90   | -3,68427                                 | -3,4459                                  | 5,1804                                  | 1,5445                                     |
| 0,90                  | 1      | 0,6222                                   | 0,4822                                   | 8,078                                   | 2,4086                                     |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia;  
T=Temperatura

Si analizamos los resultados obtenidos en ambas mezclas disolventes (**Tablas X.8 y X.9**), se descubre que cuando los valores  $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$  (proporciones 10%, 30%, 60% etanol en agua y 30%, 80% acetato de etilo en etanol) el proceso de solubilidad es dirigido por la entalpía, mientras que por el contrario cuando  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$  (proporciones agua, 20%, 40-50% etanol en agua, etanol y 10%, 20%, 40%-70% y 90% acetato de etilo en etanol) el proceso de solubilidad es conducido por la entropía.

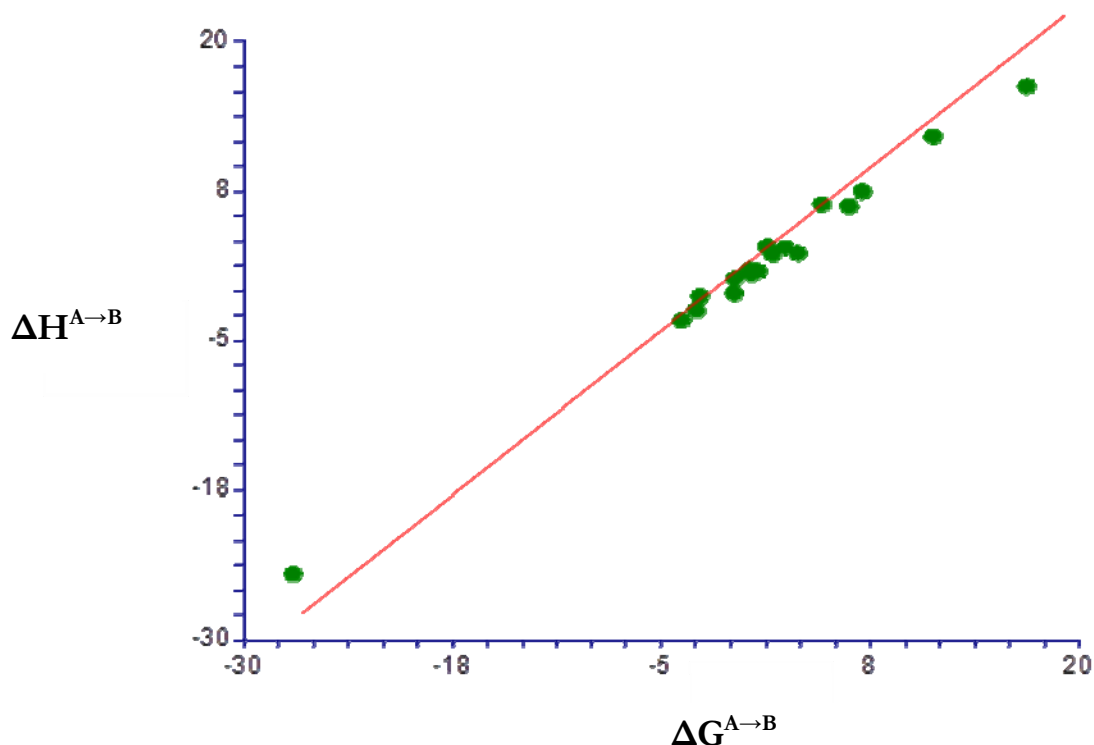
Aunque podemos ir más allá, para conseguir entender el proceso de solubilidad, de manera que se considera:

- Si  $\Delta G^{A \rightarrow B} < 0$ ,  $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$  y  $\Delta S^{A \rightarrow B} < 0$ , la disolución es dirigida por la entalpía;**
- Si  $\Delta G^{A \rightarrow B} < 0$ ,  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$  y  $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$ , la disolución es dirigida por la entropía;**
- Si  $\Delta G^{A \rightarrow B} > 0$ ,  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$  y  $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$ , la disolución es dirigida por la entropía;**
- Si  $\Delta G^{A \rightarrow B} > 0$ ,  $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$  y  $\Delta S^{A \rightarrow B} < 0$ , la disolución es dirigida por la entalpía.**

Para completar este estudio en la **Figura X.17** se ha evaluado la relación que existe entre las entalpías y las energías libres de transferencia en ambas mezclas disolventes, se corrobora la existencia de una única relación lineal.

Por tanto, para verificar el efecto de la polaridad de las mezclas disolventes en las magnitudes termodinámicas de disolución, el estudio de los resultados obtenidos, en este apartado, con respecto a las funciones termodinámicas de transferencia, resultan muy oportunos y valiosos y por otro lado sirven para comprender mecanismos comunes que explican la acción co-disolvente así como los mecanismos de interacción en fármacos salinos.

Se corrobora lo anteriormente expuesto con respecto al mecanismo dominante en el proceso de disolución del metamizol magnésico.



**Figura X.17: Compensación entalpía-entropía de transferencia para el metamizol Magnésico en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

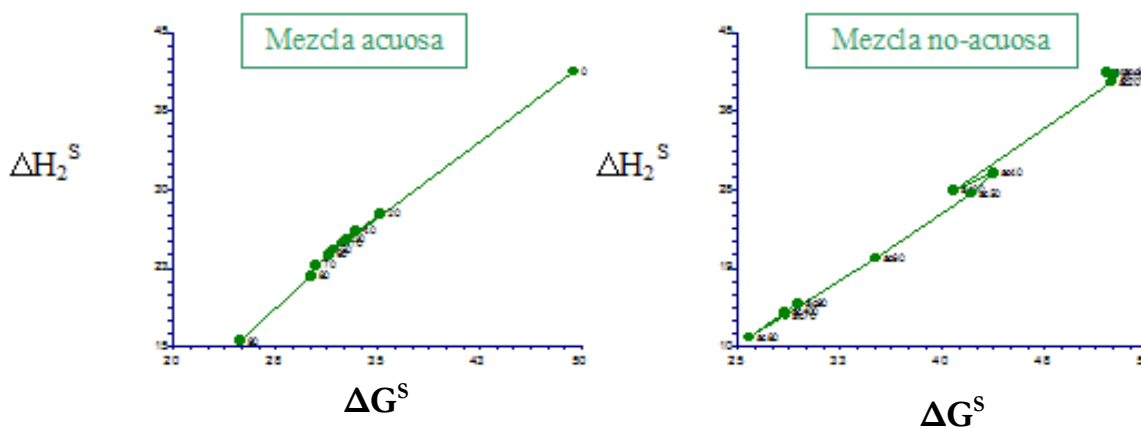
### 3.4. Compensación entalpía-entropía

Bustamante et al (1995; 1996; 1998; 2002) demostraron que existe un efecto de compensación química en la solubilidad de varios fármacos con diferentes estructuras químicas en mezclas acuosas y no acuosas. Este análisis, como se ha dicho, se utilizó para identificar mecanismos de la acción codisolvente ( $\Delta H_2^S - \Delta G_2^S$ ). Este tipo de representación es independiente del error de propagación (Krug et al, 1976a,b).

Las **Figuras X.18a y X.18b** muestran la relación de compensación entalpía y entropía de disolución encontradas para el metamizol magnésico en etanol-agua y etanol-acetato de etilo. Los resultados permiten corroborar y confirmar los anteriormente presentados con respecto al mecanismo de la acción co-disolvente y por extensión a los diferentes mecanismos de interacción soluto-disolvente y disolvente-disolvente.

En los dos tipos de mezclas disolventes la relación de compensación encontrada es lineal; no se observa ningún cambio de pendiente, lo cual sugiere que la variación de solubilidad está determinada exclusivamente por un único mecanismo (entalpía), como se dedujo del comportamiento del calor de disolución frente a la composición de la mezcla disolvente y de los valores de transferencia encontrados en los estudios de las funciones de transferencia. No se observan desviaciones de ninguna proporción respecto a la tendencia lineal general descubierta. Si se comparan los resultados de compensación hallados para el

alopurinol y el metamizol magnésico, se concluye que la conducta de solubilidad es claramente diferente para ambos fármacos. Estudios publicados anteriormente en la literatura farmacéutica por nuestro grupo investigador, como los correspondientes a la sulfametoxipiridacina, acetanilida, paracetamol, fenacetina, ácido nalidíxico, ácido salicílico o indometacina (Bustamante et al, 1995; 1996; 1998; Peña et al, 2009; Martínez et al, 2011), en agua-dioxano u agua-etanol-acetato de etilo, presentan un cambio de pendiente en una proporción de dioxano-agua o etanol-agua concreta y en otras ocasiones, no siempre, en la mezcla no-acuosa, etanol-acetato de etilo. El cambio se produce desde una pendiente positiva, para valores menores de  $\Delta G_2^S$ , a una pendiente negativa, para valores de energía libre de disolución mayores, como los presentados en esta Memoria para el alopurinol en las dos mezclas disolventes.



**Figuras X.18a y X.18b: Compensación entalpía-entropía para el metamizol magnésico en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo**

Asimismo, es conveniente señalar que dicho cambio de pendiente, que conduce a gráficos hiperbólicos, se produce en proporciones de etanol en agua o de etanol en acetato de etilo diferentes, según cada caso determinado, lo cual sugiere, que la variación de solubilidad está siempre determinada por dos mecanismos diferentes, entalpía y entropía de disolución, y también con las interacciones moleculares soluto-disolvente que directamente influyen en aquellas magnitudes termodinámicas.

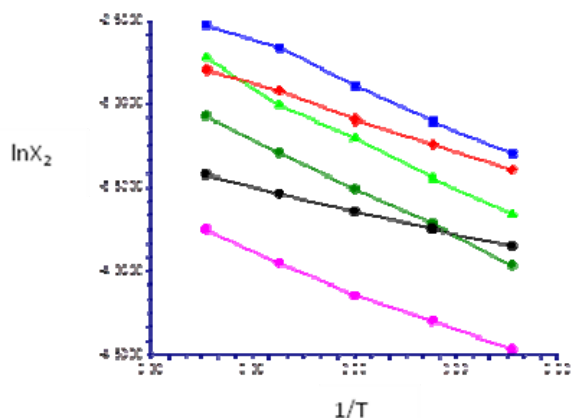


## 4. Naproxeno sódico

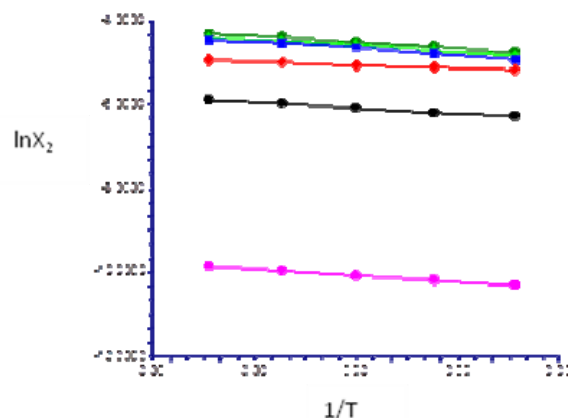
### 4.1. Funciones termodinámicas de disolución: Cambios con la composición de disolventes

Las **Figuras X.19 y X.20** representan la relación entre la solubilidad de naproxeno sódico ( $\ln X_2$ ) y la temperatura [ $\ln X_2$  frente a  $(1/T - 1/T_{hm})$ ] utilizando las gráficas de Van't Hoff a 298,15 K. En las mezclas polares se han encontrado relaciones lineales y no paralelas, lo que indica que el calor de mezcla ( $\Delta H_2^S$ ) varía en función de la proporción de codisolvente de la mezcla ( $\phi_1$ ) porque el calor de fusión ( $\Delta H_2^F$ ) es constante (depende únicamente del soluto) y es independiente de disolvente empleado. No obstante, en la **Figura X.20** las rectas son casi paralelas entre sí y supone una gran diferencia con respecto a las rectas halladas en las mezclas acuosas. Las pendientes obtenidas son negativas en todos los casos, por tanto, la solubilidad del soluto aumenta con la temperatura. Los coeficientes de regresión de las rectas son estadísticamente significativos y superiores a 0,98.

Las entalpías de disolución ( $\Delta H_2^S$ ), calculadas a partir de las rectas de Van Hoff (**Ec. IV.15**) se presentan en la **Tabla X.10**, junto a las entropías de disolución ( $\Delta S_2^S$ ) (**Ec. IV.14**) y las energías libres de Gibbs ( $\Delta G_2^S$ ) (**Ec. VI.16**) y las contribuciones de entalpía y entropía,  $\% \xi_H$  y  $\% \xi_{TS}$  (**Ecs. IV.24 - IV.25**) para cada proporción de las mezclas disolventes estudiadas. De esta forma, comparamos el efecto de la composición del disolvente en la solubilidad de estos principios activos.



**Figura X.19:** Naproxeno sódico en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 0% (●), 30% (▲), 60% (■), 80% (◆), 90% (●), 100% (●)



**Figura X.20:** Naproxeno sódico en mezclas con una proporción de etanol en acetato de etilo de: 90% (●), 80% (▲), 70% (■), 50% (◆), 30% (●), 0% (●)

La adición de etanol al agua disminuye el calor de disolución. Esto se relaciona con el incremento de solubilidad encontrado (**Figura X.22**), la entalpía es favorable.

El incremento de solubilidad se relaciona con la formación de cavidades porque la energía libre de disolución es más pequeña en etanol que en agua. Este resultado confirma que el etanol es eficaz para reducir la magnitud de la hidratación hidrofóbica a pesar de formar enlaces de hidrógeno. En la mezcla menos polar los cambios de entalpía son muy pequeños, alrededor de 10 kJ/mol (**Tabla X.10**).

La entalpía es el mecanismo dominante a lo largo de todo el proceso en ambas mezclas disolventes. Para corroborar estos resultados se representan las contribuciones de entalpía y de entropía, se comprueba una mayor contribución de la entalpía al proceso de solubilidad (**Figura X.21**) preferentemente en la mezcla acuosa. La entropía va aumentando a medida que la polaridad va disminuyendo, hasta situarse en el valor más alto en 60,08% para la proporción 100% acetato de etilo, lo que se resume que la entalpía se impone claramente como mecanismo predominante en regiones más polares de la mezcla disolvente hasta alcanzar los valores más bajos a partir del 50% acetato de etilo en etanol y en adelante, aunque no se han estudiado todas las proporciones en este tramo 50-100% de etanol en acetato de etilo. Las variaciones del calor de disolución disminuyen en los tres disolventes puros de la forma agua > etanol > acetato de etilo, es decir, los valores se van haciendo más endotérmicos al disminuir la polaridad, lo que significa, que el proceso de disolución es más favorable en acetato de etilo, posteriormente, se alcanza el mínimo en la proporción 50% etanol en acetato de etilo y después aumenta hasta alcanzar el 100% acetato de etilo (16,602 kJ/mol).

