



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: **TORRES PABÓN, NORMA SOFÍA**
D.N.I./PASAPORTE: ****6654Z

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D423- FARMACIA**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **CIENCIAS BIOMÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 10/12/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSEFA B. ESCALERA IZQUIERDO // MARÍA ÁNGELES PEÑA HERNÁNDEZ**.

Sobre el siguiente tema: *SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS Y SUS DISPERSIONES SÓLIDAS EN SISTEMAS DISOLVENTES*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (**no apto, aprobado, notable y sobresaliente**): Sobresaliente

Alcalá de Henares, 10 de diciembre de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: FRANCISCO ZARAGOZÁ GARCÍA
OTERO ESPINAR

EL SECRETARIO

Fdo.: MARIA LUISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

EL VOCAL

Fdo.: FRANCISCO JAVIER

Con fecha 16 de diciembre de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: TORRES PABÓN, NORMA SOFÍA

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 16 de diciembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **TORRES PABÓN, NORMA SOFÍA**, el día 10 de diciembre de 2019, titulada, **SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS Y SUS DISPERSIONES SÓLIDAS EN SISTEMAS DISOLVENTES** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
F. Javier de la Mata de la Mata
Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: TORRES PABÓN, NORMA SOFÍA

Secretario del Tribunal: MARIA LUISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Directores de Tesis: JOSEFA B. ESCALERA IZQUIERDO // MARÍA ÁNGELES PEÑA HERNÁNDEZ

Código Seguro De Verificación:	H/jGa31h44aR6W9+w4LZFg==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	16/12/2019 17:52:01
Observaciones		Página	8/8
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/H/jGa31h44aR6W9+w4LZFg==		



DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, se
procede, con fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis en el Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado, con número de páginas: _____.

Alcalá de Henares a ____ de _____ de 20____



Pilar de la Vega Gallego
Fdo. El Funcionario



FACULTAD DE FARMACIA

Reunida la Comisión Académica del Programa de Doctorado **FARMACIA**, con objeto de evaluar la Tesis Doctoral titulada "Solubilidad de fármacos y sus dispersiones sólidas en sistemas disolventes" presentada por **Dña. NORMA TORRES PABÓN**, se aprecia, el total cumplimiento de los criterios específicos, aprobados por esta **Comisión**, que son: Definición de objetivos, adecuación metodológica, discusión de resultados y elaboración de conclusiones.

Por todo lo expuesto, acuerda emitir **INFORME FAVORABLE**, para la admisión a trámite de la misma y su posterior defensa.

Madrid, 10 de septiembre de 2019



FACULTAD DE FARMACIA
DECANATO

Prof. Dr. Rafael Lozano Fernández
Coordinador del Programa de Doctorado Farmacia



AUTORIZACIÓN

D^a Begoña Escalera Izquierdo y D^a M^a Ángeles Peña Fernández, directores de tesis, AUTORIZAN a D^a Norma Sofía Torres Pabón a defender la Tesis Doctoral que tiene por título SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS Y SUS DISPERSIONES SÓLIDAS EN SISTEMAS DISOLVENTES.

El trabajo presentado ha sido analizado por la plataforma TURNITIN, arrojando un porcentaje de coincidencias del 28 %.

Justificación de la autorización (obligatorio en caso de que el porcentaje supere el 24%):

En el análisis retrospectivo de los resultados encontrados en el informe de originalidad y habiendo utilizado como filtro “excluir fuentes que tengan menos de 30 palabras” en el mismo, los directores de esta Tesis, informamos que las apariciones y coincidencias de frases en el texto se corresponden en su gran mayoría con definiciones, títulos y referencias bibliográficas. Poniendo de manifiesto, además que no aparecen muchas frases en párrafos grandes y que en todos los casos están bien referenciadas. Por todo ello, concluimos que el resultado obtenido de similitud queda dentro de los límites permisibles de originalidad.

En Alcalá de Henares, a 4 de septiembre de 2019

Firmado:

Informada la Comisión Académica

Fecha: 10 de septiembre de 2019

Firmado:

Presidente de la Comisión Académica del Programa

Dña. BEGOÑA ESCALERA IZQUIERDO Y Dña. M^a ANGELES PEÑA FERNÁNDEZ PROFESORAS TITULARES DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

CERTIFICAN:

Que la memoria para optar al Grado de Doctor, elaborada por **Dña. Norma Sofía Torres Pabón** y titulada **“SOLUBILIDAD Y COMPORTAMIENTO DE LA FASE SÓLIDA DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN MEZCLAS DISOLVENTES”** ha sido realizada bajo nuestra dirección, se encuentra concluida y reúne los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Alcalá de Henares a dos de septiembre de dos mil diecinueve.





**Programa de Doctorado en
FARMACIA**

**SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS Y
SUS DISPERSIONES SÓLIDAS EN
SISTEMAS DISOLVENTES**

Tesis doctoral presentada por

NORMA SOFÍA TORRES PABÓN

Directoras

Dra. BEGOÑA ESCALERA IZQUIERDO

Dra. MARÍA ÁNGELES PEÑA FERNÁNDEZ

Alcalá de Henares, 2019

AGRADECIMIENTOS

A mis directoras la Dra. Begoña Escalera Izquierdo y la Dra. María Ángeles Peña Fernández, por su apoyo incondicional, calidad humana y ejemplo de profesionalismo y dedicación. A los docentes del departamento de ciencias biomédicas de la UAH en especial al Dr. Guillermo Torrado Durán, gracias por hacerme sentir siempre parte del equipo.

Al Dr. Santiago Torrado Durán de la UCM y a todas aquellas personas que, de una u otra forma, me han brindado su soporte, pero sobre todo su amistad en momentos determinantes desde el inicio hasta la culminación de este trabajo, en especial a Martín Alonso.

A mis padres, hermanos, familiares que desde la distancia me han hecho sentir su incondicional apoyo y cariño y por ser un ejemplo de constancia, trabajo, dedicación y la inspiración desde mi infancia para iniciar y superar todos los retos de mi vida.

A mis amigos de ayer, de hoy y de siempre.

A Dios, a Catalina y José Manuel.

RESUMEN

El celecoxib y el etoricoxib son dos potentes antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2, pertenecen a la clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) del sistema de clasificación biofarmacéutica, con reducida solubilidad acuosa, y limitada velocidad de disolución, lo cual afecta no sólo a su biodisponibilidad oral, sino también a los procesos de elaboración de medicamentos o sus procesos intermedios, como la preparación de disoluciones. De esta forma, los estudios de solubilidad y predicción de solubilidad se convierten en una valiosa información para optimizar el proceso de preformulación en formas farmacéuticas líquidas.

El estudio y predicción de la solubilidad del celecoxib y etoricoxib se realizó en el sistema codisolvente agua-etanol, y etanol-acetato de etilo a 15-35°C. Se emplearon diferentes modelos matemáticos cuyos resultados permitieron evidenciar sus ventajas como herramienta en el desarrollo de medicamentos, con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos. Las propiedades de los materiales y sus interacciones se pueden estimar a partir de los parámetros de solubilidad de los componentes de una formulación. En este trabajo se ha empleado el parámetro de solubilidad de Hildebrand como medida de la cohesión entre moléculas de la misma naturaleza y para predecir la adhesión entre moléculas de distinta naturaleza. El perfil de solubilidad frente al parámetro de solubilidad obtenido para los dos fármacos, mostró un único máximo de solubilidad, confirmando un hallazgo encontrado anteriormente por nuestro grupo de investigación, en el que fármacos con parámetros de solubilidad inferiores a 25 MPa^{1/2} presentarán un máximo de solubilidad.

Además de emplear la codisolubilidad, se exploró la preparación de dispersiones sólidas como alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad de principios activos poco solubles en agua. Los resultados encontrados demostraron que la modificación de la cristalinidad de estos principios en las dispersiones sólidas supone una correcta elección para incrementar visiblemente esta propiedad termodinámica.

El estudio termodinámico tiene especial interés en la preformulación de fármacos, ya que es necesario determinar su solubilidad en un disolvente o mezcla de disolventes a diferentes temperaturas para predecir la precipitación del fármaco. Se obtuvieron las magnitudes termodinámicas, entalpía, entropía y energía libre de Gibbs de disolución, de mezcla y de transferencia y se realizó el análisis de compensación entalpía-entropía. Los resultados obtenidos fueron de utilidad para identificar cambios en el mecanismo de la acción de un sistema codisolvente y para comprobar la existencia de relaciones extratermodinámicas de compensación entalpía-entropía. Para ambos fármacos existen dos mecanismos dominantes, entalpía y entropía, dependientes de la composición del disolvente y relacionados con la acción codisolvente de las mezclas disolventes estudiadas.

ABSTRACT

Celecoxib and etoricoxib are two potent anti-inflammatory inhibitors selective for COX-2, with reduced aqueous solubility, belong to class II (low solubility, high permeability) of the biopharmaceutical classification system and limited dissolution rate, which affects not only to its oral bioavailability, but also to the processes of elaboration of medicines or their intermediate processes, such as the preparation of solutions. So, the studies of solubility and prediction of solubility become valuable information to optimize the process of preformulation in liquid pharmaceutical forms.

Both the study and prediction of the solubility of celecoxib and etoricoxib was performed in the water-ethanol cosolvent system, and ethanol-ethyl acetate at 15-35 ° C. Different mathematical models were used whose results allowed to demonstrate their advantages as a tool in the development of medicines and with the consequent saving of time and resources. The materials' properties and their interactions can be estimated from the solubility parameters of the components of a formulation. In this paper the Hildebrand solubility parameter has been used as a measure of the cohesion between molecules of the same nature and to predict the adhesion between molecules of different nature. The solubility profile in comparison to the solubility parameter obtained for the two drugs, showed a single maximum of solubility, confirming a finding previously encountered by our research group, in which drugs with solubility parameters lower than 25 MPa^{1/2} will have a maximum solubility.

Besides using the cosolvency, the preparation of solid dispersions was explored as a viable alternative to improve the rate of dissolution and the solubility of poorly soluble active ingredients in water. It was found that the modification of the crystallinity of these principles in solid dispersions is a correct choice to visibly increase this thermodynamic property.

The thermodynamic study is especially interesting in the preformulation of drugs, since it is necessary to determine their solubility in a solvent or mixture of solvents at different temperatures to predict the precipitation of the drug. The thermodynamic magnitudes, enthalpy, entropy and Gibbs free energy of solution, mixture and transfer were obtained and the enthalpy-entropy compensation analysis was performed. The results obtained were useful to identify changes in the mechanism of action of a cosolvent system and to verify the existence of extrathermodynamic relations of enthalpy-entropy compensation. For both drugs there are two dominant mechanisms, enthalpy and entropy, dependent on the composition of the solvent and related to the co-solvent action of the solvent mixtures studied.

ÍNDICE

SECCIÓN PRIMERA: INTRODUCCIÓN

Capítulo I: Introducción	1
Introducción	3
Referencias bibliográficas	5

SECCIÓN SEGUNDA: OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Capítulo II: Objetivos y plan de trabajo	7
II.1. Objetivos	9
II.2. Plan de Trabajo	9
Referencias bibliográficas	13

SECCIÓN TERCERA: PARTE TEÓRICA

Capítulo III: Conceptos teóricos de la solubilidad	15
III.1. Disoluciones y solubilidad	18
III.1.1. Aspectos generales	18
III.1.2. Expresiones de la concentración	19
III.1.3. Proceso de disolución	21
III.1.4. Tipos de disoluciones	23
III.1.4.1. Disoluciones ideales	23
III.1.4.2. Disoluciones no ideales	25
III.1.4.2.1. Teoría de las disoluciones regulares de Hildebrand	26
III.1.4.2.2. Concepto de parámetro de solubilidad	28
III.1.4.2.3. Modificaciones de la ecuación de Hildebrand	29
III.2. Factores que influyen en la solubilidad	30
III.2.1. Temperatura	31
III.2.2. Polaridad y naturaleza del medio	32
III.2.3. pH	33
III.2.4. Uso de mezclas disolventes	36
III.2.5. Polimorfismo	37
III.2.5.1. Propiedades de los polimorfos	39
III.2.5.2. Clasificación de los polimorfos según forma de cristalización	41
III.2.5.3. Estabilidad de los polimorfos	42
III.2.5.4. Denominación de los polimorfos	44
III.2.5.5. Hidratos y solvatos	44
III.2.6. Interacciones en disolución	46
III.2.6.1. Fuerzas de Van der Waals	47
III.2.6.1.1. Fuerzas de Keeson o de orientación	48
III.2.6.1.2. Fuerzas de London o de dispersión	48

III.2.6.1.3. Fuerzas de Debye o de inducción	49
III.2.6.2. Repulsión	49
III.2.6.3. Enlaces de hidrógeno	49
III.2.6.4. Efecto hidrofóbico	51
III.2.7. Adición de sustancias	51
III.2.8. Naturaleza del disolvente	52
III.2.9. Hidrosolubilización de medicamentos	53
III.2.10. Dispersión de sólidos	53
Referencias bibliográficas	56
Capítulo IV: Conceptos termodinámicos	63
IV.1. Generalidades	65
IV.2. Termodinámica de las disoluciones	67
IV.2.1. Etapa de fusión	67
IV.2.2. Etapa de mezcla	68
IV.2.2.1. Expansión	69
IV.2.2.2. Interacciones soluto líquido↔disolvente	69
IV.3. Determinación del calor de mezcla	71
IV.4. Compensación entalpía-entropía	72
IV.4.1. Temperatura armónica media	73
IV.4.2. Gráficos de van't Hoff con el ajuste introducido por Krug	74
IV.4.3. Aplicaciones de la compensación entalpía-entropía	75
IV.5. Balance termodinámico del proceso de disolución	78
IV.6. Funciones termodinámicas de transferencia	79
Referencias bibliográficas	81
Capítulo V: Estimación teórica de la solubilidad	85
V.1. Estimación de la solubilidad en medio acuoso a partir del coeficiente de reparto, K_o/w	87
V.2. Cálculo de la solubilidad en medicamentos no polares: Ecuación de Hildebrand y Scott	89
V.3. Estimación teórica de la solubilidad en mezclas de disolventes. Modificación de la Ecuación de Hildebrand	91
V.4. Modificación del modelo de Martin	92
V.5. División del parámetro de solubilidad total de Hildebrand en sus diferentes componentes	94
V.6. Modelo de Bustamante y cols	95
V.7. Modelo de Williams y Amidon	96
V.8. Aproximación de Jouyban-Gharamaleki	96
V.9. Aproximación de Jouyban y cols	97
V.10. Aproximación de Jouyban-Acree	97

Referencias bibliográficas	99
Capítulo VI: Descripción farmacológica de los principios activos	103
VI.1. Descripción	105
VI.1.1. Inflamación, dolor y fiebre	105
VI.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	106
VI.2. Mecanismo de acción	106
VI.3. Farmacocinética de los AINEs	109
VI.4. Aplicaciones terapéuticas	110
VI.5. Efectos adversos	111
Referencias bibliográficas	113

SECCIÓN CUARTA: PARTE EXPERIMENTAL

Capítulo VII: Materiales y métodos	115
VII.1. Materiales	117
VII.1.1. Disolventes	117
VII.1.2. Principios activos objeto del estudio	118
VII.1.3. Polivinilpirrolidona	118
VII.1.4. Dispositivos	119
VII.1.5. Otros materiales y recursos	120
VII.2. Métodos	121
VII.2.1. Análisis térmico	121
VII.2.2. Determinación de la humedad por Karl-Fisher	125
VII.2.2.1. Fundamento del método	125
VII.2.2.2. Comparación del método de KF sobre métodos térmicos para determinación de contenido de agua	126
VII.2.2.3. Descripción del método	127
VII.2.2.3.1. Cálculos	128
VII.2.2.3.2. Descripción de las secuencias	128
VII.2.3. Microscopía electrónica de barrido	129
VII.2.4. Espectroscopía infrarroja (FTIR)	131
VII.2.5. Difracción por rayos X	132
VII.2.6. Espectrofotometría ultravioleta-visible	133
VII.2.6.1. Identificación por espectrofotometría UV y longitud de onda de máxima absorción	134
VII.2.6.2. Elaboración de la recta patrón	134
VII.2.6.3. Validación de los métodos	135
VII.3. Cálculos teóricos para caracterización de materiales	136
VII.3.1. Cálculo del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes	136

VII.3.2. Método teórico de Fedors para la predicción de la solubilidad	136
VII.4. Determinación experimental de la solubilidad	137
VII.4.1. Determinación de la densidad	138
VII.4.2. Determinación de las fracciones molares	139
VII.4.3. Determinación del tiempo de saturación en disolventes puros	139
VII.5. Solubilidad de las dispersiones sólidas (DS)	141
VII.5.1. Preparación del rotavapor	142
VII.5.2. Preparación de la dispersión sólida	143
VII.6. Análisis termodinámico	143
VII.7. Métodos de predicción de la solubilidad	144
Referencias bibliográficas	145

SECCIÓN QUINTA: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Capítulo VIII: Caracterización de materiales	149
VIII.1. Cálculo del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes	151
VIII.2. Cálculo del parámetro de solubilidad de los principios activos	152
VIII.3. Humedad	154
VIII.4. Cálculo de solubilidad ideal	155
VIII.5. Identificación UV. Longitud de onda de máxima absorción	156
VIII.6. Recta de calibración	156
VIII.6.1. Cálculo de la recta de calibración para el celecoxib	156
VIII.6.2. Cálculo de la recta de calibración para el etoricoxib	157
VIII.7. Determinación de las rectas de saturación en cada uno de los disolventes puros	158
VIII.7.1. Curvas de saturación CLX	159
VIII.7.2. Curvas de saturación ETX	161
VIII.8. Solubilidades experimentales	163
VIII.8.1. Perfil solubilidad CLX	164
VIII.8.2. Perfil solubilidad ETX	170
VIII.9. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	176
VIII.10. Espectroscopía infrarroja (FTIR)	180
VIII.11. Difracción por rayos X	182
VIII.12. Microscopía electrónica (SEM)	185
Referencias bibliográficas	189
 Capítulo IX: Consideraciones termodinámicas	 191
IX.1. Funciones termodinámicas de disolución	194

IX.2. Funciones termodinámicas de mezcla	205
IX.3. Funciones termodinámicas de transferencia	210
IX.4. Compensación entalpía-entropía	213
Referencias bibliográficas	216
Capítulo X: Estimación teórica de la solubilidad	219
X.1. Modelo de predicción de Bustamante y cols. (1994)	221
X.2. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)	227
X.3. Modelo de Jouyban y cols. (2002)	233
X.4. Modelo de Jouyban-Acree (2007)	235
Referencias bibliográficas	242
Capítulo XI: Estimación teórica de la solubilidad	247
XI.1. Elaboración de las dispersiones sólidas y efecto de codisolventes y dispersiones solidas de polivinilpirrolidona-K30 en la solubilidad	249
XI.2. Caracterización de las dispersiones sólidas	251
XI.2.1. Calorimetría diferencial del barrido (DSC)	251
XI.2.2. Espectroscopía infrarroja (IR)	252
XI.2.3. Difracción por rayos X	253
XI.2.4. Microscopía electrónica (SEM)	255
Referencias bibliográficas	259

SECCIÓN SEXTA: CONCLUSIONES

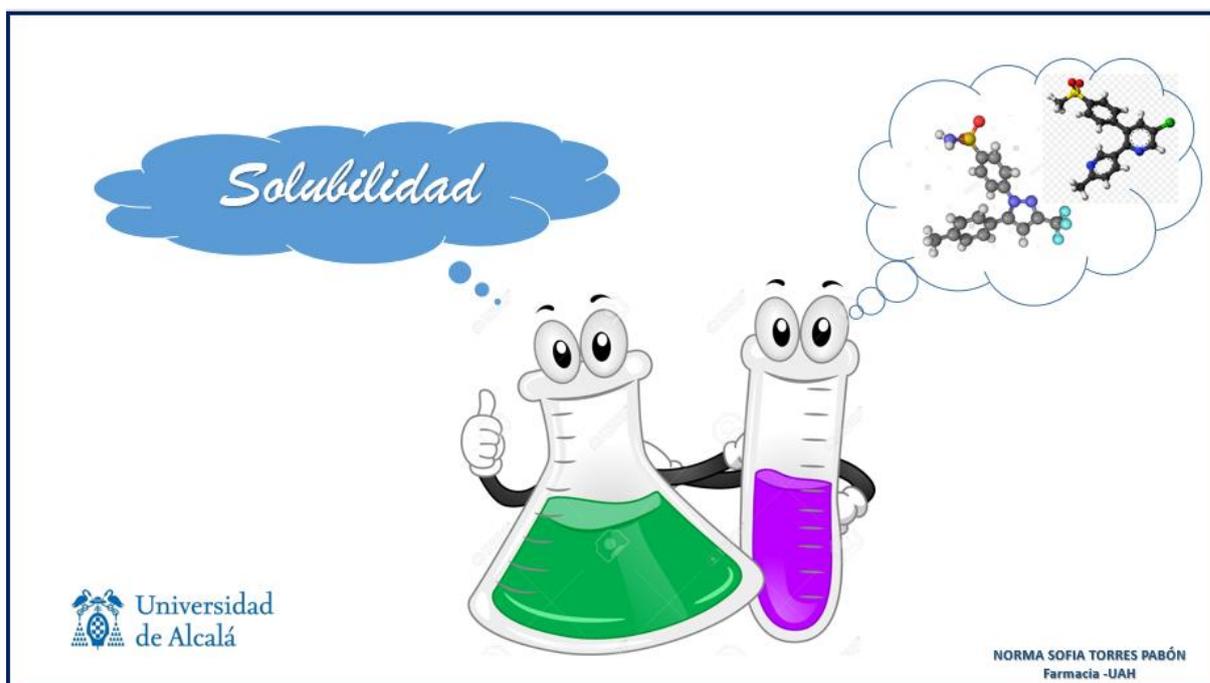
ANEXOS

Anexo 1: Validación del método	<i>i</i>
A1.1. Linealidad	<i>iii</i>
A1.2. Precisión	<i>iv</i>
A1.2.1. Repetibilidad del método	<i>v</i>
A1.2.2. Precisión intermedia	<i>vi</i>
A1.3. Exactitud	<i>vii</i>
A1.4. Selectividad	<i>ix</i>
Referencias bibliográficas	<i>xi</i>
Anexo 2: Simbología y abreviaturas	<i>xiii</i>
A2.1. Abreviaturas y Acrónimos	<i>xv</i>
A2.2. Símbolos con letras griegas	<i>xviii</i>
A2.3. Unidades método	<i>xix</i>
A2.4. Subíndices y superíndices	<i>xix</i>
A2.5. Otros	<i>xx</i>
Anexo 3: Ecuaciones	<i>xxi</i>

SECCIÓN PRIMERA

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN



El **desarrollo de medicamentos** se enfrenta a un reto para garantizar que los principios activos poco solubles sean utilizados en sistemas que consigan su objetivo terapéutico (1-3).

Entre las **propiedades fisicoquímicas** de una molécula de interés terapéutico, la solubilidad es una de las más importantes por ser determinante en la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, por lo tanto, esta propiedad debe ser evaluada en el diseño de nuevas formas farmacéuticas líquidas, además de tener utilidad en los procesos de purificación y estudios de preformulación (4-6).

La **solubilidad** de una sustancia, es la cuantificación del grado de mezcla que ocurre cuando la sustancia se pone en contacto con el disolvente y se permite que se logre el equilibrio en la disolución o también se puede definir como la cantidad necesaria para formar una disolución saturada en el sistema disolvente o en el disolvente puro, a una temperatura y presión determinada (7).

Una **disolución** es una mezcla homogénea de dos o más sustancias que constituye una sola fase. La selección de **disolventes** y la óptima proporción de mezclas de disolventes en la formulación de formas farmacéuticas es un problema que consume tiempo y esfuerzo económico. Esta investigación busca desarrollar métodos basados en el **parámetro de solubilidad** para la predicción cuantitativa de ésta propiedad termodinámica, con objeto de racionalizar la selección de disolventes y la óptima proporción de mezclas disolventes en formulación de formas farmacéuticas.

El número de combinaciones posibles entre soluto y disolvente y entre disolventes es muy elevado debido a sus diferentes propiedades fisicoquímicas, pese a ello el empleo de **modelos de predicción** permite orientar la experimentación y ahorrar una gran cantidad de tiempo y recursos invertidos durante las etapas de preformulación.

La caracterización de los materiales involucrados en esta investigación y la determinación de las **magnitudes termodinámicas** fruto del estudio de la solubilidad proveen información útil para evaluar las relaciones entre los componentes de las diferentes disoluciones, como es el caso del análisis de la compensación entálpica-entrópica que permite la evaluación tanto del intercambio energético entre las moléculas (entálpico) como del posicionamiento de las mismas (entrópico) y así dilucidar el mecanismo de acción codisolvente de los principios activos.

La investigación en solubilidad es de permanente interés para la industria farmacéutica por lo que además de emplear la codisolvencia, emplea con éxito otras técnicas para incrementar la solubilidad de moléculas de interés terapéutico que a

menudo poseen baja o muy baja solubilidad, tal es el caso de la elaboración de dispersiones sólidas (8-13).

La elaboración de **dispersiones sólidas** es una de estas técnicas que constituye una alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad aparente de compuestos con baja solubilidad acuosa, lo cual se justifica puesto que casi el 40% de los principios activos todavía no aprobados como tales, no superan las primeras fases en el desarrollo de nuevos medicamentos, debido a su baja solubilidad (1,3).

La escasez de datos cuantitativos de solubilidad de principios activos y el desarrollo y perfeccionamiento de métodos para predecir su solubilidad, constituyen el punto de partida en el plan de trabajo de esta Tesis Doctoral, con un doble interés, científico y tecnológico. Científico, porque supone el desarrollo de modelos de predicción de solubilidad de principios activos en mezclas de disolventes de uso farmacéutico. Tecnológico, debido a que los modelos predictivos suplen datos no determinados experimentalmente y disminuyen por ello el coste económico en la preformulación y diseño de formas farmacéuticas, coste en ocasiones elevado, al tiempo que ahorran tiempo y esfuerzo en la experimentación. Para ello, se propone estudiar detalladamente la solubilidad de dos principios activos.

Adicionalmente se pretende desarrollar el método para preparación y caracterización de las dispersiones sólidas de los mismos, por el método de evaporación de disolventes, para proponer una herramienta durante el desarrollo de productos que los contengan, y para proveer de resultados que sean de utilidad en la compleja tarea de mejorar la solubilidad de moléculas con actividad farmacológica.

Referencias bibliográficas

- (1) Jouyban A. Solubility still a challenging subject in pharmaceutical sciences. *Vitae* 2010;17(3):241-242.
- (2) Akash MSH, Rehman K. Recent progress in biomedical applications of Pluronic (PF127): Pharmaceutical perspectives. *J Controlled Release* 2015 Jul 10;209:120-138.
- (3) Baird JA, Taylor LS. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(5):396-421.
- (4) Goodman LSL, Gilman AG, Brunton LL. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. México: McGraw-Hill interamericana; 2012.
- (5) Delgado D, Rodríguez GA, Holguín AR, Martínez F, Jouyban A. Solubility of sulfapyridine in propylene glycol plus water mixtures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilib* 2013;341:86-95.
- (6) Tapas A, Kawtikwar P, Sakarkar D. An improvement in physicochemical properties of carvedilol through spherically agglomerated solid dispersions with PVP K30. *Acta Pol Pharm Drug Res* 2012;69(2):299-308.
- (7) Yalkowsky SH. *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*. Oxford, United States of America: American Chemical Society; 1999.
- (8) Homayouni A, Sadeghi F, Varshosaz J, Garekani HA, Nokhodchi A. Comparing various techniques to produce micro/nanoparticles for enhancing the dissolution of celecoxib containing PVP. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;88(1):261-274.
- (9) Lee H, Lee J. Dissolution enhancement of celecoxib via polymer-induced crystallization. *J Cryst Growth* 2013;374:37-42.
- (10) Mogal SA, Gurjar PN, Yamgar DS, Kamod AC. Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. *Der Pharm Lett* 2012;4(5):1574-1586.
- (11) Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today* 2007;12(23-24):1068-1075.
- (12) Wagh VT, Wagh RD. Solid dispersion techniques for enhancement of solubilization and bioavailability of poorly water soluble Drugs- A review. *Intl J Pharm Technol* 2015;6(4):3027-3045.

(13) Peña MÁ, Bustamante P, Reillo A. Influencia de los disolventes en el perfil de disolución de principios activos hidrofóbicos. Congreso SEFIG Granada 2003:213-217.

SECCIÓN SEGUNDA

CAPÍTULO II

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

II.1. Objetivos

El **objetivo general** de la memoria consiste en el análisis fisicoquímico del proceso de disolución de dos principios activos estructuralmente relacionados, celecoxib y etoricoxib en mezclas disolventes, agua-etanol y etanol-acetato de etilo, a cinco temperaturas, como parte de los estudios de preformulación de medicamentos. Estos disolventes pueden tener un efecto en la solubilidad, estabilidad y velocidad de disolución, por lo que su elección resulta clave en el control cinético y termodinámico del proceso de disolución.

Para lo anterior se consideran los siguientes **objetivos específicos**:

1. Determinación de la solubilidad del celecoxib y etoricoxib en mezclas disolventes a cinco temperaturas (15-35°C).
2. Estudio de modelos matemáticos semiempíricos para la predicción de la solubilidad de fármacos en mezclas disolventes.
3. Estudio termodinámico y demostración de relaciones de compensación entalpía-entropía en mezclas disolventes.
4. Investigación de las características y propiedades físico-químicas del celecoxib y etoricoxib y su compatibilidad con las mezclas disolventes estudiadas.
5. Elaboración y estudio de dispersiones sólidas de celecoxib y etoricoxib como estrategia farmacéutica para vehicular principios activos pocos solubles en agua.

II.2. Plan de trabajo

Debe destacarse la importancia que se concede a las propiedades físico-químicas de los fármacos como la solubilidad, el polimorfismo, la solvatación o el estado físico, en su impacto sobre la producción industrial de medicamentos (1). Para dar comienzo al desarrollo experimental de los objetivos propuestos en esta Tesis Doctoral, después de indagar y seleccionar los principios activos objeto de estudio, se determinó espectrofotométricamente la solubilidad del celecoxib (CLX) y etoricoxib (ETX) en agua-etanol y etanol-acetato de etilo en el intervalo de temperaturas, 15-35°C (**primer objetivo**) a partir de soluciones supersaturadas. La solubilidad se expresará en fracción molar (X_2) para poder aplicar los modelos de predicción propuestos. La escala de fracción molar (X) es de uso común en experimentación y en aplicaciones termodinámicas debido a que suministra una medida de las proporciones relativas de moles de cada constituyente, y permite expresar relaciones directas entre el número de moléculas de soluto y de disolvente

en una muestra. Además de la solubilidad se calculó el volumen molar y el parámetro de solubilidad teórico de ambos fármacos mediante un método teórico basado en la contribución de grupos funcionales de una molécula (2).

Los fármacos seleccionados, CLX y ETX, son fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (3), con muy baja solubilidad en agua, por lo que la optimización de los procesos tecnológicos resultó un gran desafío. Estos fármacos están incluidos, de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad, en la Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (4), en ellos, la velocidad de disolución es la limitación principal a su absorción oral (5-7). Numerosos principios activos, de indudable valor terapéutico por su elevada actividad intrínseca, pueden presentar significativas limitaciones por su baja biodisponibilidad que afectará a la obtención de una respuesta clínica específica. Por otro lado, las mezclas disolventes fueron elegidas porque regularmente, por su compatibilidad fisiológica, se utilizan en formulación de medicamentos (agua-etanol), o bien, porque proporcionan amplios intervalos de polaridad (agua-acetato de etilo).

Los estudios de solubilidad, en preformulación de medicamentos, proporcionan una inestimable información en el perfeccionamiento del proceso de desarrollo de medicamentos, una parte de estos estudios conlleva el manejo de modelos matemáticos semiempíricos. Estos modelos correlacionan solubilidades experimentales con variables independientes, tales como la fracción volumétrica o el parámetro de solubilidad del codisolvente (**segundo objetivo**). Los resultados permitirán a los investigadores predecir la solubilidad de solutos en disolventes puros o mezclas disolventes a partir de un número mínimo de experimentos y conducirán a ahorros de tiempo y de trabajo de laboratorio (8). Los modelos de predicción de solubilidad empleados en esta memoria son los de Bustamante y cols., 1993 (9); Escalera y cols., 1994 (10); Jouyban-Gharamaleky, 1997 (11); Jouyban 2002 (12) y Jouyban-Acree, 2007 (13).

Las funciones termodinámicas correspondientes a los procesos de disolución, transferencia y mezcla del CLX y ETX en mezclas disolventes proporcionaron información valiosa sobre los mecanismos de solubilidad de la acción co-disolvente de los fármacos (**tercer objetivo**). Al mismo tiempo, estas magnitudes termodinámicas sirven para comprobar la existencia de relaciones extra-termodinámicas de compensación entalpía-entropía (14,15). A partir de valores de solubilidad experimentales, expresados en fracción molar a diferentes temperaturas (15-35°C), y mediante las ecuaciones de van't Hoff (ajuste de solubilidad, $\ln X_2$, en función de la temperatura, T_m), se determinaron las funciones termodinámicas de entalpía, energía libre de Gibbs y entropía de fusión, disolución, transferencia y mezcla para los principios activos estudiados.

La compensación entalpía-entropía es una relación extra-termodinámica que diferencia mecanismos de interacción soluto-disolvente en una disolución (16). Los

resultados son contrastados con otros previamente obtenidos por nuestro grupo de investigación, comprobando que las relaciones lineales o no lineales obtenidas permiten identificar los mecanismos dominantes de la acción codisolvente que, en último término podrían proporcionar predicciones aplicables a formulación de fármacos. Estos anteriores hallazgos se han publicado con paracetamol, ácido nalidíxico y acetanilida (17); probebecid, fenacetina, ácido salicílico (14); indometacina (15); ibuprofeno o naproxeno (18) o ketoprofeno (19), entre otros, todos ellos explicaron la existencia de dos mecanismos dominantes, entalpía y entropía, dependientes de la composición del disolvente y relacionados con la acción codisolvente en diferentes mezclas disolventes. La proporción de la mezcla en la que se producen los cambios de mecanismo dominante depende de la naturaleza y la polaridad del fármaco. Se demuestra una relación extratermodinámica de compensación entalpía-entropía no lineal, es decir, las relaciones de compensación son una característica general de la solubilidad de fármacos.

Por otro lado, se realizaron experimentos para estudiar las características y propiedades fisicoquímicas del CLX y ETX mediante diferentes técnicas como la calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectrofotometría infrarroja (FTIR), microscopía electrónica (SEM) y, difracción por rayos X (**cuarto objetivo**). Los métodos de análisis térmico y calorimétrico han demostrado poseer una gran aplicabilidad en la preformulación. Estas técnicas son críticas en la caracterización de los polimorfos, es decir, muchos compuestos orgánicos son capaces de adoptar una forma amorfa o bien una o más formas cristalinas, con diferentes disposiciones espaciales en la red cristalina. La existencia de polimorfos es una de las principales fuentes de variación en el comportamiento de la disolución de los fármacos. La influencia del polimorfismo sobre la velocidad de disolución viene determinada por los cambios en la solubilidad de los distintos polimorfos (20,21). En muchos casos la adecuada selección y preparación del polimorfo adecuado puede incrementar de forma significativa la absorción y el valor terapéutico de los fármacos, particularmente de aquellos que presentan una baja solubilidad.

En último lugar, para mejorar la biodisponibilidad de los principios activos puede recurrirse a diferentes estrategias modificando algunas características fisicoquímicas del principio activo. Las dispersiones sólidas se consideran en la actualidad uno de los métodos más eficaces para resolver el problema de la baja biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Si bien algunos inconvenientes relacionados con la inestabilidad y la escalabilidad siguen estando presentes. En esta memoria, se estandarizó un método unificado para la obtención de dispersiones sólidas de los principios activos estudiados, **quinto objetivo**, y se estimó si las dispersiones sólidas obtenidas mejoran las propiedades de disolución y la biodisponibilidad de estos fármacos poco solubles en agua. Las técnicas de caracterización son primordiales para ayudar a dilucidar completamente la estructura y el mecanismo de disolución de la dispersión sólida.

Referencias bibliográficas

- (1) Wells J. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances. In *Scientific principles of dosage forms design*. New York: Marcel Dekker; 1996.
- (2) Fedors RF. Method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym Eng Sci* 1974;14(2):147-154.
- (3) Goodman LS, Gilman AG, Brunton LL. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. México: McGraw-Hill interamericana; 2012.
- (4) Seip M. Biopharmaceutics classification system «State of the art in development and practice». Master for regulatory and practice. 2003.
- (5) Martínez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol* 2002;42(6):620.
- (6) Zhao YH, Abraham MH, Lee J. Rate limited steps on human oral absorption an QSAR studies. *Pharm Res* 2002;17:1446-1457.
- (7) Hörter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;25(1):3-14.
- (8) Martínez Pacheco R. *Tratado de tecnología farmacéutica: Vol. I Sistemas farmacéuticos*. Madrid: Síntesis; 2016.
- (9) Bustamante P, Escalera B, Martin A, et al. A modification of the extended hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol* 1993;45(4):253-257.
- (10) Escalera JB, Bustamante P, Martin A. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: Multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(3):172-176.
- (11) Jouyban-Gharamaleki A. Chamaleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvent mixtures. *Chem Pharm Bull* 1997;45(8):1383-1384.
- (12) 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. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2002;50(5):594-599.