**Tabla X.10: Parámetros termodinámicos de disolución del naproxeno sódico a 25°C**

|  | %<br>Etanol | $\Delta G^{S(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{S(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{S(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{S(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|--|-------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Fracción<br/>Agua-<br/>etanol</b>                 | 0           | 41,296                        | 32,607                        | -29,143                      | -8,689                         | 78,96           | 21,04              |
|  | 30          | 41,992                        | 34,061                        | -26,599                      | -7,9305                        | 81,12           | 18,88              |
|  | 60          | 36,363                        | 29,2                          | -24,023                      | -7,162                         | 80,3            | 19,7               |
|  | 80          | 30,178                        | 22,534                        | -25,636                      | -7,6434                        | 74,67           | 25,33              |
|  | 90          | 24,717                        | 15,702                        | -30,236                      | -9,0150                        | 63,53           | 36,47              |
|  | 100         | 36,408                        | 26,203                        | -34,229                      | -10,205                        | 71,97           | 28,03              |
| <b>Fracción<br/>Etanol-<br/>acetato<br/>de etilo</b> | 90          | 28,536                        | 17,345                        | -37,535                      | -11,191                        | 60,78           | 39,22              |
|  | 80          | 27,859                        | 16,461                        | -38,227                      | -11,397                        | 59,09           | 40,91              |
|  | 70          | 29,374                        | 17,802                        | -38,811                      | -11,571                        | 60,6            | 39,4               |
|  | 50          | 20,906                        | 8,364                         | -42,065                      | -12,541                        | 40              | 60                 |
|  | 30          | 30,343                        | 15,246                        | -50,634                      | -15,096                        | 50,25           | 49,75              |
|  | 0           | 41,589                        | 16,602                        | -83,806                      | -24,987                        | 39,92           | 60,08              |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.III.3; (3) Ec.IV.14; (4)  $\Delta S^{S*}298.15U$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

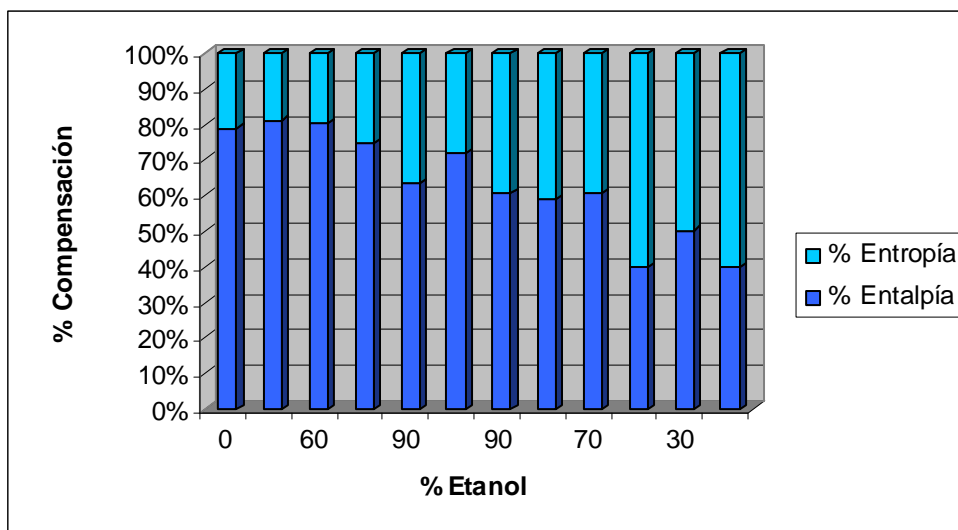


Figura X.21: Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de disolución del naproxeno sódico en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

La Figura X.22 representa la variación de entalpía molar de disolución en cada sistema disolvente. Estos resultados son semejantes a los encontrados en el metamizol magnésico, se puede señalar que ambos derivados salinos tienen un comportamiento muy parecido ya que se observan relaciones lineales en ambas mezclas disolventes para los dos casos, se debe recordar, además, que estos dos principios activos presentan un único máximo de solubilidad localizado en la mezcla agua-etanol y que este comportamiento es escasamente encontrados en la literatura farmacéutica.

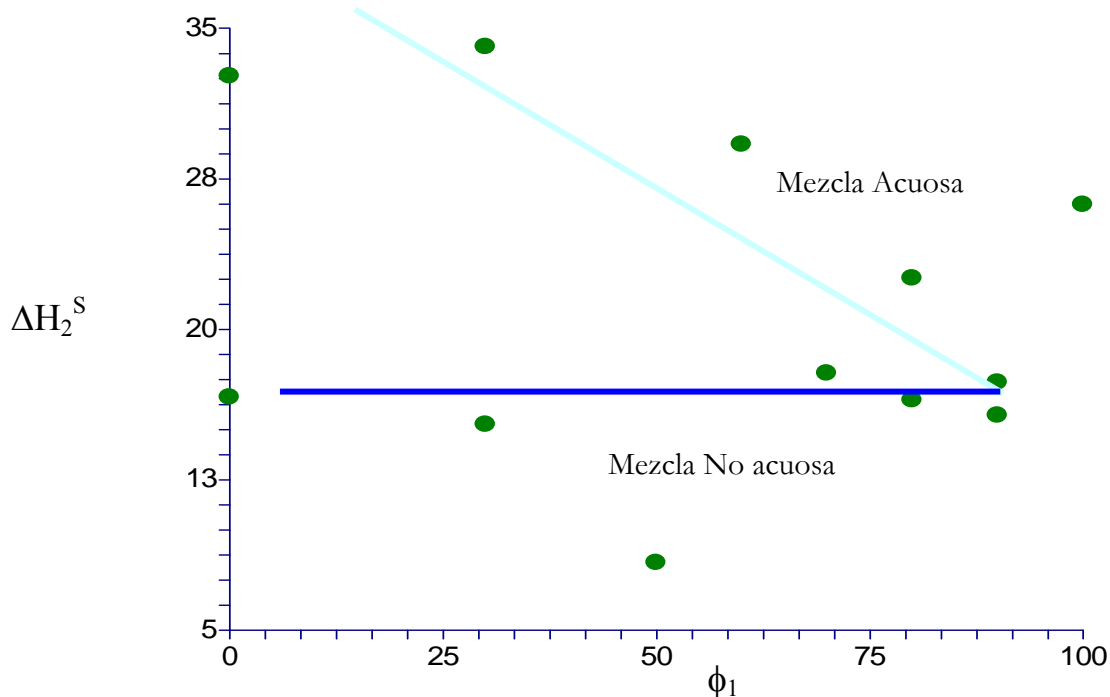


Figura X.22: Calor de disolución del naproxeno sódico en función de la proporción de etanol en etanol -agua ( — ) y en etanol-acetato de etilo ( — )

## 4.2. Funciones termodinámicas de mezcla

En la **Tabla X.11** se muestran la entalpía de mezcla ( $\Delta H_2^M$ ), entropía de mezcla ( $\Delta S_2^M$ ) y la energía libre de Gibbs de mezcla ( $\Delta G_2^M$ ) (**Ecs. IV.22, IV.23**) así como las contribuciones relativas de la entropía y la entalpía de mezcla,  $\% \xi_H$  y  $\% \xi_{TS}$ . Se necesitan los valores de las entalpías de fusión ( $\Delta H_2^F$ ) y de la temperatura de fusión para realizar estos cálculos, como ya se ha explicado. El naproxeno sódico no presenta cambios en la fase sólida, por lo que las variaciones del calor de disolución se deben a las interacciones que se establecen en disolución, balance de las contribuciones de los diversos tipos de uniones de la fase sólida con el medio disolvente. La entalpía de mezcla ( $\Delta H_2^M$ ) es exotérmica en algunas proporciones, excepto en agua y en 30% etanol en agua, es decir, predomina la entalpía de solvatación frente a la de formación de cavidades. Según se añade el etanol al agua es menos exotérmico, ocurre al contrario, en las mezclas etanol-acetato de etilo, donde la tendencia exotérmica aumenta a medida que aumenta la proporción de acetato de etilo, porque las interacciones soluto-disolvente son más fuertes. Por otro lado, la energía libre de mezcla es positiva en algunas proporciones, por tanto, se opone al proceso de mezcla. Esta desfavorable contribución es menor cuando se van añadiendo cantidades crecientes de etanol. Los valores positivos de la energía libre son el resultado de cambios de entropía. En particular,  $\Delta S_2^S$  tiene mayores valores negativos para la mezcla con mayores concentraciones de agua (90% agua, **Tabla X.11**). Este resultado se asocia al efecto hidrofóbico, es decir, la estructuración de las moléculas de agua por medio de enlaces de hidrógeno alrededor de las partes de soluto no-polar. Los cambios de entropía son desfavorables para el proceso de mezcla.

La energía libre de mezcla del naproxeno sódico es negativa (favorable) para todas las proporciones codisolventes en la mezcla no acuosa, excepto para el 100% acetato de etilo, debido a la contribución exotérmica de la entalpía molar de mezcla. La variación neta de  $\Delta H_2^M$  resulta de la contribución neta de varias clases de interacciones como se ha comentado anteriormente: la de formación de las cavidades (endoérgicas) y la de las interacciones soluto-disolvente (exoérgicas). La contribución desfavorable de la formación de cavidades decrece con el parámetro de solubilidad del medio. Las interacciones soluto-disolvente son exotérmicas y el calor de mezcla exotérmico sugiere que son éstas las responsables del proceso y no la formación de cavidades, proceso energéticamente desfavorable.

Tabla X.11: Parámetros termodinámicos de mezcla del naproxeno sódico a 25°C

|                                  | % Etanol | $\Delta G^{M(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{M(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{M(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{M(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|----------------------------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| Fracción Agua-etanol             | 0        | 8,969                         | 0,261                         | -29,206                      | -8,708                         | 2.91            | 97.09              |
|                                  | 30       | 9,4105                        | 1,4608                        | -26,663                      | -7,9496                        | 15.5            | 84.48              |
|                                  | 60       | 3,7814                        | -3,4001                       | -24,087                      | -7,1816                        | 32,13           | 67,87              |
|                                  | 80       | -2,2296                       | -9,8921                       | -25,699                      | -7,6624                        | 56,35           | 43,65              |
|                                  | 90       | -7,6673                       | -16,701                       | -30,3                        | -9,034                         | 64,9            | 35,1               |
|                                  | 100      | 4,0309                        | -6,1934                       | -34,292                      | -10,224                        | 37,72           | 62,28              |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90       | -3,8235                       | -15,033                       | -37,599                      | -11,21                         | 57,28           | 42,72              |
|                                  | 80       | -4,5434                       | -15,96                        | -38,291                      | -11,416                        | 58,3            | 41,7               |
|                                  | 70       | -3,1973                       | -14,788                       | -38,875                      | -11,590                        | 56,06           | 43,94              |
|                                  | 50       | -11,675                       | -24,236                       | -42,129                      | -12,560                        | 65,86           | 34,14              |
|                                  | 30       | -1,9913                       | -17,106                       | -50,697                      | -15,115                        | 53,1            | 46,9               |
|                                  | 0        | 9,2291                        | -15,776                       | -83,87                       | -25,005                        | 38,68           | 61,32              |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.IV.22; (3) Ec.IV.23; (4)  $\Delta S^{M*298.15U}$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

La **Figura X.23** representa el porcentaje de contribución de entalpía y de entropía durante el proceso de mezcla del naproxeno sódico.

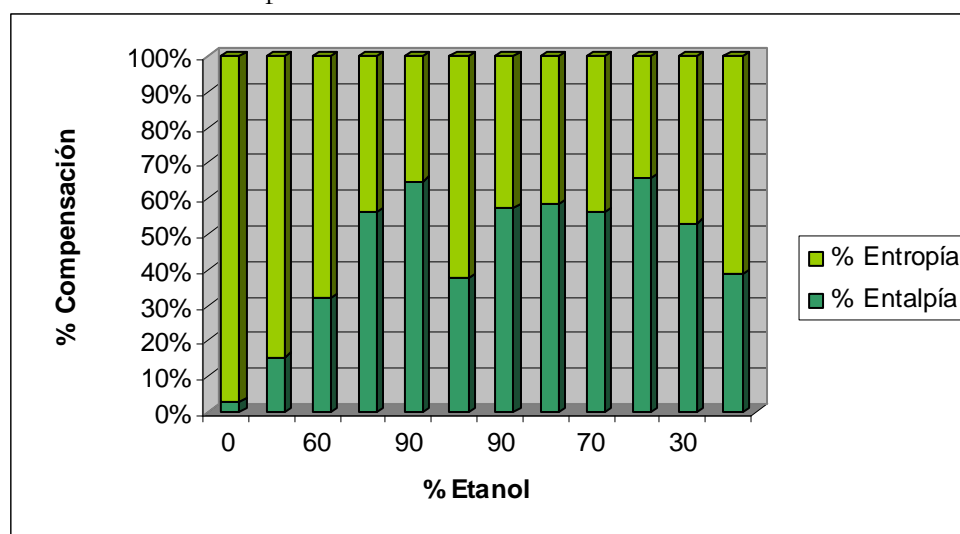


Figura X.23: Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de mezcla del naproxeno sódico en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

Los resultados concuerdan con lo dicho anteriormente (**Figura X.22**), en las proporciones más ricas en agua existe un claro predominio de la entropía como responsable del aumento de la solubilidad de este principio activo frente al predominio entálpico que se produce en algunas proporciones de polaridad intermedia. En resumen, que la contribución relativa de entalpía es el principal factor energético responsable de los cambios de solubilidad (**Tabla X.11**).

### 4.3. Funciones termodinámicas de transferencia

Las funciones termodinámicas de transferencia,  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ ,  $\Delta S^{A \rightarrow B}$  y  $\Delta G^{A \rightarrow B}$  calculan con las **ecuaciones (Ec.X.1-X.3)**. Los valores termodinámicos de transferencia desde el disolvente más polar al menos polar para el segmento agua-etanol, se reflejan en las **Tablas X.12 y X.13**. Estos valores se utilizan para eliminar la influencia del soluto y considerar sólo la influencia de las interacciones soluto-disolvente. Se ha encontrado una relación lineal, con coeficientes estadísticamente significativos, a continuación se muestra la relación lineal empírica obtenida:

$$\Delta H_2^{A \rightarrow B} = 0,43173 + 0,9983 \Delta G_s^{A \rightarrow B} \quad \text{Ec.X.4}$$

$n = 9; r^2 = 0,984$

Estos datos confirman la relación lineal que se ha encontrado en ambas mezclas disolventes para el naproxeno sódico como también se evidenciaba para el metamizol magnésico (**Figura X.17**). Nótese que el signo de la pendiente es positivo (entalpía).

Se resume que, para la mezcla acuosa  $\Delta G^{A \rightarrow B}$  es favorable en agua y 90% etanol-agua (valores negativos). Los valores de las magnitudes  $\Delta S^{A \rightarrow B}$  y  $\Delta H^{A \rightarrow B}$  son menores a cero en algunas proporciones lo cual implica que la variación de solubilidad es un proceso conducido por la entalpía. Estos resultados, no son completamente exactos, porque no tenemos calculadas experimentalmente todas las proporciones en cada mezcla, por consiguiente, cuando se han determinado las funciones de transferencia los cálculos se han hecho desde el disolvente más polar al menos polar, considerando que existe un salto mayor, que para los principios activos anteriores.

En las mezclas no-acuosas (**Tabla X.13**) la transferencia desde el medio más polar al menor es un proceso conducido por la entropía, puesto que en todas las proporciones  $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$  e indistintamente  $\Delta G^{A \rightarrow B} < 0$ ,  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$  ó  $\Delta G^{A \rightarrow B} > 0$ ,  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$ . En consecuencia, como se ha explicado, estas funciones de transferencia, se utilizan para corroborar el efecto de la composición de codisolvente en los incrementos de solubilidad.

**Tabla X.12: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento agua-etanol del naproxeno sódico**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | T $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|--|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |  |
| 0                     | 0,30   | -0,4414                                  | -1,1998                                  | -2,543                                  | -0,7583                                    |
| 0,30                  | 0,60   | 5,629                                    | 4,861                                    | -2,5758                                 | -0,76799                                   |
| 0,60                  | 0,80   | 6,0111                                   | 6,4919                                   | 1,6126                                  | 0,4807                                     |
| 0,80                  | 0,9    | 5,4376                                   | 6,8092                                   | 4,6002                                  | 1,37156                                    |
| 0,90                  | 1      | -11,698                                  | -10,5078                                 | 3,9925                                  | 1,1903                                     |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia; T=Temperatura

Tabla X.13: Parámetros termodinámicos de transferencia para el segmento etanol-acetato de etilo del naproxeno sódico

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |   |
| 0                     | 0,10   | 7,8544                                   | 8,8403                                   | 3,3065                                  | 0,98584                                   |
| 0,10                  | 0,20   | 0,7198                                   | 0,9261                                   | 0,6918                                  | 0,2062                                    |
| 0,20                  | 0,30   | -1,346                                   | -1,1719                                  | 0,584                                   | 0,17412                                   |
| 0,30                  | 0,50   | 8,4782                                   | 9,4484                                   | 3,2542                                  | 0,97026                                   |
| 0,50                  | 0,70   | -9,6842                                  | -7,1296                                  | 8,5682                                  | 2,5546                                    |
| 0,70                  | 1      | -11,222                                  | -1,3301                                  | 33,172                                  | 9,8903                                    |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia; T=Temperatura

#### 4.4. Compensación entalpía-entropía

La **Figura X.24** muestra la relación de compensación entalpía-entropía de disolución del naproxeno sódico. Las relaciones extratermodinámicas de compensación revelan un tipo de efecto lineal, que deja ver que existe un sólo mecanismo que domina en función de la proporción de codisolvente, la entalpía. Se observan algunas proporciones que se desvían de la relación lineal general, como ocurre con el agua.

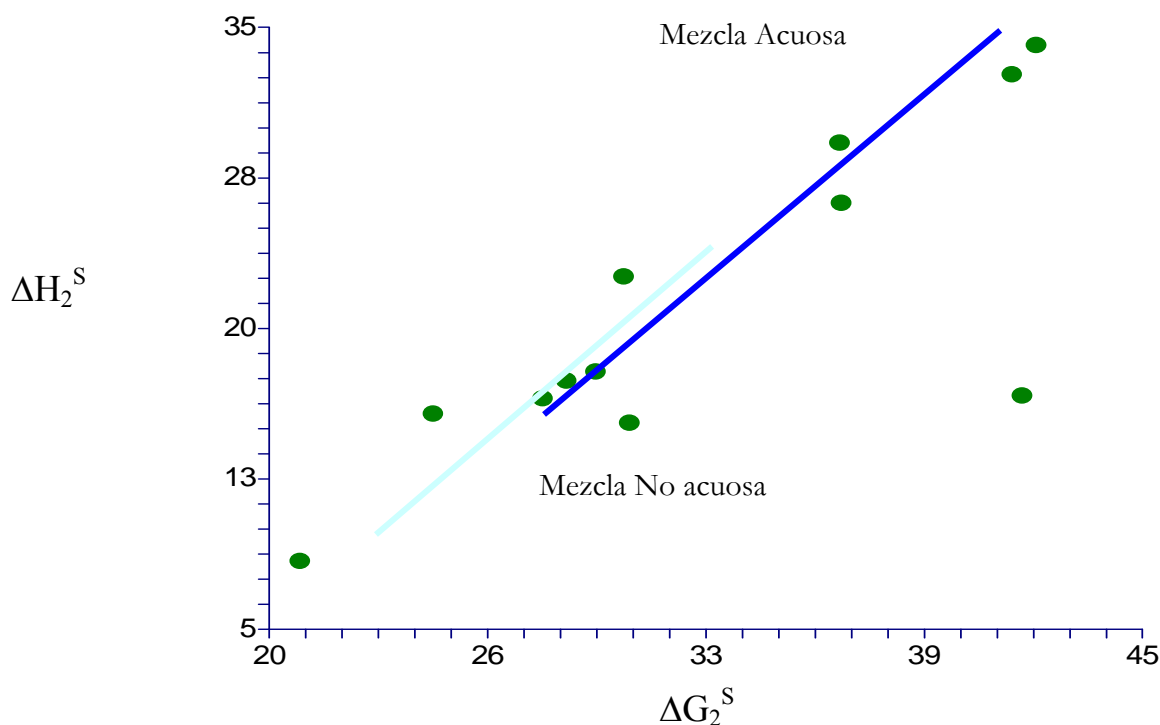


Figura X.24: Compensación entalpía-entropía para el naproxeno sódico en función del co-disolvente: etanol - agua ( — ) y etanol-acetato de etilo ( — )

Como se ha explicado, si la fase sólida permanece invariable en disolución, las variaciones de solubilidad frente a la proporción de co-disolvente resultan del balance de las diferentes contribuciones como, la solvatación hidrofóbica, la formación de cavidades o las

interacciones específicas y no específicas durante el proceso de mezcla. Los resultados de compensación son de una extraordinaria validez en los análisis termodinámicos para mejorar el papel de los co-disolventes en el incremento de la solubilidad. Existen escasas publicaciones sobre estos análisis en derivados salinos, nuestro grupo de investigación ha publicado diferentes estudios a este respecto (Peña et al, 2013) pero ninguno para este tipo de principios activos. Se puede resumir indicando que existe un comportamiento general termodinámico de principios activos para conocer las variaciones de solubilidad del mismo, que puede ser no-lineal en cuyo caso se tiene en cuenta tanto la entalpía como la entropía y otro lineal donde la fuerza conducente durante el proceso de solubilidad es la entalpía de disolución (Figura X.24).

## 5. Probenecid

### 5.1. Funciones termodinámicas de disolución: Cambios con la composición de disolventes

Las Figuras X.25 - X.28 presentan los resultados de Van't Hoff obtenidos para el probenecid en el intervalo de temperaturas estudiado (15-35°C). Se realiza el cálculo de las entalpías de disolución con el método de Grant et al (1984) (Ec.IV.18), ya que algunos resultados son no lineales, y Krug et al (1976a,b), observándose que los valores obtenidos aplicando cualquiera de los dos métodos han sido muy similares.

Las rectas no son paralelas, lo que indica que el calor de mezcla varía de una proporción a otra de codisolvente, ya que el calor de fusión es constante en todas las proporciones, porque exclusivamente depende del tipo de soluto de que se trate. El valor de  $r^2$  está comprendido entre 0.98-0.99 y el proceso es endotérmico en todos los casos, ya que la solubilidad aumenta con la temperatura y las pendientes son negativas en todas las mezclas estudiadas. En la Tabla X.14 se resumen las entalpías ( $\Delta H_2^S$ ) de disolución del probenecid (Ec. IV.15), la entropía ( $\Delta S_2^S$ ) de disolución (Ec. IV.14), la energía libre de Gibbs ( $\Delta G_2^S$ ) de disolución (Ec. VI.16), así como las contribuciones de entalpía y de entropía (Ecs. IV.24 - IV.25).

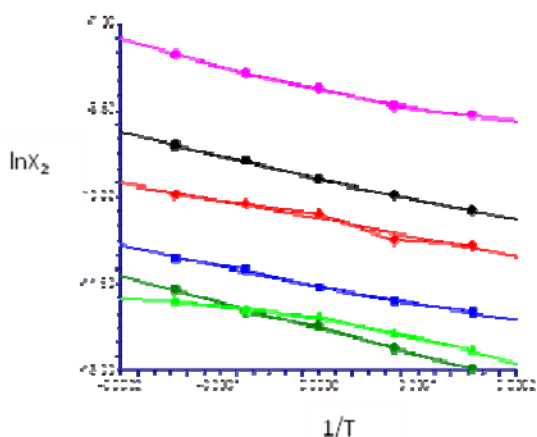


Figura X.25. Probenecid en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 0% (●), 10% (▲), 20% (■), 30% (◆), 40% (●), 50% (●)

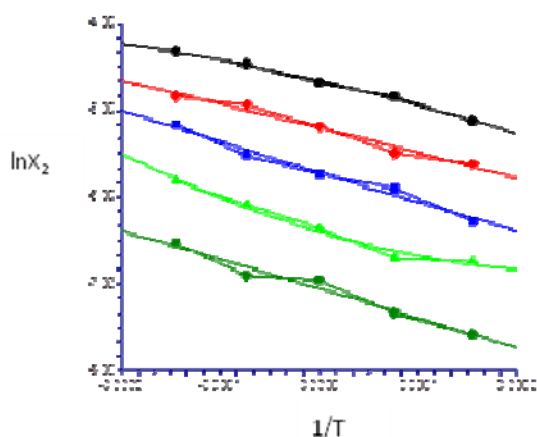


Figura X.26. Probenecid en mezclas con una proporción de etanol en agua de: 60% (●), 70% (▲), 80% (■), 90% (◆), 100% (●)



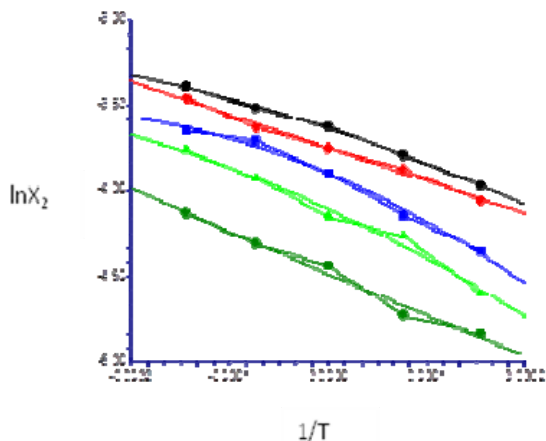


Figura X.27: Probenecid en mezclas con una proporción de etanol en acetato de: 90% (●), 80% (▲), 70% (■), 60% (◆), 50% (●)

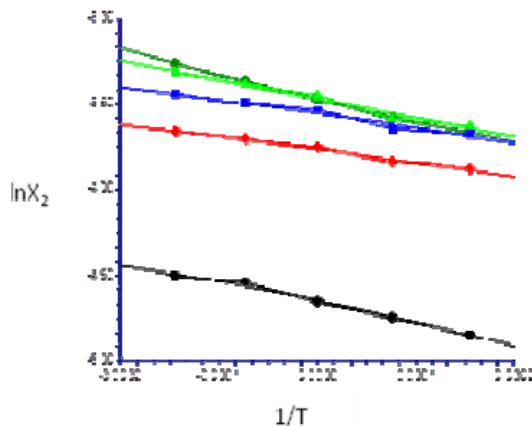


Figura X.28: Probenecid en mezclas con una proporción de etanol en acetato de: 40% (●), 30% (▲), 20% (■), 10% (◆), 0% (●)

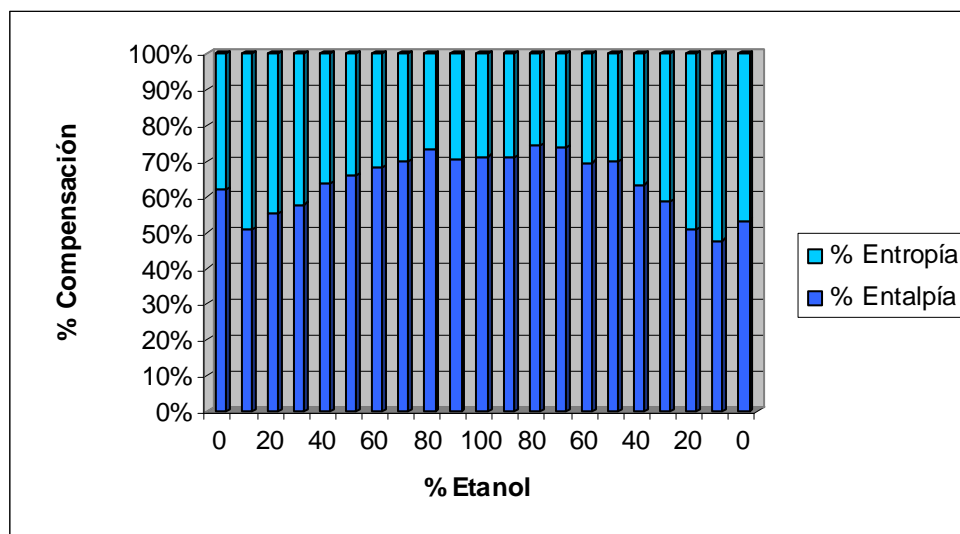
Tabla X.14: Parámetros termodinámicos de disolución del probenecid a 25°C

|                                  | % Etanol | $\Delta G^{S(1)}$ (KJ/mol) | $\Delta H^{S(2)}$ (KJ/mol) | $\Delta S^{S(3)}$ (J/mol) | $T\Delta S^{S(4)}$ (KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|----------------------------------|----------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|
| Fracción Agua-etanol             | 0        | 80,196                     | 49,779                     | -102,01                   | -30,416                     | 62,07           | 37,93              |
|                                  | 10       | 61,414                     | 31,259                     | -101,14                   | -30,155                     | 50,9            | 49,1               |
|                                  | 20       | 64,142                     | 35,574                     | -95,817                   | -28,567                     | 55,46           | 44,54              |
|                                  | 30       | 60,947                     | 35,217                     | -86,297                   | -25,729                     | 57,78           | 42,22              |
|                                  | 40       | 65,882                     | 41,902                     | -80,426                   | -23,979                     | 63,6            | 36,4               |
|                                  | 50       | 58,928                     | 38,846                     | -67,354                   | -20,081                     | 65,92           | 34,08              |
|                                  | 60       | 55,045                     | 37,553                     | -58,669                   | -17,492                     | 68,22           | 31,78              |
|                                  | 70       | 52,1                       | 36,396                     | -52,672                   | -15,704                     | 69,86           | 30,14              |
|                                  | 80       | 52,673                     | 38,517                     | -47,48                    | -14,156                     | 73,12           | 26,88              |
|                                  | 90       | 44,122                     | 31,213                     | -43,299                   | -12,909                     | 70,75           | 29,25              |
|                                  | 100      | 40,462                     | 28,841                     | -38,978                   | -11,621                     | 71,27           | 28,73              |
| Fracción Etanol-acetato de etilo | 90       | 38,156                     | 27,039                     | -37,285                   | -11,116                     | 70,86           | 29,14              |
|                                  | 80       | 39,949                     | 29,696                     | -34,388                   | -10,252                     | 74,34           | 25,66              |
|                                  | 70       | 37,18                      | 27,404                     | -32,79                    | -9,776                      | 73,7            | 26,3               |
|                                  | 60       | 30,652                     | 21,357                     | -31,175                   | -9,2949                     | 69,68           | 30,32              |
|                                  | 50       | 30,254                     | 21,193                     | -30,392                   | -9,0614                     | 70,05           | 29,95              |
|                                  | 40       | 23,532                     | 14,936                     | -28,83                    | -8,5956                     | 63,47           | 36,53              |
|                                  | 30       | 20,877                     | 12,275                     | -28,851                   | -8,602                      | 58,8            | 41,2               |
|                                  | 20       | 17,914                     | 9,0962                     | -29,574                   | -8,8177                     | 50,78           | 49,22              |
|                                  | 10       | 17,878                     | 8,5456                     | -31,3                     | -9,332                      | 47,8            | 52,2               |
|                                  | 0        | 24,796                     | 13,249                     | -38,730                   | -11,547                     | 53,43           | 46,57              |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.III.3; (3) Ec.IV.14; (4)  $\Delta S^* \cdot 298,15U$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