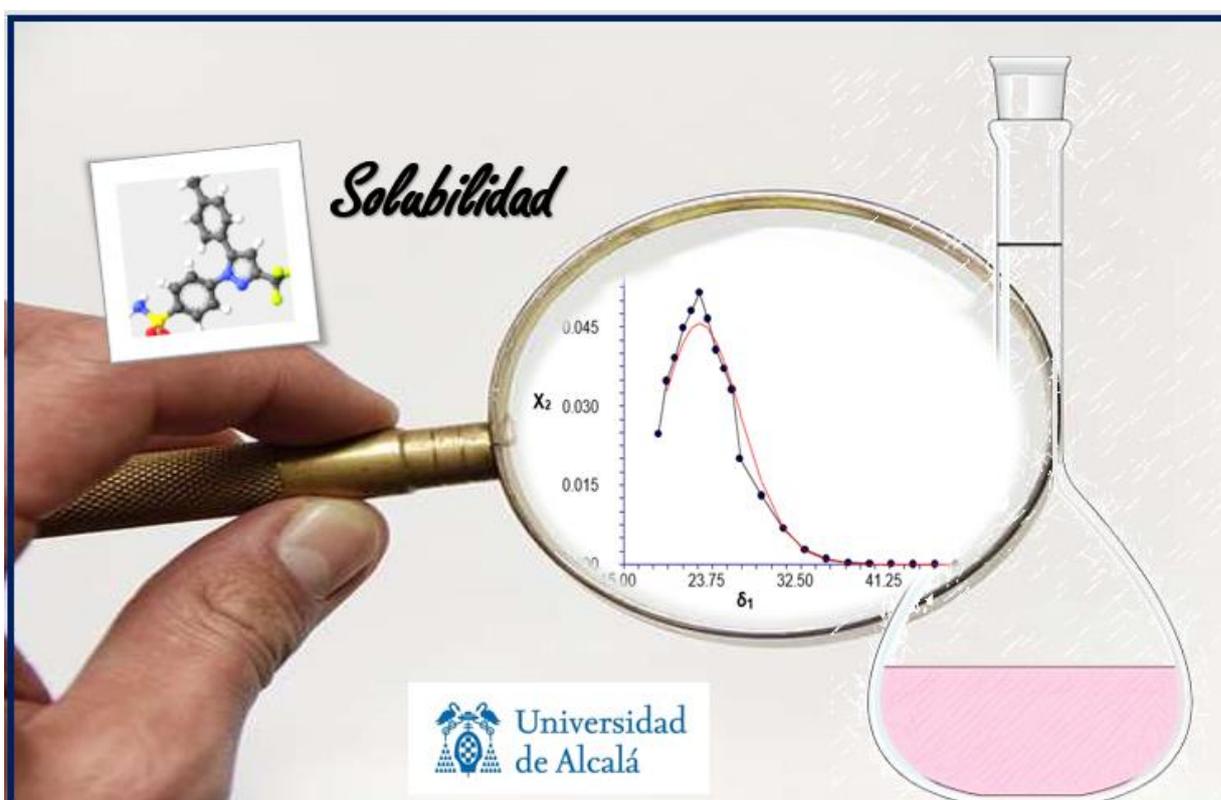
- (13) Jouyban A, Acree WE. Prediction of drug solubility in ethanol-ethyl acetate mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2007 2007;17(2):159-160.
- (14) Peña MA, Escalera B, Reillo A, Sánchez AB, Bustamante P. Thermodynamics of cosolvent action: Phenacetin, salicylic acid and probenecid. *J Pharm Sci* 2009;98(3):1129-1135.
- (15) Martínez F, Peña MÁ, 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):98-106.
- (16) Tomlinson E. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *Int J Pharm* 1983;13(2):115-144.
- (17) Bustamante P. 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.
- (18) Manrique YJ, Pacheco DP, Martínez F. Thermodynamics of Mixing and Solvation of Ibuprofen and Naproxen in Propylene Glycol + Water Cosolvent Mixtures. *Journal of Solution Chemistry* 2008;37(2):165-181.
- (19) Gantiva M, Martínez F. Extended hildebrand solubility approach in the estimation of ketoprofen solubility in ethanol +water cosolvent mixtures. *Quim Nova* 2010;33(2):370-376.
- (20) Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *J Pharm Res* 2001 June 2001;18(6):859-866.
- (21) Gu CH, Young V, Grant DJ. Polymorph screening: influence of solvents on the rate of solvent-mediated polymorphic transformation. *J Pharm Sci* 2001;90:1878-1890.

SECCIÓN TERCERA

CAPÍTULO III

CONCEPTOS TEÓRICOS DE LA SOLUBILIDAD

La solubilidad es la cantidad máxima de soluto que puede disolver un determinado disolvente a una presión y temperatura determinadas. En esta memoria se utiliza la unidad de fracción molar (X) para hacer referencia a la solubilidad.



El desarrollo de medicamentos que contengan principios activos de interés farmacéutico se enfrenta a un reto para garantizar que los fármacos con escasa solubilidad sean diseñados en sistemas que consigan su objetivo terapéutico (1-4).

Entre las propiedades fisicoquímicas de una molécula de interés terapéutico, la solubilidad es una de las más importantes, por ser determinante de la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, por lo tanto, esta propiedad debe ser evaluada para un acertado diseño de nuevas formas farmacéuticas líquidas, además de tener utilidad para los procesos de purificación y estudios de pre-formulación. 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 (5,6).

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 su metabolismo, (Figura III.1), modificando 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.

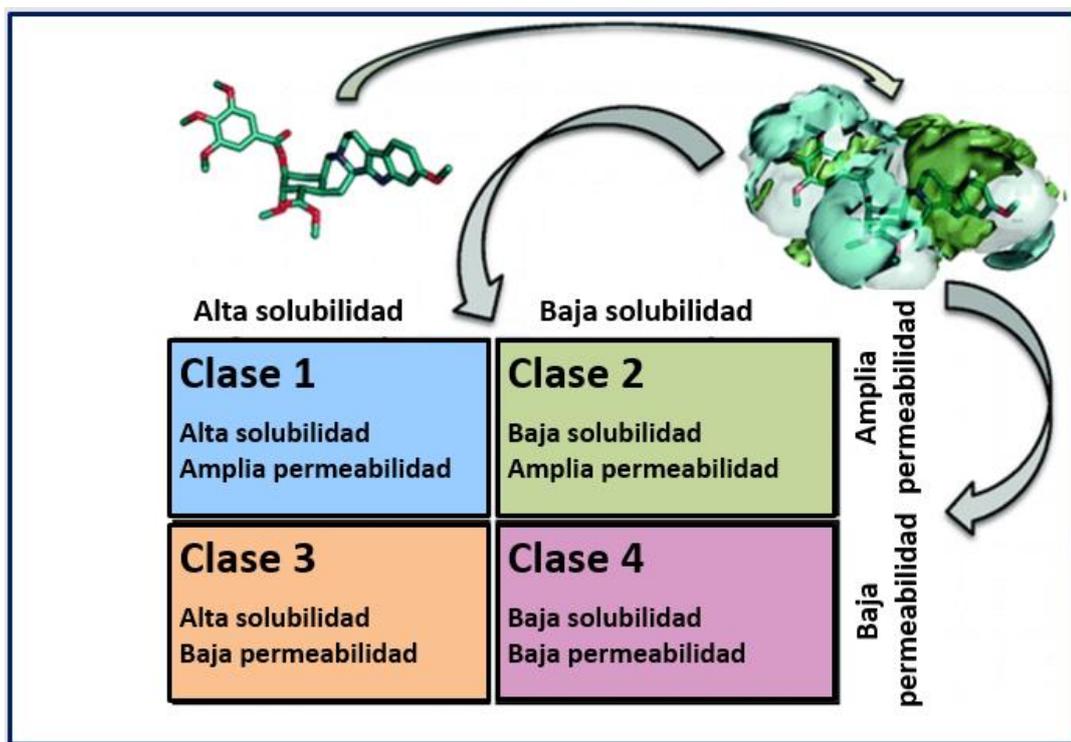


Figura III.1. Clasificación de fármacos según el BDDCS, (*Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System*) (7)

La medida de la capacidad de una determinada sustancia para disolverse en otra es la solubilidad, la cual cuantitativamente se expresa como el grado de mezcla que ocurre

cuando las sustancias se ponen en contacto y se permite que se logre el equilibrio en la disolución (8).

III.1. Disoluciones y solubilidad

III.1.1. Aspectos generales

La solubilidad de un soluto es la cantidad necesaria para formar una disolución saturada en un disolvente, a una temperatura y presión determinada, el cual es un valor característico de cada molécula (9).

Una disolución se define como un sistema homogéneo de al menos dos componentes que forman una dispersión molecular. En una disolución varía la proporción de sus componentes. En el sistema más simple (dos componentes), el que se encuentra en mayor proporción es el disolvente, mientras que el que está en menor proporción es el soluto. El término disolución implica una mezcla homogénea, lo cual quiere decir que el soluto es disuelto por el disolvente para formar un sistema monofásico (10).

En la práctica un buen sistema disolvente puede estar constituido por disolventes que individualmente no tienen un buen desempeño como tales, por lo tanto, es importante evaluar los parámetros de cohesión efectivos de las mezclas líquidas a ser empleadas como disolventes (11).

La cantidad de soluto que un determinado disolvente es capaz de disolver, para formar una disolución, depende de muchos factores, tales como la naturaleza de estos y la temperatura a la que se realice el proceso de disolución. En general la mejor solubilidad se obtiene cuando existe mayor semejanza molecular entre las especies que conforman la disolución.

Los disolventes polares, como el agua o el etanol, disuelven compuestos iónicos y moleculares polares, pero no disuelven solutos apolares. Éstos últimos requieren disolventes apolares como el hexano, el éter o el tetracloruro de carbono.

Según la cantidad de soluto disuelta, se pueden obtener disoluciones insaturadas, saturadas y sobresaturadas (1,4,10).

En la *Figura III.2.* se visualiza el proceso de disolución para una sustancia iónica como el AgCl. En una primera etapa los iones se separan y se reparten por la disolución, hasta que llega un momento en el que no se disuelve más sólido, la disolución se satura y los cristales sin disolver precipitan al fondo del recipiente. Una vez se alcanza el equilibrio entre los iones sólidos y su disolución acuosa se dice que la disolución está saturada (10).

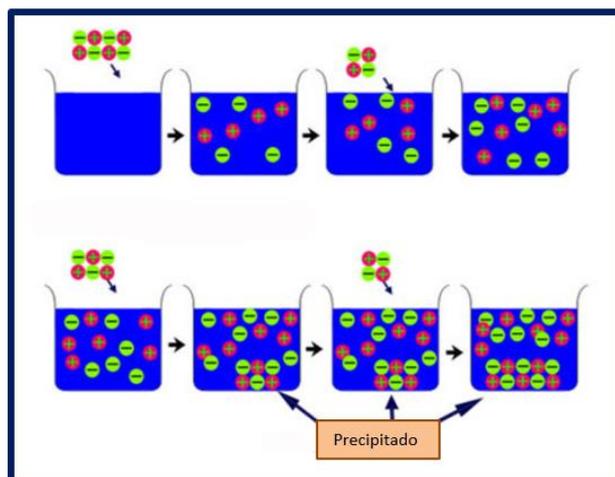


Figura III.2. Proceso de disolución de AgCl en disolventes polares (10)

Una disolución saturada es en la que el soluto está en equilibrio con la fase sólida. Para que se establezca la condición de equilibrio debe garantizarse que haya un ligero exceso sin disolver en suspensión (10).

La solubilidad es pues una constante de equilibrio característica de cada sustancia en un determinado sistema disolvente y una medida de la capacidad de una sustancia para disolverse en otra a una temperatura fija.

Atendiendo a la naturaleza de estas fases se pueden encontrar solutos y disolventes sólidos, líquidos o gaseosos, aunque las disoluciones más frecuentes de interés farmacéutico son sólido-líquido y líquido-líquido.

En la mayoría de las ocasiones, el disolvente es el componente mayoritario de la fase líquida, mientras que el soluto corresponde a la fase sólida y la cantidad de soluto disuelto en el sistema disolvente se denomina concentración.

III.1.2. Expresiones de la concentración

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, entendiendo que una disolución está saturada cuando el potencial químico o actividad termodinámica del soluto disuelto, es igual a la del soluto no disuelto.

Para referirse a la concentración de las disoluciones y la solubilidad, dependiendo de la fuente de consulta, existen diferentes maneras.

Para expresar la relación existente entre los componentes de una disolución resulta muy útil el uso de las diferentes expresiones de concentración, como las que se muestran en la *Tabla III.1* (12). Para el caso de la solubilidad de una sustancia química

activa, las diferentes fuentes bibliográficas emplean términos descriptivos muy similares, que describen con aproximación esta característica fisicoquímica (Tabla III.2) (8,13).

Tabla III.1. Expresiones para solubilidad y concentración de disoluciones

Símbolo	Expresión	Definición	Unidades
%p/p	Porcentaje peso a peso	gramos de soluto en 100 g de disolución	% g/g
% p/v	Porcentaje peso a volumen	gramos de soluto en 100 ml de disolución	% g/ml
M	Molaridad	moles de soluto en 1 litro de disolución	mol/l
m	Molalidad	moles de soluto en 1 kg de disolvente	mol/Kg
X	Fracción molar	Cociente entre moles de soluto y la suma de los moles de soluto y de disolvente	-

Tabla III.2. Expresiones cualitativas de solubilidad de medicamentos

Término descriptivo (<i>Descriptive term</i>)	mililitros de disolvente por gramo de soluto temperatura entre 15° y 25° C
Muy soluble (<i>Very soluble</i>)	< 1
Fácilmente soluble (<i>Freely soluble</i>)	de 1 a 10
Soluble (<i>Soluble</i>)	de 10 a 30
Bastante soluble (<i>Sparingly soluble</i>)	de 30 a 100
Poco soluble (<i>Slightly soluble</i>)	de 100 a 1 000
Muy poco soluble (<i>Very slightly soluble</i>)	de 1 000 a 10 000
Prácticamente insoluble (<i>Practically insoluble</i>)	> 10 000

Aparte de las anteriores formas de expresión de solubilidad, también se suele encontrar el término “*partly soluble*” que es usado en la literatura para describir una mezcla donde sólo uno de los componentes es disolvente y el término “*Miscible*” que se usa para describir un líquido que es miscible en todas las proporciones con el disolvente al que se refiere (14,15).

En este trabajo se utiliza la expresión de la fracción molar (X_2), para referirse a la solubilidad de un soluto, es decir, a la concentración de un soluto en una disolución

dada, que relaciona la proporción en que se encuentran los moles de soluto con respecto a los moles totales de disolución (Ec. III.1).

$$X_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2} \quad \text{Ec. III. 1}$$

En la que n_2 corresponde al número de moles de soluto y n_1 a los de disolvente.

III.1.3. Proceso de disolución

El estado de agregación de mayor interés en farmacia es el sólido por ser en el que se encuentra la mayoría de las sustancias con actividad terapéutica (16).

Las partículas sólidas están formadas por especies químicas, bien sean átomos, iones o moléculas, que se mantienen muy próximas entre sí. Esta unión se hace posible por fuerzas cohesivas tales como los enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, electrostáticas, de forma que se encuentran en un estado de equilibrio en el que la energía potencial es mínima.

Según la teoría cinética de la materia, el movimiento térmico en el estado sólido está reducido casi a vibraciones en torno a la posición que ocupan en el espacio, mientras que en el estado líquido las fuerzas cohesivas entre las moléculas son más débiles provocando que no tengan una organización estructural permanente, los movimientos térmicos son mayores y el sistema puede adoptar la forma del recipiente que lo contiene.

La diferencia entre la suma de las interacciones cohesivas: soluto↔soluto y disolvente↔disolvente, por un lado y las interacciones adhesivas soluto↔disolvente, por el otro, es uno de los factores determinantes del éxito del proceso de disolución, (Figura III.3). Las etapas de este proceso se describen a continuación.

- **Etapas 1. Fusión:**

Por un aporte de energía se produce la ruptura de las atracciones o fuerzas cohesivas soluto↔soluto. En el caso de un sólido cristalino, la energía aportada debe ser la suficiente para contrarrestar las fuerzas cohesivas entre los átomos, iones o moléculas responsables de que la sustancia se encuentre en estado sólido y permita que ésta pase a un estado “líquido”, mediante un proceso semejante al de la fusión. Este es un proceso endotérmico.

La energía para separar completamente una mol del compuesto en las especies moleculares que lo componen (átomos, moléculas o iones) (kJ/mol), es la energía de red. La solubilidad depende de la entalpía de fusión (ΔH^F) y del punto de fusión (T^F).

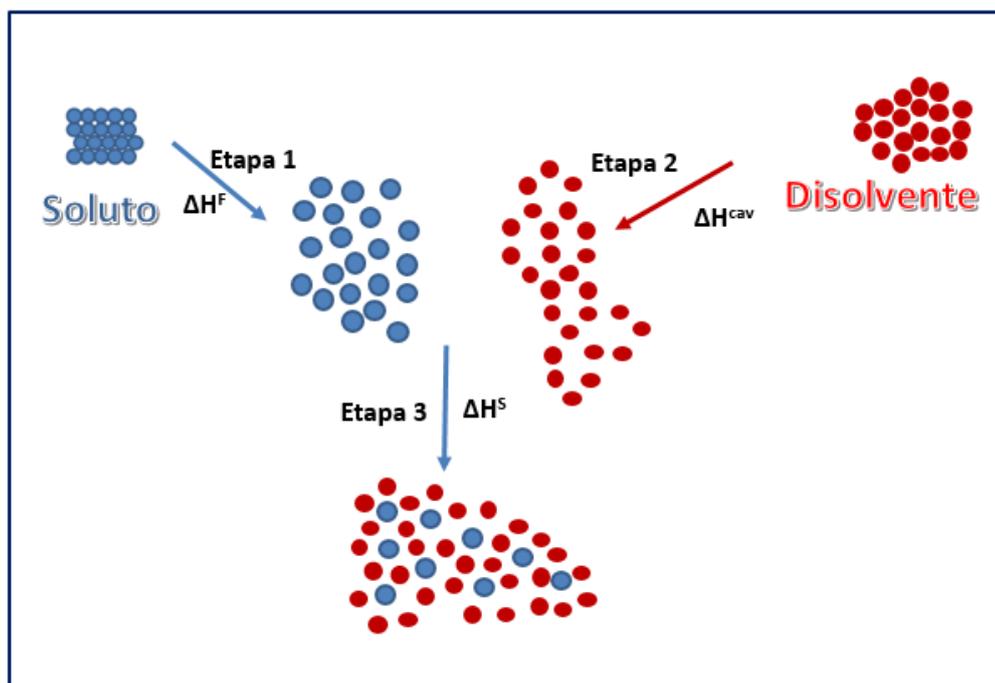


Figura III.3. Proceso de disolución soluto sólido-disolvente líquido a nivel molecular

- **Etapa 2. Expansión:**

Consiste en vencer las fuerzas cohesivas disolvente \leftrightarrow disolvente. Las moléculas de disolvente se alejan unas de otras venciendo las fuerzas de cohesión (atractivas) que las mantienen unidas para crear espacios o “cavidades” donde se puedan acomodar las moléculas de soluto. Esta etapa también es endotérmica (requiere energía, ΔH^{cav}) y su contribución a la solubilidad es desfavorable, como la anterior etapa.

- **Etapa 3. Mezcla:**

Los átomos, moléculas o iones de soluto se insertan en los espacios o “cavidades” creados 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. Las interacciones adhesivas soluto \leftrightarrow disolvente favorecen la formación de la disolución, siendo el proceso exotérmico.

La entalpía o calor de disolución, (ΔH^S) es la variación de la entalpía del sistema asociado a la disolución de un soluto en un disolvente a presión constante. Corresponde a la suma de la energía absorbida en los procesos endotérmicos (ruptura de fuerzas cohesivas) y la liberada en el exotérmico (debida a las interacciones adhesivas).

Las dos primeras etapas al ser endotérmicas son desfavorables al proceso de disolución, mientras que la tercera, exotérmica, es favorable al proceso de disolución.

La solubilidad se expresa como un equilibrio del soluto entre la fase sólida y la fase disuelta. El equilibrio se establece a temperatura y presión constantes y la energía libre de Gibbs dirige el proceso, de acuerdo con:

$$\Delta G_2^S = \Delta H_2^S - T\Delta S_2^S \quad \text{Ec. III. 2}$$

En la que la que ΔG_2^S es la energía libre de disolución; ΔH_2^S , la entalpía de disolución; ΔS_2^S , la entropía de disolución.

$$\Delta G_2^S = RT \ln X_2 \quad \text{Ec. III. 3}$$

Siendo R , la constante de los gases; T , la temperatura absoluta y X_2 , la fracción molar de soluto, definida en la *Ec. III.1*.

Cada etapa (fusión, expansión, y mezcla) viene definida por sus correspondientes entalpías y entropías, que determinan el signo y magnitud de la energía libre de disolución (ΔG^S), directamente relacionada con la solubilidad. En la *Ec. III.3* se observa que la solubilidad es una constante de equilibrio que se relaciona con la energía libre. La disolución de un compuesto será posible si la energía libre de disolución disminuye. Los valores negativos de ΔG_2^S favorecen la solubilidad (16).

La entalpía de fusión ΔH^F , es constante e independiente del disolvente. Tanto el calor como la entropía de fusión, ΔS^F , 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. Estas etapas determinan la magnitud y signo de la entalpía de mezcla, ΔH^M y de la entropía de mezcla, ΔS^M . Por su parte, los procesos de expansión y solvatación, endotérmico y exotérmico, respectivamente, determinan la magnitud y signo de la entalpía de mezcla, ΔH^M y de la entropía de mezcla, ΔS^M .

III.1.4. Tipos de disoluciones

Las disoluciones son sistemas de una sola fase, constituidas por al menos dos componentes. Las disoluciones más comunes en farmacia son de sólido en líquido o líquido en líquido (17).

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

III.1.4.1. Disoluciones ideales

La solubilidad ideal es la que sucede entre un soluto y un disolvente de naturaleza similar. Durante la formación de estas disoluciones no se absorbe ni se desprende calor, por lo que $\Delta H^M = 0$. La mezcla es aleatoria, lo cual corresponde a una variación de entropía, ΔS_2 , definida por la siguiente ecuación:

$$\Delta S_2 = -R \ln X_2 \quad \text{Ec. III.4}$$

Por lo tanto, la variación de energía libre, ΔG_2 , en la Ec. III.2, para una disolución ideal se reduce a:

$$\Delta G_2 = -T\Delta S_2 \quad \text{Ec. III.5}$$

El cambio de energía libre que se produce durante la transferencia de un mol desde la fase de soluto a la disolución saturada, se relaciona con la actividad termodinámica, a_2 , que, en el caso de una disolución ideal, es igual a la fracción molar, $a_2 = X_2$. Por ello, el cambio de energía libre, ΔG_2 , empleando las Ec. III.4 y Ec. III.5, se expresa como se muestra en la Ec. III.6, siendo R la constante de los gases ideales, y T la temperatura.

$$\Delta G_2 = RT \ln a_2 = RT \ln X_2 \quad \text{Ec. III.6}$$

En una disolución ideal, las interacciones de las moléculas en disolución son debidas sólo a las fuerzas de dispersión de London (10). Las fuerzas que mantienen unido al soluto con el disolvente son similares a las que existen en los compuestos puros, por lo que su presión de vapor, o tendencia a escapar de la disolución, es la misma que la del disolvente puro. Además, no hay variación de volumen, $\Delta V = 0$, tras la mezcla del soluto con el disolvente.

La solubilidad ideal, X_2^i , de un soluto sólido a temperatura T , es igual a la actividad termodinámica, a_2 .

$$a_2 = X_2^i \quad \text{Ec. III.7}$$

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; las moléculas se ordenan en forma aleatoria, y todas las interacciones entre soluto y disolvente tienen naturaleza similar.

Las disoluciones ideales (Tabla III.3) obedecen la ley de Raoult, las interacciones son debidas sólo a las fuerzas de dispersión de London. Como no se absorbe ni se desprende calor en el proceso de mezcla ($\Delta H^M = 0$), la solubilidad del soluto es una solubilidad ideal, X_2^i , depende exclusivamente de las propiedades del soluto, es decir, la solubilidad a una temperatura dada, T , en Kelvin, dependerá del calor de fusión del sólido (ΔH_2^F) en J/mol y de la temperatura de fusión de éste (T_2^F), también en Kelvin, según la siguiente expresión, en la que la constante de los gases ideales R , es 8,3145 J/molK (Ec. III.8).

$$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H_2^F}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_2^F} \right)$$

Ec. III. 8

Tabla III.3. Características fisicoquímicas de las soluciones ideales

Característica fisicoquímica	Comportamiento de la disolución
$a_2 = X_2^i$	Debido a que las fuerzas que mantienen unido soluto y disolvente son similares a las que existen en los compuestos puros.
$\Delta V=0$	No hay cambio de volumen al formarse la disolución pues no cambia la estructura espacial.
$\Delta U=0$	La diferencia entre interacciones adhesivas y cohesivas propias de proceso de disolución es nula, por tanto, no cambia la energía.
$\Delta H=0$	Al no presentarse absorción ni desprendimiento de calor, Q, no hay calor de mezcla a presión P constante.
$\Delta S>0$	El valor positivo de entropía de mezcla justifica que se favorezca la completa miscibilidad de los componentes.
$\Delta G<0$	El valor negativo de la energía libre de Gibbs, indica que la formación de la disolución es espontánea.

III.1.4.2. Disoluciones no ideales

Las disoluciones no ideales son las más numerosas. La mayoría de los principios activos de interés farmacéutico presentan un comportamiento no ideal en disolución. En estos casos la solubilidad experimental puede ser mayor o menor que la calculada mediante la ecuación Ec.III.6, debido a que la naturaleza del soluto difiere de la del disolvente y a que existen otras interacciones además de las fuerzas de London. Las disoluciones no ideales absorben o desprenden calor durante el proceso de mezcla y sus moléculas no se mezclan en forma aleatoria (17).

En este tipo de disoluciones, la actividad termodinámica, a_2 , no es igual a la fracción molar, X_2 , sino al producto de ésta por el coeficiente de actividad α_2 :

$$a_2 = X_2 \alpha_2$$

Ec. III. 9

El coeficiente de actividad α_2 , 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 debe ser determinado en función de consideraciones más complejas (16).

El cambio de energía libre de las soluciones ideales, empleando la *Ec. III.9* en la *Ec. III.6*, vendrá dado para las disoluciones no ideales, por la siguiente expresión:

$$\Delta G_2^S = RT \ln a_2 = RT \ln X_2 + RT \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. III. 10}$$

La diferencia entre las ecuaciones *Ec. III.6* y *Ec. III.10*, se relaciona con el coeficiente de actividad del soluto en agua, α_2 , y corresponde a:

$$RT \ln \alpha_2 = \text{interacciones} - \text{interacciones} \\ \text{cohesivas} \quad \text{adhesivas} \quad \text{Ec. III. 11}$$

Debido a que los principios activos que forman parte de los medicamentos son no polares, semipolares o compuestos iónicos forman disoluciones no ideales, la tarea de predecir la solubilidad plantea una gran dificultad, dadas las distintas interacciones que pueden darse en este tipo de disoluciones (18).

III.1.4.2.1. Teoría de las disoluciones regulares de Hildebrand

Hildebrand aprovechó sus conocimientos en fisicoquímica para predecir la solubilidad de no electrolitos (19), constituyéndose en pioneros en el desarrollo de modelos matemáticos con el fin de entender el comportamiento de disoluciones no ideales.

Hildebrand acuñó el concepto de “disolución regular”, cuando las únicas interacciones moleculares que se originan entre el soluto y el disolvente son fuerzas de Van der Waals.

La orientación de las moléculas es aleatoria, por lo que la entropía es igual a la de una disolución ideal; pero se diferencia de las disoluciones ideales, porque el calor de mezcla es endotérmico, siendo resultado de variaciones entre fuerzas de atracción moleculares soluto↔disolvente.

En 1929 Hildebrand propuso que una molécula será preferentemente atraída por otra que tenga la misma presión interna. Expresado de otro modo, entre menor diferencia exista entre las presiones internas de dos moléculas, mayor será entre ellas su solubilidad, lo cual implica que, a mayor diferencia entre las presiones internas de dos moléculas éstas se desviarán del comportamiento descrito por la ley de Raoult para las disoluciones ideales, (*Ec. III.12*).

$$-\ln X_2 = -\ln X_2^i + \frac{V_2 \phi_1^2}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{Ec. III. 12}$$

donde X_2 es la solubilidad del compuesto expresada en fracción molar, X_2^i es la solubilidad ideal del mismo compuesto, a una temperatura T expresada en Kelvin; R la constante de los gases, 8,3145 J/molK, V_2 es el volumen molar del soluto, δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad de disolvente y soluto respectivamente y ϕ_1^2 es la fracción de volumen de disolvente.

La expresión que se refiere a la fracción de volumen del disolvente, ϕ_1^2 se obtiene a partir de las fracciones molares de disolvente X_1 y de soluto X_2 , y los volúmenes molares del soluto y del disolvente V_2 y V_1 :

$$\phi_1 = \frac{V_1 X_1}{V_1 X_1 + V_2 X_2} \quad \text{Ec. III. 13}$$

Si el término $V_2 \phi_1^2 / RT$ de la ecuación Ec. III.12 se reemplaza por el símbolo U , que corresponde a la energía interna/energía molar de vaporización, la ecuación de Hildebrand, Ec. III.12, adquiere la forma:

$$-\ln X_2 = -\ln X_2^i + U(\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{Ec. III. 14}$$

desarrollando la expresión cuadrática y reagrupando los términos de la Ec. III.14, se tiene la ecuación:

$$\ln \left(\frac{X_2^i}{X_2} \right) = U(\delta_1^2 - 2\delta_1\delta_2 + \delta_2^2) \quad \text{Ec. III. 15}$$

donde X_2 es la solubilidad del compuesto expresada en fracción molar, X_2^i es la solubilidad ideal del mismo compuesto, U , corresponde a la energía interna/energía molar de vaporización, δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad de disolvente y soluto respectivamente.

La aplicación de la teoría de las disoluciones regulares se restringe a disoluciones de no electrolitos. Sirve como guía semicuantitativa para estimar la solubilidad de principios activos no polares. Sin embargo, muchos compuestos farmacéuticos poseen grupos polares, por lo cual no forman disoluciones regulares.

A pesar de lo anteriormente expuesto, la ecuación de Hildebrand, es muy útil como punto de partida para seleccionar un buen disolvente, ya que el mejor disolvente de

un principio activo será aquel cuyo parámetro de solubilidad sea más próximo al del principio activo que se desea disolver.

III.1.4.2.2. Concepto de parámetro de solubilidad

La teoría de las disoluciones regulares define el parámetro de solubilidad, δ , como la raíz cuadrada de la relación entre la variación de la densidad de energía cohesiva, ΔE , y el volumen molar, ΔV (20).

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{\Delta V}}$$

Ec. III. 16

ΔE surge de las fuerzas para mantener unidas las moléculas de la misma naturaleza. Normalmente expresada en cal/mol y ΔV expresado en cm³/mol. Así pues, la unidad del δ se expresa en (cal/cm³)^{1/2} o haciendo la conversión a unidades del Sistema Internacional en MPa^{1/2}. La razón de que se exprese en unidades de presión, es porque está relacionado con la presión interna de los líquidos.

Los valores más altos de δ corresponden a los disolventes más polares, es decir, aquellos asociados por enlaces de hidrógeno (agua, glicerina, propilenglicol) que contarán con mayor energía cohesiva. El parámetro de solubilidad se relaciona con la lipofilia de las moléculas, los valores más bajos se corresponden con compuestos lipófilos. El parámetro de solubilidad del agua, $\delta_1 = 47$ MPa^{1/2}, toma el valor máximo de la escala, mientras que la mayoría de los principios activos de interés farmacéutico son semipolares con δ_2 entre 18-30 MPa^{1/2}.

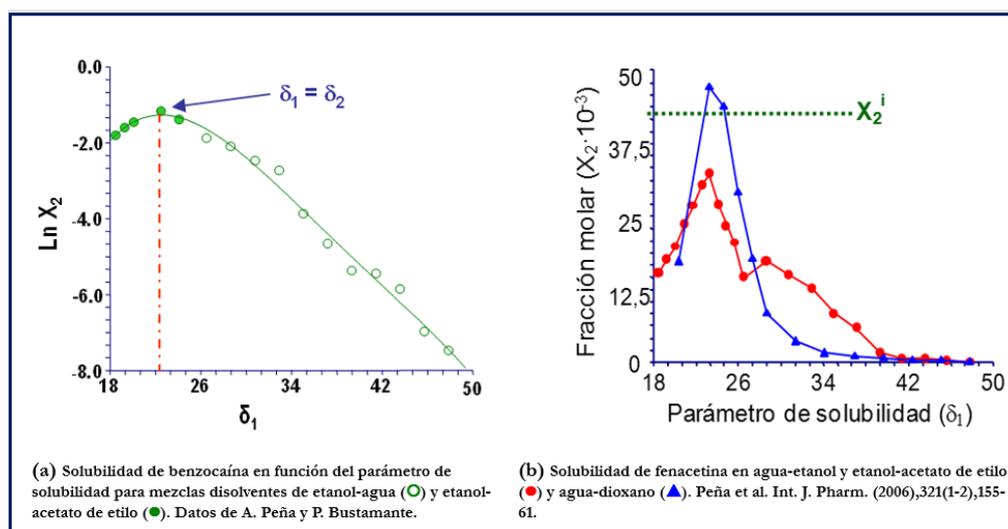


Figura III.4. Solubilidad en función del parámetro de solubilidad

Los valores de δ proporcionan una idea cualitativa de la afinidad entre el soluto y el disolvente, ya que dos compuestos serán más miscibles entre si cuanto más semejantes sean sus parámetros de solubilidad, es decir, cuando $\delta_2 = \delta_1$, (Figura

III.4a) en cuyo punto se produce la máxima solubilidad y hay algunos casos de moléculas como la de la fenacetina que presentan más de un valor máximo de solubilidad. (Figura III.4b).

Aunque la Ecuación de Hildebrand se restringe a las disoluciones que sólo presentan fuerzas de dispersión no puede explicar el comportamiento de muchas disoluciones de interés farmacéutico. Diferentes modificaciones a la Ecuación de Hildebrand se emplean en diferentes campos de la industria aplicando el concepto de parámetro de solubilidad.

III.1.4.2.3. Modificaciones a la ecuación de Hildebrand

La principal objeción a la ecuación de Hildebrand, *Ec. III.15*, es asumir una media geométrica entre los parámetros de solubilidad del disolvente y el soluto, δ_1 y δ_2 , al desarrollar el cuadrado perfecto $(\delta_1 - \delta_2)^2$.

La media geométrica de las interacciones de cohesión soluto↔soluto y disolvente↔disolvente es suficiente para predecir las interacciones de adhesión soluto↔disolvente de tipo simétrico, es decir, las que se producen por igual en todas direcciones, como es el caso de las fuerzas de dispersión. Sin embargo, esta hipótesis no es aplicable a interacciones polares ni a interacciones del tipo enlace de hidrógeno, pues ésta última es del tipo asimétrico, ya que requiere un dador y un aceptor de protones y se produce en lugares específicos de la molécula.

Martin y cols. en 1979 (21) modificaron el modelo propuesto por Hildebrand, ampliando el parámetro de solubilidad a mezclas de disolventes polares. De este trabajo surge el término W , que es una constante (*Ec. III.17*).

$$\ln\left(\frac{X_2^i}{X_2}\right) = U(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) = \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. III. 17}$$

En la que X_2 y X_2^i son respectivamente la solubilidad y la solubilidad ideal del compuesto expresadas en fracción molar, U , la energía interna/energía molar de vaporización, δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad de disolvente y soluto respectivamente, coeficiente de actividad α_2 y W las interacciones soluto↔disolvente, que corresponde a $W = K(\delta_1\delta_2)$. De esta forma, K mide la desviación de la media geométrica asumida en el producto $\delta_1\delta_2$ y a su vez K se relaciona con el parámetro de Walker, el cual varía con la composición de la mezcla (22).

En las disoluciones regulares K es igual a la unidad, mientras que en las disoluciones no regulares puede tener valores superiores o inferiores a 1.

Si $K > 1$, la solubilidad será mayor que la predicha por la ecuación de Hildebrand, debido al incremento de las interacciones soluto↔disolvente.

Si $K < 1$, la solubilidad será menor predominando las interacciones cohesivas (soluto↔soluto y disolvente↔disolvente) sobre las interacciones adhesivas (soluto↔disolvente).

El parámetro de interacción soluto↔disolvente W se calcula para cada proporción de la mezcla disolvente, a partir de los parámetros de solubilidad del soluto y disolvente δ_2 y δ_1 , α_2 es el coeficiente de actividad y U la energía interna, mediante la siguiente expresión:

$$W = \left(\frac{\delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\ln \alpha_2}{U}}{2} \right) \quad \text{Ec. III. 18}$$

Martin y cols. (21) observaron que se relaciona de forma empírica con los parámetros de solubilidad de la mezcla disolvente mediante un polinomio en grado n:

$$W_{cal} = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. III. 19}$$

Los valores C_0 a C_n son coeficientes de regresión calculados, es el parámetro de solubilidad del disolvente. Los valores obtenidos para la solubilidad de un compuesto en mezclas disolventes con la Ec. III.19, para W_{cal} , presentan diferencias entre la solubilidad experimental que varían entre el 1-30%.

Posteriormente, Bustamante y cols. (23) introdujeron una modificación al método de Martin para tener en cuenta la desviación del comportamiento ideal de una disolución debida a la interferencia del tamaño entre el soluto y el disolvente.

Estos y otros desarrollos posteriores para predecir la solubilidad en mezclas disolventes se conocen como modelos de predicción de solubilidad, tienen en cuenta los diferentes factores que influyen en el proceso de disolución de un soluto, son objeto de un capítulo aparte y algunos de ellos se usan y estudian en esta memoria.

III.2. Factores que influyen en la solubilidad

Hay distintos factores que influyen en la solubilidad de manera positiva o negativa, y se clasifican según que su intervención proceda de la naturaleza del medio, de las propiedades del soluto o las interacciones que se producen en el proceso de disolución (Figura III.5) (17).