Las entalpías de disolución ( $\Delta H_2^S$ ) son endotérmicas en todos los casos. Estos resultados corresponden a la suma algebraica de los valores de entalpías de fusión (signo positivo) y la de mezcla, englobada por la entalpía de formación de cavidad (signo positivo) y de las entalpías de formación de interacciones soluto-disolvente (signo negativo). El signo de  $\Delta G_2^S$  depende de los signos de los cambios de entalpía y entropía (**Ec.III.4**), así cambia de positivo a negativo en el valor donde  $T = \Delta H_2^S / \Delta S_2^S$ . Cuando  $\Delta G_2^S$  es positivo, el proceso ocurre espontáneamente, lo cual se corrobora porque para el probenecid se obtiene también:  $\Delta S_2^S$  **negativo** y  $\Delta H_2^S$  **positivo** (por tanto se trata de un proceso no espontáneo a ninguna temperatura).

En la **Figura X.29** se presentan los resultados del  $\% \xi_H$  y  $\% \xi_{TS}$  del probenecid. Según estos datos termodinámicos (**Tabla X.14**) se obtienen valores medios de 63,9 % y 36,1 %, respectivamente, que muestran un claro predominio del carácter energético (entálpico) sobre el organizacional. En términos de interacciones intermoleculares soluto-solvente (o solvente-solvente), estos resultados se pueden interpretar como el establecimiento de un mayor número de puentes de hidrógeno (soluto-solvente y/o solvente-solvente) en la fase orgánica, con respecto a los existentes en la fase acuosa (lo cual explicaría la liberación de energía y la reducción de entropía por un mayor ordenamiento molecular), si bien, también se pueden presentar interacciones no específicas por efectos de dispersión electrónica entre los grupos hidrocarbonados del probenecid y del etanol (fuerzas de London), una vez alcanzado el equilibrio.



**Figura X.29:** Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de disolución del probenecid en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

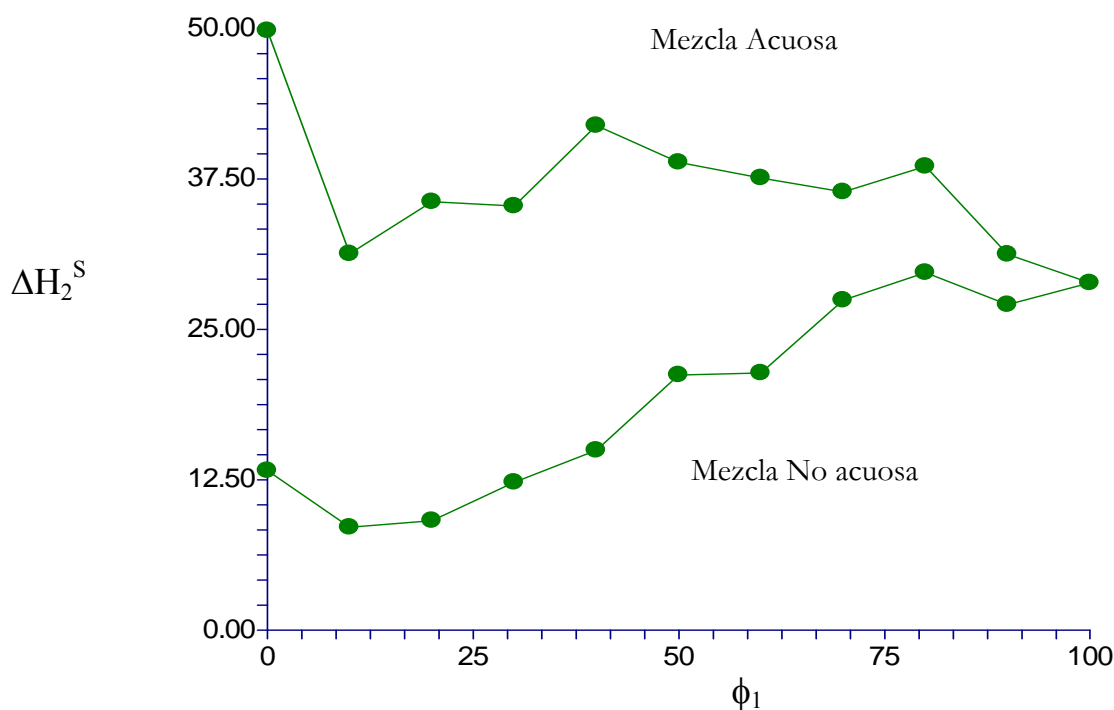
En resumen, se puede decir que la distribución de la contribución entalpía-entropía en el proceso de disolución para el probenecid, se observa (**Figura X.29**) un predominio de la entalpía de disolución, notablemente en las regiones intermedias de polaridad, y menor en los extremos.

En la **Figura X.30** se muestra la variación del calor de disolución con la proporción de codisolvente (etanol). Los valores aumentan entre el 10 y el 40% de etanol en agua. Como la variación de la entalpía es desfavorable, el incremento de solubilidad en esta zona se debe al aumento relativo de entropía (**Tabla X.14**). A medida que continuamos añadiendo etanol al agua, el efecto hidrofóbico de agua disminuye. En la región rica en agua, predominan las

interacciones disolvente-disolvente sobre las interacciones soluto-disolvente. Sin embargo en la región rica en etanol, se observa un continuo descenso del calor de disolución, desde 38,85 hasta 28,84 kJ/mol, lo cual indica que la entalpía favorece la solubilidad y predominan las interacciones del soluto en las regiones ricas en etanol (**Figura X.29**) de esta fracción.

En la mezcla etanol-acetato de etilo, el aumento de concentración del codisolvente anfiprótico (etanol) incrementa continuamente el calor de disolución. Las magnitudes de las entalpías de disolución (entre 15-30 kJ/mol, **Figura X.30**) son menores que las de la mezcla acuosa. El cambio de pendiente se produce por debajo del pico solubilidad (**Figura X.29**); se observa un cambio favorable de entropía que controla la solubilidad mientras que en las proporciones 40-100% de etanol en acetato de etilo, la entalpía es el mecanismo dominante.

Por tanto se puede decir que tanto en la mezcla acuosa como en la no-acuosa, existen dos mecanismos dominantes que son dependientes de la composición del disolvente y que están relacionados con la acción codisolvente. La mejora de la solubilidad es conducida por la entropía en la región rica en agua y la entalpía en las concentraciones altas de etanol. La proporción en la que se producen los cambios de mecanismo dominante depende de la naturaleza y la polaridad del fármaco.



**Figura X.30:** Calor de disolución del probenecid en función de la proporción en cada mezcla

## 5.2. Funciones termodinámicas de mezcla

En la **Tabla X.15** se muestran la entalpía ( $\Delta H^M$ ) y entropía de mezcla ( $\Delta S^M$ ) calculadas con las **ecuaciones IV.22 y IV.23**, la energía libre de Gibbs de mezcla ( $\Delta G^M$ ) con la **ecuación IV.9b**, así como las contribuciones relativas de la entropía y la entalpía de mezcla. Se observa que las entalpías de mezcla son favorables en algunas proporciones de codisolvente (valores negativos). En ellas las contribuciones exotérmicas de las interacciones soluto-disolvente supera a la entalpía positiva de formación de cavidad.

Las entropías de mezcla ( $\Delta S_2^M$ ) son negativas (desfavorables) en todas las proporciones estudiadas y son mayores en las proporciones con mayor contenido acuoso, presentan su valor máximo en agua (-102,09 J/mol) y mínimo en 40% etanol en acetato de etilo (-28,892 J/mol) indicando un aumento favorable del desorden del sistema a medida que disminuye la proporción de agua en la mezcla acuosa o de etanol en la no-acuosa.

**Tabla X.15: Funciones termodinámicas de mezcla del probenecid a 25°C**

|   | % Etanol | $\Delta G^{M(1)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{M(2)}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{M(3)}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{M(4)}$<br>(KJ/mol) | % $\xi_H^{(5)}$ | % $\xi_{TS}^{(6)}$ |
|---|----------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Fracción Agua-etanol</b>             | 0        | 44,455                        | 14,016                        | -102,09                      | -30,438                        | 31,53           | 68,47              |
|   | 10       | 29,119                        | -1,0566                       | -101,21                      | -30,175                        | 3,38            | 96,62              |
|   | 20       | 34,836                        | 6,2495                        | -95,879                      | -28,586                        | 17,94           | 82,06              |
|   | 30       | 30,97                         | 5,22216                       | -86,361                      | -25,748                        | 16,86           | 83,14              |
|   | 40       | 35,403                        | 11,405                        | -80,491                      | -23,998                        | 32,22           | 67,79              |
|   | 50       | 30,7003                       | 10,6008                       | -67,414                      | -20,0994                       | 34,53           | 65,47              |
|   | 60       | 23,865                        | 6,3530                        | -58,735                      | -17,511                        | 26,62           | 73,38              |
|   | 70       | 23,595                        | 7,87336                       | -52,733                      | -15,7224                       | 33,37           | 66,63              |
|   | 80       | 22,214                        | 8,03908                       | -47,545                      | -14,175                        | 36,19           | 63,81              |
|   | 90       | 20,121                        | 7,19668                       | -43,35                       | -12,924                        | 35,77           | 64,23              |
|   | 100      | 10,799                        | -0,8404                       | -39,041                      | -11,6401                       | 6,73            | 93,27              |
| <b>Fracción Etanol-acetato de etilo</b> | 90       | 12,235                        | 1,10214                       | -37,34                       | -11,133                        | 9,01            | 90,99              |
|   | 80       | 9,3221                        | -0,9499                       | -34,452                      | -10,272                        | 8,47            | 91,53              |
|   | 70       | 4,9164                        | -4,8805                       | -32,86                       | -9,7969                        | 33,25           | 66,75              |
|   | 60       | 2,3019                        | -7,0108                       | -31,235                      | -9,3128                        | 42,95           | 57,05              |
|   | 50       | -0,1868                       | -9,2675                       | -30,456                      | -9,0806                        | 50,51           | 49,49              |
|   | 40       | -5,8796                       | -14,494                       | -28,892                      | -8,6142                        | 62,72           | 37,28              |
|   | 30       | -13,942                       | -22,566                       | -28,925                      | -8,624                         | 72,35           | 27,65              |
|   | 20       | -14,241                       | -23,079                       | -29,643                      | -8,838                         | 72,31           | 27,69              |
|   | 10       | -14,337                       | -23,69                        | -31,369                      | -9,3527                        | 71,7            | 28,3               |
|   | 0        | -6,6859                       | -18,253                       | -38,797                      | -11,567                        | 61,21           | 38,79              |

(1) Ec.III.4; (2) Ec.IV.22; (3) Ec.IV.23; (4)  $\Delta S^{M*298.15U}$  (5) Ec.IV.24; (6) Ec.IV.25

La distribución en la contribución entalpía-entropía,  $\% \zeta_H$   $\% \zeta_{TS}$ , de mezcla del probenecid, (Ecs.IV.24-IV.25) sigue una distribución más heterogénea, a diferencia de los principios activos anteriormente estudiados, el probenecid muestra durante el proceso de mezcla, un comportamiento más antrópico en general, aunque esta tendencia se ve revertida en regiones más apolares de la mezcla solvente, alcanzando su mínimo de contribución entrópica en el 30% etanol-acetato de etilo (Figura X.31).

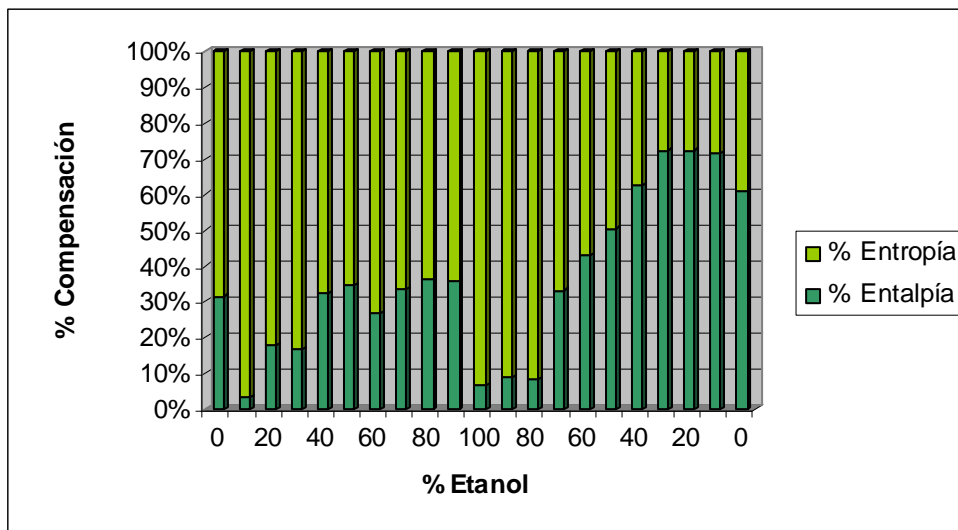


Figura X.31: Porcentaje de contribución para el fenómeno de compensación entalpía-entropía durante el proceso de mezcla del probenecid en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

### 5.3. Funciones termodinámicas de transferencia

Las funciones termodinámicas de transferencia, entalpía ( $\Delta H^{A \rightarrow B}$ ), entropía ( $\Delta S^{A \rightarrow B}$ ) y energía libre de Gibbs de transferencia ( $\Delta G^{A \rightarrow B}$ ) se calculan a partir de las Ecs. X.1, X.2 y X.3, respectivamente. Los valores termodinámicos de transferencia desde el disolvente más polar al menos polar en agua-etanol y etanol-acetato de etilo se reflejan en las **Tabla X.16** y **Tabla X.17**. El cálculo de estas funciones se realiza por la diferencia de los valores de la entalpía y/o entropía de mezcla del co-disolvente más polar con respecto al menos polar.

**Tabla X.16: Funciones termodinámicas de transferencia para el segmento agua-etanol del probenecid**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |   |
| 0                     | 0,10   | 15,335                                   | -1,9426                                  | -0,881                                  | -0,2629                                   |
| 0,10                  | 0,20   | -5,7167                                  | 2,0521                                   | -5,3308                                 | -1,5893                                   |
| 0,20                  | 0,30   | 3,8652                                   | 3,9305                                   | -9,5184                                 | -2,8379                                   |
| 0,30                  | 0,40   | -4,4327                                  | 2,1303                                   | -5,8696                                 | -1,75                                     |
| 0,40                  | 0,50   | 4,7031                                   | 2,2566                                   | -13,077                                 | -3,8990                                   |
| 0,50                  | 0,60   | 6,8353                                   | 5,2263                                   | -8,6788                                 | -2,5876                                   |
| 0,60                  | 0,70   | 0,2691                                   | 8,0722                                   | -6,0019                                 | -1,7894                                   |
| 0,70                  | 0,80   | 1,3811                                   | 0,5136                                   | -5,1881                                 | -1,5468                                   |
| 0,80                  | 0,90   | 2,0931                                   | 0,6105                                   | -4,195                                  | -1,2507                                   |
| 0,90                  | 1      | 9,3218                                   | -5,4369                                  | -4,308                                  | -1,2847                                   |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia; T=Temperatura

De acuerdo a los valores obtenidos, el proceso de transferencia es conducido por la entalpía ( $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$ ,  $\Delta S^{A \rightarrow B} < 0$ ) claramente en agua, 70%, 80% y 90% de etanol en agua, excepto aquellas proporciones donde  $\Delta H^{A \rightarrow B} > 0$ ,  $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$ , en las que el proceso es conducido por la entropía (proporciones 80% y 90% acetato de etilo en etanol).

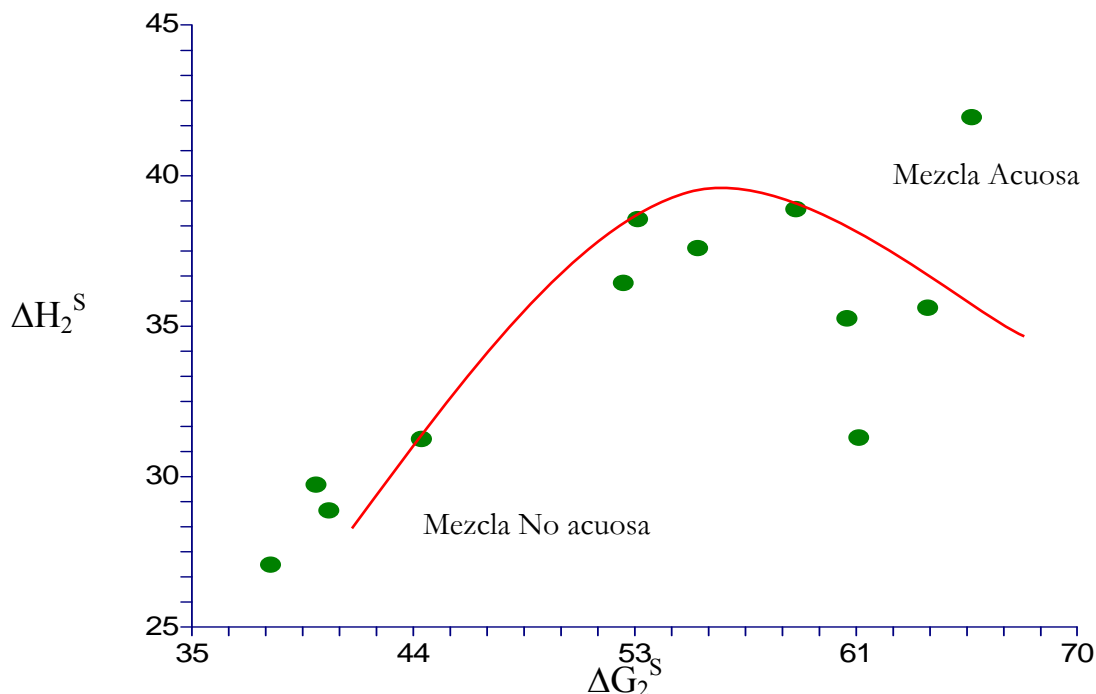
**Tabla X.17: Funciones termodinámicas de transferencia para el segmento etanol-acetato de etilo del probenecid**

| Fracción molar etanol |        | $\Delta G^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta H^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) | $\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(J/mol) | $T\Delta S^{A \rightarrow B}$<br>(KJ/mol) |
|-----------------------|--------|--|--|---|---|
| >Polar                | <Polar |  |  |   |   |
| 0                     | 0,10   | -1,4355                                  | 15,072                                   | -1,7007                                 | -0,507                                    |
| 0,10                  | 0,20   | 2,913                                    | -7,3061                                  | -2,8876                                 | -0,8609                                   |
| 0,20                  | 0,30   | 4,405                                    | 1,027                                    | -1,593                                  | -0,4751                                   |
| 0,30                  | 0,40   | 2,614                                    | -6,1827                                  | -1,6237                                 | -0,4841                                   |
| 0,40                  | 0,50   | 2,4888                                   | 0,804                                    | -0,7788                                 | -0,2322                                   |
| 0,50                  | 0,60   | 5,6928                                   | 4,2477                                   | -1,5644                                 | -0,4664                                   |
| 0,60                  | 0,70   | 8,0623                                   | -1,5203                                  | 0,033                                   | 0,0098                                    |
| 0,70                  | 0,80   | 0,2996                                   | -0,1657                                  | 0,7177                                  | 0,214                                     |
| 0,80                  | 0,90   | 0,0958                                   | 0,8424                                   | 1,7261                                  | 0,5146                                    |
| 0,90                  | 1      | -7,6516                                  | 8,0371                                   | 7,4281                                  | 2,2147                                    |

$\Delta G^{A \rightarrow B}$ =Energía libre de transferencia;  $\Delta H^{A \rightarrow B}$ =Entalpía de transferencia;  $\Delta S^{A \rightarrow B}$ = Entropía de transferencia; T=Temperatura

#### 5.4. Compensación entalpía-entropía

La **Figura X.32** muestra la relación extratermodinámica no-lineal de compensación entalpía-energía libre de disolución para el probenecid.



**Figura X.32:** Compensación entalpía-entropía para el probenecid en la mezcla acuosa

Se considera una tendencia creciente del calor de disolución entre el 10 al 40% de etanol-agua, que se explica por una mayor contribución de la entropía en esa zona, en comparación con el resto de proporciones. La pendiente cambia de positiva a negativa en la mezcla del 40% de etanol en agua. Se debe indicar que se desvía de esta relación parabólica el agua. El incremento de energía libre de Gibbs se acompaña de un aumento del calor de disolución en la región rica en etanol 50-100% (parte central de la curva). De forma, que este cambio de pendiente sugiere que dos mecanismos distintos conducen al mismo resultado, el aumento de solubilidad. No se muestran los resultados gráficos de compensación obtenidos para la mezcla menos polar porque apenas se aprecia el cambio de pendiente.

En resumen, se puede decir que el cambio de pendiente se produce en una proporción específica de las mezclas, lo cual indica que la naturaleza del fármaco determina esa proporción de disolvente donde se producen dichos cambios de mecanismo que controlan la solubilidad.

De los resultados anteriormente obtenidos se puede concluir que existen determinados mecanismos encargado de dirigir el proceso de solubilidad y que éstos distinguen diferencias para cada principio activo atendiendo a sus diversas estructuras químicas. En la **Tabla X.18** se resumen las proporciones de codisolvente en donde se ha producido un cambio de mecanismo entrópico a entálpico encargado del aumento o disminución de la solubilidad. Como anteriormente se ha mencionado ese salto ocurre con frecuencia en proporciones de dioxano o de etanol inferiores o iguales al 50%.

**Tabla X.18: porcentaje de codisolvente donde se produce un cambio de mecanismo entalpía-entropía para explicar las variaciones de solubilidad**

| PA  | % codisolvente Dioxano en agua | % codisolvente Etanol en agua | % codisolvente Etanol en acetato de etilo |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---|
| Acetanilida <sup>Bustamante et al, 1998</sup>                 | 50                             | 60                            | -   |
| Benzocaína <sup>Peña et al 2006</sup>                         | 60                             | 50                            | -   |
| Fenacetina <sup>Bustamante et al, 1998; Peña et al 2006</sup> | 40                             | 30                            | -   |
| Ácido salicílico <sup>Peña et al, 2006</sup>                  | 30                             | 30                            | -   |
| Indometacina <sup>Fleming et al, 2011</sup>                   | ND                             | 40-50                         | 70  |
| Tiabendazol   | ND                             | 30                            | -   |
| Mebendazol  | ND                             | 50                            | 50  |
| Metronidazol  | ND                             | 40                            | -   |
| Cafeína <sup>Bustamante et al, 2002</sup>                     | ND                             | 30                            | -   |
| Paracetamol <sup>Bustamante et al, 1998</sup>                 | 50                             | -                             | -   |
| Ácido mefenámico  | ND                             | 60                            | 90  |
| Ácido flufenámico   | ND                             | 50                            | -   |
| Ácido niflúmico <sup>Bustamante et al, 2002</sup>             | ND                             | 50                            | 80  |
| Ácido oxolínico   | ND                             | 90                            | -   |
| Ácido nalidíxico  | 50                             | 50                            | -   |
| Ácido pipemídico  | ND                             | 80                            | 50  |

ND- no disponible



## 6. Referencias bibliográficas

- Alexander KS, Laprade B, Mauger JW, Paruta AN. Thermodynamics of aqueous solutions of parabens. *J Pharm Sci.* 1978. 67(5):624-627.
- Bustamante P, Escalera B. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxy pyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995. 47:550-555.
- Bustamante C, Bustamante P. Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water solvent mixtures. *J Pharm Sci.* 1996. 85(10):1109-1111.
- Bustamante P, Romero S, Peña A, Escalera B, Reillo A. Enthalpy-Entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane-water. *J Pharm Sci.* 1998. 87(12):1590-1596.
- Bustamante P, Navarro J, Romero S, Escalera B. Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: Niflumic acid and caffeine. *J Pharm Sci.* 2002. 91(3):874-883.
- Delgado DR, Vargas EF, Martinez F. Thermodynamic Study of Procaine HCl in some Ethanol+Water Cosolvent Mixtures. *J Chem Eng Data.* 2010. 55(8):2900-2904.
- Grant DJW, Mehdizadeh M, Chow AHL, Fairbrother JE. Non-linear van 't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation. *Int J pharm.* 1984.18:25-38.
- Krug R.R, Hunter W.G, Grieger R.A. Enthalpy-Entropy Compensation 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J Phys Chem.* 1976, 80(21):2341-2351.
- Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of Van 't Hoff and Arrhenius data. *J Phys Chem.* 1976. 80(21):2341-2351.
- Gantiva M, Martinez F. Thermodynamic analysis of the solubility of ketoprofen in some propylene glycol+water cosolvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2010. 293:242-250.
- Manrique YJ, Pacheco DP. Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol+water co-solvent mixtures. *J Solution Chem.* 2008. 37:165-181.
- Martinez F, Peña A, Bustamante P. Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2011. 308(1-2):98-106.
- Mora CP, Martinez F. Solubility of naproxen in several organic solvents at different temperatures. *Fluid Phase Equilib.* 2007. 255:70-77.
- Pacheco DP, Manrique YJ, Martinez F. Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen and naproxen in some ethanol+propylene glycol mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2007. 262:23-31.

Peña MA, Reillo A, Escalera B, Bustamante P. Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *Int J Pharm.* 2006. 321:155-161.

Peña MA, Escalera B, Reillo A, Sánchez AB, Bustamante P. Thermodynamics of co-solvent action: phenacetin, salicylic acid and probenecid. *J Pharm Sci.* 2009. 98 (3):1129-1135.

Peña MA, Escalera B, Sánchez AB, Reillo A, Bustamante P. Acción co-disolvente del metamizol magnésico en mezclas acuosas y no acuosas. Congreso Nacional Sociedad Española Farmacia Industrial y Galénica. Alicante. 2013.

Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A. Thermodynamics of solutions III. Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDS. *Eur J Pharm. Biopharm.* 2004.57:411-420.

Rodriguez SJ, Cristacho DM, Neita PC, Vargas EF, Martinez F. Solution Thermodynamics of Ethylhexil triazone in some Ethanol+Ethyl Acetate Mixtures. *J Solution Chem.* 2010. 39: 1122-1133.

Ruidiaz MA, Delgado DR, Martinez F, Marcus Y. Solubility and preferential solvation of indomethacin in 1,4-dioxane+water solvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 2010. 299:259-265.

Schwartz PA, Paruta AN. Solution Thermodynamics of Alkyl p-Aminobenzoates. *J Pharm Sci.* 1976. 65(2):252-257.

**SECCIÓN SEXTA:**  
**CONCLUSIONES**



2013

# CONCLUSIONES



### **1.- Respecto al primer objetivo.**

Se obtienen relaciones cualitativas entre el perfil de solubilidad y la polaridad del fármaco, que permiten predecir la presencia o ausencia del máximo de solubilidad en una mezcla disolvente.

En las curvas de solubilidad obtenidas frente al parámetro de solubilidad de Hildebrand con un codisolvente común, el alopurinol presenta dos máximos y los restantes fármacos estudiados solo uno. Estos resultados permiten confirmar que compuestos con parámetros de solubilidad inferiores a  $25 \text{ MPa}^{1/2}$  presentarán un máximo de solubilidad y los compuestos con valores de parámetros de solubilidad igual o mayor de  $25 \text{ MPa}^{1/2}$  dos máximos de solubilidad.

Los derivados salinos presentan un único máximo de solubilidad en la mezcla etanol-agua a diferencia de otros compuestos donde el máximo se producía en la mezcla acetato de etilo-etanol (región menos polar). Este comportamiento soluble en el que el descenso de la polaridad produce una disminución de la solubilidad se explica por una pérdida estructural del disolvente y una disminución de las interacciones soluto-disolvente.

### **2.- Respecto al segundo objetivo.**

Independientemente del perfil de solubilidad que presenten los principios activos estudiados los modelos de predicción propuestos por Jouyban-Gharamaleki son los de elección porque proporcionan los mejores resultados. En general, resultan muy satisfactorios tanto para principios activos con dos máximos de solubilidad (alopurinol) como con un máximo de solubilidad (probenecid) localizado en la parte menor polar o en la parte más polar (derivados salinos) de la curva de solubilidad.