Figura III.5. Factores que afectan a la solubilidad

Los factores intrínsecos y extrínsecos son aquellos que se relacionan con la naturaleza del soluto, y del medio disolvente respectivamente y corresponden a las interacciones cohesivas entre moléculas soluto↔soluto o disolvente↔disolvente y por otro lado están las interacciones de adhesión que se producen entre soluto↔disolvente. Por su gran importancia para facilitar o desfavorecer el proceso de disolución, a continuación, se tratarán brevemente estos factores.

III.2.1. Temperatura

La temperatura y la solubilidad tienen una relación directamente proporcional en la mayoría de los principios activos; porque la mayoría de los procesos de disolución son endotérmicos. En éstos la entalpía de disolución es positiva. Al aumentar la temperatura aumenta también la energía cinética entre las moléculas, se favorece el proceso de mezcla y por tanto la solubilidad (24).

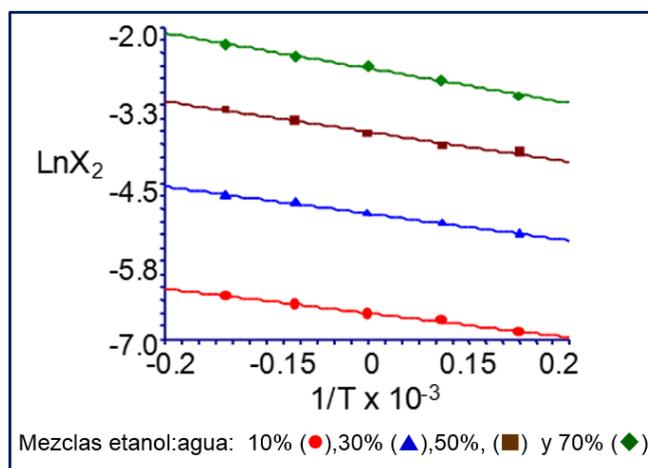


Figura III.6. Gráfica de van't Hoff para la acetanilida (25)

Se debe considerar que, aunque con menor frecuencia, existen sustancias como la ciclosporina que en disolución sufren un proceso exotérmico. En estos casos sucederá de modo contrario, es decir, el aumento de la temperatura desfavorecerá la disolución.

La relación existente entre la solubilidad, $\ln X_2$ y la temperatura T_2^F se representa mediante las gráficas de van't Hoff, como la que se muestra en la *Figura III.6*, las cuales han sido utilizadas en estudios para determinación de la solubilidad (25).

$$\ln X_2 = - \left(\frac{\Delta H_2^S}{R} \right) \left[\frac{1}{T_2^F} \right] + cte \quad \text{Ec. III. 20}$$

En la que ΔH_2^S , es la entalpía de disolución; R , es la constante de los gases con valor 8,3145 J/molK y T_2^F , es la temperatura de fusión del sólido en Kelvin.

A partir de la *Ec. III.20*, 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.

A partir de la pendiente de esta ecuación ($\Delta H_2^S/R$) se mide la velocidad de cambio de la solubilidad con la temperatura y se calcula el calor de disolución.

$$\Delta H_2^S = -(\text{Pendiente}) 1,9872 \text{ cal/Kmol} \quad \text{EcIII. 21a}$$

o su expresión equivalente

$$\Delta H_2^S = -(\text{Pendiente}) 8,3145 \text{ J/Kmol} \quad \text{Ec. III. 21b}$$

La magnitud de la variación de la solubilidad de un soluto con la temperatura, depende del valor absoluto de ΔH_2^S , y el signo nos indica si el proceso es endotérmico (+) si la solubilidad se incrementa con la temperatura o de lo contrario (-) exotérmico (16,26). Las gráficas de van't Hoff se utilizan para obtener las entalpías molares aparentes y entropías de disolución de solutos en sistemas disolventes. Estas magnitudes termodinámicas permiten una mejor comprensión de la fuerza impulsora del proceso de disolución, o lo que es lo mismo saber si el proceso de disolución está determinado por procesos entálpicos o entrópicos (9).

III.2.2. Polaridad y naturaleza del medio

Para determinar la polaridad del medio se puede utilizar en el campo farmacéutico la constante dieléctrica ϵ , el parámetro de solubilidad δ , o la tensión superficial, γ . Otros

parámetros para determinar la polaridad del medio son el momento dipolar, μ , o la capacidad para formar enlaces de hidrógeno o el equilibrio hidrófilo-lipófilo para medir la polaridad de los tensoactivos (27).

La constante dieléctrica mide la capacidad que tiene el disolvente para separar iones de soluto de carga opuesta. El valor ϵ , será más utilizado en disoluciones de carácter iónico. El agua tiene una constante dieléctrica muy alta, mantiene disociadas gran número de sustancias.

En general, la solubilidad de un soluto en un disolvente será mayor cuanto más próximas se encuentren sus constantes dieléctricas: 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.

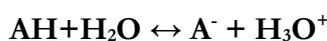
Al valor de constante dieléctrica que proporciona óptima solubilidad para un principio activo se le conoce como requerimiento dieléctrico **RD** de la sustancia, el cual es independiente del sistema disolvente empleado. Se recurre al uso del concepto de **RD** para elegir el mejor disolvente o mezcla de codisolventes que permitan adaptar la polaridad del medio a la del soluto que se desea disolver.

III.2.3. pH

El **pH** del medio afecta la solubilidad de principios activos de interés farmacéutico, pues la mayoría de éstos se comportan en disolución como ácidos o bases débiles, coexistiendo en equilibrio la forma disociada y no disociada del principio activo.

La tendencia a la ionización que presente un soluto se mide a través de la constante de ionización: K_a , constante de acidez si es un ácido o K_b , constante de basicidad para el caso de las bases o expresados como el logaritmo negativo de la constante de ionización pK_a y pK_b , respectivamente. La cantidad relativa en la que un soluto va a disociar dependerá del **pH** del medio, en la medida que éste condiciona el grado de disociación, en tanto por ciento de las especies ionizadas, pues las especies ionizadas son más solubles, que la parte no disociada.

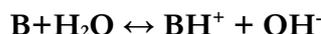
De esta forma, un principio activo **HA** que es un ácido débil, a **pH** bajo, presentará mayor porcentaje de forma no disociada. Por lo tanto, será menos soluble, como se ve en la *Ec. III.22*.



$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Ec. III. 22

Si el principio activo es una base débil **B**, su comportamiento se representa por:



$$\mathbf{pH = pK_w + \log \frac{[BH^+]}{[B]}} \qquad \mathbf{Ec. III. 23}$$

en donde **K_w** es la constante de disociación expresada como el logaritmo negativo o producto iónico del agua, que se calcula con la *Ecuación III.24* como la suma de la disociación ácida **pK_a** y básica **pK_b** respectivamente.

$$\mathbf{pK_w = pK_a + pK_b = 14} \qquad \mathbf{Ec. III. 24}$$

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 posea el principio activo. Los compuestos químicos anfóteros pueden actuar como ácidos o como bases, dependiendo del **pH** del medio. Los aminoácidos, sulfamidas y tetraciclinas son ejemplos de medicamentos anfóteros.

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, (catión y anión) es decir son capaces de conducir la electricidad (17,28). Según el grado de disociación se clasifican como electrolitos débiles si la disociación es parcial, (*Ec. III.25*) o electrolitos fuertes si los solutos están completamente ionizados incluso en soluciones diluidas, éstos últimos suelen ser especies bastante solubles.



AB Sustancia sin disociar
A⁺, B⁻ Especies disociadas

Para expresar el grado de disociación de electrolitos débiles se usa la constante de producto de solubilidad, **K_{ps}**.

La **K_{ps}** para la *Ec. III.3* vendrá dada por la expresión:

$$\mathbf{K_{ps} = [A^+][B^-]} \qquad \mathbf{Ec. III. 26}$$

En la que $[A^+] = [B^-] = [X]$ Concentración molar de cada una de las especies ionizadas, por tanto el K_{ps} queda expresado por:

$$K_{ps} = [X] [X] = [X]^2 \quad \text{Ec. III. 27}$$

La constante, K_{ps} está tabulada para la mayoría de 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 termodinámica a_2 no es igual a la fracción molar, sino al producto de ésta por el coeficiente de actividad α_2 , tal y como se mostró en la *Ec. III.9*.

Para el caso de electrolitos débiles la solubilidad total será la suma de la solubilidad intrínseca de las especies no ionizadas más la concentración molar de las especies ionizadas, de ésta relación depende el pH del medio.

$$S = S_0 + [I^{\pm}] \quad \text{Ec. III. 28}$$

en donde S es solubilidad total, S_0 solubilidad intrínseca (sin disociar) y $[I^{\pm}]$ la concentración molar de la especie ionizada.

Como los cambios de **pH** pueden ocasionar cambios drásticos en la solubilidad en compuestos, para contrarrestar estos cambios de **pH**. se utilizan mucho en farmacia las disoluciones reguladoras de **pH**, que 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 pK_a y de las concentraciones de equilibrio del ácido o la base y su respectiva base o ácido conjugado.

Los valores de la concentración de ácido y su sal sustituyen los términos S y S_0 de la *Ec. III.28*, que para ácidos débiles y bases débiles corresponden a las *Ec. III.29* y *Ec. III.30*, respectivamente.

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{S - S_0}{S_0} \right) \quad \text{Ec. III. 29}$$

$$pH - pK_a = \log \left(\frac{S_0}{S - S_0} \right) \quad \text{Ec. III. 30}$$

y a partir de estas expresiones y de las *Ec. III.22* y *Ec. III.24*, se llega a:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[sal]}{[ácido]} \right) \quad \text{Ec. III. 31}$$

$$pH = pK_w - pK_b - \log \left(\frac{[base]}{[sal]} \right) \quad \text{Ec. III. 32}$$

La expresión adoptada para la solubilidad de sustancias anfóteras dependerá del **pH** del medio y de su punto isoeléctrico. Estas ecuaciones son bastante útiles, ya que permiten predecir el **pH** por encima o por 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 de esta naturaleza.

III.2.4. Uso de mezclas disolventes

Para mejorar la solubilidad de principios activos en agua, se utilizan diferentes métodos como la cosolvencia que consiste en mejorar la solubilidad de un electrolito débil o de un compuesto no polar en agua, alterando la polaridad del disolvente, para lo que se puede añadir otro disolvente miscible en agua en el que sea soluble el compuesto (29,30).

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 en cada disolvente por separado. Como se ha demostrado que la solubilidad de un fármaco dado es máxima cuando un disolvente o sistema codisolvente posee una constante dieléctrica particular, en la elección del sistema codisolvente quedan descartados aquellos que aporten otras constantes dieléctricas.

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 20 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.

III.2.5. Polimorfismo

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**, el tiempo en que se lleva a cabo el proceso, la temperatura o la adición de un codisolvente (17).

Las moléculas de los sólidos cristalinos pueden presentar una o más formas, dependiendo de la ordenación en su estructura interna. A esta capacidad que presentan algunos compuestos, por la cual son capaces de producir diferente ordenación espacial y empaquetamiento de sus moléculas, se la conoce como polimorfismo.

Se denomina polimorfo o forma polimórfica a cada forma sólida de un compuesto capaz de cristalizar dentro de la red cristalina. La diferencia entre polimorfos se da únicamente en estado sólido, en estado líquido y gaseoso los diferentes polimorfos son idénticos.

La normativa vigente publicada por la AEMPS, armonizada para la Unión Europea, Japón y Estados Unidos en el comité para la armonización (ICH Q6A) define el polimorfismo como una propiedad de algunos principios activos de existir en diferentes formas cristalinas las cuales difieren en sus propiedades físicas. La legislación incluye dentro del término polimorfismo a los productos de solvatación o hidratación, también conocidos como pseudopolimorfos y a los sólidos amorfos, los cuales no tienen ninguna regularidad en su estructura (31). En sentido estricto los polimorfos deben tener la misma composición química y esa es la razón por la que los solvatos y los hidratos se definen como pseudopolimorfos (32).

La formación de polimorfos es inevitable; se presentan durante la síntesis de la sustancia, durante su uso en las diferentes fases del desarrollo de medicamentos, durante las diferentes etapas del proceso de manufactura y continúa sucediéndose durante todo el período de almacenamiento (33).

El formulador de medicamentos busca fórmulas con un equilibrio entre diferentes características: que sea fisicoquímicamente estable, que sea viable de elaborar en la planta de fabricación, que cumpla con los requisitos de biodisponibilidad, pero para lograrlo se enfrenta a moléculas activas con polimorfismo estructural.

La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que pasa inalterada a circulación sistémica y la velocidad a la que ésta tiene lugar, y a la que lo hace, por tanto, disponible para ejercer su acción (5). El caso más común, es que el formulador de nuevos productos lleve a cabo los ensayos para garantizar que sus formulaciones contengan el polimorfo termodinámicamente más estable, con el fin de asegurar la reproducibilidad de la biodisponibilidad del producto durante todo el tiempo de su

vida útil, hasta su caducidad cuando ya es retirado de los anaqueles para evitar su consumo.

A pesar de que la situación anterior es la más frecuente, en algunas ocasiones en que el aumentar la velocidad de disolución o alcanzar una rápida absorción constituyan un beneficio terapéutico, se puede justificar el desarrollo del medicamento escogiendo la variedad amorfa o metaestable del polimorfo.

Con mucha menor frecuencia se desea que la transformación polimórfica ocurra, lo cual sucede cuando se buscan determinadas propiedades fisicoquímicas de una de las formas del compuesto sólido, o de que por más esfuerzos que se hagan para cristalizar el compuesto éste permanece en estado amorfo. En estas ocasiones debe evaluarse la relación riesgo beneficio entre usarlo como tal o modificarlo intencionadamente a una variedad con diferente estabilidad (34).

El estudio del polimorfismo dentro de los factores que afectan a la solubilidad de compuestos de interés para la industria farmacéutica es bien reconocido y está documentada desde las primeras publicaciones sobre el efecto del polimorfismo en la biodisponibilidad del palmitato de cloranfenicol, hasta la vasta información sobre el tema disponible en la actualidad (35-43). Cuando las condiciones de cristalización varían drásticamente, las moléculas del sólido tenderán a colocarse de una forma desordenada, es decir, tienden a adquirir su estructura sólida no cristalina o lo que es lo mismo, convertirse en sólidos amorfos. Esto sucede, porque el tiempo no ha sido suficiente para que las moléculas se coloquen de forma regular u ordenada.

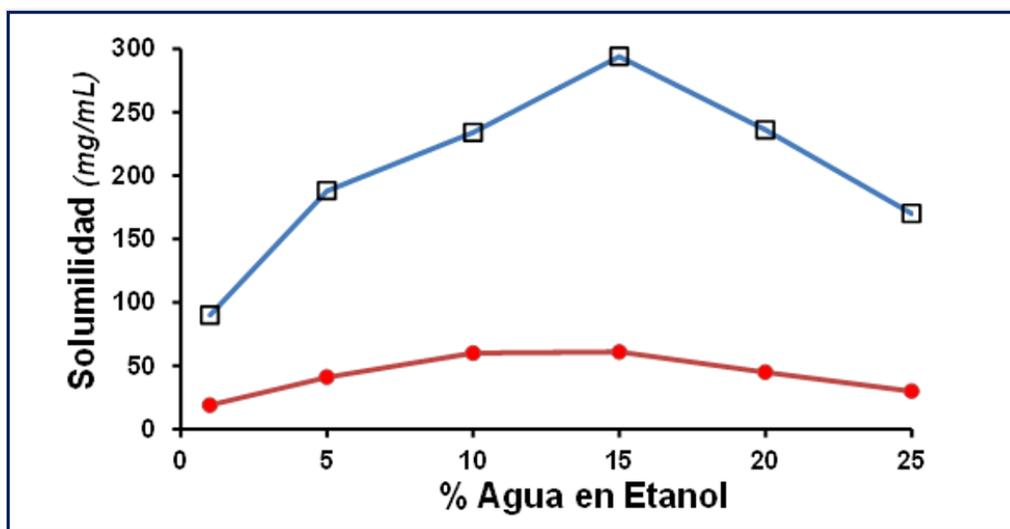


Figura III.7. Solubilidad de Ritonavir en mezclas agua:etanol de los polimorfos I (●) y II (□). Bauer J. y cols. J. Pharm. Res. (2001),18(6),859-66.

Los sólidos amorfos tienden con el tiempo a organizar sus moléculas, pasando de su estructura amorfa a una más organizada, sin embargo, entre estos dos extremos puede y de hecho ocurre la recristalización parcial, la cual se considera como una

forma especial de polimorfismo, con consecuencias en la solubilidad y en la velocidad de disolución, tal es el caso mostrado para el Ritonavir en la *Figura III.7*.

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 para la industria farmacéutica en el caso de principios activos poco solubles.

En ocasiones, como sucede durante el proceso de elaboración de las formas farmacéuticas, se usan diferentes procesos de transformación de los materiales como la pulverización mecánica, la trituración, la granulación, la desecación en lecho fluido, la liofilización, la compresión, y, el recubrimiento de comprimidos en que se pueden producir recristalizaciones parciales, dando lugar a sólidos parcialmente amorfos.

El problema práctico con las formas amorfas es su tendencia a cristalizar espontáneamente durante su almacenamiento, así como la dificultad para predecir el tiempo en que ocurrirá la formación del núcleo cristalino y su crecimiento, por ello se dice que cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas, y el número de formas conocidas para un compuesto dado es proporcional al tiempo y el dinero gastado en la investigación sobre ese compuesto (44).

III.2.5.1. Propiedades de los polimorfos

Las propiedades que se afectan con los cambios en la cristalinidad sirven como una herramienta para modificar las características físicas de las sustancias activas, lo que representa una alternativa atractiva para la investigación farmacéutica en pro de la mejora de los atributos de calidad de los medicamentos.

Los polimorfos tienen idéntica composición química, pero sus características físicas y propiedades fisicoquímicas difieren, lo que explica que su reactividad y biodisponibilidad puedan ser diferentes en estado sólido. Los polimorfos presentan diferente forma del cristal, diferentes puntos de fusión y sublimación, distinta solubilidad, dureza, compresibilidad, densidad, color, capacidad calorífica, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, y diferentes patrones de difracción de rayos X. La relevancia de sus propiedades de empaquetamiento, termodinámicas, electroscópicas, cinéticas, de superficie y mecánicas se exponen en la *Tabla III.4*. En cuanto a las propiedades tecnológicas incluye características de tamaño de partícula y a la estructura cristalina, que afectan el proceso de fabricación, porque cada polimorfo presenta diferentes características de flujo y compresibilidad.

El conocimiento de cada polimorfo presente permitirá diseñar procesos de fabricación eficientes y efectivos para la forma cristalina que se esté empleando. Por

otro lado, las propiedades cinéticas varían porque la velocidad de disolución de los polimorfos depende tanto de la solubilidad de los mismos como del grado de dispersión del fármaco en el medio en el cual está siendo disuelto.

Tabla III.4. Propiedades que permiten diferenciar a los diferentes polimorfos

PROPIEDAD	TÉCNICA ANALÍTICA
Propiedades de empaquetamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen molar y densidad • Índice de refracción • Conductividad eléctrica y térmica • Higroscopicidad
Propiedades termodinámicas	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura de sublimación y de fusión • Energía interna • Capacidad calorífica • Entropía • Energía libre y potencial químico • Actividad termodinámica • Presión de vapor • Solubilidad
Propiedades electroscópicas	<ul style="list-style-type: none"> • Transiciones electrónicas • Transiciones vibracionales • Transiciones nucleares de spin
Propiedades cinéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de disolución • Estabilidad
Propiedades de superficie	<ul style="list-style-type: none"> • Tensiones interfaciales • Energía libre superficial • Hábito (apariencia de los cristales)
Propiedades mecánicas	<ul style="list-style-type: none"> • Dureza • Compactabilidad • Fluidez, mezclabilidad y manejabilidad

En algunos casos las propiedades como la temperatura y el calor de fusión de las formas polimórficas sólo varía ligeramente de una forma a otra, por eso el polimorfismo en un principio activo se debe detectar mediante la combinación de diferentes técnicas, como el DSC, infrarrojo con transformada de Fourier, difracción de rayos X, microscopía electrónica y análisis de contenido de agua.

Para los dos principios activos estudiados en esta memoria se han utilizado las técnicas de caracterización-diferenciación anteriormente mencionadas, se compararon los resultados de las materias primas originales con las fases sólidas después de completado el estudio de solubilidad en los diferentes sistemas codisolventes e igualmente los obtenidos en la preparación de las dispersiones sólidas antes y después del estudio de solubilidad en medio acuoso.

Para detectar la presencia de posibles polimorfos la *Tabla III.5* describe algunas técnicas para la identificación de formas polimórficas, oficiales en la normativa vigente, las cuales son complementarias, por eso es indispensable usar varias de ellas (12,15).

Tabla III.5. Técnicas de identificación de posibles formas polimórficas (34)

TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA DETECTAR POLIMORFISMO
• Difracción de rayos X, de polvos y de un solo cristal
• Análisis térmico, que incluye análisis calorimétrico diferencial DSC, termo-gravimetría y termo-microscopía
• Micro-calorimetría
• Análisis de la absorción de agua
• Microscopía óptica y electrónica
• Resonancia magnética nuclear del estado sólido
• Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo
• Espectrometría Raman
• Medida de la solubilidad y de la velocidad intrínseca de disolución
• Medida de la densidad

III.2.5.2. Clasificación de los polimorfos según forma de cristalización

Los polimorfos se pueden clasificar como polimorfos conformacionales o de empaquetamiento. 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.

El **polimorfismo conformacional** ocurre cuando existen moléculas conformacionalmente diferentes en el estado cristalino. Existen numerosos ejemplos de compuestos farmacéuticos con polimorfos conformacionales, debido a la flexibilidad de una o más partes de su estructura química.

En el **polimorfismo de empaquetamiento** se presenta en las moléculas que comparten las mismas conformaciones moleculares, pero están empaquetadas de forma diferente dentro del espacio tridimensional.

Un problema para la industria farmacéutica es el fenómeno descrito por Bernstein y cols. (41), de los **polimorfos concomitantes**, y el de la **desaparición del polimorfismo**, cuya investigación conlleva mucho tiempo y esfuerzo.

III.2.5.3. Estabilidad de los polimorfos

Los sistemas tienden a moverse hacia el estado termodinámicamente de equilibrio, es decir, los sistemas tienden a transformarse en su estado más estable, lo cual dependerá de la cinética. Algunos factores que afectan este equilibrio pueden controlarse hasta cierto punto, pero en la mayoría de los procesos de obtención de formas polimórficas existe determinado porcentaje que es fruto de la casualidad.

Según su estabilidad un par de polimorfos pueden ser monotrópicos (o monótrofos) o enantiotrópicos (enantiótrofos):

Enantiotropos. La transformación entre los diferentes polimorfos es **reversible**, pues sólo uno es estable en un intervalo de temperatura determinado, mientras que a otra temperatura el único estable es el otro. Es así como uno pasa al otro reversiblemente en la temperatura de transición, porque la energía libre entre los dos polimorfos es igual, lo que ocurre siempre por debajo del punto de fusión, como le sucede a la carbamazepina.

La temperatura de transición es aquella en la cual los dos polimorfos tienen idéntica energía libre y solubilidad, en ella coexisten las dos formas polimórficas y su velocidad de transformación de una forma a otra es cero, a una presión dada.

Monótrofos. 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, como le ocurre al palmitato de cloranfenicol. El proceso es **irreversible**. Las formas inestables se denominan metaestables y la única forma que se tiende a formar es la estable.

En las formas polimórficas de una sustancia pueden coexistir el monotropismo y el enantiotropismo, o pueden ser todas enantiotrópicas. Un polimorfo puede presentar algunas propiedades indeseables respecto a sus otras formas posibles, que pueden imposibilitar la adecuada preparación industrial de los medicamentos.

A una temperatura y presión dadas, el polimorfo más estable es el de menor entalpía libre, fugacidad, presión de vapor, actividad termodinámica, solubilidad, velocidad de disolución y velocidad de reacción o de descomposición.

Existe un gran número de fármacos que poseen polimorfismo, aunque lo más frecuente es que sólo una de las formas es la más estable a cualquier temperatura. Las otras son metaestables y se transforman con el tiempo en la forma estable. Si la concentración de la forma metaestable excede la solubilidad de la forma más estable, el resultado será una formulación termodinámicamente inestable (*Tabla III.6*).

Tabla III.6. Las 7 Reglas termodinámicas de la estabilidad termodinámica relativa y las relaciones de los sistemas dimórficos (34)

N.º	REGLA TERMODINÁMICA	MONOTROPÍA /ENANTROPÍA
1	Regla del calor de transición	Los polimorfos son enantiotrópicamente relacionados si el calor de transición es endotérmico. Si el calor de transición se observa desde la forma de menor a la de mayor temperatura de fusión.
2	Regla del calor de fusión	Un par polimórfico es enantiotrópicamente relacionado si la forma de menor temperatura de fusión tiene el mayor calor de fusión.
3	Regla de la entropía de fusión	Los polimorfos son enantiótrofos si la forma de mayor temperatura de fusión tiene la menor entropía de fusión.
4	Regla de la capacidad calorífica	Los pares polimórficos son enantiotrópicamente relacionados si la forma de mayor temperatura de fusión tiene mayor capacidad calorífica que la forma de menor temperatura de fusión a una temperatura dada.
5	Regla de la densidad	Se puede asumir que un polimorfo con mayor densidad es más estable a 0 K que el otro polimorfo con menor densidad
6	Regla del espectro infrarrojo	Se puede asumir que un polimorfo con mayor banda de absorción en el espectro infrarrojo de un cristal molecular de enlace de hidrógeno tiene mayor entropía que otro con una banda de absorción menor.
7	Regla de la solubilidad	Si la forma de mayor punto de fusión tiene mayor solubilidad sobre la temperatura de transición, los polimorfos son enantiotrópicamente relacionados. En un sistema monotrópico la forma de mayor temperatura de fusión siempre tiene menor solubilidad.

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 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, presencia de impurezas, uso de semillas de cristalización o variación de las características del método de recristalización.

Así, es frecuente también, la transformación de polimorfos por la simple existencia o ausencia de algunos excipientes, como es el caso de los microcristales de celulosa,

que pueden catalizar o inhibir estas transformaciones, otros factores son no sólo la temperatura del proceso sino el gradiente de temperatura que se emplee. La velocidad del calentamiento puede ser un factor determinante de la ocurrencia de transformaciones polimórficas, esta es la razón por la cual se emplean diferentes velocidades de calentamiento en los estudios de diferenciación polimórfica por DSC.

Normalmente, a presión y temperatura constantes, el polimorfo más estable se corresponde con el de menor solubilidad, ya que habrá que emplear más energía para destruir sus enlaces. Sin embargo, hay distintas técnicas que permiten prolongar la existencia de un polimorfo metaestable durante períodos relativamente largos, como modificar el tamaño del cristal. Su elección viene condicionada por la forma farmacéutica: Así, las formas estables se eligen en suspensiones y en cápsulas y para comprimidos la inestable.

Algunas disoluciones están supersaturadas respecto a la solubilidad de la forma más estable, pudiendo permanecer así durante largos períodos de tiempo. Sin embargo, la formación de núcleos de cristalización de la forma estable produce un rápido crecimiento del cristal y el producto precipita hasta que se alcanza el equilibrio respecto a la forma más estable. Este hecho sucede en principios activos como los esteroides. Si se obtiene la solubilidad relativa de un compuesto en un determinado disolvente, la forma menos soluble será la más estable en ese disolvente.

El polimorfismo de los principios activos también afecta la velocidad de disolución, lo cual unido a los demás factores discutidos es un factor fundamental tanto para la eficacia farmacológica como para la selección y definición de los parámetros de control de las operaciones unitarias que formen parte del proceso de producción industrial del medicamento.

III.2.5.4. Denominación de los polimorfos

Los criterios para nombrar los diferentes polimorfos de un compuesto químico no se encuentran regulados por normas internacionales, por tanto se emplean diferentes formas de hacerlo, que incluyen el uso de números arábigos (1, 2, 3, ...), números romanos (I, II, III, ...), letras latinas minúsculas o mayúsculas (a, b, c, ...o, A, B, C, ...), letras griegas (α , β , γ , ...), o en algunos casos sus propiedades distintivas (forma roja, de baja temperatura, modificación metaestable) (45). Su asignación en muchos casos obedece a criterios variados como el orden en que se han identificado.

III.2.5.5. Hidratos y solvatos

Los pseudopolimorfos denominados hidratos y solvatos ocurren en el proceso de la cristalización de sólidos.

Los solvatos se pueden considerar complejos moleculares; las moléculas de disolvente se incorporan en lugares específicos de la red cristalina, que como consecuencia se altera.

Cuando el disolvente es el 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 de esta cristalización será un hidrato. Si se trata de otro disolvente distinto al agua, el término empleado es solvato (*Figura III.8*)

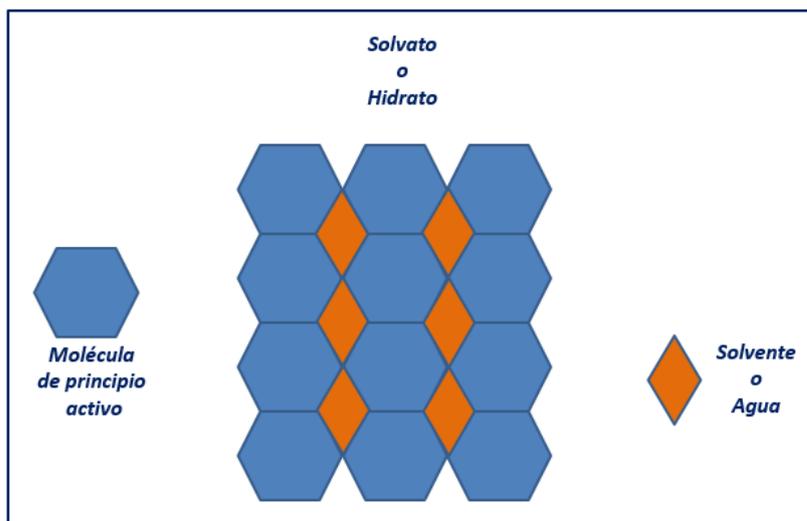


Figura III.8. Esquema molecular de solvatos e hidratos

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 en forma similar a las de un sólido polimórfico propiamente dicho.

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 formas más compatibles fisiológicamente en comparación con los solvatos y dan lugar a la formación de enlaces de hidrógeno y otras interacciones polares (32,33) 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. Esto se debe a que la energía libre de disolución en agua del disolvente unido al sólido es exotérmica y contribuye a disminuir la energía libre de la disolución.

Por otro lado, los hidratos son menos solubles en agua y su forma sólida más estable que las formas no anhidras. La razón es que en estas redes existe una íntima interacción de la estructura del cristal con el agua, encontrándose en un estado termodinámicamente más estable que en las redes anhidras y la energía interna contenida en la estructura del cristal es menor. Para determinar la existencia de solvatos e hidratos se recurre al análisis infrarrojo y a estudios de pérdida de peso por termogravimetría.

En resumen, la propiedad que más afecta a la solubilidad de principios activos sólidos es el polimorfismo. 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 mayor o menor biodisponibilidad se relaciona con el polimorfismo, considerando que la biodisponibilidad es una propiedad intrínseca del 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 Excreción) y estas diferencias producen alteraciones importantes en la eficacia del tratamiento (46).

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 y las entalpías de enlace definidas por el punto de fusión. Un principio activo que posea varios polimorfos, dependiendo de las características de éstos, 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 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 alcanzará una concentración plasmática elevada en un intervalo de tiempo pequeño, y tendrá una concentración mayor a la terapéutica (sobredosificación) y, consecuentemente, provocará toxicidad al paciente.

III.2.6. Interacciones en disolución

Durante la fase de mezcla del soluto con el disolvente se producen diferentes interacciones que condicionan la solubilidad, debido a las variaciones de entropía y

entalpía y, por tanto, dichas interacciones son responsables de los efectos exotérmicos y endotérmicos que determinan el que se favorezca o desfavorezca el proceso de disolución (17).

Como ya se trató en éste capítulo, (apartado III.1.3) 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 los 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.

Además de las propiedades del sólido cristalino y las del medio, las interacciones en disolución son un factor esencial que modifica la solubilidad. Estas interacciones se producen durante la tercera fase (mezcla) del proceso de disolución del soluto, sea líquido o sólido, con el disolvente. Las interacciones entre las partículas son las responsables de los efectos exotérmicos o endotérmicos, así como de cambios de entropía favorables o desfavorables de cuyo resultado depende el incremento o disminución de la solubilidad.

Las fuerzas intermoleculares pueden ser de varias clases. Las fuerzas de Keeson, London y Debye se agrupan conjuntamente como fuerzas de van der Waals o "físicas". Las moléculas no polares interactúan sólo mediante fuerzas de dispersión de London. Las moléculas polares interactúan por las fuerzas de dispersión, pero adicionalmente presentan fuerzas polares.

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

Las fuerzas de Van der Waals, soluto \leftrightarrow disolvente, ayudan a mejorar la solubilidad, pues pueden establecerse en cualquier dirección y para su anulación sólo 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.

III.2.6.1. Fuerzas de Van der Waals

Se pueden encontrar distintos tipos de fuerzas intermoleculares, que varían en función de la naturaleza y la estructura de los átomos que componen la molécula. El equilibrio de fuerzas atractivas y repulsivas no afecta sólo a la propia molécula, sino que se puede presentar a nivel intermolecular, entre moléculas próximas.

Las fuerzas de polarización, dispersión e inducción se agrupan conjuntamente como fuerzas de van der Waals o "físicas".

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 se explican a continuación.

III.2.6.1.1. Fuerzas de Keeson o de orientación

También conocidas como fuerzas de orientación, o polarización (dipolo permanente-dipolo permanente). Este tipo de interacción se produce entre moléculas en las que existe un momento dipolar, μ , permanente, es decir entre moléculas cuyos átomos enlazados poseen distinta electronegatividad. Las posiciones de las moléculas son polarizadas, situando en lados opuestos sus cargas positivas y negativas. (Figura III.9) 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 negativamente a este tipo de asociación de forma que, al aumentar la temperatura, se favorece la destrucción de este tipo de asociación pues se fuerza a un cambio de posición y orientación de las moléculas.

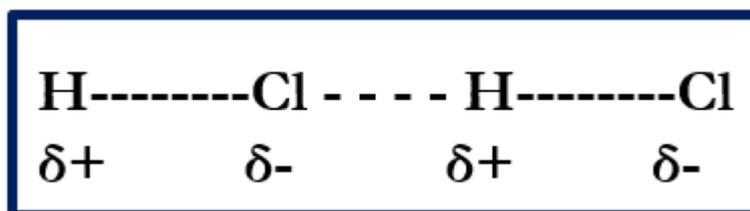


Figura III.9. Esquema molecular de las fuerzas de Keeson

III.2.6.1.2. Fuerzas de London o de dispersión

Las fuerzas de London o de dipolo inducido instantáneo-dipolo inducido ocurren sólo entre moléculas no polares que interaccionan entre sí.

Este par de moléculas no poseen momento dipolar permanente. Es decir, los dipolos que se forman debido a las fluctuaciones de carga positiva y negativa de las moléculas, y el momento dipolar sería igual a cero. Sin embargo, esta situación es sólo 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 cualquier tipo de moléculas de cualquier naturaleza, polares o no.

III.2.6.1.3. Fuerzas de Debye o de inducción

Se denominan también interacciones dipolo permanente-dipolo inducido o dipolo-dipolo inducido y se producen entre moléculas con momento dipolar permanente, y otra molécula cualquiera polar o no, sin ningún 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.

Las fuerzas intermoleculares en que se produce intercambio de fuerzas atractivas y repulsivas, son parte de las fuerzas de Van de Waals, y su cálculo es la suma de la energía de las tres contribuciones al enlace, constituye la energía total de atracción debida a las Fuerza de Van der Waals:

$$\epsilon_{\text{vdw}} = \epsilon_{\text{Or}} + \epsilon_{\text{Dis}} + \epsilon_{\text{Ind}} \qquad \text{Ec. III. 33}$$

En la que ϵ_{vdw} corresponde a la energía total de Van der Waals, ϵ_{Or} , la energía de orientación de las moléculas, ϵ_{Dis} , la energía de dispersión y ϵ_{Ind} , la energía de inducción.

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

III.2.6.2. 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.

III.2.6.3. Enlaces de hidrógeno

Una clase particular de interacción es la de enlace de hidrógeno pues su comportamiento la hace "casi química". A diferencia de las fuerzas de van der Waals (físicas), el enlace de hidrógeno se produce entre grupos específicos de las moléculas, con capacidad de donación o aceptación de protones. El enlace de hidrógeno, empleando el concepto ácido-base de Lewis, se refiere a la capacidad de donar o aceptar electrones.

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

el enlace de hidrógeno podría tratarse como una especie donde se producen interacciones tipo ácido-base de Lewis. 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.10).

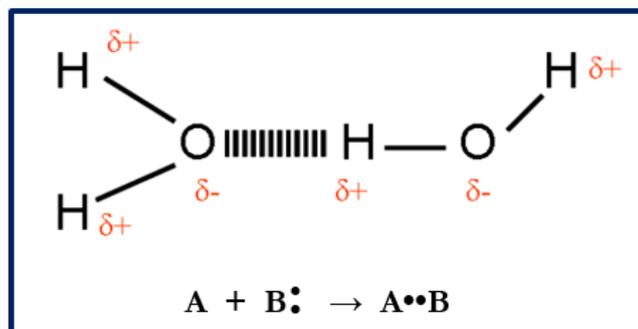


Figura III.10. Esquema molecular del enlace de hidrógeno

La asociación de moléculas de disolvente entre sí produce disminución de la solubilidad. Los alcoholes y el agua son disolventes fuertemente asociados por enlaces de hidrógeno, y su estructura altamente ordenada, es una de las razones que explican la baja solubilidad en ellos de medicamentos poco polares.