### **3.- Respecto al tercer objetivo.**

Las mezclas etanol-acetato de etilo y etanol-agua no inducen a cambios de fase en los cuatro principios activos. Por tanto, el contacto de estas mezclas disolventes no afecta a la solubilidad ni a la actividad termodinámica.

### **4.- Respecto al cuarto objetivo.**

Los parámetros de solubilidad de Hildebrand calculados por el método teórico de Fedors están próximos a los obtenidos experimentalmente. Sin embargo, este método no resulta adecuado para los derivados salinos, debido a que la energía de vaporización y el volumen molar de los cationes sodio y magnesio no están cuantificados en este método. No obstante, en ausencia de valores experimentales se puede recomendar este método ya que solo se requiere el conocimiento de la estructura química del fármaco.

El método de Lin y Nash proporciona buenos resultados para todos los principios activos, a excepción del naproxeno sódico. Este método resulta muy útil y ventajoso puesto que solo se requiere la determinación experimental de la solubilidad en tres disolventes puros.

**5.- Respecto al quinto objetivo.**

Para el alopurinol y el probebecid existen dos mecanismos dominantes, entalpía y entropía, dependientes de la composición del disolvente y relacionados con la acción codisolvente de las mezclas disolventes estudiadas. La proporción de la mezcla en la que se producen los cambios de mecanismo dominante depende de la naturaleza y la polaridad del fármaco. El aumento de la solubilidad en la región rica en agua se debe a la entropía, y en las concentraciones altas de etanol el mecanismo responsable es la entalpía.

Se demuestra una relación extratermodinámica de compensación entalpía-entropía no lineal para el alopurinol y el probebecid, tanto en las mezclas acuosas como en las no acuosas. Estos resultados confirman los obtenidos para otros fármacos en estudios precedentes, que las relaciones de compensación son una característica general de la solubilidad de fármacos.

Para los dos derivados salinos existe un único mecanismo dominante, la entalpía, puesto que no se observa ningún cambio de pendiente en una determinada proporción de codisolvente. La relación de compensación entalpía-entropía encontrada para estos derivados salinos es lineal en los dos tipos de mezclas disolventes, acuosas y no acuosas.





**SECCIÓN SÉPTIMA:**

**ANEXOS**



2013

# VALIDACIÓN DEL METÓDO

## Anexo I

El objetivo de la validación del método es demostrar que los procedimientos analíticos son adecuados para la intención de su uso. (FDA, 2000)



## 1. Linealidad

La **linealidad** del método debe asegurar la existencia de una relación proporcional entre la señal y la concentración de analito dentro de un rango (Eurachem Guide, 1998) El estudio de linealidad para cada principio activo, se recoge en el capítulo VII, sección 2.2.2.1; 2.2.2.2; 2.2.2.3 y 2.2.2.4, respectivamente. En este estudio, los coeficientes de correlación para cada recta son satisfactorios, siendo en todos los casos  $r^2 > 0,997$  y  $T_{\text{student}} < 2$ . Los resultados de la linealidad, se muestran en la **Tabla AI.1**

**Tabla AI.4: Resultados del estudio de linealidad para el alopurinol, metamizol magnésico, naproxeno sódico y probenecid.**

|  | ALOPURINOL                  | METAMIZOL                     | NAPROXENO                     | PROBENECID                   |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Desviación estándar de la pendiente</b>   | 0,0790                      | 0,1287                        | 0,1570                        | 0,5280                       |
| <b>Intervalo de confianza pendiente 95%</b>  | 8,011±0,045                 | 19,84850,077                  | 19,783±0,10                   | 31,672±0,33                  |
| <b>Pendiente significativa (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>                              | (n=1, k=42)=4,072<br>489,51 | (n=1, k=39)=4,089<br>22448,22 | (n=1, k=33)=4,143<br>17506,34 | (n=1, k=36)=4,11<br>72621,01 |
| <b>Análisis de varianzas: <math>F_{\text{ratio}}</math> (<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | 10668,41                    | 4378,94                       | 12064,81                      | 14526,50                     |
| <b>Coefficiente de correlación</b>   | 0,998                       | 0,997                         | 0,999                         | 0,999                        |
| <b>Test estadístico de correlación (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>                      | (n-2=12)=2,17<br>104,389132 | (n-2=11)=2,20<br>66,2495283   | (n-2=9)=2,262<br>113,349649   | (n-2=10)=2,22<br>119,481021  |

Cuanto menor es el valor de la desviación estándar de la pendiente, mejor linealidad. En nuestro caso, encontramos mínimos valores de desviación estándar para todos los principios activos. El test de pendiente significativa, para n-2 grados de libertad indica claramente la existencia de significancia para la pendiente, pues el valor de  $T_F$  calculado resulta muy superior al tabulado (Bolton, 1984), por tanto el valor de la pendiente se encuentra muy lejano de cero, habiendo regresión. El análisis de varianzas no muestra errores significativos entre varianzas para un intervalo de confianza del 5%. El test estadístico de correlación para n-2 grados de libertad y  $\alpha=0,05$  se realiza comparando el valor de  $t_{\text{regresión}}$  calculado y  $t_{\text{tabulado}}$ , (Armintage y Berry, 1997) siendo en todos los casos  $t_{\text{regresión}} > t_{\text{tabulado}}$  por lo que se rechaza la hipótesis nula, es decir que la probabilidad de no correlación entre X e Y, no es significativa.

Estos valores estadísticos determinan la linealidad de la recta, lo que demuestran la correlación existente entre la señal del detector y la concentración de analito dentro de los intervalos de concentración estudiados, y da un criterio de aceptación positivo para las cuatro rectas (GVMA)

## 2. Precisión

La **precisión** expresa la cercanía, o grado de dispersión, entre las diferentes mediciones de una serie de muestras homogéneas, bajo unas condiciones establecidas. La precisión establece los errores aleatorios y aunque puede establecerse a varios niveles, la precisión se expresa a partir de los estudios de repetibilidad y reproducibilidad (BPL, 2001)

### 2.1. Repetibilidad

Se considera la precisión obtenida por el método, cuando este se desarrolla en un intervalo corto de tiempo (mismo día), bajo las mismas condiciones con la misma muestra, mismo analista y mismo equipo. Para la determinación de la precisión, analizamos la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV), es decir, la incertidumbre en la estimación media o error aleatorio, de las diferentes mediciones de absorbancia. Se preparan para ello, tres concentraciones diferentes de analito, y en cada concentración, seis repeticiones para cada una de las concentraciones a partir de pesadas distintas (ICH Q2B, 1996). Para todos los casos, el coeficiente de variación fue inferior al 5%, luego se considera que el método tiene buena repetibilidad. Los resultados de la precisión para los cuatro principios activos se reflejan en las **Tablas AI.2 - AI.5**.

**Tabla AI.5: Resultados de la repetibilidad del alopurinol**

|           | CONCENTRACIÓN TEÓRICA (µG/ML) |        |        |
|-----------|-------------------------------|--------|--------|
|           | 2                             | 4      | 7      |
| 1         | 0,239                         | 0,477  | 0,890  |
| 2         | 0,262                         | 0,526  | 0,892  |
| 3         | 0,264                         | 0,479  | 0,901  |
| 4         | 0,247                         | 0,508  | 0,907  |
| 5         | 0,266                         | 0,492  | 0,916  |
| 6         | 0,261                         | 0,537  | 0,935  |
| <b>DE</b> | 0,0108                        | 0,0248 | 0,0168 |
| <b>CV</b> | 4,25                          | 4,93   | 1,85   |

**Tabla AI.6: Resultados de la repetibilidad del metamizol magnésico.**

|           | CONCENTRACIÓN TEÓRICA (µG/ML) |        |        |
|-----------|-------------------------------|--------|--------|
|           | 3                             | 10     | 20     |
| 1         | 0,152                         | 0,511  | 0,985  |
| 2         | 0,161                         | 0,537  | 0,986  |
| 3         | 0,164                         | 0,548  | 0,977  |
| 4         | 0,166                         | 0,486  | 0,955  |
| 5         | 0,151                         | 0,531  | 0,995  |
| 6         | 0,158                         | 0,516  | 0,961  |
| <b>DE</b> | 0,0062                        | 0,0221 | 0,0155 |
| <b>CV</b> | 3,9                           | 4,23   | 1,59   |

**Tabla AI.7: Resultados de la repetibilidad del naproxeno sódico**

|           | CONCENTRACIÓN TEÓRICA (µG/ML) |        |        |
|-----------|-------------------------------|--------|--------|
|           | 5                             | 11,5   | 18     |
| 1         | 0,276                         | 0,575  | 0,931  |
| 2         | 0,256                         | 0,567  | 0,940  |
| 3         | 0,252                         | 0,581  | 0,945  |
| 4         | 0,256                         | 0,567  | 0,950  |
| 5         | 0,257                         | 0,593  | 0,920  |
| 6         | 0,250                         | 0,608  | 0,910  |
| <b>DE</b> | 0,0093                        | 0,0161 | 0,0153 |
| <b>CV</b> | 3,6                           | 2,76   | 1,65   |

**TablaAI.8: Resultados de repetibilidad del probenecid**

|           | CONCENTRACIÓN TEÓRICA (µG/ML) |       |       |
|-----------|-------------------------------|-------|-------|
|           | 5,5                           | 14    | 26    |
| 1         | 0,180                         | 0,438 | 0,808 |
| 2         | 0,178                         | 0,438 | 0,867 |
| 3         | 0,184                         | 0,458 | 0,814 |
| 4         | 0,184                         | 0,469 | 0,824 |
| 5         | 0,182                         | 0,453 | 0,822 |
| 6         | 0,181                         | 0,449 | 0,819 |
| <b>DE</b> | 0,0023                        | 0,012 | 0,021 |
| <b>CV</b> | 1,29                          | 2,66  | 2,55  |

Para que la repetibilidad del método sea considerada aceptable, la desviación estándar debe encontrarse por debajo del 2% (GVMA).

## 2.2. Reproducibilidad

La **reproducibilidad** se define como la precisión obtenida en los ensayos realizados sobre una misma muestra homogénea, en distintos días, equipos y analistas (Romero, 2001; BPL, 2001). Al igual que en la repetibilidad, los parámetros estadísticos utilizados serán la DE y el CV. Para este estudio se preparan seis repeticiones de una concentración de analito conocida en seis pesadas diferentes, y se mide su señal en distintos equipos y días. Los resultados para los cuatro principios activos se han mostrado en las **Tablas AI.6 - AI.9**.

**Tabla AI.9: Resultados de reproducibilidad para el alopurinol**

| CONC. TEORICA:<br>4 µG/ML | EQUIPO 1 |       | EQUIPO 2 |       |
|---------------------------|----------|-------|----------|-------|
|                           | DIA 1    | DIA 2 | DIA 1    | DIA 2 |
| 1                         | 0,477    | 0,537 | 0,551    | 0,509 |
| 2                         | 0,526    | 0,486 | 0,525    | 0,539 |
| 3                         | 0,479    | 0,514 | 0,499    | 0,539 |
| 4                         | 0,508    | 0,515 | 0,515    | 0,511 |
| 5                         | 0,492    | 0,532 | 0,505    | 0,506 |
| 6                         | 0,537    | 0,483 | 0,484    | 0,519 |
| <b>DE</b>                 | 0,0251   |       | 0,019    |       |
| <b>CV</b>                 | 4,97     |       | 3,67     |       |

A continuación se muestran los resultados para el análisis de la reproducibilidad del alopurinol:

|  | <b>ALOPURINOL</b>            |
|--|------------------------------|
| <b>Promedio</b>  | 0,511                        |
| <b>Varianza interdía</b>                                     | 0,0004                       |
| <b>Varianza entre equipos</b>                                | 0,0004                       |
| <b>Coefficiente de variación interdía</b>                    | 4,32                         |
| <b>Coefficiente de variación entre equipos</b>               | 4,33                         |
| <b>Homogeneidad de varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=3)=0,707<br>0,3192 |



**Tabla AI.7: Resultados de reproducibilidad para el metamizol magnésico**

| CONC. TEORICA:<br>10 µG/ML | EQUIPO 1 |       | EQUIPO 2 |       |
|----------------------------|----------|-------|----------|-------|
|                            | DIA 1    | DIA 2 | DIA 1    | DIA 2 |
| 1                          | 0,511    | 0,524 | 0,529    | 0,567 |
| 2                          | 0,537    | 0,505 | 0,565    | 0,562 |
| 3                          | 0,548    | 0,519 | 0,513    | 0,555 |
| 4                          | 0,486    | 0,522 | 0,568    | 0,564 |
| 5                          | 0,531    | 0,511 | 0,548    | 0,569 |
| 6                          | 0,516    | 0,515 | 0,556    | 0,564 |
| <b>DE</b>                  | 0,0159   |       | 0,0173   |       |
| <b>CV</b>                  | 3,06     |       | 3,12     |       |

A continuación se muestran los resultados para el análisis de la reproducibilidad del metamizol magnésico:

|  | <b>METAMIZOL<br/>MAGNÉSICO</b> |
|--|--------------------------------|
| <b>Promedio</b>  | 0,536                          |
| <b>Varianza interdía</b>   | 0,0002                         |
| <b>Varianza entre equipos</b>                                    | 0,0006                         |
| <b>Coefficiente de variación<br/>interdía</b>                    | 3,09                           |
| <b>Coefficiente de variación<br/>entre equipos</b>               | 4,65                           |
| <b>Homogeneidad de<br/>varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=3)=0,707<br>0,3595   |

**Tabla AI.8: Resultados de reproducibilidad para el naproxeno sódico.**

| CONC. TEORICA:<br>11,5 µG/ML | EQUIPO 1 |       | EQUIPO 2 |       |
|------------------------------|----------|-------|----------|-------|
|                              | DIA 1    | DIA 2 | DIA 1    | DIA 2 |
| 1                            | 0,575    | 0,616 | 0,558    | 0,575 |
| 2                            | 0,567    | 0,609 | 0,553    | 0,562 |
| 3                            | 0,581    | 0,619 | 0,554    | 0,557 |
| 4                            | 0,567    | 0,614 | 0,572    | 0,575 |
| 5                            | 0,593    | 0,541 | 0,578    | 0,560 |
| 6                            | 0,608    | 0,620 | 0,533    | 0,610 |
| <b>DE</b>                    | 0,02589  |       | 0,01876  |       |
| <b>CV</b>                    | 4,37     |       | 3,31     |       |

A continuación se muestran los resultados para el análisis de la reproducibilidad del naproxeno sódico:

|  | <b>NAPROXENO SÓDICO</b>      |
|--|------------------------------|
| <b>Promedio</b>  | 0,579                        |
| <b>Varianza interdía</b>                                     | 0,0005                       |
| <b>Varianza entre equipos</b>                                | 0,0006                       |
| <b>Coficiente de variación interdía</b>                      | 3,84                         |
| <b>Coficiente de variación entre equipos</b>                 | 4,20                         |
| <b>Homogeneidad de varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=3)=0,707<br>0,3757 |

**Tabla AI.9: Resultados de reproducibilidad para el probenecid**

| CONC. TEORICA:<br>14 µG/ML | EQUIPO 1 |       | EQUIPO 2 |       |
|----------------------------|----------|-------|----------|-------|
|                            | DIA 1    | DIA 2 | DIA 1    | DIA 2 |
| 1                          | 0,438    | 0,432 | 0,437    | 0,437 |
| 2                          | 0,438    | 0,416 | 0,425    | 0,413 |
| 3                          | 0,458    | 0,43  | 0,475    | 0,444 |
| 4                          | 0,469    | 0,422 | 0,425    | 0,461 |
| 5                          | 0,453    | 0,416 | 0,456    | 0,431 |
| 6                          | 0,449    | 0,414 | 0,464    | 0,418 |
| <b>DE</b>                  | 0,018    |       | 0,0197   |       |
| <b>CV</b>                  | 4,13     |       | 4,47     |       |

A continuación se muestran los resultados para el análisis de la reproducibilidad del probenecid:

|  | <b>PROBENECID</b>            |
|--|------------------------------|
| <b>Promedio</b>  | 0,438                        |
| <b>Varianza interdía</b>                                     | 0,0003                       |
| <b>Varianza entre equipos</b>                                | 0,0002                       |
| <b>Coefficiente de variación interdía</b>                    | 4,29                         |
| <b>Coefficiente de variación entre equipos</b>               | 3,52                         |
| <b>Homogeneidad de varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=3)=0,707<br>0,3254 |

Los resultados estadísticos del estudio de reproducibilidad muestran excelentes resultados. En todos los casos, los coeficientes de variación, CV, tanto los referidos a la variabilidad interdía, como los referidos a la variabilidad entre equipos son inferiores al 5%.

La prueba de homogeneidad de varianzas o Test de Cochran (Cochran, 1941, 1956), no muestra diferencias significativas entre las varianzas, dado que el valor de  $C_{exp}$  es menor que el valor de  $C_{tab}$ , (Armitage y Berry, 1997) y se rechaza la hipótesis alternativa por la que existen diferencias significativas entre las varianzas, siendo por tanto, los datos homogéneos. Para propósitos de detectar grandes desviaciones del supuesto de homogeneidad de varianza en muchos casos prácticos son recomendables las pruebas de Cochran.

### 3. Exactitud

La **exactitud** revela la aptitud del método para discriminar entre los valores obtenidos y los valores reales o aceptados. La exactitud muestra la cercanía de los valores obtenidos al valor real (Eurachem Guide, 1998), y es indicativa del error sistemático o de la tendencia a él, por lo tanto, la exactitud depende de los errores sistemáticos que intervienen en la medición, revelando la proximidad de una medida al verdadero valor y, en consecuencia, la validez de la medida. (Sánchez, 2005)

Para el estudio de la exactitud, se tomará como referencia el protocolo para la determinación de la precisión, es decir, se prepara una batería de muestras de tres concentraciones conocidas de analito y seis repeticiones para cada concentración, (ICH Q2B. 1996), y se comparan con los valores determinados por el método calculando el porcentaje de recuperación para cada determinación.

El valor experimental se calcula a través de las ecuaciones de la recta determinadas en el capítulo VII de esta Memoria.

El porcentaje de recuperación (% R) obtenido, refleja la exactitud del método. Este porcentaje se obtiene a través de la ecuación A.1 (Eurachem Guide, 1998):

$$\%R = \left[ \frac{\text{Concentración obtenida}}{\text{Concentración teórica}} \right] \times 100 \quad \text{Ec.A1}$$

Dichos porcentajes de recuperación se muestran para los cuatro principios activos en las **Tablas AI.10 - AI.13**.

**Tabla AI.10: Porcentajes de recuperación para el alopurinol**

| CONC. TEÓRICA<br>( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) | ABSORBANCIA | CONC. OBTENIDA<br>( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) | % R    |
|--|-------------|---|--------|
| 2  | 0,239       | 1,89  | 94,54  |
|  | 0,262       | 2,0751  | 103,76 |
|  | 0,264       | 2,0912  | 104,56 |
|  | 0,247       | 1,9542  | 97,75  |
|  | 0,266       | 2,1072  | 105,36 |
|  | 0,261       | 2,0671  | 103,35 |
| 4  | 0,477       | 3,7975  | 94,93  |
|  | 0,526       | 4,1901  | 104,75 |
|  | 0,479       | 3,8136  | 95,34  |
|  | 0,508       | 4,0459  | 101,14 |
|  | 0,492       | 3,9177  | 97,94  |
|  | 0,537       | 4,2782  | 106,95 |
| 7  | 0,890       | 7,1062  | 101,52 |
|  | 0,892       | 7,1222  | 101,74 |
|  | 0,901       | 7,1944  | 102,77 |
|  | 0,907       | 7,2425  | 103,46 |
|  | 0,916       | 7,3145  | 104,49 |
|  | 0,935       | 7,4667  | 106,66 |

El resumen de los resultados estadísticos de exactitud para el alopurinol, se muestran a continuación:

|  | <b>ALOPURINOL</b>            |
|--|------------------------------|
| <b>Valor medio porcentaje recuperación</b>                   | 101,72                       |
| <b>Desviación estándar</b>                                   | 3,98                         |
| <b>Coefficiente de variación</b>                             | 3,91                         |
| <b>Intervalo de confianza 95%</b>                            | [99,74-103,70]               |
| <b>Porcentaje T de student (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>  | (n=18)=1,734<br>-7,778       |
| <b>Homogeneidad de varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=2)=0,877<br>0,4013 |

**Tabla AI.11: Porcentajes de recuperación para el metamizol magnésico**

| CONC. TEÓRICA<br>( $\mu\text{G/ML}$ ) | ABSORBANCIA | CONC. OBTENIDA<br>( $\mu\text{G/ML}$ ) | % R    |
|---------------------------------------|-------------|--|--------|
| 3                                     | 0,152       | 2,9774                                 | 99,25  |
|                                       | 0,161       | 3,1561                                 | 105,2  |
|                                       | 0,164       | 3,2156                                 | 107,18 |
|                                       | 0,166       | 3,2553                                 | 108,51 |
|                                       | 0,151       | 2,9576                                 | 98,58  |
|                                       | 0,158       | 3,0965                                 | 103,22 |
| 10                                    | 0,511       | 10,103                                 | 101,03 |
|                                       | 0,537       | 10,619                                 | 106,19 |
|                                       | 0,548       | 10,837                                 | 108,37 |
|                                       | 0,486       | 9,6068                                 | 96,07  |
|                                       | 0,531       | 10,5                                   | 105    |
|                                       | 0,516       | 10,2                                   | 102,02 |
| 20                                    | 0,985       | 19,511                                 | 97,55  |
|                                       | 0,986       | 19,531                                 | 97,65  |
|                                       | 0,977       | 19,3525                                | 96,76  |
|                                       | 0,955       | 18,916                                 | 94,58  |
|                                       | 0,995       | 19,71                                  | 98,55  |
|                                       | 0,961       | 19,035                                 | 95,17  |

El resumen de los resultados estadísticos de exactitud para el metamizol magnésico, se muestran a continuación:

|   | <b>METAMIZOL<br/>MAGNÉSICO</b> |
|---|--------------------------------|
| <b>Valor medio porcentaje recuperación</b>                    | 101,16                         |
| <b>Desviación estándar</b>                                    | 4,67                           |
| <b>Coefficiente de variación</b>                              | 4,61                           |
| <b>Intervalo de confianza 95%</b>                             | [98,83-103,48]                 |
| <b>Porcentaje T de student (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>   | (n=18)=1,734<br>-5,24          |
| <b>Homogeneidad de varianzas (<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=2)=0,877<br>0,4373   |

**Tabla AI.12: Porcentajes de recuperación para el naproxeno sódico**

| CONC. TEÓRICA<br>( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) | ABSORBANCIA | CONC. OBTENIDA<br>( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) | % R    |
|--|-------------|---|--------|
| 5  | 0,276       | 5,3756  | 107,51 |
|  | 0,256       | 4,98  | 99,6   |
|  | 0,252       | 4,9   | 98,01  |
|  | 0,256       | 4,98  | 99,6   |
|  | 0,257       | 4,999   | 99,99  |
|  | 0,250       | 4,8612  | 97,22  |
| 11,5   | 0,575       | 11,291  | 98,18  |
|  | 0,567       | 11,1325                                       | 96,8   |
|  | 0,581       | 11,4095                                       | 99,21  |
|  | 0,567       | 11,1326                                       | 96,80  |
|  | 0,593       | 11,647  | 101,27 |
|  | 0,608       | 11,9437                                       | 103,86 |
| 18   | 0,931       | 18,3337                                       | 101,85 |
|  | 0,940       | 18,5118                                       | 102,84 |
|  | 0,945       | 18,6107                                       | 103,39 |
|  | 0,950       | 18,71   | 103,94 |
|  | 0,920       | 18,1161                                       | 100,64 |
|  | 0,910       | 17,9183                                       | 99,54  |

El resumen de los resultados estadísticos de exactitud para el naproxeno sódico magnésico, se muestran a continuación:

|  | <b>NAPROXENO SÓDICO</b>      |
|--|------------------------------|
| <b>Valor medio porcentaje recuperación</b>                   | 100,57                       |
| <b>Desviación estándar</b>                                   | 2,89                         |
| <b>Coefficiente de variación</b>                             | 2,88                         |
| <b>Intervalo de confianza 95%</b>                            | [99,13-102,01]               |
| <b>Porcentaje T de student (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>  | (n=18)=1,734<br>-2,57        |
| <b>Homogeneidad de varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=2)=0,877<br>0,5626 |

**Tabla AI.13: Porcentajes de recuperación para el probenecid**

| CONC. TEÓRICA<br>( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) | ABSORBANCIA | CONC. OBTENIDA<br>( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) | % R    |
|--|-------------|---|--------|
| 5,5  | 0,180       | 5,4351  | 98,82  |
|  | 0,178       | 5,3717  | 105,73 |
|  | 0,184       | 5,5617  | 101,12 |
|  | 0,184       | 5,5617  | 101,12 |
|  | 0,182       | 5,4984  | 99,97  |
|  | 0,181       | 5,4667  | 99,39  |
| 14   | 0,438       | 13,606  | 97,19  |
|  | 0,438       | 13,606  | 97,19  |
|  | 0,458       | 14,24   | 101,71 |
|  | 0,469       | 14,588  | 104,2  |
|  | 0,453       | 14,081  | 100,58 |
|  | 0,449       | 13,955  | 99,67  |
| 26   | 0,808       | 25,325  | 97,4   |
|  | 0,867       | 27,194  | 104,59 |
|  | 0,814       | 25,515  | 98,13  |
|  | 0,824       | 25,832  | 99,35  |
|  | 0,822       | 25,7686                                       | 99,11  |
|  | 0,819       | 25,6736                                       | 98,74  |

El resumen de los resultados estadísticos de exactitud para el probenecid, se muestran a continuación:

|  | <b>PROBENECID</b>            |
|--|------------------------------|
| <b>Valor medio porcentaje recuperación</b>                   | 100,22                       |
| <b>Desviación estándar</b>                                   | 2,51                         |
| <b>Coefficiente de variación</b>                             | 2,5                          |
| <b>Intervalo de confianza 95%</b>                            | [98,97-101,47]               |
| <b>Porcentaje T de student (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>  | (n=18)=1,734<br>-1,57752167  |
| <b>Homogeneidad de varianzas(<math>\alpha = 0,05</math>)</b> | (n=6, k-1=2)=0,877<br>0,3063 |

El coeficiente de variación calculado para los porcentajes de recuperación resulta de cada una de las sustancias activas, resulta menor del 5%. El intervalo de de confianza oscila entre 98,83 y 103,70 %, incluyendo el 100% dentro de su intervalo para todos caso. El cálculo de la  $T_{\text{student}}$  del porcentaje medio ( $T_{\text{exp}} = ((100\text{-valor medio})/\text{CV}) * n$ ) indica que el valor medio no difiere significativamente del de referencia, dado que  $T_{\text{exp}} < T_{\text{tab}}$ . La prueba de homogeneidad de varianzas o Test de Cochram, indica que las varianzas de los distintos



grupos (para tres concentraciones distintas y seis repeticiones de cada concentración) son homogéneas, ya que  $C_{exp} < C_{tab}$  (Armintage y Berry, 1997) para todos los casos, y se acepta la hipótesis nula, por la que no hay diferencia significativa entre los valores de las varianzas.

#### **4. Selectividad (Especificidad)**

La selectividad se puede definir como la habilidad del método para medir exacta y específicamente el analito en presencia de otros componentes que pudieran estar presentes, tales como impurezas, productos de degradación o excipientes. (Romero, 2001)

Para la medida de la selectividad, se compran los resultados del análisis de las muestras, con la medida de las muestras en presencia de estas sustancias relacionadas. En nuestro caso, se compara la señal obtenida del etanol 96°, el cuál se utiliza como blanco y una alícuota de una disolución saturada, diluida en etanol 96°, obteniéndose como resultado la no interferencia de la señal del etanol 96° respecto a la muestra.

#### **5. Referencias bibliográficas**

Analytical Procedures and Method Validation. FDA Guidance. 2000

Armintage P, Berry G. Estadística para la investigación Biomédica. Tercera Edición. Ed. Harcourt Brace. 1997.

Cochran WG. The distribution of the largest of a set of estimated variances as a fraction of their total. *Ann Hum Genet.* 1941. 11(1):42-57.

Cochran WG. Some methods for strengthening the common  $\chi^2$  test. *Biometrics.* 1956. 10:417-451

BPL. Buenas Prácticas de Laboratorio en el análisis de niveles de fármacos y sus metabolitos en especímenes biológicos. 2001

GVMA. Guía de validación de métodos analíticos. Ministerio de Sanidad

Romero S. Predicción de la solubilidad de antiinflamatorios y antibacterianos en mezclas y mecanismo de la acción cosolvente. Tesis doctoral. 2001. Universidad de Alcalá de Henares.

Sánchez AB. Estabilidad de metoclopramida y haloperidol en mezcla para infusión subcutánea. DEA 2005. Universidad Complutense de Madrid.