Las moléculas de disolvente, como por ejemplo los alcoholes, que tienden a formar enlaces de hidrógeno entre sí, presentarán mayor dificultad para vencer 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, y que ya fue tratada cuando se trató la solvatación, tiende a aumentar la solubilidad. Si hay un gran número de enlaces de hidrógeno formados, aumentará el valor de la energía libre (ΔG), y el sistema será más estable.

A continuación se muestra la diferencia entre los enlaces intramoleculares e intermoleculares, cuya formación dada la complejidad molecular de los principios activos de interés farmacéutico puede ocurrir y ser la causa de su particular comportamiento en disolución.

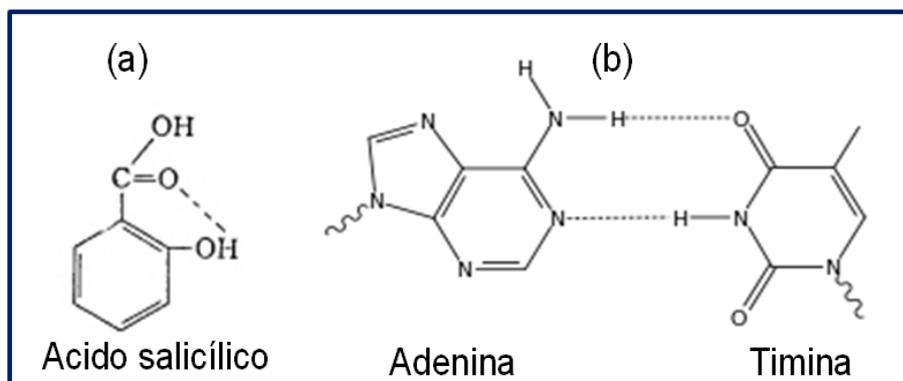


Figura III.11. Enlaces de hidrógeno intramoleculares (a) e intermoleculares (b)

La formación de enlaces de hidrógeno puede afectar a la solubilidad de las moléculas de principios activos. Este tipo de uniones se forma en moléculas que contienen enlaces O-H y/o N-H o F-H unidos covalentemente, los cuales 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 carga negativa (*Figura III.11*).

III.2.6.4. Efecto hidrofóbico

Cuando una molécula de naturaleza apolar se rodea de moléculas de agua (solvatación hidrofóbica), puede modificarse su red estructural, por la ruptura de los enlaces de hidrógeno, (disminución de la entalpía) o la orientación de las moléculas de agua (cambio de entropía). Estos cambios se traducen en una pérdida de energía libre.

Al afectarse la entalpía y entropía del sistema, el efecto hidrofóbico afectará a la solubilidad.

III.2.7. Adición de sustancias

La presencia de sales (electrólitos) en la disolución modifica la solubilidad de los fármacos, especialmente en el caso de los no electrolitos, porque éstos no ionizan. En general, la presencia de ciertos aditivos, como azúcares o sales, puede modificar la solubilidad.

El agua tiene estructura reticulada. En disolución acuosa, un ión crea un campo eléctrico a su alrededor que altera la estructura ordenada del agua. Debido a que ésta tiene una estructura dipolar, se establece una interacción electrostática del tipo ión-dipolo. Como resultado, se forman varias capas de moléculas de agua unidas al ión, cuyo comportamiento difiere del resto de moléculas de agua libre.

La primera capa se llama capa de hidratación, está fuertemente ligada al ión y lo acompaña en sus movimientos en la disolución, constituyendo una entidad molecular simple. En la capa de hidratación secundaria, las uniones son débiles y se rompen con facilidad y en las capas más alejadas se pierde la orientación eléctrica debida al campo generado por el ión; en este espacio tienden a restablecerse las uniones entre las moléculas de agua para recuperar su estructura reticulada.

Cuando en una disolución están presentes un electrólito y un no-electrolito se pueden producir dos efectos: Incremento de la solubilidad (efecto salino positivo o "*salting-in*"), o disminución de la solubilidad (efecto salino negativo o "*salting-out*").

El efecto salino negativo sucede al añadir una sal a una disolución concentrada de un fármaco no electrolito, así se produce su precipitación. Si, por el contrario, la interacción del fármaco con el ión de la sal es superior a la del ión con el agua, la solubilidad aumenta, produciéndose un efecto *salting-in*. Esto ocurre cuando el momento dipolar del fármaco es mayor que el del agua o cuando las fuerzas de atracción ión-fármaco superan a las de atracción ión-disolvente. Las sales de ácidos orgánicos o las sales orgánicas de amonio cuaternario producen este efecto. 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.

Otros aditivos muy frecuentes en las formulaciones son diversos azúcares como el sorbitol, glucosa y sacarosa, que mejoran las características organolépticas de la preparación, pero pueden afectar la solubilidad del fármaco.

La disminución de solubilidad podría asimilarse a un "efecto salino negativo" similar al que producen las sales, ya que los azúcares son muy hidrófilos y pueden interaccionar fuertemente con los dipolos del agua.

III.2.8. Naturaleza del disolvente

Los disolventes se pueden clasificar sobre la base de la naturaleza de las fuerzas que los mantienen en estado líquido y que posibilitan su miscibilidad con otros compuestos.

De una forma sencilla, los disolventes farmacéuticos se pueden clasificar en polares, semipolares y no polares. Los disolventes polares se caracterizan por poseer un elevado momento dipolar que permite disolver sustancias salinas mediante interacciones ion-dipolo e incluso romper uniones covalentes en el soluto y provocar su ionización. Además, pueden formar enlaces de hidrógeno con el soluto.

El agua es un disolvente polar y los alcoholes y glicoles también se pueden considerar en el mismo grupo. Los disolventes semipolares tienen constantes dieléctricas más bajas y son en su mayoría aceptores de protones (ésteres, cetonas, éteres). Son líquidos hidromiscibles, pues forman puentes de hidrógeno con el agua.

Por último, los líquidos no polares disuelven a otros compuestos por fuerzas de dispersión de London (hidrocarburos); en algunos casos, como el cloroformo y el benceno, tienen débiles propiedadesceptoras o dadoras de protones.

III.2.9. Hidrosolubilización de medicamentos

Muchos principios activos de interés farmacéutico son ácidos o bases débiles de baja o muy baja solubilidad en agua, lo cual es un inconveniente práctico debido a que éste es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones.

Para incrementar la solubilidad de éstos se recurre a aprovechar su característica química para que al reaccionar se forme su sal con la consiguiente modificación de solubilidad, generalmente mejorándola (17).

III.2.10. Dispersiones sólidas

Dentro de los numerosos métodos que se han desarrollado para mejorar la solubilidad de un activo farmacéutico o un candidato a serlo están además de la cosolvenencia, el uso de dispersiones sólidas (47-49), la cual ha probado tener muy buenos resultados para facilitar la solubilidad de moléculas de interés terapéutico de baja o muy baja solubilidad y que han sido y siguen siendo de permanente interés para la industria farmacéutica (49-53).

Las dispersiones sólidas amorfas son una alternativa viable para mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad aparente de compuestos con baja solubilidad acuosa, lo cual se justifica puesto que casi el 40% de los principios activos todavía no aprobados como tales, no superan las primeras fases en el desarrollo de nuevos medicamentos, debido a su baja solubilidad (1,3).

La tecnología de dispersiones sólidas permite dispersar un ingrediente activo en una matriz inerte en el estado sólido, con diferentes propósitos, entre ellos mejorar la solubilidad de la sustancia de interés, facilitar la liberación del activo desde el medicamento que lo contenga, así como mejorar su estabilidad (48).

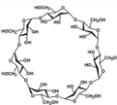
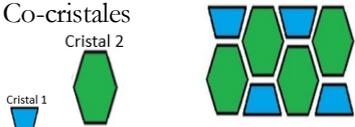
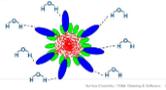
En este trabajo se estandariza el método para la elaboración de las fases sólidas de los dos principios activos CLX y ETX y se estudia su comportamiento en equilibrio con la disolución saturada acuosa puesto que desde el punto de vista de la solubilidad es el disolvente común más desafiante. Se utilizan técnicas de caracterización para comprobar que la actividad termodinámica de la fase sólida permanece constante, y además observar la formación de formas polimórficas de la fase sólida en contacto con el disolvente empleado.

La tecnología alrededor del incremento de la solubilidad y rapidez de disolución de fármacos de baja solubilidad está en permanente evolución e involucra gran variedad de tecnologías novedosas. Las *Tablas III.7a y III.7b*, muestran los diferentes métodos para aumentar la solubilidad de los compuestos.

Tabla III.7a. Métodos para aumentar la solubilidad I

1. Reducción de tamaño de partícula	
Disminución del tiempo requerido para disolución: Teóricamente para una sustancia con solubilidad acuosa de 1 mg/mL, y un tamaño de partícula 100 µm, al disminuir su tamaño en un factor de 10, aumentaría la rapidez de disolución en 100 veces.	
Micronización	Se realiza mediante molinos micronizadores. Requiere un alto aporte de energía y pueden producirse alteraciones del cristal (54,55).
Atomización	Se preparan partículas de tamaño micrométrico por rápida evaporación del disolvente de una dispersión del fármaco. La rapidez del proceso provoca la cristalización de una forma metaestable o amorfa del fármaco (56,57).
Liofilización	Se utiliza en formas sólidas de rápida disolución (comprimidos liofilizados) (58).
Nanosuspensión	Las partículas de medicamento tienen un tamaño inferior a 1µm, estabilizadas por agentes tensioactivos (50,59).
Sonocristalización	Se induce la cristalización aprovechando la energía que aportan las ondas ultrasónicas, entre 20-100 kHz (60).
Fluidos supercríticos	Disolviendo el fármaco en fluidos supercríticos como el CO ₂ , para luego provocar una rápida expansión del fluido se obtiene el sólido en su forma amorfa, También se pueden usar codisolventes como el metanol (61).
2. Formación de sales	
La mayor parte de fármacos son ácidos o bases débiles, como la Pioglitazona, que pueden reaccionar químicamente para formar sus sales, con solubilidad diferente a la del compuesto original, usualmente mejorándola (62).	
3. Hidrosolubilización por variación del pH del medio	
El incremento de la solubilidad de electrolitos débiles se logra variando el pH del medio, según los valores de sus constantes de ionización, según sean ácidos o bases débiles (pK _a , pK _b) (63,64).	
4. Codisolventes	
Los codisolventes más comunes para las vías de administración oral y parenteral son el etanol, glicerina, polietilenglicoles y propilenglicol, los cuales actúan sinérgicamente con el agua, incrementando la solubilidad del fármaco (<i>codisolución</i>) (25,65,66).	
5. Dispersiones sólidas	
Se dispersa el fármaco en el seno de un portador o matriz, como la urea, PVP, PEG de elevado peso molecular, ácido cítrico, ácido succínico, ácidos biliares, dextrano y azúcares. <i>Hot Melt Extrusion</i> . Consiste en aplicar calor y presión para fundir y mezclar el fármaco con un polímero. Las dispersiones sólidas no son una simple mezcla física de dos componentes, pues el fármaco se halla disperso en la matriz. Según el estado fisicoquímico del sistema se distinguen 4 tipos (24,64,67).	
Formación de eutécticos	Una mezcla eutéctica se caracteriza porque sus componentes son miscibles entre sí en estado líquido en todas las proporciones, mientras que son totalmente inmiscibles en estado sólido (68).
Disolución sólida	El fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz, como si de una disolución líquida se tratara (69).
Dispersiones vítreas	Cuando se procede a un enfriamiento muy rápido del producto fundido, que no le permite reordenarse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobreenfriados (70).
Dispersiones amorfas	El principio activo se encuentra como un precipitado sólido al estado amorfo en la matriz, la cual a su vez puede estar en estado amorfo o cristalino (71).

Tabla III.7b. Métodos para aumentar la solubilidad II

6. Solubilización micelar		
Los tensioactivos son agentes solubilizantes porque son sustancias anfifílicas que les permite dispersar sustancias insolubles en agua o formar emulsiones.		
Solubilización micelar		Se usan moléculas con una estructura en la que los grupos polares se organizan hacia afuera, y la otra parte, la lipofílica queda hacia adentro para solubilizar compuestos insolubles en disoluciones acuosas. A partir de una determinada concentración de agente tensioactivo en agua se produce la agregación orientada de sus moléculas, formándose las micelas (concentración micelar crítica, CMC) (72).
Sistemas auto-emulsionables y auto-microemulsionables		<i>Self Emulsifying SEDDS y Self Microemulsifying Drug Delivery Systems o SMEDDS</i> Tienen la capacidad de formar emulsiones o microemulsiones O/W cuando se dispersan en un medio acuoso con una suave agitación, como la producida por los movimientos gástricos e intestinales (73).
7. Formación de complejos		
Las características fisicoquímicas de los complejos son diferentes de las del sustrato, modificándose su coeficiente de reparto, carga eléctrica, tamaño molecular, coeficiente de difusión, solubilidad y velocidad de disolución.		
Ciclodextrinas (CD)		La asociación en el complejo CD-fármaco favorece la humectación, presenta una mayor superficie específica y generalmente el fármaco pierde cristalinidad (74,75).
Co-cristales		Los excipientes que acompañan al fármaco se denominan co-formadores y tanto éstos como el fármaco se hallan en el co-cristal en un estado neutro, no ionizado (76).
Hidrotropo		Por la presencia de concentraciones bastante elevadas de metales alcalinos y algunas sales orgánicas. Las sustancias hidrotropas tienen una parte hidrófila y otra hidrófoba (como los tensioactivos), pero no afectan tanto la tensión superficial ni presentan una concentración micelar crítica (77).
Liposomas		Están formados por fosfolípidos organizados en bicapas separadas por espacios acuosos. Pueden solubilizar principios activos hidrófilos en los espacios acuosos, hidrófobos en las bicapas fosfolipídicas y anfifílicos en el interfaz fosfolípido agua (78).
		Dendrímeros Son polímeros sintéticos hiperramificados consistentes en un núcleo central del que salen varias ramas, que a su vez se vuelven a dividir en otras más, originando así una estructura tridimensional globular de capas concéntricas, que pueden llevar en su superficie diversos grupos funcionales (79).
Nanopartículas		Son partículas esféricas estables y sólidas, cuya estructura puede ser de tipo matriz (nanoesferas) o con un núcleo rodeado de una cubierta (nanocápsulas) (2,80).

Referencias Bibliográficas

- (1) Jouyban A. Solubility still a challenging subject in pharmaceutical sciences. *Vitae* 2010;17(3):241-242.
- (2) Akash MSH, Rehman K. Recent progress in biomedical applications of Pluronic (PF127): Pharmaceutical perspectives. *J Controlled Release* 2015 Jul 10;209:120-138.
- (3) Baird JA, Taylor LS. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(5):396-421.
- (4) Peña MA, Sánchez AB, Escalera B, Bustamante P. Solubility prediction of allopurinol in solvent mixtures. *Ars Pharm* 2010;51(Suppl. 3):755-762.
- (5) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. ; 2012.
- (6) Tapas A, Kawtikwar P, Sakarkar D. An improvement in physicochemical properties of carvedilol through spherically agglomerated solid dispersions with PVP K30. *Acta Pol Pharm Drug Res* 2012;69(2):299-308.
- (7) Broccatelli F, Cruciani G, Benett L, Oprea T. BDDCS Class prediction for new molecular entities. *Mol Pharmaceutics* 2012 january 7, 2012;9(3):570-580.
- (8) Yalkowsky SH. Solubility and Solubilization in Aqueous Media. Oxford, United States of America: American Chemical Society; 1999.
- (9) Bustamante P. Disolución y Solubilidad. Tratado de Farmacia Galénica Madrid, España: Luzán 5, S. A. de Ediciones; 1993.
- (10) Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences : physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- (11) Barton AFM. Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. 2nd ed. United States of America: CRC Press Inc.; 1991.
- (12) Real Farmacopea Española. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Quinta ed. España; 2015.
- (13) Jouyban A. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. New York: CRC press; 2010.
- (14) Boletín Oficial del Estado (España), España Ministerio de Sanidad y Consumo. Real farmacopea española en Internet. 2015.

- (15) Consejo de Europa (Estrasburgo). *European Pharmacopoeia*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
- (16) Yalkowsky SH. *Techniques of solubilization of drugs*. New York, United States of America: Marcel Dekker Inc; 1981.
- (17) Martínez Pacheco R. *Tratado de tecnología farmacéutica: Vol. I Sistemas farmacéuticos*. Madrid: Síntesis; 2016.
- (18) García Sánchez MJ, Domínguez-Gil Urlé A. *Preformulación de Medicamentos*. In: Fauli I Trillo C, editor. *Tratado de Farmacia Galénica Madrid España: Luzá, 5. S.A. de Ediciones*; 1993. p. 77.
- (19) Hildebrand JH. Compressibilities and thermal pressure coefficients of certain liquids. *Phys Rev* 1929;34:649-651.
- (20) Fedors RF. Method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym Eng Sci* 1974;14(2):147-154.
- (21) Martin A, Newburger J, Adjei A. New solubility equation. *J Pharm Sci* 1979;68(10):IV-V.
- (22) Martin A, Wu PL, Adjei A, Lindstrom RE, Elworthy PH. Extended Hildebrand solubility approach and the log lineal solubility equation. *J Pharm Sci* 1982;71:849-856.
- (23) Bustamante P, Escalera B, Martin A, Selles E. Predicting the solubility of sulfamethoxypyridazine in individual solvents I: Calculating partial solubility parameters. *J Pharm Sci* 1989;78(7):567-573.
- (24) 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.
- (25) Peña MA. Methods for predicting the solubility of benzocaine in binary systems. *Ars Pharm* 1999;40(4):265-271.
- (26) 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):2335-2341.
- (27) Jouyban A, Soltanpour S, Chan H. A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. *Int J Pharm* 2004 1/28;269(2):353-360.

- (28) Ana Belén Sánchez de Dios, María Ángeles Peña Fernández, Begoña Escalera Izquierdo, Universidad de Alcalá Departamento de Ciencias Biomédicas. Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas; 2013.
- (29) Nayak AK, Panigrahi PP. Solubility Enhancement of Etoricoxib by Cosolvency Approach. *ISRN Physical Chemistry* 2012;2012:1-5.
- (30) Wu Y, Wu J, Cheng L, Wang J. Solubility of Toltrazuril and the Effect of a Cosolvent. *J Chem Eng Data* 2018;63(12):4468-4474.
- (31) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Polymorphism. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A. 1999; .
- (32) Khankari RK, Law D, Grant DJW. Determination of water content in pharmaceutical hydrates by differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics* 1992 20 April 1992;82(1):117-127.
- (33) Sundaramurthi P, Suryanarayanan R. Azithromycin hydrates-implications of processing-induced phase transformations. *J Pharm Sci* 2014;103(10):3095-3106.
- (34) Singhal D, Curatolo W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004 23 February 2004;56(3):335-347.
- (35) Shete G, Kuncham S, Puri V, Gangwal RP, Sangamwar AT, Bansal AK. Effect of Different "States" of Sorbed Water on Amorphous Celecoxib. *J Pharm Sci* 2014 Jul;103(7):2033-2041.
- (36) Vippagunta SR, Brittain HG, Grant DJW. Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;48(1):3-26.
- (37) Wang X, Zhang Q, Jiang L, Xu Y, Mei X. Isostructurality in six celecoxib co-crystals introduced by solvent inclusion. *Crystengcomm* 2014;16(48):10959-10968.
- (38) Chawla G, Gupta P, Thilagavathi R, Chakraborti AK, Bansal AK. Characterization of solid-state forms of celecoxib. *Eur J Pharm Sci* 2003;20(3):305-317.
- (39) Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;48(1):27-42.
- (40) Garg AK, Sachdeva RK, Kapoor G. Comparison of crystalline and amorphous carriers to improve the dissolution profile of water insoluble drug itraconazole. *Intl J Pharma Bio Sci* 2013;4(1):934-948.

- (41) Raval MK, Babu PRS, Thimmasetty J, Parikh RK, Sheth NR, Subrahmanyam CVS. Influence of solvents on the crystal habit and properties of rofecoxib and celecoxib: No evidence of polymorphism. *J Pharm Negat Results* 2010;1(2):40-50.
- (42) Lu G, Hawley M, Smith M, Geiger B, Pfund W. Characterization of a novel polymorphic form of celecoxib. *J Pharm Sci* 2006 Feb;95(2):305-317.
- (43) Chauhan H, Kuldipkumar A, Barder T, Medek A, Gu C, Atef E. Correlation of Inhibitory Effects of Polymers on Indomethacin Precipitation in Solution and Amorphous Solid Crystallization Based on Molecular Interaction. *Pharm Res* 2014 Feb;31(2):500-515.
- (44) Li H, Kiang Y-, Jona J. Multiple approaches to pharmaceutical polymorphism investigation—A case study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009;38(5):426-432.
- (45) Martín Á, Molina E. Polimorfismo farmacéutico. Repercusiones industriales y farmacocinéticas. *Offarm* 2006 septiembre 2006;25(8):94-100.
- (46) Herrera Carranza J. Biodisponibilidad y bioequivalencia. In: Fauli I Trillo C, editor. *Tratado de Farmacia Galénica Madrid España: Luzán 5, S.A. de Ediciones*; 1993. p. 47.
- (47) Jouyban A. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11(1):32-58.
- (48) Habib M. *Pharmaceutical solid dispersion technology*. Lancaster, Pennsylvania, United States of America: Technomic Publishing Company, Inc; 2001.
- (49) Wagh VT, Wagh RD. Solid dispersion techniques for enhancement of solubilization and bioavailability of poorly water soluble Drugs- A review. *Intl J Pharm Technol* 2015;6(4):3027-3045.
- (50) Homayouni A, Sadeghi F, Varshosaz J, Garekani HA, Nokhodchi A. Comparing various techniques to produce micro/nanoparticles for enhancing the dissolution of celecoxib containing PVP. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;88(1):261-274.
- (51) Lee H, Lee J. Dissolution enhancement of celecoxib via polymer-induced crystallization. *J Cryst Growth* 2013;374:37-42.
- (52) Mogal SA, Gurjar PN, Yamgar DS, Kamod AC. Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. *Der Pharm Lett* 2012;4(5):1574-1586.

- (53) Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today* 2007;12(23-24):1068-1075.
- (54) Dantu AS, Ramya Devi D, Vedha Hari BN. Effect of ball milling on the physical dispersions of nimesulide for solubility enhancement. *Intl J Pharm Sci Rev Res* 2013;18(2):77-84.
- (55) Dantu AS, Ramya Devi D, Vedha Hari BV. Enhancement of solubility of nimesulide in the presence of polymer with milling technique. *J Pharm Sci Res* 2012;4(9):1907-1914.
- (56) Thybo P, Pedersen BL, Hovgaard L, Holm R, Müllertz A. Characterization and physical stability of spray dried solid dispersions of probucol and PVP-K30. *Pharm Dev Technol* 2008;13(5):375-386.
- (57) Fouad EA, El-Badry M, Mahrous GM, Alanazi FK, Neau SH, Alsarra IA. The use of spray-drying to enhance celecoxib solubility. *Drug Dev Ind Pharm* 2011;37(12):1463-1472.
- (58) Budura EA, Lupuleasa D, Arama C, Nitulescu M, Hîrjau V. Influence of the method of preparation on physicochemical characteristics of 1:1 simvastatin- β -cyclodextrin inclusion complex. *Stud Universitatis Vasile Goldis Arad, Seria Stiint Vietti* 2011;21(3):469-477.
- (59) Shakeel F, Faisal MS. Nanoemulsion: A promising tool for solubility and dissolution enhancement of celecoxib. *Pharm Dev Technol* 2010;15(1):53-56.
- (60) Singh S, Talukdar M, Dash UN. Ultrasonic studies on paracetamol in aqueous solutions of sodium salicylate and nicotinamide. *J Mol Liq* 2018;249:815-824.
- (61) Ha E-, Choo G-, Baek I-, Kim M-. Formulation, characterization, and in vivo evaluation of celecoxib-PVP solid dispersion nanoparticles using supercritical antisolvent process. *Molecules* 2014;19(12):20325-20339.
- (62) Soltanpour S, Acree Jr. WE, Jouyban A. Solubility of pioglitazone hydrochloride in aqueous solutions of ethanol, propylene glycol, and N-methyl-2-pyrrolidone at 298.2°K. *AAPS PharmSciTech* 2009;10(4):1153-1157.
- (63) Noguez Méndez NA, Rubio M A, Rojas O I, Chávez C ÁE. Determination of pKa and partition coefficient of 4,4'-diaminodiphenylsulfone with solubility data. *Rev Mex Ciencia Farm* 2009;40(1):12-18.

- (64) Xu H, Krakow S, Shi Y, Rosenberg J, Gao P. In vitro characterization of ritonavir formulations and correlation to in vivo performance in dogs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018;115:286-295.
- (65) Peña MA, Reíllo 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.
- (66) Chen X, Fadda HM, Aburub A, Mishra D, Pinal R. Cosolvency approach for assessing the solubility of drugs in poly(vinylpyrrolidone). *Int J Pharm* 2015;494(1):346-356.
- (67) DiNunzio JC, Brough C, Hughey JR, Miller DA, Williams III RO, McGinity JW. Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;74(2):340-351.
- (68) Shekaari H, Zafarani-Moattar MT, Mokhtarpour M. Experimental determination and correlation of acetaminophen solubility in aqueous solutions of choline chloride based deep eutectic solvents at various temperatures. *Fluid Phase Equilib* 2018;462:100-110.
- (69) Tambe A, Pandita N. Enhanced solubility and drug release profile of boswellic acid using a poloxamer-based solid dispersion technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2018;44:172-180.
- (70) Sterpenich J. Crystal chemistry of alteration products of medieval stained-glass windows: Application to the ageing of vitrified wastes. *Bull Eng Geol Env* 2002;61(2):179-193.
- (71) Lehmkemper K, Kyeremateng SO, Bartels M, Degenhardt M, Sadowski G. Physical stability of API/polymer-blend amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2018;124:147-157.
- (72) Hadžiabdić J, Elezović A, Imamović B, Bečić E. The improvement of lorazepam solubility by cosolvency, micellization and complexation. *Jordan J Pharm* 2012;5(2):141-154.
- (73) Jaisamut P, Wiwattanawongsa K, Graidist P, Sangsen Y, Wiwattanapatapee R. Enhanced Oral Bioavailability of Curcumin Using a Supersaturatable Self-Microemulsifying System Incorporating a Hydrophilic Polymer; In Vitro and In Vivo Investigations. *AAPS PharmSciTech* 2018;19(2):730-740.
- (74) Li P, Zhao L, Yalkowsky S. Combined effect of cosolvent and cyclodextrin on solubilization of nonpolar drugs. *J Pharm Sci* 1999 NOV;88(11):1107-1111.

- (75) Jouyban A, Sajed-Amin S, Panahi-Azar V. Solubility of atenolol, amiodarone HCl and lamotrigine in polyethylene glycol 200 + water mixtures in the presence of β -cyclodextrin. *J Drug Deliv Sci Technol* 2014;24(5):543-547.
- (76) Rekdal M, pai A, BS M. Experimental data of co-crystals of Etravirine and L-tartaric acid. *Data in Brief* 2018;16:135-140.
- (77) Varade D, Sharma R, Aswal VK, Goyal PS, Bahadur P. Effect of hydrotropes on the solution behavior of PEO/PPO/PEO block copolymer L62 in aqueous solutions. *European Polymer Journal* 2004;40(11):2457-2464.
- (78) Khadke S, Stone P, Rozhin A, Kroonen J, Perrie Y. Point of use production of liposomal solubilised products. *Int J Pharm* 2018;537(1-2):1-8.
- (79) Xie Y, Yao Y. Octenylsuccinate hydroxypropyl phytoglycogen enhances the solubility and in-vitro antitumor efficacy of niclosamide. *Int J Pharm* 2018;535(1-2):157-163.
- (80) Adnan M, Patel M, Reddy MN, Alshammari E. Formulation, evaluation and bioactive potential of *Xylaria primorskensis* terpenoid nanoparticles from its major compound xylaranic acid. *Scientific Reports* 2018;8(1).

SECCIÓN TERCERA

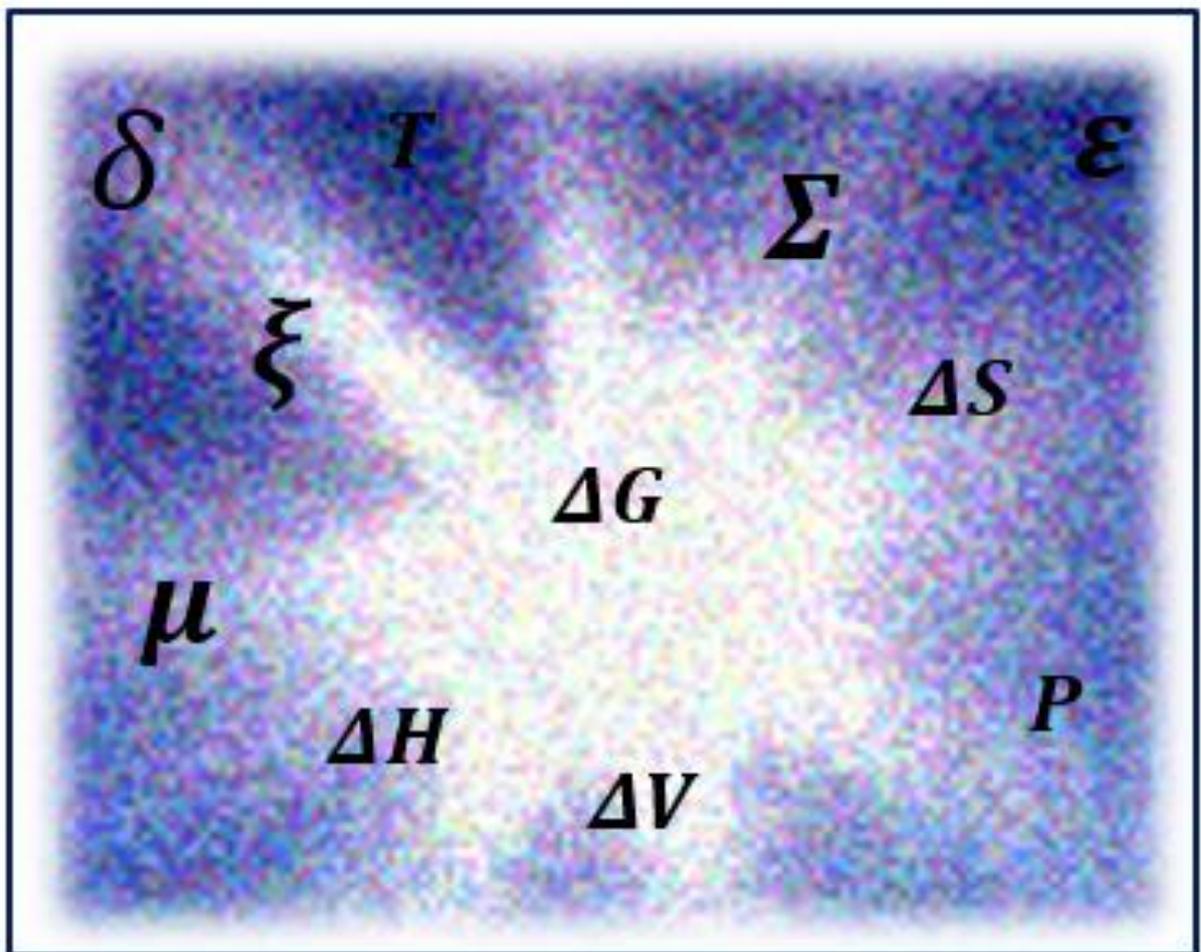
CAPÍTULO IV

CONSIDERACIONES TERMODINÁMICAS

La energía es una propiedad de gran utilidad tanto para determinar el comportamiento de los procesos químicos simples, como para explicar el complejo comportamiento de las células biológicas.

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

En el presente capítulo se estudiarán las magnitudes termodinámicas y su aplicación para el entendimiento del proceso de disolución de los dos principios activos objeto de esta memoria.



IV.1. Generalidades

La **termodinámica**, cuyo vocablo se deriva de las palabras griegas “θερμός”, “*termos*” caliente y “δύναμις” “*dinamic*”, poder o potencia, se ocupa del estudio de las relaciones entre las propiedades de equilibrio de un sistema, (calor, trabajo y energía) y sus cambios durante los procesos. Un **sistema** es el espacio o parte del universo que nos interesa estudiar, el cual tiene unos límites que lo diferencia de su alrededor; si lo aísla es un sistema cerrado, de lo contrario es un sistema abierto (1-3).

El **estado termodinámico** se refiere a la condición del sistema en la cual sus propiedades medibles, temperatura, presión y volumen, tienen un valor definido. Los procesos en termodinámica de las disoluciones de interés en farmacia se llevan a cabo a presión atmosférica, por lo cual a menudo el estado del sistema se define suficientemente con sólo dos de las tres variables. Los sistemas que se contemplan en este capítulo se limitan a las disoluciones líquidas que son sistemas monofásicos.

La composición y el volumen son dos **variables extensivas** de los sistemas. Una variable extensiva, como la composición, es aquella cuyo valor es igual a la suma de los valores correspondientes a las diferentes partes del sistema, o expresado de modo equivalente, la masa del sistema es igual a la suma de la masa de cada una de las partes. La unidad de cantidad de sustancia para el sistema internacional, SI, es el mol, que se simboliza por ***n*** y se calcula en esta memoria por la relación entre la masa y el peso molecular de una sustancia. Por otro lado, variables como la densidad y la presión se denominan **intensivas**. Si se determina el valor de la densidad en una porción de la disolución se conoce la densidad de toda la disolución.

Otra propiedad intensiva fundamental para el estudio de la termodinámica es la temperatura ***T***, que se determina por comparación frente a una escala de referencia como puede ser el termómetro. De la temperatura ***T*** y de la presión ***P*** depende una propiedad extensiva de los sistemas, la energía interna ***U***. La variación de la temperatura de un sistema se corresponde con la variación en la energía interna ΔU , debida a los movimientos moleculares y a las interacciones intermoleculares.

El volumen de una disolución como la descrita, considerando la temperatura y presión constantes, se denomina volumen de disolución ***V***, que en condiciones ideales viene dado por la expresión:

$$V = \sum_i n_i \bar{V}_i \quad \text{Ec. IV. 1}$$

en la que ***n_i*** es el número de moles del componente ***i*** de la disolución y **\bar{V}_i** es el volumen molar parcial de ese mismo componente, el cual está definido como $\bar{V}_i \equiv (\partial V / \partial n_i)_{T,P,n_{j \neq i}}$ para un sistema monofásico como el de una disolución, teniendo en cuenta que el volumen es una función de la temperatura, ***T***, de la presión, ***P*** y de la composición, ***n*** (Ec. IV.2).

$$V = f(P, T, n_1, n_2 \dots) \quad \text{Ec. IV. 2}$$

Como ya se explicó en el capítulo anterior (III) el comportamiento real de las disoluciones difiere del ideal. Es así como el volumen real de éstas no corresponderá con lo descrito por la Ec. IV.1, porque el volumen V de una disolución no es igual a la suma de los volúmenes de sus componentes; lo cual es debido a diferencias entre las fuerzas intermoleculares de sus componentes, el empaquetamiento molecular, tamaño y forma de cada componente que la conforma.

Así como hay una variación para el volumen ΔV , se presenta variación de las demás propiedades de las disoluciones como la energía interna ΔU , la presión ΔP , y la temperatura ΔT , las cuales sólo dependen de los estados finales e iniciales del sistema.

La energía interna es la suma del calor y el trabajo. El calor y el trabajo son medidas de transferencia de energía, por tanto tienen las mismas unidades de U , calorías en el sistema centesimal o si se usa el Sistema Internacional (SI), julios.

La variación de entalpía, ΔH , de un sistema a presión P constante, se expresa con la siguiente ecuación:

$$\Delta H = \Delta U + P\Delta V \quad \text{Ec. IV. 3}$$

en la que ΔV expresa las variaciones en volumen y ΔU la variación de energía. Cuando las variaciones en volumen son muy pequeñas para las disoluciones, es válido considerar que $\Delta H \approx \Delta U$.

Otro concepto fundamental en termodinámica es la entropía S , la palabra entropía procede del griego “ $\epsilon\nu$ ” que significa “en” y “ $\tauροπή$ ”, “*tropé*”, que significa “giro, alternativa, cambio, evolución o transformación”, se usa para describir si los procesos termodinámicos son irreversibles o no. El paso de sólido a líquido en la primera etapa del proceso de disolución, explicado en el capítulo III sobre solubilidad, de esta memoria, favorece ΔS , es positivo, pues en este caso aumenta la entropía, lo que en sistemas reversibles se expresa como:

$$\Delta S = \frac{\Delta H}{T} \quad \text{Ec. IV. 4}$$

A temperatura T y presión P constantes, la diferencia entre la entalpía y el producto de la temperatura y la entropía del sistema $H - TS$, disminuye continuamente hasta que se alcanza el equilibrio. Esta función de estado se llama función de Gibbs, que se define como $G \equiv H - TS$. También se denomina energía de Gibbs o energía libre de Gibbs.

Para calcular el cambio de energía libre de Gibbs, a T constante, se usa la siguiente expresión:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Ec. IV. 5}$$

El proceso de disolución se puede estudiar empleando estas propiedades termodinámicas, porque los cambios de temperatura las afectan significativamente.