Bolton, S. Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications. Drugs and the pharmaceutical Sciences. Vol 25. Ed Marcel Dekker. 1984

The Fitness for Purpose of Analytical Methods. Eurachem Guide. 1998

Validation for Analytical Procedures: Methodology. ICH Q2B. 1996



2013

# SIMBOLOGÍA Y ABREVIATURAS

Anexo II



## 1. Abreviaturas y Acrónimos

|           |   |
|-----------|---|
| AINE      | AntiInflamatorios no esteroideos  |
| Abs       | Absorbancia   |
| Au-AuPd   | Par Oro-Oro-Platino   |
| Cal       | Calculado   |
| Cte       | Constante   |
| Conc      | Concentración   |
| COSMO SAC | COnductor-like a Screening MOdel Segment Activity Coefficient (Modelo de selección del conductor según el coeficiente de actividad) |
| COX       | Ciclooxigenasa  |
| CV        | Coefficiente de variación   |
| DDD       | Dosis diaria definida   |
| DE        | Desviación estándar   |
| DNA       | Desoxyribonucleic acid (Acido desoxiribonucleico)   |
| DMA       | Dinamomechanic Analysis (Análisis Dinamomecánico)   |
| DSC       | Diferencial Scanning Calorimetry (Calorimetría diferencial de barrido)  |
| DTA/SDTA  | Diferencial Thermic Analysis (Análisis térmico diferencial)   |
| Ec        | Ecuación  |
| EtOH      | Etanol  |
| EE.UU.    | Estados Unidos  |
| Hex       | Hexano  |
| HPLC      | High Performance Liquid chromatography (Cromatografía líquida de alta resolución)   |
| IR        | Infrarojo   |
| KF        | Karl Fisher   |
| LADME     | Proceso liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación  |
| NRTL SAC  | Nonrandom Two liquid Segment Activity Coefficient (Modelo de dos líquidos no aleatorios según el coeficiente de actividad)          |
| NSCC      | Number cruncher statistical systems (sistema estadístico escrutador de números)   |
| PA        | Principio activo  |
| PM        | Peso Molecular  |
| RD        | Requerimiento dieléctrico   |
| RFE       | Real Farmacopea Española  |
| RMSE      | Root-mean Square deviation (desviación media de raíz cuadrada)  |
| SEM       | Scanning Electron Microscopy (Microscopia electrónica de barrido)   |
| TGA       | Thermogravimetric analysis (Análisis termogravimétrico)   |

|         |   |
|---------|---|
| TMA     | Thermomechanic analysis (Análisis termomecánico)  |
| TOA     | Thermo-optic analysis (análisis Termo-óptico)   |
| UNIFAC  | UNIversal Funcional Activity Coeficient (Modelo Funcional universal del coeficiente de actividad) |
| UNIQUAC | UNIversal QUAsi Chemical (Modelo Universal Cuasi químico)   |
| UV      | Ultravioleta  |

## 2. Símbolos

|                              |  |
|------------------------------|--|
| A                            | Absorbancia/Constante modelo Williams (Williams y Amidon, 1984)                                  |
| $\tilde{A}$                  | Absorbancia media  |
| B                            | Constante interacciones soluto/disolvente modelo Bustamante (Bustamante et al,1993)              |
| $B_n$                        | Constante para el componente $n$ del modelo Jouyban (Jouyban,1997)                               |
| C                            | Concentración  |
| $C_o$                        | Concentración de soluto en octanol   |
| $C_a$                        | Concentración de soluto en agua  |
| E                            | Energía cohesiva molar   |
| $\Delta E$                   | Variación de la energía cohesiva molar   |
| $E_d$                        | Energía cohesiva molar de dispersión   |
| $E_p$                        | Energía cohesiva molar polar   |
| $E_h$                        | Energía cohesiva molar de enlaces de hidrógeno   |
| F(x)                         | Función  |
| F                            | F de Fisher (parámetro estadístico)  |
| $F_d$                        | Contribución grupal fuerzas de dispersión  |
| $F_p$                        | Contribución grupal enlaces polares  |
| G                            | Energía libre de Gibbs   |
| $\Delta G$                   | Variación de la energía libre de Gibbs   |
| $\Delta G^F$                 | Variación de la energía libre de Gibbs de fusión   |
| $\Delta G^M$                 | Variación de la energía libre de Gibbs de mezcla   |
| $\Delta G^S$                 | Variación de la energía libre de Gibbs de disolución   |
| $\Delta G^{A \rightarrow B}$ | Variación de la energía libre de Gibbs de transferencia  |
| $\Delta G^T$                 | Variación de la energía libre de Gibbs de total  |
| $\Delta G^{S-D}$             | Variación de la energía libre de interacción soluto-disolvente                                   |
| $\Delta G^{sist}$            | Variación de la energía libre del sistema  |
| $\Delta G_{Thm}$             | Variación de la energía libre a partir de la temperatura harmónica media (Krug et al, 1976a y b) |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| $\Delta G_{i/S}$             | Variación de la energía libre de solvatación del solvente (Lin y Sandler, 2002)              |
| $\Delta G_{i/i}$             | Variación de la energía libre de solvatación del soluto (Lin y Sandler, 2002)                |
| H                            | Entalpía   |
| $\Delta H$                   | Variación de la entalpía   |
| $\Delta H^S$                 | Variación de la entalpía de disolución   |
| $\Delta H^F$                 | Variación de la entalpía de fusión   |
| $\Delta H^M$                 | Variación de la entalpía de mezcla   |
| $\Delta H^{A \rightarrow B}$ | Variación de la entalpía de transferencia  |
| $\Delta H^T$                 | Variación de la entalpía total   |
| $\Delta H^{S-D}$             | Variación de la entalpía de interacción soluto-disolvente                                    |
| $\Delta H^{VDW+AB}$          | Variación de la entalpía de interacción soluto-disolvente (Van der Waals y acido-base Lewis) |
| $\Delta H^H$                 | Variación de la entalpía de interacción soluto-disolvente (enlaces de hidrogeno)             |
| $\Delta H^{cav}$             | Variación de la entalpía de formación de cavidades   |
| $\Delta H^{sist}$            | Variación de la entalpía del sistema   |
| $\Delta H^{sist}$            | Variación de la entalpía del sistema   |
| $\Delta h$                   | Variación de la entalpía por unidad de masa  |
| $\Delta h^d$                 | Variación de la entalpía específica de deshidratación  |
| $\Delta h^v$                 | Variación de la entalpía específica de evaporación (del agua)                                |
| J                            | Constante para el componente <i>n</i> del modelo de Jouyban (Jouyban et al, 2002)            |
| K                            | Constante  |
| K                            | Constante de ionización  |
| $K_a$                        | Constante de ionización ácida  |
| $K_b$                        | Constante de ionización básica   |
| $K_{ow}$                     | Coefficiente de reparto octanol/agua   |
| $K_{ps}$                     | Constante de solubilidad/producto de solubilidad   |
| log                          | Logaritmo decimal  |
| Ln                           | Logaritmo neperiano  |
| M                            | Molaridad/Peso molecular   |
| $M_s$                        | Peso molar del soluto  |
| $M_w$                        | Peso molar del agua  |
| m                            | Molalidad  |
| n                            | número de muestra/componente   |
| P                            | Presión/Patrón/Peso  |
| $P_0$                        | Patrón blanco  |
| pH                           | Indicador ácido/base   |
| $pK_a$                       | Indicador disociación ácida  |
| $pK_b$                       | Indicador disociación básica   |
| $pK_w$                       | Indicador disociación del agua   |
| R                            | Constante de los gases (8,3143 KJ/mol)   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| $r^2$                        | Coefficiente de correlación (parámetro estadístico)                          |
| S                            | Entropía/solubilidad   |
| $S^M$                        | Solubilidad de la mezcla (Machatha, 2004)                                    |
| $\Delta S$                   | Variación de la entropía   |
| $\Delta S^S$                 | Variación de la entropía de disolución                                       |
| $\Delta S^F$                 | Variación de la entropía de fusión   |
| $\Delta S^M$                 | Variación de la entropía de mezcla   |
| $\Delta S^{S-D}$             | Variación de la entropía de interacción soluto-disolvente                    |
| $\Delta S^{A \rightarrow B}$ | Variación de la entropía de transferencia                                    |
| Sd                           | Desviación estándar (parámetro estadístico)                                  |
| T                            | Temperatura  |
| $T^a$                        | Temperatura  |
| $T^c$                        | Temperatura evento térmico   |
| $T^{IF}$                     | Temperatura de fusión  |
| $T_{hm}$                     | Temperatura armónica media (Krug et al, 1976a y b)                           |
| $T_0$                        | Temperatura inicial  |
| $T_m$                        | Temperatura media (Abrams et Prausnitz, 1975)                                |
| Td                           | Temperatura de deshidratación  |
| $T_g$                        | Temperatura de transición vítrea   |
| $T_{student}$                | T de student (parámetro estadístico)   |
| U                            | Energía interna/energía molar de vaporización                                |
| $U_h$                        | Contribución grupal de los enlaces de hidrógeno                              |
| $\Delta U$                   | Variación de la energía interna/energía molar de vaporización                |
| V                            | Volumen molar  |
| $\Delta V$                   | Variación del volumen molar  |
| $V_2$                        | Volumen molar del soluto   |
| W                            | Constante interacciones soluto/disolvente modelo Martin (Martin et al, 1979) |
| $W_F$                        | Constante interacciones soluto/disolvente en fuerzas de Van der Waals        |
| X                            | Fracción molar/Solubilidad   |
| $X_2$                        | Fracción molar/Solubilidad del soluto  |
| $X^i$                        | Solubilidad ideal  |
| $X_2^i$                      | Solubilidad ideal del soluto   |
| $X_i^{SAT}$                  | Solubilidad del componente <i>i</i> a saturación                             |
| $\alpha$                     | Coefficiente de actividad  |
| $\epsilon$                   | Constante dieléctrica  |
| $\delta$                     | Parámetro de solubilidad   |
| $\delta_1$                   | Parámetro de solubilidad del disolvente                                      |
| $\delta_2$                   | Parámetro de solubilidad del soluto  |
| $\delta_T$                   | Parámetro de solubilidad total   |
| $\delta_d$                   | Parámetro de solubilidad de dispersión                                       |
| $\delta_p$                   | Parámetro de solubilidad polar   |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| $\delta_h$                | Parámetro de solubilidad de enlace de hidrógeno   |
| $\delta_o$                | Parámetro de solubilidad de orientación   |
| $\delta_{in}$             | Parámetro de solubilidad dipolo inducido  |
| $\delta_{na}$             | Parámetro de solubilidad ácido del componente $n$   |
| $\delta_{nb}$             | Parámetro de solubilidad básico del componente $n$  |
| $\delta_{na} \delta_{mb}$ | Parámetro de solubilidad ácido/básico del componente $m/n$  |
| $\xi_H$                   | Contribución entalpía   |
| $\xi_{TS}$                | Contribución entropía   |
| %                         | parte centesimal  |
| $\Sigma$                  | Sumatorio   |
| $\Gamma$                  | Tensión superficial   |
| $V_i^C$                   | Contribución combinatoria al coeficiente de actividad (Fredenslund et al, 1975)                           |
| $V_i^R$                   | Contribución residual al coeficiente de actividad (Fredenslund et al, 1975)                               |
| $\gamma_i^{SAT}$          | Contribución a concentración saturada del coeficiente de actividad del componente $i$ (Fredenslund, 1975) |
| $\gamma_{i/S}$            | Coefficiente de actividad para el soluto (Lin y Sandler, 2002)  |
| $\gamma_{i/S}^{SG}$       | Contribución del coeficiente de actividad por formación de cavidades (Lin y Sandler, 2002)                |
| $P$                       | Densidad  |
| $\rho_2$                  | densidad media del soluto   |
| $\Lambda$                 | Longitud de onda  |
| $\lambda_{max}$           | Longitud de onda máxima   |
| $\phi / \varphi$          | Fracción de volumen   |
| $\Phi_1$                  | Fracción de volumen del disolvente  |
| $\varphi_p$               | Solubilidad en concentraciones aditivas/Fracción de volumen   |
| $M$                       | Momento bipolar   |
| $\hat{z}_n$               | Fracción de volumen para el componente $n$  |
| $q_n$                     | Volumen molar para el componente $n$  |
| $f_n$                     | Fracción de volumen del modelo Jouyban para el componente $n$ (Jouyban, 1997; Jouyban et al 1999)         |
| $E$                       | Energía interacción soluto disolvente/absortividad molar  |
| $\mathcal{E}_{vdw}$       | Energía total de Van der Waals  |
| $\mathcal{E}_{dis}$       | Energía de distribución de Van der Waals  |
| $\mathcal{E}_{or}$        | Energía de orientación de Van der Waals   |
| $\mathcal{E}_{ind}$       | Energía de inducción de Van der Waals   |



### 3. Unidades de medida

|                 |   |
|-----------------|---|
| cal             | Caloría                                     |
| °C              | grados Celsius                              |
| cm              | centímetros                                 |
| cm <sup>3</sup> | centímetro cúbico (equivalencia en volumen) |
| cm-1            | centímetro entre segundo                    |
| g               | gramos                                      |
| J               | Julio                                       |
| kcal            | Kilocalorías                                |
| kJ              | Kilojulios                                  |
| K               | Kelvin                                      |
| l               | litros                                      |
| mg              | miligramos                                  |
| ml              | mililitros                                  |
| min             | minutos                                     |
| mol             | Moles                                       |
| MPa             | Megapascal                                  |
| nm              | Nanómetros                                  |
| ppm             | parte por millón                            |
| μl              | Microlitros                                 |
| μg              | Microgramos                                 |
| μm              | Micrómetros                                 |

#### 4. Referencias bibliográficas

- Abrams DS y Prausnitz JM. Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs Energy of partly or completely miscible systems. *AIChE J.* 1975. 21(1):116-128.
- Bustamante P, Escalera B, Martín A, Sellés E. A modification of the extended Hildebrand Approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol.* 1993. 45:253-257.
- Fredenslund AAGE, Jones RL, Prausnitz JM. Group-Contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE J.* 1975.21(6):1086-1099.
- Jouyban-Gharamaleki A. Chameleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvents mixtures. *Chem Pharm Bull.* 1997. 45(8):1383-1384.
- Jouyban-Gharamaleki A, Valae L, Barzegar-Jalali M, Clark BJ, Acree Jr WE. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. *Int J Pharm.* 1999. 177 (1): 93-101.
- Jouyban A, Romero S, Chan HK, Clark BJ, Bustamante P. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chem Pharm Bull.* 2002. 50(5):594-599.
- Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation.1, Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't Hoff and Arrhenius data. *J Phys Chem.* 1976a. 80(21):2341-2351.
- Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation.2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J Phys Chem.* 1976b. 80(21):2341-2351.
- Lin ST, Sandler SI. A Priori phase equilibrium prediction from a segment contribution solvation model. *Ind Eng Chem Res.* 2002.41(5):899-913.
- Machatha SG, Bustamante P, Yalkowsky SH. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int J Pharm.* 2004.283: 83-88.
- Martín A, Newburger J, Adjei A. New solubility equation. *J Pharm Sci.* 1979.68(10):487-488.
- Williams NA, Amidon GL. Excess free energy approach to the estimation of solubility in mixed solvent systems II: ethanol-water mixtures. *J Pharm Sci.* 1984.73(1): 14-18.