IV.2. Termodinámica de las disoluciones

El proceso de disolución tratado en el capítulo sobre solubilidad de disoluciones, se puede estudiar termodinámicamente, según 2 etapas hipotéticas, la fusión y la mezcla, como se muestra en la *Figura IV.1.*

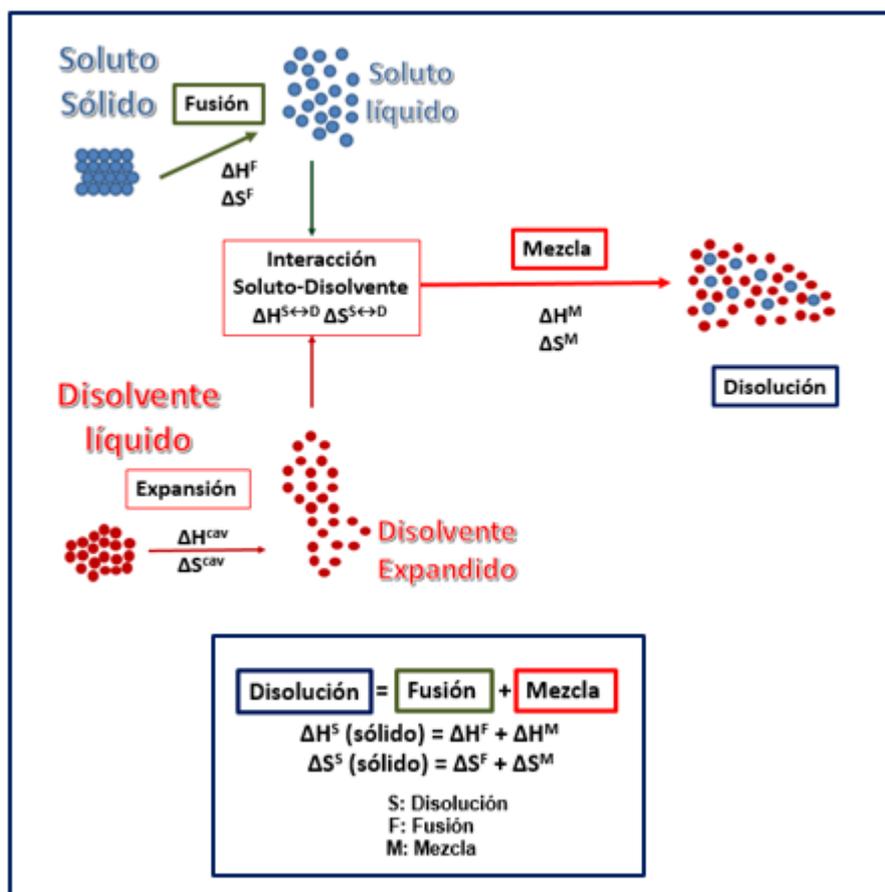


Figura IV.1. Proceso de disolución de un soluto sólido en un disolvente

IV.2.1. Etapa de fusión.

Para poder tener lugar la etapa de fusión tiene que producirse la ruptura de la red cristalina, por el cambio de fase de sólido a estado líquido. Para lograrlo, las moléculas del soluto sólido deben separarse superando sus fuerzas cohesivas (atractivas) que son considerables en estado sólido, por tanto, es un proceso que requiere del aporte de energía. Esta etapa no tiene lugar si el soluto es un líquido.

Las fuerzas cohesivas de la red cristalina de los sólidos, se relacionan con su entalpía de fusión y punto de fusión ($\Delta H_2^F, T_2^F$). Cuanto mayor sea el aporte de energía necesario para que este paso se lleve a cabo, el proceso de disolución es menos favorable, o lo que es lo mismo, la solubilidad del sólido será tanto mayor cuanto menores sean las fuerzas de cohesión, menor temperatura de fusión.

La entalpía de fusión o calor del fusión del soluto, ΔH_2^F , 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 el cambio de estado produce un aumento de entropía (mayor desorden).

La entropía de fusión (ΔS_2^F) se calcula a partir de la Ec. IV.6:

$$\Delta S_2^F = \frac{\Delta H_2^F}{T_2^F} \quad \text{Ec. IV. 6}$$

en la que, ΔH_2^F , la entalpía de fusión y T_2^F , la temperatura de fusión del sólido.

La entalpía de fusión y la temperatura de fusión se pueden obtener experimentalmente mediante la técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

La fusión de un soluto sólido es el paso de su estado inicial para transformarse en soluto líquido conlleva un cambio de entalpía ΔH_2^F y de entropía ΔS_2^F . Esta etapa del proceso de disolución se representa por la Ec. IV.7.

$$\Delta G_2^F = \Delta H_2^F - T \Delta S_2^F \quad \text{Ec. IV. 7}$$

IV.2.2. Etapa de mezcla

Los siguientes dos fenómenos, expansión e interacción, constituyen la etapa de mezcla dentro del proceso de disolución. Cuando el soluto no es sólido sino líquido, el paso de fusión no existe y los valores de entalpía y entropía de mezcla serán iguales a los de disolución, los cuales están únicamente definidos por los valores de formación de cavidades y de las interacciones soluto líquido y disolvente, (Figura IV.1).

IV.2.2.1. Expansión

Las moléculas de disolvente se alejan unas de otras venciendo las fuerzas de cohesión (atractivas) que las mantienen unidas en estado líquido como el enlace de hidrógeno en el agua, para crear “cavidades” en las cuales se puedan acomodar las moléculas de

soluto, las cuales como también han requerido de energía para vencer sus fuerzas cohesivas.

La expansión o formación de cavidades es endotérmica, requiere energía, por lo cual tiene valores de entalpía y entropía positivas ΔH_2^{Cav} , ΔS_2^{Cav} y su contribución a la solubilidad es desfavorable, del mismo modo que la etapa de fusión y se representa por la siguiente ecuación.

$$\Delta G_2^{Cav} = \Delta H_2^{Cav} - T\Delta S_2^{Cav} \quad \text{Ec. IV. 8}$$

La formación de cavidades permite las interacciones de soluto y disolvente.

IV.2.2.2. Interacciones soluto líquido ↔ disolvente

El soluto sólido fundido entra dentro de las cavidades creadas en el disolvente, debido a las fuerzas adhesivas soluto ↔ disolvente (**S ↔ D**) (Figura IV.1), con valores termodinámicos para energía libre $\Delta G_2^{S \leftrightarrow D}$, entalpía $\Delta H_2^{S \leftrightarrow D}$ y entropía $\Delta S_2^{S \leftrightarrow D}$ característicos, a temperatura **T** constante (Ec. IV.9).

$$\Delta G_2^{S \leftrightarrow D} = \Delta H_2^{S \leftrightarrow D} - T\Delta S_2^{S \leftrightarrow D} \quad \text{Ec. IV. 9}$$

Cuando interactúan las moléculas de soluto con las de disolvente se produce la solvatación, mediante fuerzas de Van der Waals y/o enlaces de hidrógeno. Las fuerzas dipolo-dipolo no influyen tan significativamente en disoluciones como en el estado gaseoso, por lo cual no se tienen en cuenta para el análisis del proceso. Esta etapa contribuye favorablemente al proceso de disolución, pues es exotérmica, es decir, ocurre con liberación de calor.

Considerando las etapas anteriores se llega a que los valores termodinámicos como la entalpía de disolución ΔH_2^S , serán determinados por los valores termodinámicos de las dos etapas, fusión ΔH^F y mezcla y a su vez la mezcla de la contribución de la formación de cavidades ΔH^{Cav} y las interacciones disolución $\Delta H^{S \leftrightarrow D}$ tal y como se muestra en la siguiente expresión:

$$\Delta H_2^S = \Delta H^F + \Delta H^{Cav} + \Delta H^{S \leftrightarrow D} \quad \text{Ec. IV. 10}$$

en la que $\Delta H_2^{S \leftrightarrow D}$ se puede expresar a su vez como ΔH_2^{VdW+AB} , que diferencia las interacciones de Van der Waals (**VdW**) y las de tipo ácido-base Lewis (**AB**). Por tanto, la Ec. IV.5 para la etapa de mezcla se expresa por:

$$\Delta G_2^M = \Delta H_2^M - T\Delta S_2^M \quad \text{Ec. IV. 11}$$

en la que ΔG_2^M , ΔH_2^M y ΔS_2^M son la energía libre de Gibbs, la entalpía y la entropía de mezcla, respectivamente, a temperatura T constante. La entalpía de mezcla, ΔH_2^M , puede ser exotérmica o endotérmica y depende de la naturaleza del disolvente y de las interacciones entre el soluto líquido y el disolvente.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, para solutos sólidos la energía libre de Gibbs, ΔG_2^S , del proceso de disolución se compone de las contribuciones a esta variable de las dos etapas que la conforman: fusión, ΔG_2^F , y mezcla, ΔG_2^M .

$$\Delta G_2^S = \Delta G_2^F + \Delta G_2^M \quad \text{Ec. IV. 12}$$

Como cada etapa del proceso de disolución, viene definida por sus correspondientes entalpías y entropías (*Figura IV.1*), sus signos y magnitudes determinan el signo y magnitud de la energía libre de Gibbs, ΔG_2^S , la cual indicará si el proceso de disolución es espontáneo o no, dependiendo de las contribuciones de la entalpía, ΔH_2^S , y entropía, ΔS_2^S , del proceso a la temperatura, T , y presión constantes, según la *Ec. III.2* ya presentada en el capítulo III de esta memoria:

$$\Delta G_2^S = \Delta H_2^S - T\Delta S_2^S \quad \text{Ec. III. 2}$$

En el proceso de disolución, por tanto, es más fácil cuanto mayor sea el desprendimiento de calor (proceso exotérmico) y que se favorece con el aumento de entropía del sistema. 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.

En resumen, las anteriores ecuaciones se aplican a fármacos sólidos y líquidos. La disolución es la suma de los procesos de fusión y mezcla. Si el soluto es líquido, al no existir etapa de fusión las variables termodinámicas del proceso de disolución sólo estarán determinadas por sus valores de mezcla: $\Delta G_2^S = \Delta G_2^M$, $\Delta H_2^S = \Delta H_2^M$ y $\Delta S_2^S = \Delta S_2^M$.

Por lo tanto, los términos disolución y mezcla se emplean indistintamente para líquidos, pero no son equivalentes para los sólidos.

IV.3. Determinación del calor de mezcla

Como se deduce de la *Ec. IV.10*, la entalpía de disolución (ΔH_2^S) del proceso, corresponde a la suma de la entalpía de la mezcla (ΔH_2^M) y la entalpía de fusión del soluto (ΔH_2^F), tal y como se expresa en la *Ec. IV.13*.

$$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M \quad \text{Ec. IV. 13}$$

Experimentalmente ΔH_2^F se obtiene a través de la técnica de calorimetría diferencial de barrido y ΔH_2^M se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta H_2^M = RT \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. IV. 14}$$

en la que R es la constante de los gases ideales, T la temperatura del sistema y la entalpía de la mezcla (ΔH_2^M) es proporcional al logaritmo neperiano del coeficiente de actividad α_2 , que tiene en cuenta las interacciones que se producen entre los distintos componentes de una disolución y por tanto da idea de la entropía del sistema.

Las ecuaciones anteriores facilitan la interpretación a nivel molecular del proceso de disolución. El proceso de fusión será siempre endotérmico, los sólidos con mayor temperatura de fusión requerirán de mayor cantidad de calor ΔH^F y contribuirán de forma más negativa al proceso de disolución. Las fuerzas cohesivas entre las moléculas del soluto requieren un trabajo para ser destruidas, por ello es endotérmica la entalpía de formación de la cavidad ΔH^{Cav} , mientras que las interacciones soluto↔disolvente se comportan de modo opuesto.

En el caso de disoluciones acuosas se añade a la ΔH^{Cav} de la Ec. IV.10 el término ΔH^h que es la entalpía de **hidratación hidrofóbica** (4,5).

La hidratación hidrofóbica, h , refuerza la estructura de las moléculas del agua alrededor de las regiones no polares 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. El agua adopta, en torno a fármacos poco solubles en medio acuoso, una estructura muy ordenada que maximiza las interacciones entre sus propias moléculas, lo que disminuye la entropía del sistema.

Los valores obtenidos por este efecto son siempre negativos, es decir, es un proceso exotérmico y por tanto cuando se presenta hidratación hidrofóbica se disminuye el valor de la entalpía de mezcla, dando lugar a valores netos característicos de las disoluciones acuosas.

El efecto hidrofóbico tiene influencia en los valores de las magnitudes termodinámicas, dado que se provoca la ruptura de los enlaces de hidrógeno, con la consiguiente liberación de energía y una reordenación de los grupos apolares;

también es de especial interés considerarlo 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 por el efecto hidrofóbico serán intensas y complejas.

Estos fenómenos simultáneos y a veces con la contribución de magnitudes de signo opuesto, permiten comprender por qué el signo de la entalpía de mezcla es difícil de predecir. La entalpía de mezcla puede ser exotérmica (signo negativo) si la contribución de las interacciones soluto-disolvente (enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals) supera a la que corresponde a la formación de la cavidad (interacciones iónicas e hidrofóbicas), en caso opuesto la entalpía de mezcla será endotérmica (signo positivo).

La energía libre sirve para saber si un proceso es espontáneo o no, de manera que si $\Delta G_2^S < 0$, el proceso será espontáneo, pues no se requiere aporte de energía, y será reversible, siempre y cuando la presión y la temperatura sean constantes. Los valores negativos de ΔG_2^S favorecen la solubilidad. Por el contrario, si $\Delta G_2^S > 0$, se indica que en el sistema 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.

IV.4. Compensación entalpía-entropía

En una disolución formada por dos o más disolventes, las relaciones entre solutos y disolventes, se hacen más complejas puesto que cada componente tiene una influencia concreta en la solubilidad. La variedad de los enlaces entre moléculas y la distinta naturaleza de estas uniones, ya sean de carácter electrostático, uniones covalentes o de otro tipo, dificulta establecer las contribuciones en el intercambio termodinámico de cada componente, por tanto, el flujo de calor o la energía liberada (G) puede tener distintos orígenes.

En algunos casos, la energía liberada puede provenir de una influencia de la entalpía (H), en donde el mecanismo prevalente será la formación y destrucción de los enlaces, con una reordenación de las moléculas de soluto y la mezcla disolvente.

Sin embargo, si se compara la variación de ΔH o ΔS frente a la temperatura, ésta es mucho mayor que la variación de ΔG frente a la temperatura. Esto se debe a que la variación de ΔH compensa a la de $T\Delta S$. A este efecto, se le conoce como compensación entalpía-entropía, y habitualmente se representa mediante gráficas que relacionan ΔH y $T\Delta S$. Estos gráficos pueden presentar dos tipos de tendencias lineales, una pendiente menor que uno corresponderá a procesos de disolución conducidos por la entalpía mientras que pendientes superiores a uno son características de procesos conducidos por la entropía.

Entendiendo el fenómeno de compensación entalpía-entropía enmarcado en el proceso de disolución de un soluto en uno o varios disolventes, Gruwald y cols. (6) explican cómo el intercambio de calor, H , y la reorganización molecular, S , del sistema, a una temperatura T , tienen similar valor, por lo que la variación de energía libre del sistema, ΔG^{sist} , tendrá un valor cercano a cero. Es decir, si $\Delta G^{sist} = 0$, en la Ec. III.2, la relación entre entalpía y entropía del sistema se simplificará para estar dada por:

$$\Delta H^{sist} = T \Delta S^{sist} \quad \text{Ec. IV. 15}$$

Se encuentra pues, una relación proporcional, donde la temperatura es la constante de proporcionalidad.

Para analizar el efecto de compensación entálpica-entrópica se emplean relaciones entalpía y entropía cuyos resultados apoyan la hipótesis de que las relaciones extra-termodinámicas de compensación son características de la solubilidad de fármacos en mezclas disolventes acuosas y no acuosas.

IV.4.1. Temperatura armónica media

La validez de la Ec. IV.16 fue cuestionada por los trabajos Krug y cols. (7,8), que mostraron que el efecto de la compensación química verdadera, podría verse confundido con un efecto de compensación netamente estadístico. Para separar los efectos estadísticos de los de compensación verdadera se propuso ajustar la ecuación de van't Hoff empleando la media armónica de la temperatura experimental T_{hm} , cuyo cálculo requiere de valores individuales de temperatura T expresados en kelvin, en donde n es el número de valores de temperatura, así:

$$T_{hm} = \left[\frac{n}{\sum \frac{1}{T}} \right] \quad \text{Ec. IV. 16}$$

Gracias a estos estudios se encontró que los errores no se correlacionan cuando se emplea la T_{hm} , para el cálculo de la temperatura media T_m , ver Ec. IV.17.

$$T_m = \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right) \quad \text{Ec. IV. 17}$$

La elaboración de gráficos entalpía de disolución ΔH_2^S versus entropía ΔS_2^S , usando la corrección con la temperatura armónica T_{hm} , permite identificar sin errores los mecanismos de la acción codisolvente, de tal modo que pendientes negativas indican que el proceso es conducido por la entropía y si la pendiente tiene valores positivos,

por la entalpía, dando una idea global de la formación o ruptura de enlaces. La pendiente de la gráfica es **R**, es la constante de los gases con valor 8,3145 J/molK (Ec. IV. 18).

$$\Delta H_2^S = -(\text{pendiente}) R \quad \text{Ec. IV. 18}$$

El valor obtenido para la entalpía indica si el proceso es endotérmico o exotérmico.

Para poder calcular ΔS_2^S , partiendo de la Ec. III.2, cuando $\Delta G_2^S = 0$; $\Delta H_2^S = 0$

$$\Delta S_2^S = R \ln X_2 \quad \text{Ec. IV. 19}$$

en la que **R**, es la constante de los gases con valor 8,3145 J/molK, **ln X₂** es constante y corresponde a la ordenada en el origen o intercepto, así:

$$\Delta S_2^S = (\text{intercepto}) R \quad \text{Ec. IV. 20}$$

La Ec. IV. 20 se usa para analizar cómo la entropía de solución describe el grado de ordenamiento o desorden de las moléculas del sistema una vez alcanzado el equilibrio. Finalmente, para determinar el valor de la energía libre ΔG_2^S , se recurre a la relación con la solubilidad **ln X₂** de la Ec. III.2:

$$\Delta G_2^S = -(\text{intercepto}) RT \quad \text{Ec. IV. 21}$$

Una forma alternativa de identificar los distintos mecanismos de la acción codisolvente es la de representar la compensación entalpía-entropía, por medio de la elaboración de gráficos ΔH vs ΔG , a la temperatura media armónica. Los valores negativos indican que el proceso es conducido por la entropía y pendientes con valores positivos por la entalpía.

IV.4.2. Gráficas de van't Hoff con el ajuste introducido por Krug

Cuando se representa el logaritmo de la solubilidad en fracción molar frente al inverso de la temperatura absoluta se obtiene el gráfico de van't Hoff (Figura IV.2).

$$\ln X_2 = - \left(\frac{\Delta H_2^S}{R} \right) \left[\frac{1}{T_2^F} \right] + cte \quad \text{Ec. III. 20}$$

En la que ΔH_2^S , es la entalpía de disolución; **R**, es la constante de los gases con valor 8,3145 kJ/molK y **T₂^F**, es la temperatura de fusión del sólido en Kelvin.

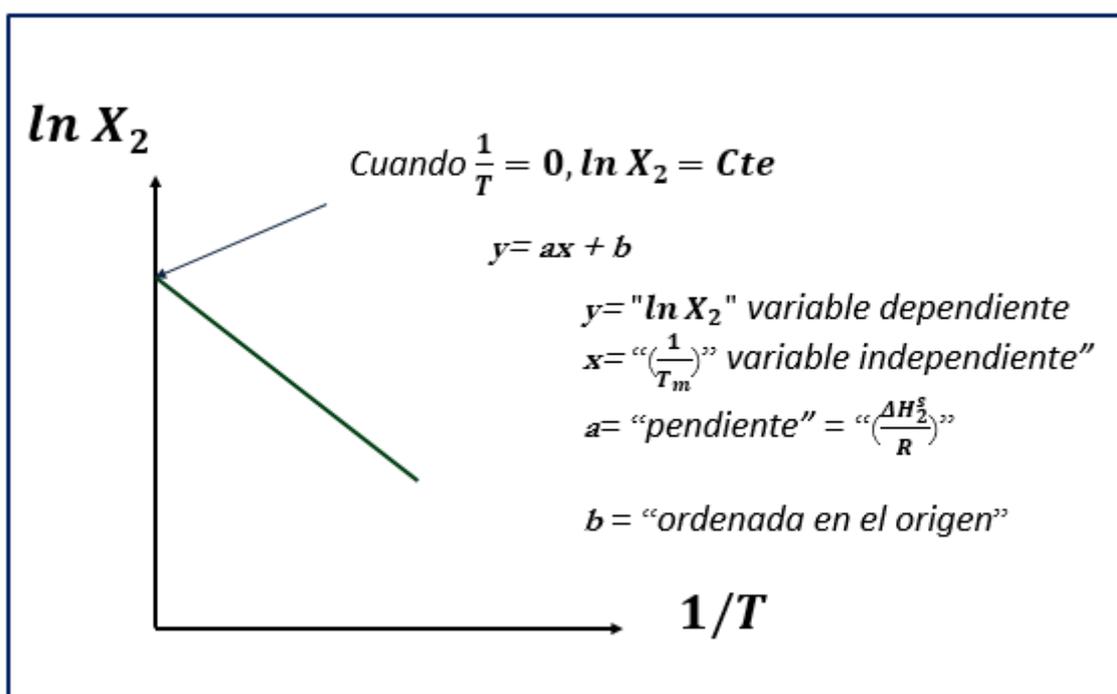


Figura IV.2. Gráfica de van't Hoff

La ecuación de van't Hoff (Ec. IV.22) se puede expresar como la ecuación de una recta con la forma $y = ax + b$, como se explica en la Figura IV.2.

$$\ln X_2 = - \left(\frac{\Delta H_2^s}{R} \right) \left[\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right] + cte \quad \text{Ec. IV. 22}$$

La aplicación en disoluciones de la compensación entalpía-entropía, empleando las gráficas de van't Hoff, es de particular interés para obtener las entalpías molares aparentes y entropías de disolución de compuestos inorgánicos y orgánicos.

IV.4.3. Aplicaciones de la compensación entalpía-entropía

La interpretación del comportamiento de estas magnitudes termodinámicas facilita comprender el proceso de disolución, que unas veces estará determinado por procesos entálpicos y otras veces por procesos entrópicos.

El análisis del comportamiento del soluto en el proceso de disolución en mezclas disolventes a diferentes temperaturas, empleando el concepto de compensación entalpía-entropía, tiene aplicación en diferentes campos o circunstancias de la formulación de formas farmacéuticas líquidas o estudios de preformulación de diseño de fármacos.

En una gran cantidad de investigaciones como las publicadas por Bustamante y cols. (9); Peña y cols. (10); Martínez y cols. (11,12); Delgado y cols. (13-19) y Holguín y cols. (20) entre otras, se comprueba que para diferentes ingredientes activos de

interés farmacéutico que las relaciones de compensación entalpía-entropía son una característica general de fármacos en mezclas codisolventes, con una contribución en el proceso de disolución variable dependiendo de la naturaleza química de los mismos.

En la investigación para la caracterización de la solubilidad del alopurinol, probenecid, y los derivados salinos del metamizol y naproxeno en diferentes mezclas codisolventes, realizada por Sánchez y cols. (21), se hizo un amplio estudio de las magnitudes termodinámicas, $\Delta G_2^S, \Delta H_2^S, \Delta S_2^S$ y por medio del análisis de la compensación entalpía-entropía en que se usó esta información para analizar los diferentes mecanismos implicados en los procesos de disolución. Se vio que el alopurinol y el probenecid presentan relaciones $\Delta G_2^S, \Delta H_2^S$ no lineales, mientras que las otras sustancias activas si se comportan de modo lineal y se llegó a la conclusión de que en las regiones polares la estructura de la propia mezcla determina la solubilidad, mientras que a concentraciones de codisolvente mayores las interacciones soluto \leftrightarrow disolvente son el mecanismo dominante, dependiendo de la naturaleza del soluto.

Recientemente en la publicación de Grunwald y cols. (6), se presenta una propuesta para explicar el mecanismo de la reorganización que acompaña al sistema codisolvente, durante los procesos de disolución, encontrando que cuando la solvatación implica la intervención de enlaces de hidrógeno los resultados son significativamente mayores.

El análisis presentado por Bhattachar y cols. (22) constituye una herramienta de utilidad para dar base a la toma de decisiones cruciales desde las primeras etapas del descubrimiento de fármacos y a lo largo del proceso de desarrollo, a partir de la identificación de los cambios en el mecanismo de la acción codisolvente, por lo que se le considera de especial interés en el estudio de las relaciones termodinámicas en relación al efecto codisolvente en mezclas de varios disolventes de polaridad variable.

La compensación de entalpía-entropía igualmente se ha observado y estudiado en diferentes procesos biológicos y químicos (23-25).

En general, cuando un soluto se introduce en una mezcla codisolvente la estructura de esta mezcla se desorganizará, lo que conllevará a cambios de energía ΔH_2^S y entropía ΔS_2^S . Lowry y cols. (26) proponen que existe una relación lineal entre ΔH y ΔS dada por una constante β , de tal forma que:

$$\delta\Delta H_2 = \delta\beta\Delta S_2 \qquad \text{Ec. IV. 23}$$

en donde δ , representa los parámetros que modifican la entalpía y la entropía y β es la constante de proporcionalidad, de tal manera que si se representan gráficamente estas dos variables se evidencia una relación lineal entalpía-entropía.

Si se introduce el factor de corrección para la temperatura de Lowry y cols. (26) δ , en la Ec. III.2, se obtiene la expresión:

$$\delta\Delta G_2 = \delta\Delta H_2 - T\delta\Delta S_2 \quad \text{Ec. IV. 24}$$

y de la Ec. IV.23 en términos de la entalpía ΔH_2 se obtiene el valor de ΔS_2 , con la corrección de entalpía y entropía δ y la constante de proporcionalidad β según:

$$\Delta S_2 = \frac{\delta\Delta H_2}{\delta\beta} \quad \text{Ec. IV. 25}$$

que se usa en la Ec. IV.24 para obtener:

$$\delta\Delta G_2 = \delta\Delta H_2 - T\delta\left(\frac{\delta\Delta H_2}{\delta\beta}\right) \quad \text{Ec. IV. 26}$$

de donde se llega a:

$$\delta\Delta G_2 = \delta\Delta H_2 - \frac{T}{\beta}\delta\Delta H_2 \quad \text{Ec. IV. 27}$$

y como resultado de reagrupar la entalpía $\delta\Delta H_2$ como término común, se obtiene la Ec. IV.28 en la que la energía libre de Gibbs, ΔG_2 y se relaciona con la variación de la entalpía del sistema ΔH_2 , teniendo en cuenta las correcciones propuestas por Lowry y cols.

$$\delta\Delta G_2 = \delta\Delta H_2 \left(1 - \frac{T}{\beta}\right) \quad \text{Ec. IV. 28}$$

Freed y cols. (27) emplearon un modelo más complejo, en lugar de usar la ecuación de la recta se empleó una ecuación cuadrática para calcular la energía libre G .

$$\beta\Delta\Delta G = \varphi_p[a + b\beta + c\beta^2] \quad \text{Ec. IV. 29}$$

En donde $\Delta\Delta G$ es el cambio en la energía libre por la temperatura y la concentración de aditivos, $\beta = 1/KT$, corresponde a un factor de proporcionalidad de la temperatura, denominado temperatura de compensación, en el que K es la constante de equilibrio de la reacción $A + B \rightleftharpoons C + D$; φ_p representa la solubilidad en concentraciones aditivas $\varphi_p = \ln(S/S_0)$ y las constantes a , b y c son constantes del sistema.

IV.5. Balance termodinámico del proceso de disolución

Desde el punto de vista del soluto, el proceso de disolución conlleva tres estados (19), como se muestra en la *Figura IV.3*.

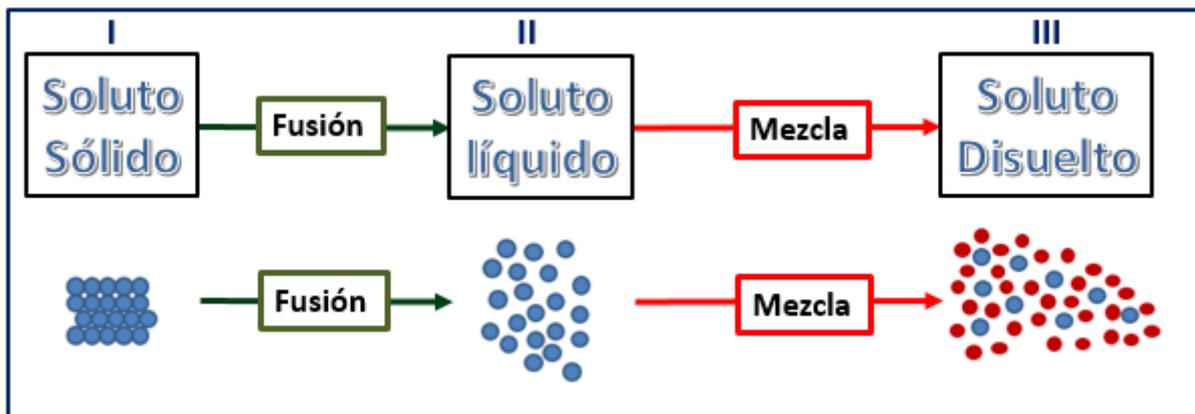


Figura IV.3. Proceso de disolución según los cambios en el soluto

El proceso de disolución desde el soluto sólido hasta el soluto en disolución se encuentra con un paso intermedio que es el de soluto fundido, lo cual se debe ver reflejado en el balance termodinámico.

Las fuerzas involucradas en este proceso y su requerimiento energético son fundamentales para poder hacer una descripción del proceso de disolución. Es necesario obtener información mediante una evaluación termodinámica completa del sistema, que incluya las contribuciones entálpicas (ΔH_2^S) y entrópicas (ΔS_2^S) a la energía Gibbs (ΔG_2^S) para el estudio del proceso de disolución de cualquier compuesto en el estado sólido.

Cada una de las fases del proceso de disolución S, posee sus propias funciones termodinámicas, (*Figura IV.1* y *Figura IV.3*). La *Ec. IV.12* para la energía libre de Gibbs, ΔG_2^S la *Ec. IV.30* para la entalpía ΔH_2^S y la *Ec. IV.31* para la entropía ΔS_2^S expresadas como la suma de sus contribuciones de la etapa de fusión F y mezcla M.

$$\Delta G_2^S = \Delta G_2^F + \Delta G_2^M \quad \text{Ec. IV. 12}$$

$$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M \quad \text{Ec. IV. 30}$$

$$\Delta S_2^S = \Delta S_2^F + \Delta S_2^M \quad \text{Ec. IV. 31}$$

Las funciones termodinámicas entalpía ΔH_2^S y entropía de disolución, ΔS_2^S , permiten el análisis del proceso y son la base para la elaboración de modelos teóricos que permitan predecir la solubilidad de un fármaco, evaluar la contribución relativa de los términos entálpico y entrópico a la energía de Gibbs y analizar el grado de ordenamiento o desorden de sus moléculas una vez alcanzado el equilibrio.

Las funciones de exceso resultan de la diferencia entre el valor de la propiedad termodinámica en solución y el valor de esta misma propiedad en una disolución ideal, en las mismas condiciones de temperatura, presión y composición.

Para una disolución ideal todas las funciones de exceso son cero, y la energía libre de Gibbs en exceso G^E se expresa por la Ec. IV.32.

$$G^E = G_{T,P,X}^S - G_{T,P,X}^{S,i} \quad \text{Ec. IV. 32}$$

en donde $G_{T,P,X}^S$ es la energía libre de Gibbs del proceso real de disolución a condiciones constantes de temperatura, presión y composición y $G_{T,P,X}^{S,i}$ el valor a condiciones ideales. El comportamiento de la contribución entalpía $\xi\Delta H$ y entropía $\xi T\Delta S$ se pueden expresar a una temperatura T , como el porcentaje para cada función termodinámica: entalpía ΔH , y entropía ΔS , según la Ec. IV.33 y la Ec. IV.34, respectivamente (28,29).

$$\xi\Delta H = \frac{|\Delta H|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} \cdot 100 \quad \text{Ec. IV. 33}$$

y de igual forma para la contribución entrópica:

$$\xi T\Delta S = \frac{|T\Delta S|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} \cdot 100 \quad \text{Ec. IV. 34}$$

Estos valores aportan información sobre los fenómenos a nivel molecular de los sistemas reales durante la disolución en cuanto a las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto y el disolvente pues la energía Gibbs comprende tanto un factor energético correspondiente a la entalpía como un factor organizacional correspondiente a la entropía.

IV.6. Funciones termodinámicas de transferencia

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 (16).

El cálculo de las funciones termodinámicas de transferencia se realiza mediante la diferencia de los valores de mezcla para entalpía ΔH_A^M , energía libre ΔG_A^M y/o entropía ΔS_A^M , de las fracciones de codisolvente más polar con respecto a la fracción menos polar, las cuales pueden identificar el efecto de la composición codisolvente sobre la conducción del proceso de disolución y eliminar la influencia del soluto, según se expresa en las siguientes ecuaciones:

$$\Delta H^{A \rightarrow B} = \Delta H_A^M - \Delta H_B^M \quad \text{Ec. IV. 35}$$

$$\Delta S^{A \rightarrow B} = \Delta S_A^M - \Delta S_B^M \quad \text{Ec. IV. 36}$$

$$\Delta G^{A \rightarrow B} = \Delta G_A^M - \Delta G_B^M \quad \text{Ec. IV. 37}$$

en donde $\Delta H^{A \rightarrow B}$, $\Delta S^{A \rightarrow B}$, y $\Delta G^{A \rightarrow B}$ representan la entalpía, entropía y energía libre de transferencia y los superíndices **A** y **B** corresponden a la fracción disolvente más y menos polar, respectivamente (30,31).

Referencias bibliográficas

- (1) Levine IN. Principios de fisicoquímica. 6ª ed. Mexico: McGraw Hill; 2014.
- (2) Martínez Pacheco R. Tratado de tecnología farmacéutica: Vol. I Sistemas farmacéuticos. Madrid: Síntesis; 2016.
- (3) Sinko PJ, Singh Y. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences: Sixth edition; 2013.
- (4) 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* 1998;87(8):998-1014.
- (5) Ruelle P, Kesselring UW. The hydrophobic effect. 1. A consequence of the mobile order in H-bonded liquids. *J Pharm Sci* 1998;87(8):987-997.
- (6) Grunwald E, Steel C. Solvent reorganization and thermodynamic enthalpy-entropy compensation. *J Am Chem Soc* 1995;117(21):5687-5692.
- (7) Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J Phys Chem* 1976;80(21):2341-2351.
- (8) 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):2335-2341.
- (9) Bustamante P. 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.
- (10) María Ángeles Peña Fernández, Pilar Bustamante, Aurora Reillo Martín, Universidad de Alcalá Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Nuevos métodos basados en el parámetro de solubilidad de Hildebrand y los parámetros de solubilidad parciales aplicables a formulación de medicamentos; 2001.
- (11) Martínez F, Jouyban A, Acree WE. Some numerical analyses on the solubility of vanillin in carbitol® + water solvent mixtures. *Rev Colomb Quim* 2015;44(2):34-39.

- (12) Martínez F, Jouyban A, Acree WE. Further numerical analysis on the solubility of ibrutinib in ethanol + water mixtures at different temperatures. *J Mol Liq* 2016;218:35-38.
- (13) Delgado DR, Romdhani A, Martínez F. Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilib* 2012 5/25;322–323:113-119.
- (14) Delgado D, Rodríguez GA, Holguín AR, Martínez F, Jouyban A. Solubility of sulfapyridine in propylene glycol plus water mixtures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilib* 2013;341:86-95.
- (15) Delgado DR, Martínez F. Thermodynamic analysis of the solubility of propranolol-HCl in ethanol + water mixtures. *Lat Am J Pharm* 2011;30(1):89.
- (16) Delgado DR, Vargas EF, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of procaine HCl in some ethanol plus water cosolvent mixtures. *J Chem Eng Data* 2010 Aug;55(8):2900-2904.
- (17) Delgado DR, Ruidiaz MA, Gómez SM, Gantiva M, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of sodium naproxen in some ethanol + water mixtures. *Quim Nova* 2010;33(9):1923-1927.
- (18) Delgado DR, Martínez R. F. Thermodynamic study of the solubility of sodium sulfadiazine in some ethanol + water cosolvent mixtures. *Vitae* 2010;17(2):191-198.
- (19) Delgado DR, Vargas EF, Martínez F. Thermodynamics of the mixing process of several sodium sulfonamides in ethanol + water cosolvent mixtures. *Vitae* 2011;18(2):192-200.
- (20) Holguín AR, Rodríguez GA, Cristancho DM, Delgado DR, Martínez F. Solution thermodynamics of indomethacin in propylene glycol + water mixtures. *Fluid Phase Equilib* 2012 1/25;314:134-139.
- (21) Ana Belén Sánchez de Dios, María Ángeles Peña Fernández, Begoña Escalera Izquierdo, Universidad de Alcalá Departamento de Ciencias Biomédicas. Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas; 2013.
- (22) Bhattachar SN, Deschenes LA, Wesley JA. Solubility: it's not just for physical chemists. *Drug Discovery Today* 2006 November 2006;11(21):1012-1018.
- (23) Bamford HA. Using extrathermodynamic relationships to model the temperature dependence of Henry's law constants of 209 PCB congeners. *Environ Sci Technol* 10 2002;36(20):4395-4402.

- (24) Soffer JB, Schweitzer-Stenner R. Near-exact enthalpy–entropy compensation governs the thermal unfolding of protonation states of oxidized cytochrome c. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2014;19(7):1181-1194.
- (25) Banks BEC, Damjanovic V, Vernon CA. Biological sciences: The so-called thermodynamic compensation law and thermal death. *Nature* 1972;240(5377):147-148.
- (26) Lowry TH, Richardson KS. *Mechanism and theory in organic chemistry*. 2nd ed. New York: Harper and Row; 1981.
- (27) Freed KF. Entropy–enthalpy compensation in chemical reactions and adsorption: An exactly solvable model. *The journal of physical chemistry.B* 2011;115(7):1689-1692.
- (28) Perlovich GL, Strakhova NN, Kazachenko VP, Volkova TV, Tkachev VV, Schaper KJ, et al. Sulfonamides as a subject to study molecular interactions in crystals and solutions: Sublimation, solubility, solvation, distribution and crystal structure. *Int J Pharm* 2008(349):300-312.
- (29) Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A. Thermodynamics of solutions III: comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004;57(2):411-420.
- (30) Lozano HR, Fleming M. Funciones termodinámicas relativas a la transferencia del ketoprofén desde el agua hasta algunos sistemas orgánicos. *Química Nova* 2006;4(29):704-709.
- (31) Delgado DR, Sosnik AD, Martínez F. Thermodynamics of transfer processes of triclosan from water to some organic solvents with different hydrogen bonding capability. *Latin American Journal of Pharmacy* 2011;3(30):459-466.

SECCIÓN TERCERA

CAPÍTULO V

ESTIMACIÓN TEÓRICA DE LA SOLUBILIDAD

Dentro del campo de investigación de desarrollo de medicamentos, el estudio de la solubilidad de principios activos es uno de los aspectos de mayor interés, puesto que además de ser un elemento concluyente para su adecuada absorción y biodisponibilidad, gran cantidad de ellos son económicamente muy costosos.

En la literatura farmacéutica y química está documentado el empleo de métodos teóricos y modelos de predicción de la solubilidad que permiten hacer una preselección de las mejores mezclas codisolventes para la formulación de fármacos con el consiguiente beneficio tanto en recursos como en tiempo. En este capítulo se describen algunos de estos modelos.

La **solubilidad acuosa de principios activos** de interés farmacéutico se puede determinar experimentalmente empleando disolventes puros y/o mezclas codisolventes que cubran un amplio intervalo de polaridad a diferentes temperaturas (1). Para predecir la forma en que interactúan las moléculas durante el proceso de disolución e incluso el valor de la solubilidad de un soluto determinado existen diversos modelos matemáticos y consideraciones termodinámicas (2-8).

Algunos modelos de predicción requieren la determinación de un mínimo número de datos experimentales de solubilidad para correlacionarlos con respecto a diferentes parámetros, como la concentración relativa de la mezcla codisolvente, para obtener ecuaciones que permiten predecir la solubilidad de diferentes sustancias químicas. Estos modelos pueden ser, los modelos Hildebrand y cols. (9); Martin y cols. (10); Bustamante y cols. (11); Jouyban-Gharamaleki (12) y Jouyban y cols. (13) entre otros.

El modelo llamado UNIFAC (*Universal Functional Activity Coefficient*) de Fredenslund y cols. (14,15) requiere el cálculo previo del coeficiente de reparto ($K_{o/w}$), y utiliza dos parámetros ajustables por pares de grupos funcionales para la predicción de los coeficientes de actividad en mezclas líquidas de no electrolitos. Tiene como ventaja la de no requerir datos experimentales, pero presenta como limitación no ser aplicable a electrolitos y resultar complejo para su aplicación en moléculas con muchos grupos funcionales (16).

Desde el punto de vista del investigador se puede suponer que el mejor modelo es aquel que requiere el menor número de parámetros para tener los mejores resultados de predicción de la solubilidad. Sin embargo, debido a la complejidad química propia de cada molécula, en la tarea de la predicción de la solubilidad es beneficioso emplear una combinación de varios modelos, pues cada uno de ellos presenta ventajas y limitaciones, de tal modo que, en conjunto permiten una adecuada predicción de la solubilidad e interpretación de las particularidades por las que esté regido su proceso de disolución.

V.1. Estimación de la solubilidad en medio acuoso a partir del coeficiente de reparto, $K_{o/w}$

La compatibilidad del agua con los fluidos biológicos unida a sus únicas propiedades físico químicas, la convierten en el disolvente ideal de medicamentos. El agua purificada se utiliza en la elaboración de casi todas las formas farmacéuticas, ya sea como vehículo o como sustancia auxiliar (1). Las farmacopeas oficiales (17,18) diferencian distintas clases de agua, definiendo las diferentes calidades y atendiendo a sus variadas aplicaciones (*Figura V.1*). El momento dipolar del agua μ , es muy elevado ($\mu = 1,87$ Debye), puede formar enlaces dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, dipolo-ion y puentes de hidrógeno. Sus moléculas se asocian entre sí mediante puentes de hidrógeno de gran intensidad, que le confieren una estructura

muy ordenada y compacta, y responsable de dos importantes efectos: la **hidratación hidrofóbica** y la **interacción hidrofóbica**.

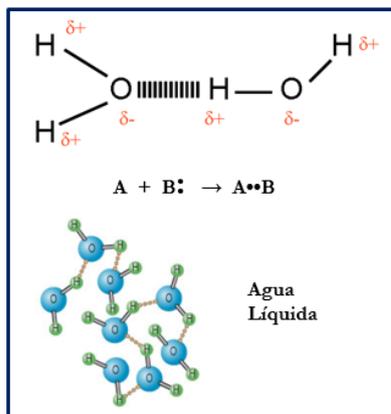


Figura V.1. Estructura química del agua (17,18)

La **hidratación hidrofóbica** ocurre cuando moléculas y grupos no polares (hidrocarburos, grupos alquílicos) en disoluciones acuosas inducen a un aumento del orden de las moléculas de agua que los rodea, reforzando los enlaces de hidrógeno del agua en su entorno (estructura "iceberg"). Este fenómeno produce una fuerte disminución de entropía que explica la baja solubilidad de los hidrocarburos en agua. La **interacción hidrofóbica** se produce entre moléculas o grupos no polares que, al aproximarse, expulsan el agua ordenada (icebergs) que rodea a sus grupos hidrófobos. Como resultado, se produce un aumento de entropía que estabiliza y caracteriza este tipo de interacción.

La mayoría de los fármacos de interés farmacéutico son electrolitos débiles o no electrolitos, esta propiedad los hace poco solubles o casi insolubles en agua.

Bennett y cols. (19) aplicaron la teoría de las disoluciones regulares para determinar el parámetro de solubilidad de una membrana biológica, encontrando para ésta un valor $\delta_1 = 10,3$ que está muy próximo al del octanol ($\delta_2 = 10,2$). Para simular la distribución de un principio activo entre una fase acuosa, y una biofase o membrana biológica cuya naturaleza es lipídica se emplea el concepto de coeficiente de reparto $K_{o/w}$, que expresa la capacidad de un soluto de distribuirse entre dos fases inmiscibles, siendo una de ellas octanol (o) y (w) la fase acuosa.

$$K_{o/w} = \frac{C_o}{C_w}$$

Ec. V. 1

En la Ec. V.1, $K_{o/w}$, es el coeficiente de reparto octanol-agua, C_o , la concentración del soluto en octanol y C_w la concentración de soluto en la fase acuosa. La sustancia de interés se distribuye entre ambas fases hasta que la concentración en cada una de ellas alcanza el equilibrio y ese es el valor $K_{o/w}$.

El $K_{o/w}$ es, por tanto, un parámetro de gran interés, ya que el sistema octanol/agua permite simular la interfase de los sistemas biológicos de una forma simple.

Yalkowsky y cols. en 1980 (20) establecieron una relación teórica entre el $K_{o/w}$ y la solubilidad molar de la sustancia en agua (S_w), para calcular la solubilidad molar del fármaco en agua, a 25°C, empleando el punto de fusión del principio activo:

$$\log S_w = -\left(\frac{\Delta S^F (T^F - 25)}{2,303RT}\right) - \log K_{o/w} + 0,8 \quad \text{Ec. V. 2}$$

En la que S_w , es la solubilidad del soluto en agua; ΔS^F , la entropía de fusión del soluto; T^F la temperatura de fusión del soluto en grados centígrados; R , la constante de los gases; T , la temperatura absoluta y $K_{o/w}$, el coeficiente de reparto octanol-agua.

En el caso de solutos ionizables, sólo se considera la concentración de sustancia sin disociar (ácido o base libre), usando para ello el tampón adecuado, con un pH inferior al pK en el caso de los ácidos, o con un pH superior al pK en el caso de las bases.

También es aplicable esta ecuación a sustancias líquidas en cuyo caso se considera su T^F como 25°C, de modo que el primer término de la ecuación se anula.

Los principios activos con elevados $K_{o/w}$ son hidrófobos y se distribuyen preferentemente en entornos afines tales como las bicapas lipídicas de las células, atraviesan la piel con facilidad, y por ello tienen gran absorción dérmica, mientras que aquellos con $K_{o/w}$ bajos son hidrófilos y son afines preferentemente a entornos como el suero sanguíneo por su gran carácter acuoso

V.2. Cálculo de la solubilidad en medicamentos no polares: Ecuación de Hildebrand y Scott

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 disolventes de polaridad media.

Hildebrand en 1929 fue un pionero en la investigación de la solubilidad (9,21). Su aportación fue relacionar la solubilidad con los parámetros moleculares y definir el parámetro de solubilidad, δ , que se expresa como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva, calculada a partir de la relación entre la variación de la densidad de energía de vaporización, ΔE , y el volumen molar, ΔV , Ec. III.16.

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{\Delta V}} \quad \text{Ec. III. 16}$$

A partir de la “teoría de Hildebrand” que se basa en el concepto de disolución regular, se desarrollaron diferentes modelos predictivos de solubilidad que han ampliado el campo de acción a las disoluciones “no regulares”, dividiéndose en tres o cuatro parámetros parciales, para permitir profundizar en el estudio de los factores subyacentes al proceso de solubilización (22,23).

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 a 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 es atraída por otra de similar presión interna. De esta manera, cuanto más parecida es la presión interna entre soluto y el disolvente, mayor es su calor de mezcla, se disminuye su volumen de mezcla y su miscibilidad es mayor, por tanto, la solubilidad aumenta. La ecuación propuesta por Hildebrand, es la siguiente:

$$-\ln X_2 = -\ln X_2^i + \frac{V_2 \phi_1^2}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{Ec. III. 12}$$

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 , la constante de los gases y, T , la temperatura en Kelvin; δ_1 y δ_2 , el parámetro de solubilidad del disolvente y del soluto, respectivamente. El término $(\delta_1 - \delta_2)^2$ representa el proceso de mezcla.

El término ϕ_1 , es la fracción de volumen del disolvente, y se calcula con la Ec. III.13, en la que V_1 , es el volumen molar del disolvente y $X_1 = (1 - X_2)$, es la fracción molar del disolvente:

$$\phi_1 = \frac{V_1 X_1}{V_1 X_1 + V_2 X_2} \quad \text{Ec. III. 13}$$

Reemplazando el término $V_2 \phi_1^2 / RT$ de la ecuación Ec. III. 12, por la energía interna o energía molar de vaporización, U , considera la formación de cavidades en el disolvente y las interacciones soluto-disolvente, la expresión se transforma en la Ec.V.3, en la que α_2 es la actividad del soluto.

$$U(\delta_1 - \delta_2)^2 = \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. V. 3}$$

La ecuación de Hildebrand y Scott de 1950 (9) se puede aplicar a principios activos sólidos que cuando se disuelven forman disoluciones regulares y es útil en disoluciones de principios activos no polares en disolventes apolares; sin embargo, no todas las mezclas utilizadas forman disoluciones regulares en donde predominan las fuerzas de dispersión de London y en donde no hay 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, que requieren de una modificación de este modelo para poder ser estudiados.

V.3. Estimación teórica de la solubilidad en mezclas de disolventes. Modificación de la ecuación de Hildebrand

La mayoría de las disoluciones de interés farmacéutico se desvían notoriamente del comportamiento de las disoluciones regulares (debido al tipo de interacciones presentes, en particular la formación de enlaces de hidrógeno y, además, a la diferencia entre los volúmenes molares de solutos y disolventes). Así, Martin y cols. (10) plantearon el método ampliado de solubilidad de Hildebrand, el cual resultó ser muy útil para estimar la solubilidad de multitud de fármacos en sistemas codisolventes binarios y ternarios. Si se introduce el término volumétrico-energético U , definido anteriormente, entonces la solubilidad real de un soluto en cualquier sistema disolvente se puede calcular a partir de la *Ec. III.17*, en la cual δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad de soluto y disolvente, la solubilidad ideal y la real se expresan por X_2 y X_2^i , y W es un término de interacción soluto↔disolvente:

$$\ln\left(\frac{X_2^i}{X_2}\right) = U(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) = \ln \alpha_2 \quad \text{Ec. III. 17}$$

La introducción del término W , asume las desviaciones de la media geométrica de la teoría de Hildebrand como el producto $\delta_1\delta_2$. Este factor tiene en cuenta las interacciones soluto-disolvente, como las fuerzas de Van der Waals, y corresponde a:

$$W = K(\delta_1\delta_2) \quad \text{Ec. V. 4}$$

En donde K es el parámetro de Walker y $\delta_1\delta_2$ los parámetros de solubilidad del disolvente y soluto, respectivamente.

Éstos investigadores aplicaron su modelo a sistemas polares de mezclas binarias (dioxano, agua) a 25°C y posteriormente se han estudiado perfiles de solubilidad de otros compuestos como la cafeína en otras mezclas binarias de dioxano-formamida, agua-polietilenglicol 400 y glicerina-propilenglicol (24-32).

Martin y cols. (1980) sugieren el cálculo de W a partir del parámetro de solubilidad, mediante el empleo de un polinomio en grado n , en donde $C_0...n$ son las constantes del modelo y δ_1 es el parámetro de solubilidad del disolvente (33).

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n$$

Ec. III. 19

En general, este método produce buenos resultados, y las diferencias encontradas entre la solubilidad empírica y la experimental puede variar entre 1-30%. Los modelos polinómicos pueden ser utilizados para estimar la solubilidad del fármaco por cálculo reverso (regresión en el cálculo, usando la ecuación obtenida a partir de los datos experimentales).

V.4. Modificación del modelo de Martin

Para predecir la solubilidad Bustamante y cols. (1993) utilizaron un método introduciendo un nuevo término, B , en la ecuación extendida de Hildebrand propuesta por Martin, *Ec. III.17*, con el fin de tener en cuenta las desviaciones debido a las diferencias de tamaño entre las partículas de soluto y las del disolvente (11):

$$RT \ln \alpha_2 = V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad \text{Ec. V. 5}$$

Se tomó como base la *Ec. V.5* en la que el término W es una constante que contempla las interacciones soluto↔disolvente, δ_1 y δ_2 son parámetros de solubilidad del disolvente y del soluto respectivamente, ϕ_1 , es la fracción de volumen del disolvente que se calcula con la expresión de la *Ec. III.13*, V_2 es el volumen molar del soluto, R , es la constante de los gases a la temperatura T en Kelvin y α_2 el coeficiente de actividad. Para incluir la influencia del volumen molar del soluto, la anterior ecuación se expresa como:

$$RT \ln \alpha_2 = V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F) + RT \left(\ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) + 1 - \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right) \quad \text{Ec V. 6}$$

En la que el nuevo término V_1 corresponde al volumen molar del disolvente y W_F es un término similar al de la *Ec V.5*, al que se le añade el subíndice F , porque los valores numéricos de W_F no se corresponden con los de W .

Reagrupando términos:

$$RT \ln \alpha_2 - RT \left(\ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) + 1 - \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right) = V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F)$$

Ec. V. 7

$$\frac{RT}{V_2\phi_1^2} \left(\ln \alpha_2 - \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) - 1 + \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right) = (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F)$$

Ec. V. 8

a partir de la cual se define el término **B** como:

$$B = \frac{RT}{V_2\phi_1^2} \left(\ln \alpha_2 - \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) - 1 + \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right) \quad \text{Ec. V. 9}$$

de tal modo que la *Ec. V.9* se expresa del siguiente modo:

$$B = (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F) \quad \text{Ec. V. 10}$$

B es el factor introducido por Bustamante y cols, los valores, δ_1 y δ_2 , son los parámetros de solubilidad del disolvente y soluto respectivamente y el valor, W_F , que contempla las interacciones soluto↔disolvente, corresponde a:

$$W_F = \left(\frac{\delta_1^2 + \delta_2^2 - B}{2} \right) \quad \text{Ec. V. 11}$$

De manera similar a la *Ec. III.19*, el término **B**, se puede calcular como una ecuación polinómica en grado n, así:

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V. 12}$$

Adicionalmente este grupo de investigación encontró que se puede establecer una relación directa entre el parámetro de solubilidad y la solubilidad, haciendo $B = \ln X_2$ de la *Ec. V.12*, en la que $C_{0...n}$ son las constantes del polinomio de grado n y el parámetro de solubilidad de Hildebrand δ_1 , mediante la *Ec. V.13*:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{Ec. V. 13}$$

Esta última expresión tiene como principal ventaja la de permitir el cálculo de la solubilidad de una forma directa, conociendo únicamente los parámetros de solubilidad de cada uno de los componentes, siendo $C_{0...n}$ las constantes del modelo. Se trata de un desarrollo experimental con cálculos sencillos y con una adecuada capacidad predictiva utilizando modelos polinómicos regulares de orden n que relacionan la solubilidad experimental con el parámetro de solubilidad de las mezclas

disolventes economizando esfuerzos porque ahorra determinaciones experimentales que no incluyen ni el punto de fusión ni el calor molar de fusión del soluto.

V.5. División del parámetro de solubilidad total de Hildebrand en sus diferentes componentes

El parámetro de solubilidad total proporciona información del grado de interacción entre materiales. Con el fin de desarrollar esta información a lo largo de los últimos años diferentes autores han propuesto la división del parámetro de solubilidad total de Hildebrand en diferentes contribuciones atendiendo a los enlaces intermoleculares que componen las moléculas. Así, Hansen en 1967 amplió el concepto de parámetro de solubilidad. **Hansen** parte del concepto del parámetro de solubilidad de Hildebrand, descrito en la teoría de las disoluciones regulares, que define el parámetro de solubilidad δ como la raíz cuadrada de la relación entre la variación de la densidad de energía de vaporización, ΔE , y el volumen molar, ΔV (8,16,34).

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{\Delta V}} \quad \text{Ec. III. 16}$$

Hansen asumió que el valor de la energía cohesiva, ΔE , estaba dado por la contribución de las energías de dispersión, ΔE_{disp} , dipolares, ΔE_{pol} , y de enlace de hidrógeno, $\Delta E_{H..H}$, según la siguiente ecuación:

$$\Delta E_T = \Delta E_{disp} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{H..H} \quad \text{Ec. V. 14}$$

con lo cual la Ec. III.16 vendrá dada por la siguiente expresión:

$$\delta_T^2 = \frac{\Delta E}{\Delta V} = \frac{\Delta E_{disp}}{\Delta V} + \frac{\Delta E_{pol}}{\Delta V} + \frac{\Delta E_{H..H}}{\Delta V} \quad \text{Ec. V. 15}$$

lo cual conlleva a que se subdivida el parámetro de solubilidad total, δ_T , en los parámetros de solubilidad parciales de dispersión, δ_{disp} , dipolar, δ_{pol} , y de enlace de hidrógeno, $\delta_{H..H}$, dando lugar la **modelo de tres parámetros**:

$$\delta_T = \delta_{disp} + \delta_{pol} + \delta_{H..H} \quad \text{Ec. V. 16}$$

Cada término hace referencia a las distintas interacciones, que se relacionan con las fuerzas no polares (fuerzas de dispersión), fuerzas polares (producidas por dipolos permanentes) y por último las interacciones moleculares por puentes de hidrógeno, que, aunque son más débiles que los enlaces covalentes, tienen mayor importancia que las interacciones dipolo-dipolo. Se aprecia que, el enlace de hidrógeno podría ser el mayor contribuyente al valor del parámetro de solubilidad total. Este avance

logrado por Hansen todavía no era aplicable a moléculas de alto peso molecular o elevada complejidad. Karger y cols., en su publicación de 1976 (35), consideraron que el valor, $\delta_{H.H}$, se podía expresar como el producto de los parámetros de solubilidad parciales ácido, δ_a , y básico, δ_b , respectivamente.

Karger y cols. (35) subdividieron el parámetro de solubilidad total en los parámetros parciales de dispersión, δ_{disp} , de inducción, δ_{ind} , de orientación, δ_{or} y los parámetros de solubilidad parciales ácido y básico, δ_a , y δ_b , respectivamente. Como se expresa en la siguiente ecuación (modelo de 4 parámetros):

$$\delta_T^2 = \delta_{disp}^2 + 2\delta_{ind}\delta_{disp} + \delta_{or}^2 + 2\delta_a\delta_b \quad \text{Ec. V. 17}$$

Se considera que las fuerzas de orientación de dipolo equivalen a $2\delta_{ind}\delta_{disp}$ más las fuerzas de orientación δ_{or}^2 (Ec. V.17). Esta expresión se corresponde con la contribución de las fuerzas dipolares del modelo de Hansen. Este modelo ha dado buenos resultados en la predicción de la solubilidad de principios activos, tales como la sulfametoxipirazina en mezclas de disolventes de diferente polaridad (36) y en la determinación de parámetros de solubilidad en disolventes puros (34).

V.6. Modelo de Bustamante y cols.

Bustamante y cols. observaron perfiles de solubilidad de fármacos en mezclas disolventes con dos máximos de solubilidad y a este comportamiento lo relacionaron con las diferencias de capacidad de formación de enlaces de hidrógeno entre soluto y mezcla en un esfuerzo por adaptarse al medio. Estos autores describieron el "efecto camaleónico" mediante un modelo que incluye la formación de cavidades en el disolvente, representada por el parámetro de solubilidad de Hildebrand, δ_1 , y los parámetros de solubilidad parciales ácido, δ_{1a} , y básico, δ_{1b} , de la mezcla, que expresan la capacidad donadora y aceptora de enlace de hidrógeno del disolvente (2,11).

El modelo se muestra en la Ec. V.18 y relaciona el logaritmo de la solubilidad de la fracción molar del fármaco, $\ln X_2$, con los parámetros de solubilidad parciales ácido δ_{1a} y básico δ_{1b} de Karger (35):

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1a}\delta_{1b} \quad \text{Ec. V. 18}$$

en la que X_2 , es la fracción molar del soluto y, C_{0-5} , son las constantes del modelo. Se asume que no hay cambios polimórficos, la contribución de la fase sólida puede considerarse constante en todas las mezclas y se incluye en la ordenada en el origen, C_0 .

V.7. Modelo de Williams y Amidon

Estos investigadores propusieron un modelo que fuera más sencillo para definir de forma independiente la solubilidad sin necesidad de conocer los valores de entalpía, temperatura de fusión, volumen molar o parámetro de solubilidad, como era el caso de la ampliación al modelo de Hildebrand propuesto por Martin y cols. (10).

Con este objetivo Williams y Amidon, 1984, propusieron la siguiente ecuación para estimar la solubilidad, considerando tres tipos de contribuciones: La solubilidad pura de cada componente, la interacción soluto↔soluto y la interacción soluto↔disolvente (37).

$$\ln X_{2,m}^S = \hat{z}_1 \ln X_{2,1}^S + \hat{z}_3 \ln X_{2,3}^S - A_{1-3} \hat{Z}_1 \hat{Z}_3 (2\hat{Z}_1 - 1) - \left(\frac{q_2}{q_1}\right) + A_{3-1} 2\hat{Z}_1^2 \hat{Z}_3 \left(\frac{q_2}{q_3}\right) + C_2 \hat{Z}_1 \hat{Z}_3$$

Ec. V. 19

En la que $X_{2,1}^S$, $X_{2,3}^S$ y $X_{2,m}^S$ son las solubilidades en fracción molar de soluto en etanol (subíndice 1) agua (subíndice 3) y la mezcla (subíndice m). A_{1-3} y A_{3-1} son los términos de interacción disolvente↔disolvente, C_2 es el término de interacción soluto↔disolvente y los valores q y \hat{Z} son volúmenes molares y fracciones en volumen de soluto-libre, respectivamente. La aproximación presentada en la Ec. V.19 se probó estudiando 10 compuestos con propiedades físicas diferentes y empleando como sistema disolvente diferentes proporciones de etanol y agua con buenos resultados.

V.8. Aproximación de Jouyban-Gharamaleki

Jouyban-Gharamaleki en 1997 (12) propusieron un nuevo modelo en el que expresa la solubilidad de un fármaco ($\ln X_2$) en mezclas de disolventes que muestran múltiples picos de solubilidad (efecto camaleónico) con respecto a las concentraciones de disolventes en una mezcla. El autor compara su modelo con el anterior de Bustamante et al (Ec. V.18) el cual describe el comportamiento camaleónico por medio de interacciones ácido-base de Lewis.

Este modelo posteriormente se extendió a otros fármacos con perfiles de solubilidad con un único máximo de solubilidad. Este modelo relaciona unas constantes (B_{1-4}) que representan las interacciones disolvente↔disolvente y soluto↔disolvente a nivel molecular y ϕ_a , ϕ_b y ϕ_c que son las fracciones en volumen de los tres disolventes **a**, **b** y **c** que utiliza el modelo.

$$\ln X_m = \phi_a \ln X_a + \phi_b \ln X_b + \phi_c \ln X_c + B_1 \phi_a^2 \phi_b + B_2 \phi_a \phi_b + B_3 \phi_c^2 \phi_b + B_4 \phi_c \phi_b$$

Ec. V. 20

en la que, X_m , X_a , X_b , y X_c , son las solubilidades del soluto en tres disolventes puros **a**, **b** y **c**, respectivamente.

V.9. Aproximación de Jouyban y cols.

A partir del modelo de Williams y Amidon (37), Jouyban y cols. en el 2002 (13), propusieron una aproximación que se presenta en la siguiente ecuación, para predecir la solubilidad de moléculas de fármacos a diferentes temperaturas. Esta expresión relaciona los cambios de solubilidad del fármaco con la concentración y temperatura del codisolvente.

$$\ln X_{m,T} = \phi_1 \ln X_{1,T} + \phi_2 \ln X_{2,T} + J_1 \left(\frac{\phi_1 \phi_2}{T} \right) + J_2 \left(\frac{\phi_1^2 \phi_2}{T} \right)$$

Ec. V. 21

en la que, $\ln X_{m,T}$, $\ln X_{1,T}$ y $\ln X_{2,T}$ son las solubilidades del soluto en la mezcla binaria, y en los disolventes puros **1** y **2** y a la temperatura T respectivamente, ϕ es la fracción en volumen de los disolventes **1** y **2** y J_1 y J_2 , son las constantes del modelo, que asume una contribución constante desde la fase sólida a la solubilidad, lo que implica que las mezclas de disolventes no inducen cambios significativos en la fase sólida

La temperatura de fusión se determina por DSC y los resultados experimentales y los de la literatura se emplean para examinar la precisión y la capacidad de predicción del modelo propuesto, con muy buenos resultados lo cual fue una buena contribución para la investigación farmacéutica pues con este modelo se puede ahorrar gran cantidad de tiempo y recursos de experimentación.

V.10. Aproximación de Jouyban-Acree

Se encontró experimentalmente que el comportamiento de los solutos lipofílicos se desviaban manifiestamente de la regla algebraica de la mezcla, se trata de una regla aditiva de la solubilidad del fármaco en mezclas, en particular cuando los disolventes utilizados eran anfipróticos. Un buen intento de considerar las desviaciones no tenidas en cuenta en esa regla algebraica, es la establecida en la ecuación de Jouyban y Acree en su trabajo del 2007 (38):

$$\ln X_{x3(1+2),T} = \phi_1 \ln X_{3(1),T} + \phi_2 \ln X_{3(2),T} + \left(\frac{\phi_1 \phi_2}{T} \right) \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_1 - \phi_2)^i$$

Ec. V. 22

En este modelo, Jouyban-Acree (38) correlacionaron la solubilidad de un fármaco en disolución, $\ln X_{x3(1+2),T}$, en función de la temperatura, T , y la composición del codisolvente, ϕ . El modelo requiere solo los valores de solubilidad experimentales en los disolventes puros seleccionados a todas las temperaturas de estudio. J_i , son los coeficientes del polinomio obtenido, cada uno de esos términos son una función de las energías de interacción entre dos y tres sustancias, que a su vez describen las atracciones entre las diferentes moléculas presentes en la disolución. La ecuación Ec. V. 22 se deriva de la ecuación propuesta originalmente por Redlich y Kister (39).

Referencias bibliográficas

- (1) Martínez Pacheco R. Tratado de tecnología farmacéutica: Vol. I Sistemas farmacéuticos. Madrid: Síntesis; 2016.
- (2) Escalera JB, Bustamante P, Martín A. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: Multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(3):172-176.
- (3) 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.
- (4) Peña MA, Sánchez AB, Escalera B, Bustamante P. Solubility prediction of allopurinol in solvent mixtures. *Ars Pharm* 2010;51(SUPPL. 3):755-762.
- (5) Martínez F, Peña MÁ, 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):98-106.
- (6) Vargas E, Sosnik A, Martínez F. "Application of the Jouyban-Acree model for estimating the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures". *Lat Am J Pharm* 2008;27(5):654-660.
- (7) Guillory JK. Handbook of Aqueous Solubility Data By Samuel H. Yalkowsky and Yan He. CRC Press, Boca Raton, FL. 2003. xii + 1496 pp. 18 × 26 cm. ISBN 0-89493-1532-8. \$299.95. *J Med Chem* 2003;46(19):4213-4213.
- (8) Jouyban A. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11(1):32-58.
- (9) Hildebrand JH. Factors Determining Solubility among Non-Electrolytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1950;36(1):7-15.
- (10) Martín A, Newburger J, Adjei A. New solubility equation. *J Pharm Sci* 1979;68(10):IV-V.
- (11) Bustamante P, Escalera B, Martín A, Selles E. A modification of the extended hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol* 1993;45(4):253-257.
- (12) Jouyban-Gharamaleki A. Chamaleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvent mixtures. *Chem Pharm Bull* 1997;45(8):1383-1384.

- (13) 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. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2002;50(5):594-599.
- (14) Fredenslund A, Jones RL, Prausnitz JM. Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE J* 1975;21(6):1086-1099.
- (15) Acree W, Rytting J. Solubility in binary solvent systems.4. Prediction of naphthalene solubilities using the UNIFAC group contribution model. *Int J Pharm* 1983;13(2):197-204.
- (16) Ana Belén Sánchez de Dios, María Ángeles Peña Fernández, Begoña Escalera Izquierdo, Universidad de Alcalá Departamento de Ciencias Biomédicas. Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas; 2013.
- (17) Real Farmacopea Española. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Quinta ed. España; 2015.
- (18) Consejo de Europa (Estrasburgo). *European Pharmacopoeia*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
- (19) Bennett LJ, Miller KW. Application of regular solution theory to biomembranes. *J Med Chem* 1974;17(10):1124-1125.
- (20) Yalkowsky SH, Yalkowsky SH, Valvani SC, Valvani SC. Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. *J Pharm Sci* 1980;69(8):912-922.
- (21) Hildebrand JH. Compressibilities and thermal pressure coefficients of certain liquids. *Phys Rev* 1929;34:649-651.
- (22) Barton AFM. *Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters*. 2nd ed. United States of America: CRC Press Inc.; 1991.
- (23) Gantiva M, Martínez F. Extended hildebrand solubility approach in the estimation of ketoprofen solubility in ethanol +water cosolvent mixtures. *Quim Nova* 2010;33(2):370-376.
- (24) Adjei A, Newburger J, Martin A. Extended Hildebrand approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *J Pharm Sci* 1980;69(6):659-661.
- (25) Cárdenas ZJ, Jiménez DM, Delgado DR, Peña MÁ, Martínez F. Extended Hildebrand solubility approach applied to some sulphonamides in propylene glycol + water mixtures. *Phys Chem Liq* 2015;53(6):763-775.

- (26) Delgado DR, Peña MÁ, Martínez F. Extended Hildebrand solubility approach applied to some structurally related sulfonamides in ethanol + water mixtures. *Revista Colombiana de Química* 2016;45(1):34-43.
- (27) Delgado D, Pena M, Martinez F. Extended Hildebrand solubility approach applied to some sulphapyrimidines in some {methanol (1) + water (2)} mixtures. *Phys Chem Liq* 2018;56(2):176-188.
- (28) Martin A, Paruta AN, Adjei A. Extended Hildebrand solubility approach: Methylxanthines in mixed solvents. *J Pharm Sci* 1981;70(10):1115-1120.
- (29) 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.
- (30) Martin A, Wu PL, Adjei A, Mehdizadeh M, James KC, Metzler C, et al. Extended Hildebrand solubility approach: Testosterone and testosterone propionate in binary solvents. *J Pharm Sci* 1982;71(12):1334-1340.
- (31) Martin A, Wu PL, Velasquez T. Extended Hildebrand solubility approach: Sulfonamides in binary and ternary solvents. *J Pharm Sci* 1985;74(3):277-282.
- (32) Wu PL, Martin A. Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxybenzoic acid in mixtures of dioxane and water. *J Pharm Sci* 1983;72(6):587-592.
- (33) 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.
- (34) Peña MA, Daali Y, Barra J, Bustamante P. Partial Solubility Parameters of Lactose, Mannitol and Saccharose Using the Modified Extended Hansen Method and Evaporation Light Scattering Detection. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2000;48(2):179-183.
- (35) 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. *Journal of Chromatography A* 1976 29 September 1976;125(1):71-88.
- (36) Bustamante P, Escalera B, Martin A, Selles E. Predicting the solubility of sulfamethoxy pyridazine in individual solvents I: Calculating partial solubility parameters. *J Pharm Sci* 1989;78(7):567-573.
- (37) 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.

(38) Jouyban A, Acree WE. Prediction of drug solubility in ethanol-ethyl acetate mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2007 2007;17(2):159-160.

(39) Redlich O KA. Algebraic representation of thermodynamic properties and the classification of solutions. *Ind Eng Chem* 1948;40(2):345-348.

SECCIÓN TERCERA

CAPÍTULO VI

DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

En este capítulo se describen los principios activos seleccionados: El celecoxib (**CLX**) y el etoricoxib (**ETX**); los cuales son antiinflamatorios no esteroideos, **AINEs**, específicamente catalogados como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (**COX-2**).



VI.1. Descripción

VI.1.1. Inflamación, dolor y fiebre

Los procesos dolorosos de carácter crónico son muy elevados y para su tratamiento se emplean fármacos analgésicos y antiinflamatorios, que en 2007 llegaron a un consumo de 28 DDD/1000 (Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes) (1,2) manteniendo su consumo desde entonces prácticamente en la media de los países Europeos de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) (2-4).

El consumo de fármacos antiinflamatorios para el tratamiento de procesos crónicos dolorosos de enfermedades de tipo reumático, o de crisis agudas de dolor que acompañan enfermedades como la gota, emplea el grupo de fármacos conocidos como antiinflamatorios no esteroideos, **AINEs**, que además de aliviar el dolor, tienen acción antiinflamatoria y antipirética (2).

La inflamación o proceso inflamatorio es la respuesta del sistema inmunológico de nuestro organismo frente a diferentes estímulos nocivos como infecciones, y lesiones físicas. La palabra inflamación deriva del latín *inflammare*, que significa encender fuego.

El dolor es percibido por los nociceptores, o terminaciones periféricas de fibras aferentes primarias. Estos receptores del dolor pueden ser activados por distintos estímulos, como calor, contacto con ácidos o por presión. Cuando se presenta una lesión en los tejidos, se liberan mediadores inflamatorios, los cuales hacen que la sensibilidad de los nociceptores aumente, potenciándose la percepción del dolor.

La fiebre puede presentarse como resultado de una lesión física, inflamación, rechazo de injertos, o ser síntoma de una infección o de una neoplasia maligna. La regulación de la temperatura corporal exige un equilibrio preciso entre la producción y la pérdida de calor. En el hipotálamo se regula el punto de equilibrio para mantener la temperatura corporal. En los procesos desencadenantes de fiebre, el hipotálamo permite el aumento de la temperatura corporal al favorecer un incremento de la generación de calor y una disminución de la pérdida del mismo.

Aunque la respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia, en algunas situaciones y enfermedades ésta se acentúa o mantiene sin ningún beneficio, llegando inclusive a acarrear graves consecuencias. Para contrarrestar esta respuesta inflamatoria exagerada existen los medicamentos antiinflamatorios.

VI.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los **AINEs** son además de antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, excepto el paracetamol que, aunque es muy utilizado por estas dos últimas propiedades, está prácticamente desprovisto de actividad antiinflamatoria. El término no-esteroideo se debe a que sus efectos fisiológicos son muy similares a los de los corticoides, sin que presenten los efectos secundarios característicos de los esteroides (1,5).

Los **AINEs** comprenden un grupo de compuestos químicamente muy heterogéneo, que permite su clasificación según su similitud química, según su selectividad para la isoforma de la cicloxigenasa (COX) o según el tiempo de vida media en plasma (*Figura VI.1*).

La aspirina o ácido acetil salicílico, se obtuvo industrialmente por primera vez en 1897 y es el prototipo de fármaco inhibidor de COX. A esta molécula se le atribuye la capacidad de acetilar e inactivar permanentemente las isozimas COX.

El desarrollo inicial de los **AINEs** se hizo buscando emular los efectos farmacológicos de la aspirina.

VI.2. Mecanismo de acción

Los **AINEs** son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (PG) y de los tromboxanos (TX). La primera enzima de la vía sintética de las PG es la COX, por lo cual, los fármacos que inhiben la COX interrumpen la cascada de reacciones que dan lugar al proceso de inflamación (1,5-8).

Se encontró que algunos presentaban cierta selectividad COX, como el diclofenaco, pero fue sólo hasta 1999 con el descubrimiento de los COX-2, que se empezaron a realizar estudios significativos sobre los mecanismos que justificaran tanto las propiedades terapéuticas compartidas, como las diferencias entre todos los **AINEs**; las cuales se usaron para catalogar sus efectos sobre el organismo como COX-1, cicloxigenasa-1 dependientes y COX-2 cicloxigenasa-2 dependientes.

La inhibición de COX-1 está envuelta en los efectos secundarios en usuarios crónicos de **AINEs** tradicionales, como daño en la mucosa gástrica y descenso en la agregación plaquetaria, lo cual justifica el interés clínico frente al desarrollo de los **AINEs diarilheterocíclico** selectivos o más comúnmente conocidos como los coxib. El nombre de este grupo de fármacos se debe a que la mayoría de sus moléculas tienen como fracción central un anillo 1,2-diaril heterocíclico. (*Figura VI.1*)

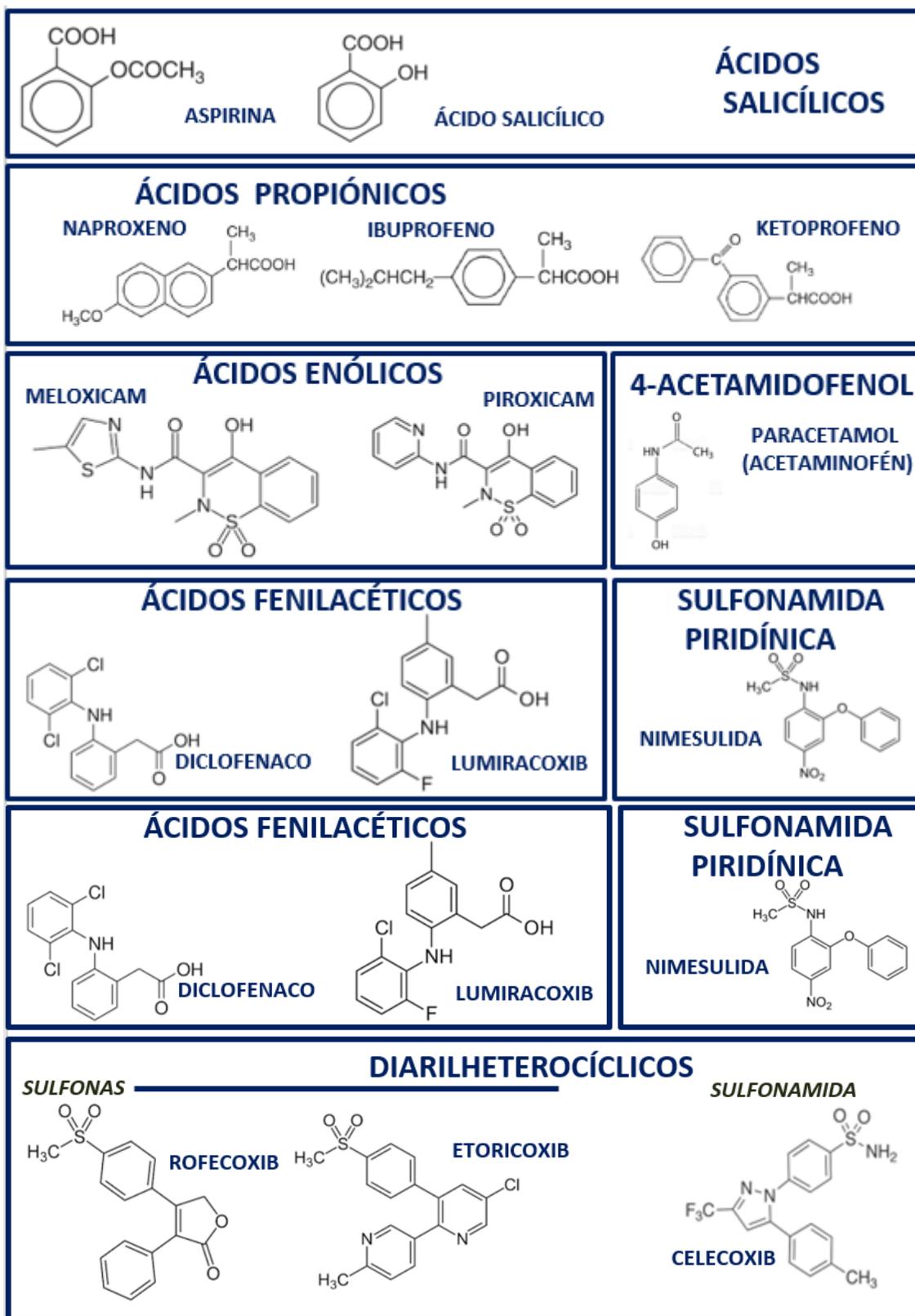


Figura VI.1. Estructura química de AINEs (5)

El CLX químicamente es una sulfonamida, que tiene en su molécula un pirazol diaril sustituido, lo cual debe ser tenido en cuenta en pacientes hipersensibles a la sulfonamida.

El ETX es una sulfona. Su estructura es de biperidina monoarilsustituída, con una fracción de metil sulfonilo. En comparación con el CLX es mucho más selectivo de la COX-2 y su $t_{1/2}$ en plasma es un poco superior.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, COX-2, como el CLX y el ETX, son especies químicas con cadenas laterales que hacen que las moléculas sean demasiado voluminosas para bloquear la COX-1.

La diferencia entre el grado de respuesta a los coxib entre diferentes personas es considerable, por lo que se continúan realizando estudios clínicos para determinar las relaciones entre la selectividad, el grado de eficacia y los efectos secundarios (5,8-10).

El nombre de las prostaglandinas se debe a que se aisló por primera vez en 1935 en el líquido seminal, por lo que se pensó que formaba parte de las secreciones de la próstata. Hoy se sabe que las PG forman parte de una familia de mediadores celulares, con gran variedad de efectos en los diferentes sistemas del organismo y que regulan diversas funciones como la presión sanguínea, la inhibición de la secreción ácida del estómago, la coagulación, la respuesta inflamatoria alérgica y la actividad del aparato digestivo (11).

Los **AINEs**, (del grupo M01A, según el código del sistema de clasificación ATC, acrónimo de “*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*”), suprimen la respuesta inflamatoria al inhibir la síntesis de la prostaglandina E_2 , PGE_2 , uno de los principales prostanoides que median la inflamación.

En respuesta a la inflamación, los macrófagos secretan fosfolipasas, que catalizan la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana. Una vez liberado, el ácido araquidónico se convierte en diversos prostanoides por acción de las COX, también denominadas PGH-sintetasas.

En seres humanos el ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, o ácido araquidónico (AA), se deriva del ácido linoleico de la dieta o se ingiere directamente con los alimentos. La PGE_2 es la prostaglandina terminal en la ruta metabólica de las ciclooxigenasas. Las prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados se denominan **eicosanoides**, de la palabra griega *eikosi*, que significa veinte, debido a que sus ácidos grasos precursores esenciales, contienen 20 carbonos y 3, 4 o 5 dobles enlaces. La biosíntesis de prostanoides, que incluyen a las PG y el TX se realiza en todas las células de los mamíferos, excepto en los eritrocitos, por vía cíclica, mientras que los leucotrienos lo hacen por vía lineal.

En la vía cíclica, el AA liberado de los fosfolípidos de membrana se metaboliza a productos oxigenados por diversos sistemas enzimáticos, entre los que se

encuentran las COX, de la cual existen dos formas: COX-1 y COX-2, las cuales difieren en su sensibilidad a la inhibición por fármacos antiinflamatorios. COX-1 (PGS-1) que se expresa constitutivamente en la mucosa gástrica, riñones, plaquetas y células endoteliales vasculares y es la principal fuente de prostaglandinas citoprotectoras en el tubo digestivo. COX-2 (PGS-2) es una enzima inducible y se expresa en los macrófagos y monocitos en respuesta a la inflamación. Tanto la COX-1 como la COX-2 catalizan el paso de conversión del ácido araquidónico a PGG₂ y luego a PGH₂.

VI.3. Farmacocinética de los AINEs

La absorción de los **AINEs** en su mayor parte es rápida, alcanzando en el caso del CLX concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx.}) al cabo de 2 a 3 horas, y en el ETX de 1 hora. En pacientes mayores de 65 años la C_{máx.} puede llegar a duplicarse, y también se incrementa en pacientes con disfunción hepática. La ingestión de alimento puede demorar la absorción y disminuir la disponibilidad sistémica (1).

Una vez absorbidos la mayoría de los **AINEs** se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas (entre 95% y 99%), proceso que es saturable en concentraciones altas, con los consecuentes efectos tóxicos potenciales debido al aumento de la fracción de fármaco libre. El CLX es muy lipófilo, por lo cual se acumula en el tejido adiposo y se transporta fácilmente al SNC.

El metabolismo hepático y la excreción renal es la principal vía de eliminación de la mayor parte de los **AINEs**, la cual implica la oxidación o la hidroxilación. Varios de ellos o sus metabolitos son glucuronizados o conjugados, lo que debe tenerse en cuenta para su uso en pacientes con patologías hepáticas o renales.

La semivida plasmática presenta gran variación entre los **AINEs**: el ibuprofeno tiene una semivida entre 1 y 4 horas, en tanto en Piroxicam tiene una semivida de 50 horas, que se puede incrementar hasta 75 horas en adultos mayores.

La excreción de CLX en su mayoría es en forma de ácido carboxílico y metabolitos de glucurónido en la orina y heces, con una semivida entre 6 y 12 horas. Se metaboliza predominantemente por CYP2C9 y también puede ser inhibidor del CYP2D6. Una mínima proporción (<3%) se excreta sin modificar por la orina y las heces.

El ETX se absorbe en forma parcial (80%) y en comparación con el CLX y el resto de **AINEs** tiene una semivida prolongada (entre 20 y 26 horas). Los pacientes con disfunción hepática son propensos a la acumulación del ETX, sin embargo, la insuficiencia renal no modifica su depuración. Con menos del 1% de profármaco del ETX en orina se concluye el metabolismo, cuya principal

ruta es a través de catálisis de la enzima citocromo P450 (CYP) formando un derivado del ácido 6-carboxílico.

VI.4. Aplicaciones terapéuticas

Al carecer de los efectos indeseables de los opiáceos, los **AINEs** a menudo se prefieren para el tratamiento de dolor dental, a pesar de ser menos efectivos que éstos. En general el dolor generado por inflamación responde bien a estos medicamentos. También son una opción para tratamiento de crisis de migraña bien sea solos o combinados con triptanos, mientras que dolores viscerales o neuropáticos no son efectivamente controlados (1).

Todos los **AINEs** son empleados para disminuir la duración e intensidad del dolor y la fiebre, aunque la principal aplicación clínica es como antiinflamatorios, predominantemente en trastornos musculoesqueléticos como artritis reumatoide y artrosis, arteriosclerosis y para el tratamiento de la espondilitis anquilosante y la gota, tienen otras aplicaciones como en la quimioterapia del cáncer (1,5,7-10,12,13).

EL CLX se autorizó para su comercialización en Estados Unidos en 1998, pero hasta el 2001 no se autorizó el mercado europeo, bajo la marca registrada de Celebrex®. Desde esa época y después de la liberación de la patente el 29 de noviembre de 2014 (14) el mercado se ha diversificado, encontrándose cápsulas, en formato de 200 mg y de 100 mg (15).

El CLX ha demostrado su actividad antiinflamatoria, y ha sido estudiado su empleo en tratamiento de tumores en modelos de cáncer de colon y recto, mamario y pulmonar entre otros (5,9,13,16) y en la quimioprevención de la poliposis colónica, para reducir el número de pólipos adenomatosos intestinales en la poliposis adenomatosa familiar, o como adyuvante a la cirugía y a la vigilancia endoscópica (17).

Existen estudios recientes que indican que el uso de inhibidores COX-2 está asociado con la reducción de la mortalidad para pacientes con cáncer colorrectal, sin que el mecanismo de acción esté completamente dilucidado (8).

El ETX es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) desarrollado por Merck, con el nombre químico de 5-cloro-6'-metil-3,4-(metanosulfonamida) fenil -2,3'-bipiridina. La entrada del etoricoxib al mercado británico fue por primera vez aprobada en el 2002, seguida por la comercialización en países y regiones incluida la Unión Europea, Asia, Australia y Latinoamérica. Hasta el final del 2013, no fue aprobado para poder comercializarse en 97 países por lo que es muy utilizado en el tratamiento de la osteoartritis (OA), artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, dolor lumbar

crónico, artritis gotosa aguda, dismenorrea primaria, dolor postoperatorio y otras enfermedades.

En España el ETX se comercializa en forma de comprimidos en 4 formatos diferentes: 30, 60, 90 y 120 mg, para un total de 69 productos farmacéuticos con autorización de comercialización (15).

VI.5. Efectos adversos

Los efectos adversos que con mayor frecuencia se relacionan con los fármacos **AINEs** tradicionales son gastrointestinales, los cuales incluyen anorexia, diarrea, dolor abdominal y náuseas, en hasta en el 30% de pacientes que los usan con regularidad. Estas molestias pueden ser síntomas de simples erosiones, o de su complicación hacia úlceras gástricas o intestinales aisladas o múltiples, con hemorragia, perforación u obstrucción. La hemorragia del tubo digestivo puede ser desencadenante con el tiempo de bajos niveles de glóbulos rojos (eritrocitos) y consecuentes bajos niveles de hierro, con síntomas como fatiga, palidez y sensación de ahogo (1).

De modo general la edad se correlaciona con un aumento en la probabilidad de que se presenten reacciones adversas de consideración en tratamientos con **AINEs**, por tal motivo, en pacientes mayores el tratamiento se inicia con la dosis inicial más baja.

La hipertensión y edema, como resultado de la inhibición de las prostaglandinas sobre el riñón, es un efecto encontrado tanto en los **AINEs** tradicionales como en los coxib.

Los efectos secundarios que se presentan sobre tubo digestivo, plaquetas, renales, cardiovasculares, sobre el SNC, útero y de hipersensibilidad y algunos de los relacionados con tubo digestivo y plaquetas disminuyen con los **AINEs** selectivos de la COX-2.

Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los **AINEs** dependen de la extensión y duración de la inhibición COX-2, lo cual paralelamente promueve efectos adversos a nivel cardiovascular que incluyen hipertensión y falla cardíaca. Hasta que no se estudió la seguridad cardiovascular de los coxib, los médicos no se preocupaban por el incremento potencial asociado a este riesgo, debido a que estaba ampliamente asumido que podían tener un efecto antitrombótico similar al de la aspirina por su efecto anti plaquetario.

Se debe evitar los coxib en los pacientes propensos a enfermedades cardiovasculares o enfermedad cerebro vascular y específicamente contraindicados después de procesos de revascularización coronaria con injerto (*coronary artery bypass graft*).

El uso de CLX confiere un riesgo de infarto del miocardio y apoplejía y esto al parecer guarda relación con la dosis y la preexistencia de enfermedades cardiovasculares en el paciente. Debido al riesgo de éste tipo de patología se suele emplear la dosis más baja posible por el período más breve que se deba usar.

El CLX y el ETX son inhibidores selectivos de la COX-2, lo cual les permite su uso, con las precauciones debidas, sin provocar los efectos secundarios gastrointestinales.

Referencias bibliográficas

- (1) Grosser T, Smyth E, Fitzgerald G. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. México: Mc Graw Hill Interamericana editores S. A. de C. V.; 2012. p. 960-1004.
- (2) MSSSI. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. 2014; Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>. Accessed 04/04, 2017.
- (3) SNS España. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009. 2016; Available at: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3SubgrATCpriosActivos.pdf. Accessed 03/10, 2016.
- (4) Sanidad. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Datos y cifras España. julio 2016; Available at: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf. Accessed 07/28, 2017.
- (5) Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2015 4;1851(4):422-432.
- (6) Tacconelli S, Bruno A, Grande R, Ballerini P, Patrignani P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety—translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(7):791-807.
- (7) Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, et al. Celecoxib Versus Naproxen and Diclofenac in Osteoarthritis Patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006 3;119(3):255-266.
- (8) Huang W-, Hsieh K-, Huang R-:Y, Y.-H. Role of cyclooxygenase-2 inhibitors in the survival outcome of colorectal cancer patients: A population-based cohort study. *Kaohsiung J Med Sci* 2017;33(6):308-314.
- (9) Páramo JA, Beloqui O, Orbe J. Cyclooxygenase-2: a new therapeutic target in atherosclerosis? . *Med Clin* 2006;126(20):782-786.
- (10) Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, Mastbergen SC. Celecoxib: Considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5).

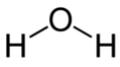
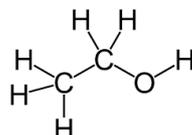
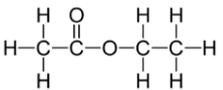
- (11) Goodman LSL, Gilman AG, Brunton LL. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12^a ed. México: McGraw-Hill interamericana; 2012.
- (12) Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, FitzGerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res* 2009;50(SUPPL.):S423-S428.
- (13) Xu H, Shen F, Lv Q. Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models through a cyclooxygenase-2-dependent manner. *Eur J Pharmacol* 2016 4/5;776:1-8.
- (14) Infopat. Celecoxib. Available at: <http://www.infopat.com.mx/opiniones/dctos/celecoxib.htm>. Accessed 02/08, 2016.
- (15) AEMPS. Centro de información online de medicamentos. 2017; Available at: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Accessed 16/08, 2017.
- (16) Frampton JE, Keating GM. Celecoxib: A review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs* 2007;67(16):2433-2472.
- (17) Vidal Group. Vademecum internacional 2017 España. 2017; Available at: http://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-celecoxib_4966_1. Accessed 08/24, 2017.

VII.1. Materiales

VII.1.1. Disolventes

Los parámetros que definen las propiedades fisicoquímicas recogidas en la literatura de los tres disolventes empleados en esta memoria se resumen en la tabla siguiente:

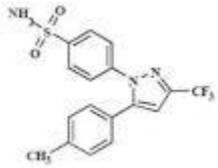
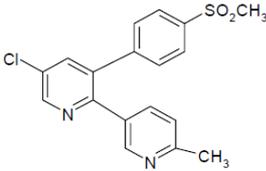
Tabla VII.1. Características fisicoquímicas de los disolventes (1-4)

Disolvente	Agua	Etanol	Acetato de etilo
Sinónimo	Óxido de hidrógeno	Etil Alcohol	Etanoato de etilo Ácido acético etil éster
Fórmula Molecular	H ₂ O	C ₂ H ₆	C ₄ H ₈ O ₂
Estructura Química			
Peso molecular (g/mol)	18,02	46,07	88,1
Punto de fusión (T ^F , °C)	0	-114,1	-83
Punto de ebullición (T ^{eb} , °C)	100	78	76-78
Densidad (g/mol) ρ (25°C)	0,997	0,805-0,812	0,898-0,902
Constante dieléctrica ϵ (20°C)	80,1	25,3	6,08
Parámetro de solubilidad (δ)	47,86	26,51	18,49
Parámetro de solubilidad MPa ^{1/2} ($\delta_{\text{ácido}}$)	13,7	16,98	10,84
Parámetro de solubilidad MPa ^{1/2} ($\delta_{\text{básico}}$)	65,46	11,25	3,89
Solubilidad	Miscible en la mayoría de los disolventes orgánicos	Miscible en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos	Miscible alcohol, cloroformo, acetona y éter
Lote	Bidestilada, equipo de purificación de agua (véase dispositivos)	Panreac®. Lote 0000640623 (96% v/v) Panreac®. Lote 0000524131 (99,5%)	Merck®. Lote 11366667

VII.1.2. Principios activos objeto del estudio

Algunas de las características fisicoquímicas del celecoxib (CLX) y del etoricoxib (ETX) se muestran en la *Tabla VII.2*. En el capítulo VI de esta memoria se han expuesto las características farmacológicas de los dos principios activos estudiados.

Tabla VII.2. Características físico-químicas de los principios activos (2,5-8)

Principio activo	Celecoxib ¹	Etoricoxib ²
Nombre Químico	4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulphonamide	5-chloro-2-[6-methylpyridin-3-yl]-3-[4-methylsulfonylphenyl]pyridine
Formula Molecular	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	C ₁₈ H ₁₅ N ₂ ClO ₂ S
Estructura Química		
CAS N°	169590-42-5	202409-33-4
Peso molecular (g/mol)	381,36	358,84
Punto de fusión °C	156-157	134-135
pK	pKa= 11,1	pKa= 10,32 (Predicho)
Conservación	Almacenamiento a temperatura ambiente en lugar fresco y recipiente cerrado	Almacenamiento a temperatura ambiente en lugar fresco y recipiente cerrado

¹ Laboratorios Normon; ² Laboratorios Rovi

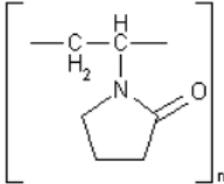
VII.1.3. Polivinilpirrolidona

La poli (1-vinil-2-pirrolidona) (PVP) (*Tabla VII.3*) es un polímero sintético lineal que se obtiene de la polimerización de la N-vinilpirrolidinona. En esta memoria se ha empleado la PVP- K30, las povidonas con un K igual o inferior a 30 se fabrican por secado por pulverización, lo cual hace que presente una forma característica (1).

Se emplea principalmente como componente de formas farmacéuticas sólidas y en procesos de recubrimiento. Como aglutinante es capaz de aumentar la biodisponibilidad de fármacos ya que se ha demostrado que mejora la disolución de principios activos poco solubles. Asimismo, es solubilizante en disoluciones orales,

parenterales y tópicas. Es capaz de enmascarar sabores desagradables en disoluciones orales. También se usa como agente dispersante, suspensor, estabilizante de disoluciones y suspensiones y como adhesivo en sistemas transdérmicos. Sus disoluciones se pueden usar además como lágrimas artificiales y preparados para el cuidado de las lentes de contacto.

Tabla VII.3. Características físico-químicas de la PVP (1,9)

Principio activo	Polivinilpirrolidona
Sinónimos	Povidona. Crospovidona. Polividona.
Formula Molecular	$(C_6H_9NO)_n$
Estructura Química	
Descripción/solubilidad	Polvo o escamas, de color blanco o blanco-amarillento, higroscópico. Fácilmente soluble en agua, en etanol al 96% y en metanol, muy poco soluble en acetona. Insoluble en ciclohexano, tolueno, parafina líquida y dietiléter.
Peso molecular (g/mol)	2.500 – 3.000.000
Tg °C	≅ 150 °C
Conservación	Material higroscópico. Almacenamiento en un sitio fresco y recipiente cerrado.

En este trabajo se ha empleado la PVP-K30 en la elaboración de dispersiones sólidas (DS). Se justifica su elección porque este polímero es un vehículo ideal en las DS por sus excelentes propiedades de hidrofilia, lo que favorece la humectabilidad de los principios activos, existe una amplia gama según sus pesos moleculares, forma complejos solubles en agua con muchos principios activos y es soluble en numerosos disolventes.

VII.1.4. Dispositivos

Los dispositivos utilizados para la experimentación fueron:

Agitador Mecánico Vórtex Heidolph JP Selecta® REAX-2000 serial 06808

Agitador Mecánico Vórtex Velp científica ZX3 S/N 388661

Balanza de precisión. Mettler Toledo® AG 245. 1113503072

Balanza de precisión Mettler Toledo® XPE105. 8642784467

Baño ultrasonido Branson® B-3200E. C119/86

Baños termostatzados:

- Sin agitación:
 - Stuart Scientific® SBS30. R000100129
- Con agitación constante:
 - HETO® Type T8 5H02. 8252
 - HETO® Type SBD50-1 bio. 501828H
 - Clifton® NE5-28D Serie 113378

Calorímetro diferencial de barrido. DSC 3 Mettler Toledo, Module 444 (Software Stare System SW 14.00 e Intracooler Huber TC45)

Centrífuga Nahita Model 2650

Dedo frío. JP Selecta® CD 3000398

Difractómetro Philips® X'Pert. MPD (CAI, Difracción de Rayos X, UCM)

Equipo de purificación de agua con sistema de filtración Helix® UV®-10. Filtros Millipore progard®. El proceso de purificación está basado en una primera etapa de filtración física, una segunda etapa de eliminación de iones a través de ósmosis 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® System 2000FT-IR, con resolución 1 cm⁻¹

Espectrofotómetro Ultravioleta visible. Agilent® 61030AX

Estufas y hornos:

- Horno Selecta modelo 207
- Estufa Rayna Liebherr® FKS1800 Type 200041

Microscopio electrónico de barrido (SEM) Zeiss DSM 950

Rotavapor BUCHI B480 vacuum system B-169

Valorador 758 KFD titrino-730 sample exchanger y accesorios (Software: versión tiamo 2.5-116) para determinación de humedades por el método de Karl-Fischer

VII.1.5. Otros materiales y recursos

Buretas de 50 ml, matraces aforados de 5, 10, 50 y 100 ml

Filtros Millipore millex® GN nylon 0,20µm

Jeringas desechables 5 ml, BD Emerald®

Picnómetro 10 ml

Pipetas 0.1 ml, 0.2 ml, 0.5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml

Mortero y mano de ágata

Desecador

Recursos de búsqueda y gestión de información: Bases de datos bibliográfica de resúmenes y citas de artículos de revistas científicas Scopus®, Web of Science® y Scifinder®. Gestor Bibliográfico en línea RefWorks®

Tratamiento de datos: Software informático NCSS 2004 (10)

Instalaciones:

Biblioteca de Farmacia UAH y Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Alcalá (UAH). Madrid.

Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad Complutense de Madrid.

VII.2. Métodos

VII.2.1. Análisis térmico

Los cambios de temperatura producen en los materiales alteraciones físicas y químicas que son propias de cada material. El análisis térmico es el conjunto de técnicas de análisis que involucran el calentamiento de una muestra bajo condiciones controladas y la observación de los cambios fisicoquímicos que ocurren (11). Dependiendo de la propiedad que se mida (punto de fusión, capacidad calorífica, calor de reacción, cinética de descomposición, cambio en las propiedades reológicas), se distinguen diferentes técnicas entre las que se destacan:

DTA/STDA (Análisis Térmico Diferencial). Estudia las variaciones de la 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.

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

En la presente memoria se ha utilizado la calorimetría diferencial de barrido, (*Differential Scanning Calorimetry*, DSC) como método de análisis térmico para medir los cambios de entalpía debidos a modificaciones en las propiedades químicas y físicas de un material, en función del tiempo o la temperatura. La técnica de DSC es rápida, muy sensible y fácil de usar (12).

Experimentalmente se procede a someter a 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 se reflejan en un termograma (curva de flujo calorífico versus temperatura o tiempo (*Figura VII.1*)). El termograma de DSC muestra eventos endotérmicos (T^F), cuando la muestra absorbe energía, como en los cambios de entalpía durante la fusión o vaporización, y eventos exotérmicos (T^C),

cuando la muestra desprende energía, como en los cambios de entalpía durante la cristalización o la oxidación.

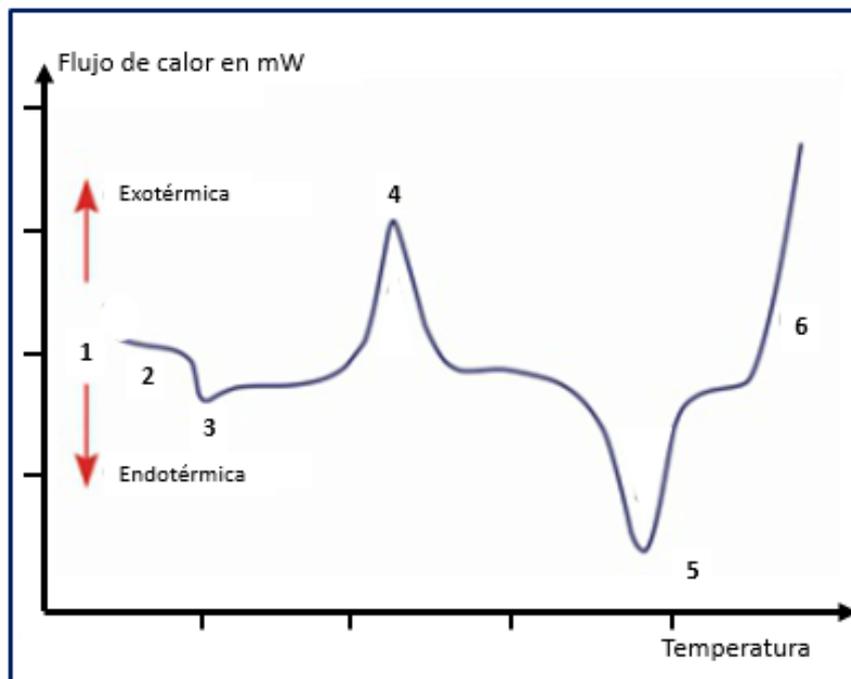


Figura VII.1: Termograma DSC. (1. Inicio de termograma; 2. Línea base; 3. Transición vítrea; 4. Cristalización; 5. Fusión; 6. Descomposición) (12)

En la técnica DSC, se observan cambios en función de la temperatura cuando el compuesto se calienta a velocidad uniforme: Dinámico si la muestra se somete a procesos de calor-frío. Se obtiene la variación de flujo de calor en función de la temperatura. Isotermo si la muestra se calienta hasta una temperatura que se mantiene el resto del ensayo. Se obtiene la variación de flujo de calor en función del tiempo. Las transiciones de fase pueden dar lugar a variaciones de entalpía exotérmicas o endotérmicas. En general, la transición vítrea, la fusión, ebullición, vaporización, transiciones sólido-sólido y pérdida de agua producen efectos endotérmicos, mientras que la cristalización u oxidación producen efectos exotérmicos.

Son muchas las aplicaciones industriales y en investigación de la técnica DSC, entre las que se encuentran (10,11):

- Caracterizar temperaturas (fusión, cristalización, transiciones polimorfas, reacciones, transiciones vítreas)
- Establecer la cristalinidad de sustancias semicristalinas
- Conocer la descomposición y estabilidad térmica
- Describir el grado de curado de resinas, adhesivos, etc.
- Determinar pureza
- Calor específico
- Analizar compatibilidad entre diferentes componentes

- Comprobar la influencia del envejecimiento
- Identificar y caracterizar materiales
- Escalonamiento de procesos productivos
- Control de calidad
- Desarrollar e investigar productos y procesos
- Analizar y estudiar polímeros como termoplásticos, termoestables, elastómeros y adhesivos
- Investigar nuevos productos
- Investigar problemas en producción
- Estudiar formas polimórficas
- Conocer y evaluar los productos de la competencia
- Considerar incidencias en producción

El calorímetro diferencial de barrido utilizado (DSC 3 Mettler) (Figura VII.2), consta de unos termopares Au-Au-Pd que permiten determinar simultáneamente la temperatura y la diferencia de temperatura entre dos crisoles de aluminio (Figura VII.3.a) en uno de ellos se coloca la muestra (aproximadamente entre 3 y 5 mg de principio activo) y el otro, vacío, se usa como referencia (Figura VII.3.b). Los dos crisoles se sellan herméticamente, para mantener la integridad de la muestra y evitar contaminación del horno. El material de los crisoles es generalmente aluminio, pues este es inerte y compatible frente a la mayoría de las sustancias.

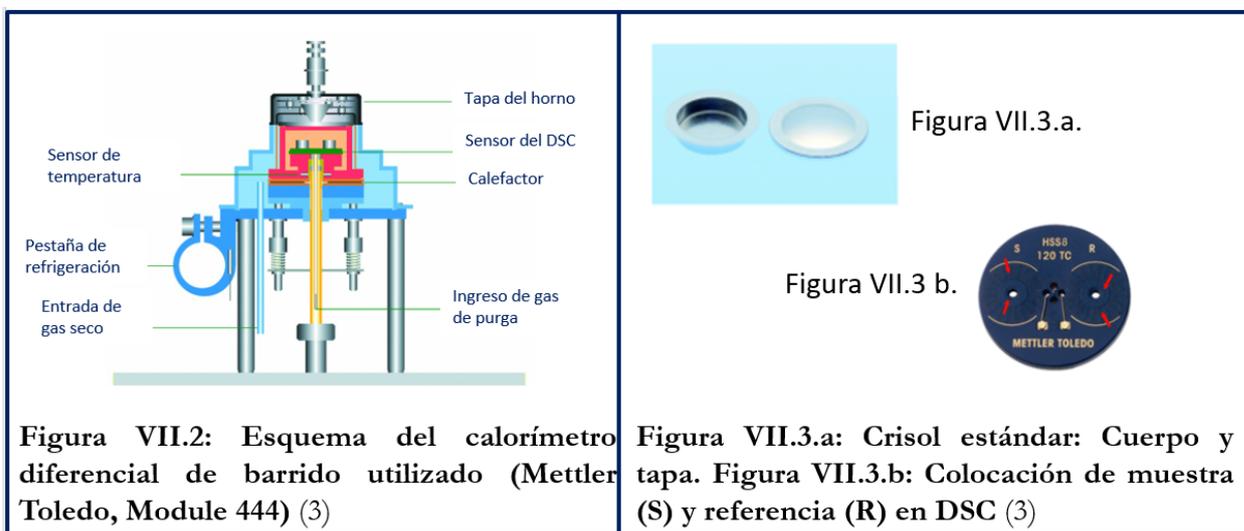


Figura VII.2: Esquema del calorímetro diferencial de barrido utilizado (Mettler Toledo, Module 444) (3)

Figura VII.3.a: Crisol estándar: Cuerpo y tapa. Figura VII.3.b: Colocación de muestra (S) y referencia (R) en DSC (3)

Los dos crisoles, de 40 µl de capacidad, se someten simultáneamente a un intervalo o ciclo de temperaturas y de velocidad de calentamiento (β) preestablecidos (entre 5 y 20 grados por minuto), para que los resultados obtenidos tengan una buena relación entre exactitud, resolución y sensibilidad.

El equipo utilizado (Figura VII.4), es un calorímetro diferencial de barrido. DSC 3 Mettler Toledo, Module 444 (Software Stare System SW 14.00 e Intracooler Huber

TC45) utiliza nitrógeno como gas de purga, para prevenir la formación de vapores de condensación en el horno durante el proceso de enfriamiento, evitar interferencias con los resultados y prolongar la vida útil del equipo.



Figura VII.4. Calorímetro diferencial de barrido UAH

En general, se puede afirmar que el uso de altas velocidades permite medir muestras en su estado original, es decir, con el uso de altas velocidades no hay tiempo para cambios en la muestra, permitiendo:

- Periodos de experimentación más cortos
- Mejores sensibilidades en ensayos como los de transición vítrea, pues las señales obtenidas son más definidas
- Mejor reorganización de las muestras durante el experimento

De la velocidad de calentamiento (β) depende una serie de efectos, como eventos cinéticos, cristalización, reacciones químicas o transición vítrea, por lo que este factor se debe tener en cuenta a la hora del análisis y realizar conclusiones sobre los resultados obtenidos. Por otro lado, la velocidad de calentamiento es independiente de la fusión y de otras propiedades como la capacidad de calor específico (c_p).

La capacidad calorífica, c_p , a una presión constante indica la cantidad de calor, ΔQ , necesaria para modificar la temperatura de la muestra en ΔT (Ec. VII. 1).

$$c_p = \frac{\Delta Q}{\Delta T} \quad \text{Ec. VII. 1}$$

La velocidad de calentamiento a la que se determina la capacidad calorífica es alrededor de 10°C/ min, la cual se suele normalizar según el tamaño de la muestra obteniendo la capacidad de calor específico, c_p . Por otro lado, el flujo de calor

medido es el producto de la masa, m , por la capacidad de calor específico, cp , y la velocidad de calentamiento, β . (Ec. VII. 2).

$$\text{flujo de calor} = m * cp * \beta \quad \text{Ec. VII. 2}$$

La calibración del DSC se realiza con indio, un metal cuyo punto de fusión, T^F (onset) es conocido, $\text{onset}_{\text{indio}}: 156,6 \text{ } ^\circ\text{C} \pm 0,3 \text{ } ^\circ\text{C}$, con un flujo de calor $\text{indio}: 28,45 \text{ } ^\circ\text{C} \pm 0,6 \text{ } ^\circ\text{C}$ que sirve como referencia. La sensibilidad calorimétrica se calcula a partir del valor conocido del área bajo la curva obtenida en la calibración con dicho metal. Durante la calibración del equipo es conveniente usar la misma velocidad de calentamiento que se va a emplear en el resto de las medidas experimentales, lo cual es determinante para tener exactitud en los resultados.

Los valores obtenidos en el DSC con el equipo para las temperaturas de fusión (T_2^F), en Kelvin y del calor de fusión ΔH_2^F en J/mol tanto para el CLX como para el ETX se emplean para calcular sus solubilidades ideales X_2^i , a las diferentes temperaturas de experimentación T , en Kelvin, mediante la Ec. III.8. La constante de los gases ideales R , es 8,3145 J/molK.

$$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H_2^F}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_2^F} \right) \quad \text{Ec. III. 8}$$

Los valores de las solubilidades ideales se comparan con los valores obtenidos experimentalmente, y se emplean modelos de predicción de solubilidad, para poder evaluar la capacidad de predicción de la solubilidad en otros principios activos de estructuras químicas semejantes a los estudiados, lo cual supone una disminución en el número de experimentos con el consecuente ahorro de tiempo y recursos económicos en el diseño de formulaciones líquidas.

VII.2.2. Determinación de la humedad por Karl-Fischer

VII.2.2.1. Fundamento del método

El contenido de humedad de un principio activo sólido puede ser agua libre o agua de cristalización.

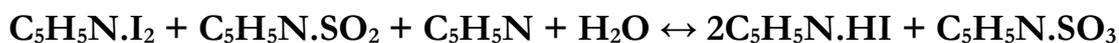
En 1935, el petroquímico alemán Karl Fischer (KF) (13-15) describió en su publicación “*New procedure for the determination of the water content in liquids and solids*” (16) un método para la determinación del contenido de agua de un compuesto.

La reacción de KF se basa en la oxidación del dióxido de azufre por parte del yodo, según la siguiente reacción:



En la cual se consumen dos moles de agua por cada mol de yodo, sin embargo, la estequiometría varía dependiendo de la presencia de ácidos y bases en la disolución.

El método original incluye piridina anhidra para forzar el equilibrio hacia la derecha por la combinación con el HI producido y aumentar la estabilidad del reactivo con la formación de complejos de transferencia de carga: el yodo y el dióxido de azufre reaccionan en presencia de piridina y agua para formar sulfito de piridinio y yoduro de piridinio.



La presencia de metanol en exceso es para evitar que se lleve a cabo la siguiente reacción, en la que el sulfito de piridinio consume agua, lo cual sería indeseable, pues se trata de determinar el agua presente únicamente en la muestra.



Las relaciones molares del reactivo KF original son $1\text{I}_2:3\text{SO}_2:10\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ de tal modo que la fuerza del reactivo queda limitada por el contenido de yodo. El uso de la piridina por la toxicidad y desagradable olor se ha reemplazado desde entonces por otras aminas, sin embargo, a estas sustituciones sobre el reactivo original se les sigue denominando reactivos de Karl-Fischer.

El reactivo de KF se estandariza normalmente por valoración con cantidades conocidas de agua, aunque también existen otros estándares como los hidratos cristalinos, dentro de los cuales el tartrato de sodio dihidratado es el más usado. El punto final se puede apreciar visual o electrométricamente.

VII.2.2.2. Comparación del método de KF sobre métodos térmicos para determinación de contenido de agua

La técnica de KF hoy día es un método estándar que proporciona las siguientes ventajas sobre los métodos térmicos para determinación de la humedad en muestras:

Selectivo para cuantificación del agua: No presenta error por la presencia de otros compuestos volátiles en la muestra.

- Resultados exactos y precisos.
- Corta duración de análisis.
- Útil para una amplia variedad de aplicaciones y muestras.
- Utilidad para el análisis para sólidos, líquidos y gases.
- Requiere sólo pequeñas cantidades de muestra.
- Fácil preparación de la muestra.
- Rango de medición casi ilimitado (1 ppm a 100%).
- Accesibilidad de equipos automatizados.

VII.2.2.3. Descripción del método

Durante la valoración de cada una de las muestras éstas se someten a la misma intensidad de agitación, el primer paso es introducir en cada uno de los vasos de valoración de la secuencia un agitador magnético (*Figura VII.5a*).

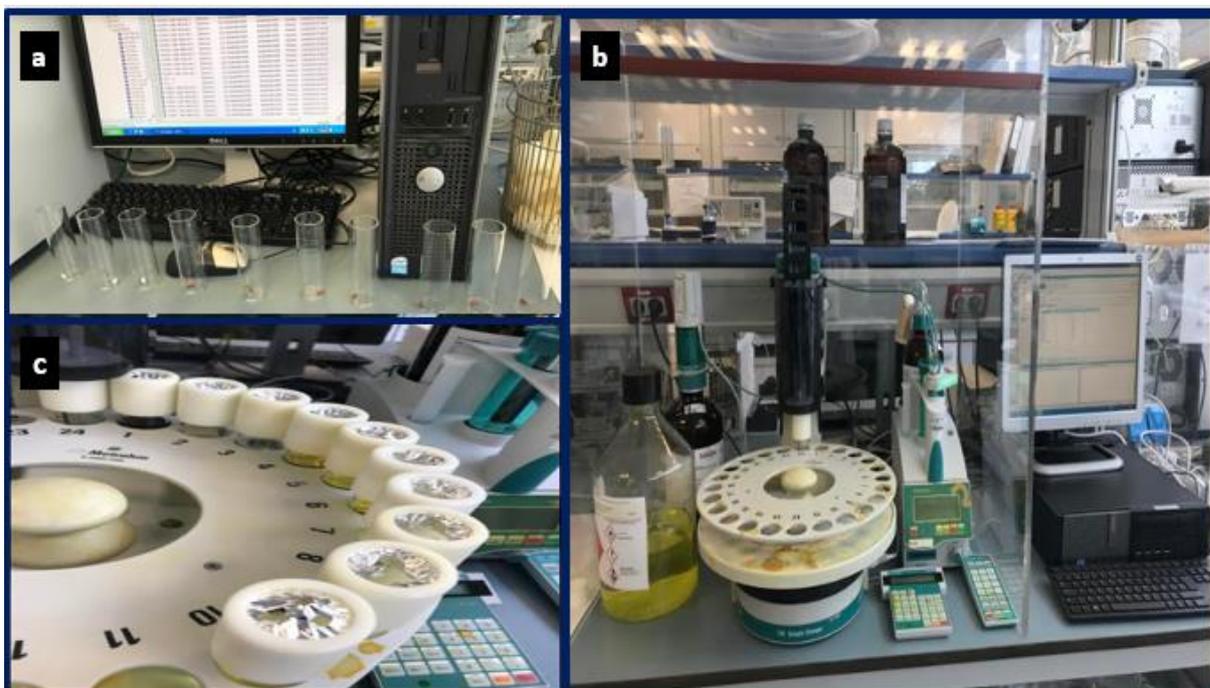


Figura VII.5. Equipo para la determinación de humedad por KF
a. Vasos de titulación b. equipo c. Muestreador después de titulación

Los equipos para llevar a cabo estas determinaciones se conocen como dispositivos o valoradores KF los cuales han evolucionado para utilizar microprocesadores para permitir un proceso de titulación programado y así facilitar la ejecución de las determinaciones y minimizar el contacto con los reactivos (*Figura VII.5b* y *Figura VII.5c*).

La metodología analítica se desarrolla a través de dos secuencias. La primera parte es la secuencia que permite la determinación del factor de reactivo o factorización. El resultado dentro de parámetros asegura la bondad del método, da la certeza de que

reactivo y equipo están en óptimas condiciones y es indicativo de que se puede continuar adelante con la secuencia de determinación de humedad de las muestras objeto de análisis.

VII.2.2.3.1. Cálculos

Las fórmulas y valores empleados por el equipo para el cálculo de la humedad en % son (Ec. VII.3):

$$\text{Contenido } H_2O (\%) = \frac{(\text{Reactivo KF} - \text{Blanco}) \text{ Título} * \text{Factor}}{\text{Peso} * \text{Divisor}} \quad \text{Ec. VII. 3}$$

El factor y el divisor se usan en la Ec. VII.4 para adaptar el resultado a las diferentes unidades: Para la unidad del resultado en % y peso en gramos el factor es 0,1 y el divisor es 1.

La fórmula para determinar el título o factor es:

$$\text{Título o factor} = \frac{\text{Peso}}{\text{Reactivo KF}} \quad \text{Ec. VII. 4}$$

Para el estándar utilizado que es agua y el peso en gramos el factor es de 1000 y para la determinación del valor del blanco se usa la siguiente ecuación:

$$\text{Blanco} = \text{Reactivo KF} * \text{Factor} \quad \text{Ec. VII. 5}$$

VII.2.2.3.2. Descripción de las secuencias

Las secuencias parten de la factorización o determinación del factor y cálculo de la bondad del método, con lo que se proporciona la información de seguridad de los resultados a obtener en las determinaciones de las muestras.

A todos los vasos de la secuencia, excepto al del metanol de fin de secuencia, se les coloca en su parte superior una lámina de papel aluminio, ajustando su cierre con el tapón adecuado para el vaso, antes de colocarlos en la posición prevista en el automuestreador (Figura VII.5c).

Secuencia para determinación de factor:

- **Acondicionado:** Se trata de realizar la purga de los conductos por los que circula el metanol y el reactivo Karl-Fischer y de sus buretas respectivas. Con este fin se emplean tres vasos vacíos (Figura VII.5a).

- **Blanco:** Para determinar la humedad que tiene el propio disolvente con el que se va a disolver la muestra: Metanol. También se usan vasos vacíos.
- **Factor del reactivo:** En cada uno de los vasos destinados a la determinación del factor se coloca una gota de agua recientemente purificada, pesada con exactitud. El resultado de la factorización debe estar entre 4 y 6 y la $RSD \leq 1\%$.
- **Bondad:** Estos vasos también se les adiciona una gota de agua recientemente recogida del equipo de purificación de agua y pesada con exactitud. El resultado medio de la bondad reportado por el equipo debe quedar en un valor comprendido entre 99,0% y 101,1% y la $RSD \leq 1\%$.
- **Fin de secuencia:** Una vez terminada la factorización el electrodo debe quedar sumergido en un vaso que contiene metanol, para evitar cristalizaciones en los conductos del reactivo, del metanol y del electrodo.

La generación de los resultados de la humedad por este método se acompaña del valor del factor y bondad y sus RSD.

Secuencia para determinación de la humedad de muestras:

- **Acondicionado:** Se emplea un vaso vacío.
- **Blanco:** Por duplicado.
- **Determinación de la humedad de la muestra(s):** por duplicado se pesa con exactitud una cantidad de aproximada alrededor de 0,5000 g de muestra problema.
- **Fin de secuencia:** Una vez terminada la factorización el electrodo queda sumergido en un vaso que contiene metanol, para evitar cristalizaciones en los conductos del reactivo, del metanol y del electrodo (*Figura VII.5c*).

VII.2.3. Microscopía electrónica de barrido

La microscopía electrónica de barrido SEM (*Scanning Electron Microscope*), a diferencia de la microscopía óptica, utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar la imagen y las lentes no son sólidas sino electromagnéticas evitando la interacción con el aire lo cual se logra generando vacío. El primer paso para la preparación de las muestras que no sean metales es convertirlas en conductoras, por medio del recubrimiento con una capa delgada de un metal, como el oro. La técnica de preparación de las muestras se denomina “*sputtering*” o pulverización catódica.

En microscopía de barrido se aprovecha el efecto que se produce cuando un electrón del haz pasa muy cerca del núcleo de un átomo de la muestra, proporcionando la suficiente energía a uno o varios de los electrones interiores para saltar fuera. Estos electrones al ser de muy baja energía (por debajo de 5eV), deben encontrarse muy cerca de la superficie para poder escapar, esta es la razón por la cual proporcionan una valiosa información topográfica de la muestra (*Figura VII.6*).

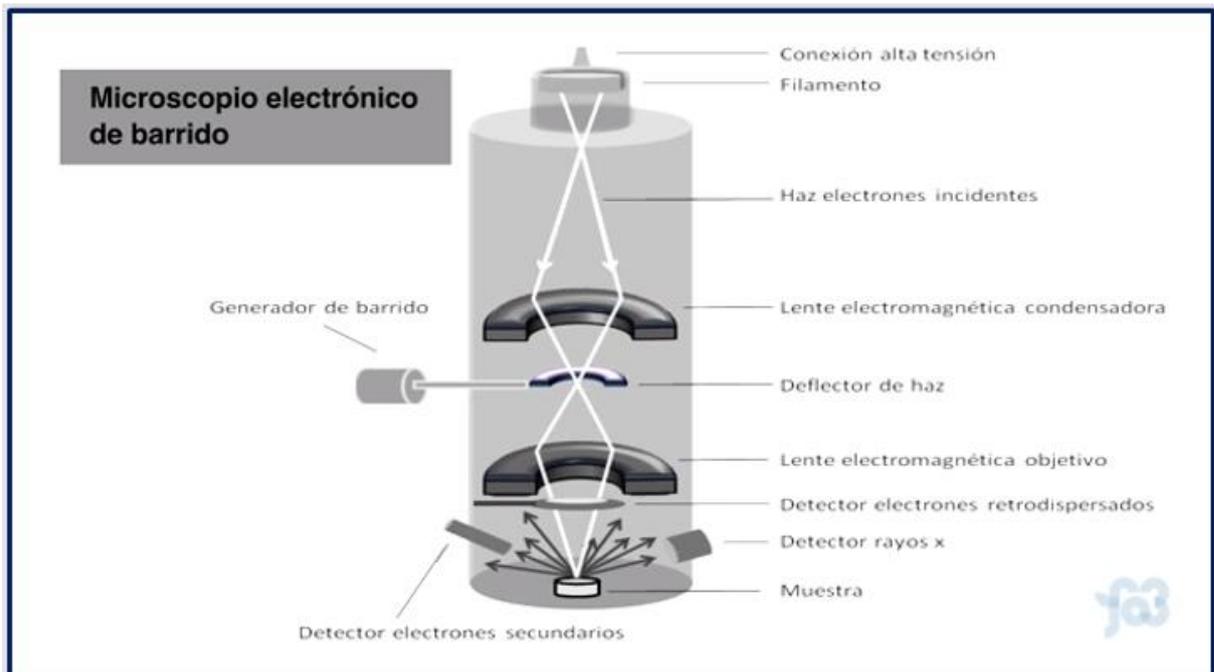


Figura VII.6. Esquema de equipo SEM (14)

Posteriormente, los electrones acelerados, dentro de un campo eléctrico, son detectados por lentes que miden la cantidad e intensidad de los electrones que devuelve la muestra, siendo capaz de mostrar en una pantalla la figura de la muestra bajo análisis con alta resolución y un aumento hasta de 300.000 veces su tamaño original. Para determinar la morfología de las muestras se empleó el Microscopio electrónico de barrido (SEM) Zeiss DSM 950 del Centro de apoyo a la investigación (CAI), de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alcalá, que consta de una lámpara de tungsteno que genera un haz de electrones secundarios que permite la obtención de imágenes de alta resolución (aumentos de hasta 300.000X) (Figura VII.7).



Figura VII.7. Equipo SEM Zeiss DSM 950. UAH

Para la visualización de las imágenes las muestras a 500X, 3000X y 5000X se llevó a cabo un tratamiento previo de recubrimiento superficial (en un evaporador catódico) con una película de oro de 25 nm, para convertir las muestras objeto de estudio en materiales conductores.

VII.2.4. Espectroscopía infrarroja (FTIR)

El estudio de la interacción entre la radiación electromagnética IR y las resonancias vibracionales o rotacionales de cada molécula, en función de su densidad electrónica y de la distribución estructural de sus grupos químicos, es en lo que se basa la técnica de espectroscopía infrarroja (11). La absorción de radiación IR sólo ocurre si el momento dipolar permanente de la molécula cambia con una resonancia vibracional o rotacional, y como técnica es sólo efectiva en moléculas con enlaces covalentes.

La simetría molecular se relaciona directamente al momento dipolar permanente. Normalmente, la radiación infrarroja usada en la mayoría de los espectrofotómetros comerciales se encuentra en longitudes de onda entre 2,5 y 50 μm , lo que corresponde a frecuencias entre 4000 y 200 cm^{-1} .

En los dispositivos 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. Con el desarrollo de la espectrofotometría infrarroja por la transformada de Fourier, FTIR, se incrementaron las aplicaciones de análisis cualitativo y cuantitativo para la caracterización de principios activos de interés farmacéutico (11,17-20).



Figura VII.8. Spectrum 2000 Perkin Elmer ® System 2000FT-IR.UAH

Debido a que el espectro vibracional de cada molécula es generalmente único, la técnica ofrece una gran selectividad pues permite establecer diferencias pequeñas

entre moléculas muy similares siendo por tanto eficaz en la determinación de cambios polimórficos (18,21,22). También tiene especial interés en la determinación del grado de polimerización, o en estudios de estabilidad, para caracterizar los productos de degradación (22).

El equipo usado, mostrado en la *Figura VII.8*, es el espectrofotómetro infrarrojo por transformada de Fourier. Spectrum 2000 spectrometer. Perkin Elmer® System 2000FT-IR, con resolución 1 cm^{-1} .

VII.2.5. Difracción por rayos X

Los rayos X utilizados en la técnica de difracción son ondas electromagnéticas con longitudes de onda λ , que oscilan entre 0,05 y 0,25 nm, que en sólidos cristalinos equivale a la distancia entre planos de átomos (23). Los rayos X, descubiertos en 1895 por el físico alemán Röntgen, recibieron ese nombre porque se desconocía su naturaleza y a diferencia de la luz ordinaria, era invisibles, viajaban en línea recta y ennegrecían las películas fotográficas.

La técnica de difracción de fotones de rayos X o cristalografía de rayos X se produce cuando el haz monocromático de rayos X incide sobre la estructura cristalina objeto de estudio.

Los cristales pueden definirse como sólidos compuestos de átomos ordenados en un patrón periódico tridimensional. La periodicidad es la característica que diferencia a los sólidos cristalinos de los amorfos.

Un cristal se diferencia de otro por tener una simetría particular en las ordenaciones regulares de los átomos que lo constituyen. Cuando los rayos X inciden sobre la muestra se produce cierta dispersión propia de la estructura cristalina sobre la que está incidiendo, con valores de longitud de onda λ y ángulos de dispersión particulares, (*Figura VII.9*), según la ley de Bragg (*Ec. VII.6*):

$$n\lambda = 2d \text{ sen } \theta$$

Ec. VII. 6

en la que “ d ” es la distancia entre los planos interatómicos que producen la difracción, n se denomina orden de difracción y debe ser un número entero consistente con $\text{sen } \theta$ menor o igual que 1 (*Figura VII.9*). La difracción es esencialmente un fenómeno de dispersión. Los rayos son dispersados por un gran número de átomos dispuestos periódicamente en una red. Los átomos tienen unas relaciones de fase definidas que en la mayoría de las direcciones produce una interferencia destructiva de los rayos, pero en unas pocas direcciones provoca una interferencia constructiva y se forman rayos difractados.

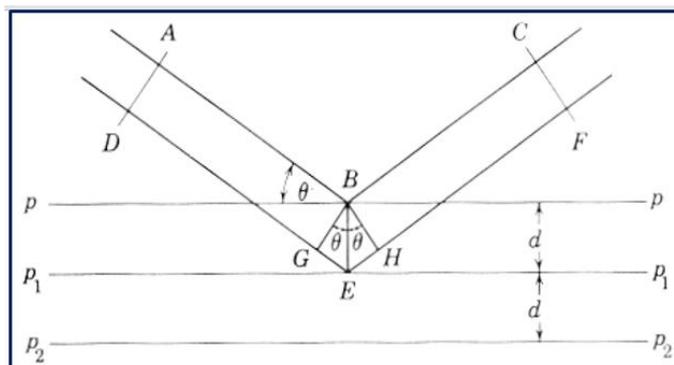


Figura VII.9. Esquema difracción por rayos X

Debido a la precisión y fiabilidad de la técnica de difracción por rayos X es una de las de mayor interés en investigación para dilucidar estructuras cristalinas, siendo sus mayores limitaciones se deben a la necesidad de trabajar con sistemas cristalinos, por lo que no es aplicable a disoluciones, a sistemas biológicos in vivo y a sistemas amorfos o a gases.



Figura VII.10. Difractómetro Multi-propósito PAN analytical modelo X'Pert MPD (UCM)

Para este trabajo se empleó el método de polvo y barrido de superficie (*Figura VII.10*). Cada muestra se sitúa sobre un portamuestras y se irradia con la radiación $K\alpha$ del cobre.

Los ángulos de incidencia van desde 0° hasta 35° y como condiciones de ensayo voltaje de 40 mV e intensidad de 55 mA. Los difractogramas obtenidos permiten conocer el grado de cristalinidad relativa de las muestras analizadas.

VII.2.6. Espectrofotometría ultravioleta-visible

Los métodos espectrofotométricos se basan en la determinación de la intensidad y la longitud de onda de la energía radiante o radiación electromagnética en la región

ultravioleta (UV) y visible (Vis) del espectro para una amplia variedad de iones y de moléculas orgánicas e inorgánicas (11,24).

Las especies que absorben por lo general se clasifican de acuerdo con el tipo de niveles energéticos moleculares envueltos en la transición electrónica lo cual depende de los enlaces dentro del compuesto. Por tanto, esta energía variará en función del tipo y disposición de los grupos funcionales que conforman la estructura de la sustancia. 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 la muestra es medida por un detector, y transformada en impulsos electrónicos, que se traducen en el espectro de absorción de la sustancia o absorbancia.

Para que la absorbancia del disolvente en el que va diluida una muestra no interfiera en las determinaciones, se establece al disolvente puro como referencia o blanco, para que la absorbancia sea descontada del total de la absorbancia de la muestra diluida.

En nuestro estudio el disolvente de referencia o blanco con el que se realizarán todas las mediciones del espectro de absorción es el etanol, después de haber comprobado que no afecta a las mediciones.

VII.2.6.1. Identificación por espectrofotometría UV y longitud de onda de máxima absorción

Para determinar la longitud de onda a la cual cada principio activo es capaz de absorber mayor energía, se realiza un barrido en una zona amplia de longitudes de onda y se determina la longitud de onda donde la absorbancia es máxima y ésta se elige para ser utilizada en todas las determinaciones.

VII.2.6.2. Elaboración de la recta patrón

De acuerdo con la ley de Lambert-Beer, la absorbancia **A** se relaciona linealmente con la concentración de la especie absorbente, **c** en moles/litro, y con la longitud de la trayectoria de la radiación en el medio absorbente, **b** en cm, y con la absorptividad **a**, que es una constante de proporcionalidad, según la ecuación siguiente:

$$A = abc$$

Ec. VII. 7

Cuando la constante de proporcionalidad entre la absorbancia A y la longitud de la trayectoria b y la concentración c , es la absorptividad molar ϵ , la ley de Beer se puede expresar del siguiente modo:

$$A = \epsilon bc \quad \text{Ec. VII. 8}$$

Para comprobar el cumplimiento de la ley de Beer, se elabora una recta patrón (25), para la que se preparan diluciones de concentraciones perfectamente conocidas, de las que se determina el valor de absorbancia, A . La relación entre concentración y absorbancia es una línea recta para todo el intervalo de concentraciones estudiado, que tiene su inicio en el origen.

Para la realización de la recta patrón, se parte de una disolución madre, cuya concentración varía en función del principio activo, la cual se diluye hasta conseguir un rango de concentraciones apropiado. Las unidades de concentración se expresan en $\mu\text{g/ml}$. Los datos se ajustan por el método de mínimos cuadrados, y se obtienen dos rectas de regresión, Ec. VII.9 y Ec. VII.10. Con el cálculo de estas ecuaciones, se comprueba que el coeficiente de determinación, R^2 , sea mayor de 0,985.

$$\text{Recta I} \quad A=f(C) \quad \rightarrow \quad A = aC + b \quad \text{Ec. VII. 9}$$

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).

$$\text{Recta II} \quad C=f(A) \quad \rightarrow \quad C = a'C + b' \quad \text{Ec. VII. 10}$$

La Ec. VII.10 es de la recta patrón o de calibración que se utilizará para calcular las concentraciones desconocidas en función de las absorbancias experimentales, 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.

VII.2.6.3. Validación de los métodos

Se lleva a cabo un estudio de validación del método espectrofotométrico de cada principio activo, según las normas de Buenas Prácticas de Fabricación y Control de Calidad de Productos Farmacéuticos (2,14,26-30).

La validación es aplicable 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 del principio activo en disolución a saturación se muestran en el anexo 1 de esta memoria.

VII.3. Cálculos teóricos para caracterización de materiales

VII.3.1. Cálculo del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes

$$\delta = \phi_i \delta_i + (1 - \phi_i) \delta_j \quad \text{Ec. VII. 11}$$

En la *Ec. VII.11* δ es el parámetro solubilidad calculado, δ_i, δ_j , son los parámetros de solubilidad, y los parámetros ácidos y básicos de cada componente de la mezcla. i y j , son cada uno de los dos disolventes y el término, ϕ , está referido a la fracción en volumen de etanol.

Los valores obtenidos de este cálculo comparados con los valores teóricos obtenidos para el mismo parámetro de los principios activos estudiados permiten hacer una primera aproximación sobre la mezcla de codisolventes en la que previsiblemente habrá mayor afinidad y por tanto solubilidad.

VII.3.2. Método teórico de Fedors para la predicción de la solubilidad

Para calcular el parámetro de solubilidad de un principio activo δ_2 por medio de la aplicación del método teórico de Fedors (31) se parte de la *Ec. III.16*, en la que, δ , es el parámetro de solubilidad, ΔE , la energía molar de vaporización y ΔV , el volumen molar de un compuesto. Ya explicado con anterioridad en el capítulo III.

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{\Delta V}} \quad \text{Ec. III. 16}$$

El valor teórico del parámetro de solubilidad de un principio activo, δ_2 , es raramente recogido en la bibliografía, por lo cual Fedors propuso un método sencillo, rápido en el que la suma de las contribuciones de la energía molar de vaporización, $\Sigma \Delta E$, y del volumen molar, $\Sigma \Delta V$, de cada uno de los átomos o grupos de átomos que formarán parte de la estructura molecular se podrían emplear para tener una idea aproximada del parámetro de solubilidad experimental del compuesto (*Ec. VII.12*).

El método de Fedors supone una contribución aditiva de los átomos y grupos funcionales de una molécula a su valor de parámetro de solubilidad. Puede expresarse en cal/cm³, en el sistema cegesimal o en MPa^{1/2}, en el sistema internacional, si se emplea el factor de conversión entre los dos sistemas de unidades de 2,455.

$$\delta_2 = \sqrt{\frac{\Sigma \Delta E}{\Sigma \Delta V}} \quad \text{Ec. VII. 12}$$

El conocimiento de este valor permite anticipar con aproximación razonable la composición de mezcla codisolvente en la que se esperaría encontrar mayor solubilidad, teniendo en cuenta que lo similar disuelve a lo similar (32).

VII.4. Determinación experimental de la solubilidad

En matraces de 100 ml se prepararon baterías de 21 suspensiones tanto para el CLX como para el ETX, en las cuales se utilizaron proporciones definidas de disolvente, empezando por el disolvente de mayor polaridad (agua pura), e incrementando en proporciones del 10 %. Los matraces se colocaron en un baño termostatzado a temperatura controlada (35-15°C) y con agitación continua (*Figura VII.11 y Figura VII.12*). Los estudios comenzaron a la temperatura de estudio más elevada.

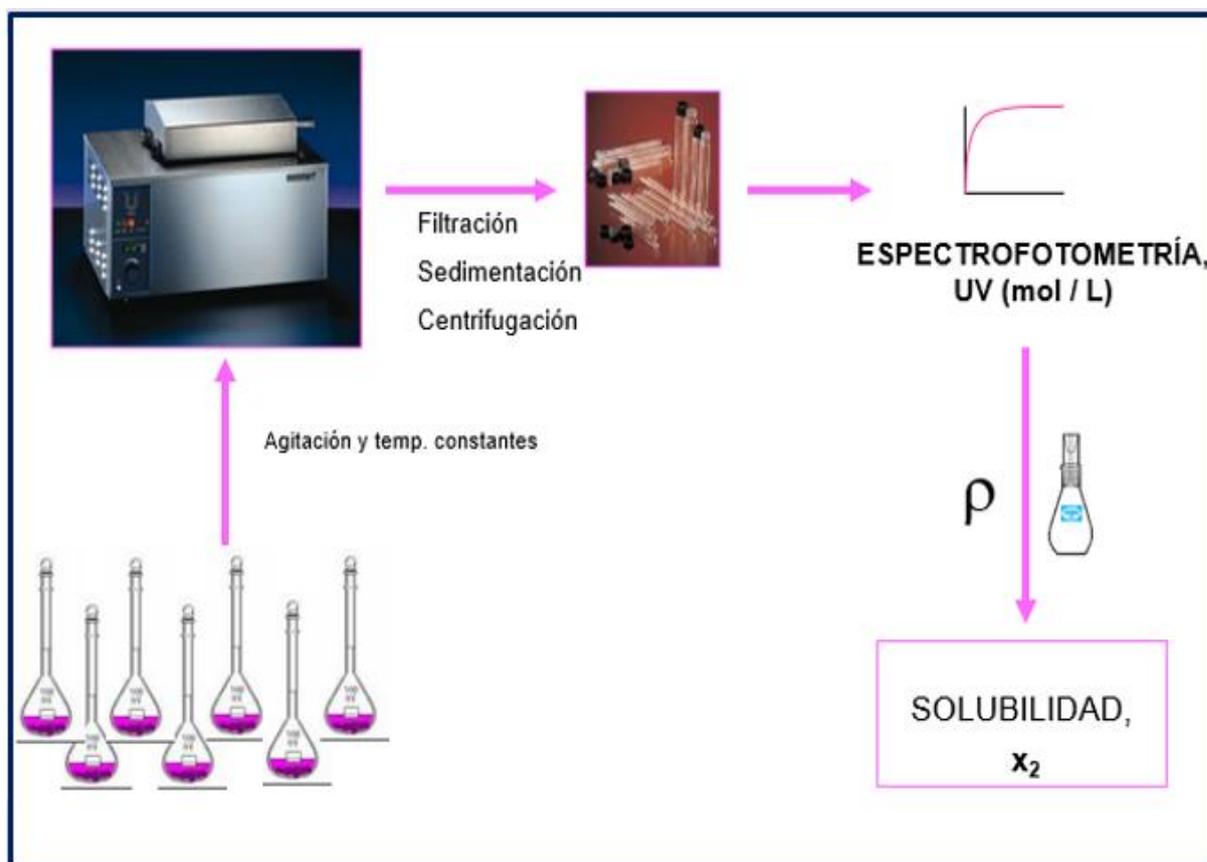


Figura VII.11. Esquema para determinación experimental de la solubilidad

Las suspensiones con un ligero exceso de cada principio activo, para evitar contaminaciones, fueron preparadas con una cantidad de disolvente constante (50 ml) para asegurar la obtención de una disolución saturada en equilibrio con la fase sólida. Para la toma de muestra se empleó el método de filtración. Las muestras se filtraron a través de membranas inertes Millex® GN nylon con diámetro de poro de 0,20 μm , para refrendar la ausencia de partículas sólidas en las lecturas espectrofotométricas. La filtración se seleccionó como mecanismo de separación

mecánica, porque en comparación con otros métodos como la centrifugación o la sedimentación, logra excelentes resultados en cuanto reproducibilidad y exactitud. Para advertir posibles errores en la determinación de la solubilidad por la adsorción del soluto en el filtro, se purgó el mismo con la disolución saturada con el objeto de saturar los posibles sitios de adsorción. La cuantificación de la concentración se realizó después de alcanzar la saturación, cuyo tiempo fue previamente determinado, y considerando las precauciones de termostización de los sistemas de toma de muestra y filtración, y, además, el uso del ultrasonido durante un tiempo controlado.

Las lecturas de absorbancia UV se realizaron a las longitudes de onda de máxima absorción anteriormente identificadas para cada principio activo. Los experimentos se realizaron por triplicado para cada una de las alícuotas filtradas de la disolución así como las respectivas diluciones gravimétricas con etanol 96 %. Los valores se situaron en la zona de linealidad de la recta de calibración construida con anterioridad para cada principio activo.

Las absorbancias experimentales se analizan estadísticamente, utilizando el valor del coeficiente de variación o desviación estándar relativa (**CV**) calculado con la *Ec. VII.13*.

$$CV = \frac{DE}{\bar{X}} * 100 \qquad \qquad \qquad \text{Ec. VII. 13}$$

en la que, **DE**, es la desviación estándar de los resultados y \bar{X} , el promedio de las tres determinaciones realizadas para cada medida.

VII.4.1. Determinación de la densidad

La densidad de las disoluciones se realiza con la técnica del picnómetro y el cálculo utilizando la expresión de la *Ec. VII.14*:

$$\rho = \frac{P - P'}{V} \qquad \qquad \qquad \text{Ec. VII. 14}$$

en la que, ρ , 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 a la temperatura de estudio y **V**, es el volumen de la disolución filtrada.

Para la determinación de la densidad se emplean picnómetros aforados de 10 ml de capacidad a la temperatura de estudio para cada muestra filtrada. Las medidas se realizan por triplicado. Para ello, se pesa el picnómetro con la muestra y vacío, para

tener los valores P y P' y se considera que el volumen del picnómetro es $V=10$ ml. Este procedimiento se empleó para poder expresar la solubilidad en fracción molar, X_2 . Se transforman los valores obtenidos de solubilidad experimental en molaridad C_2 , a través de las rectas de calibración y se convierten en fracción molar, X_2 , utilizando las densidades experimentales a cada temperatura de estudio (Figura VII.10). La determinación de las fracciones molares se explica en el siguiente epígrafe.

VII.4.2. Determinación de las fracciones molares

La fracción molar de los principios activos, X_2 , es la expresión de solubilidad empleada en los modelos de predicción de solubilidad por brindar información sobre la participación de cada componente en la disolución. La conversión de los valores de concentración C_2 , en molaridad a fracción molar X_2 , se hace por medio del empleo de la siguiente expresión:

$$X_2 = \frac{C_2}{C_2 + \frac{1000\rho - C_2PM_2}{PM_1}} \quad \text{Ec.VII. 15}$$

en donde, PM_1 , es el peso molecular del sistema disolvente y PM_2 , es el peso molecular del soluto, ρ , es la densidad en g/ml y el valor de 1000 para expresarla en g/l. Para el cálculo del peso molecular del sistema disolvente, PM_1 , se usa la Ec. VII.16:

$$PM_1 = \phi PM_{d_1} + (1 - \phi) PM_{d_2} \quad \text{Ec.VII. 16}$$

en la cual, PM_{d_1} , es el peso molecular del disolvente puro 1, PM_{d_2} , es el peso molecular del disolvente puro 2 y ϕ , la fracción en volumen del disolvente.

VII.4.3. Determinación del tiempo de saturación en disolventes puros

La determinación de las solubilidades experimentales de los principios activos se realiza tras haberse alcanzado el equilibrio termodinámico de solubilidad entre la fase disuelta y la fase sólida. 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 mide la concentración antes de alcanzar el equilibrio. Los principios activos poco solubles requieren de un tiempo más o menos largo para lograr el equilibrio termodinámico, lo cual depende no sólo de la solubilidad de soluto y la naturaleza del disolvente empleado, sino también de otros factores como la agitación y la temperatura. Este periodo de tiempo hasta alcanzar la saturación es

mayor cuanto menor sea la solubilidad del fármaco. Si durante el tiempo de experimentación el principio activo presenta formas metaestables con una solubilidad mayor que la de su forma estable, puede dar lugar a error en la determinación de su valor de solubilidad. Por tanto, los valores de solubilidad experimentales sólo son reproducibles una vez se ha garantizado que el sistema ha llegado al equilibrio de solubilidad. Si se realizan mediciones previamente a este punto, los valores van a variar y por tanto no pueden ser usados convenientemente para la toma de decisiones sobre el comportamiento del principio activo.

El procedimiento de actuación es el siguiente, en matraces de 100 ml se añade una ligera cantidad en exceso de cada uno de los principios activos seleccionados en 50 ml de cada uno de los tres disolventes puros: agua, etanol y acetato de etilo. Se determina la concentración disuelta por espectrofotometría UV a diferentes tiempos preestablecidos (*Figura VII.12*).



Figura VII.12. Baño termostatzado con agitación constante HETO® Type SBD50-1 bio. 501828H

Los resultados se plasman en una gráfica de concentración vs tiempo, la cual permite la visualización del tiempo que garantiza que se ha alcanzado una meseta asintótica o saturación. Se pueden observar dos tipos de perfiles de saturación (33,34): En el primer tipo la concentración se incrementa con el tiempo hasta alcanzar una asíntota, donde la concentración se mantiene constante durante varios días. 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.

Aunque durante los experimentos de equilibrio pueden ocurrir transformaciones de fase, la situación no es tan complicada como parece porque frecuentemente sólo un polimorfo o solvato es estable en presencia de un disolvente particular Chang (35) y

Shefter e Higuchi (36) atribuyen el pico inicial y descenso de concentración característicos del segundo tipo de perfil a la supersaturación de formas metaestables con respecto a la forma estable. Estos investigadores explican que el pico probablemente representa una corta fase de transición entre la forma metaestable y la estable. La velocidad de transformación de una forma a otra depende de la movilidad de las moléculas del sólido, del tipo de cambio estructural que tenga lugar y de factores relacionados con el medio disolvente empleado. De este modo, según Yalkowsky y Roseman (37), la velocidad de conversión de la forma metaestable a la forma estable será menor cuanto mayor sea la diferencia entre el empaquetamiento molecular de ambas formas.

La cuantificación de las cantidades disueltas se realiza con una valoración espectrofotométrica. Las muestras se filtran con jeringas desechables acopladas a filtros Millex® GN nylon (0,20 µm), previamente atemperados a la temperatura de estudio. Esta temperatura fue de 35°C, ya que es donde se obtienen los valores de solubilidad más elevados y por tanto se corresponde con los tiempos más altos para alcanzar la saturación, de forma que los resultados obtenidos a esta temperatura serían extrapolables al resto de temperaturas de experimentación. El filtrado obtenido se diluye con etanol 96° y la concentración en mg/ml se cuantifica mediante espectrofotometría UV a cada longitud de onda de máxima absorción.

VII.5. Solubilidad de las dispersiones sólidas (DS)

Numerosos fármacos de gran interés farmacoterapéutico presentan baja biodisponibilidad oral debido principalmente a su escasa solubilidad acuosa (19). Una de las alternativas para aumentar la velocidad de disolución y la solubilidad de fármacos es la utilización de DS. Con el propósito de mejorar la solubilidad del CLX y ETX en agua, en este trabajo, se utilizó la técnica de evaporación de disolvente del principio activo disperso en un polímero (portador o *carrier*) (Figura VII.13).



Figura VII.13. Rotavapor BUCHI B480 vacuum system B-169

Tanto el fármaco como el transportador (PVP-K30) se disuelven en un mismo disolvente (etanol), el cual es evaporado a presión reducida y temperatura apropiada para evitar la alteración de la preparación. Una vez obtenidas las disoluciones se mezclan y se trasladan a un rotavapor de vacío (Buchi Rotavapor R-114) para evaporar el disolvente a 70°C hasta completar la evaporación. Las dispersiones sólidas obtenidas se caracterizan y se emplean para analizar el impacto en el aumento de la solubilidad en agua de las dispersiones sólidas preparadas con los principios activos a las temperaturas ensayadas para los compuestos originales. El método seguido en esta memoria para la elaboración de las dispersiones sólidas pasa por la preparación del rotavapor para su uso seguido del proceso de preparación propiamente dicho, tal y como se describe a continuación.

VII.5.1. Preparación del rotavapor

El proceso de elaboración de dispersiones sólidas empleado el rotavapor, requiere la verificación de cada uno de los siguientes apartados, ver *Figura VII.14*:



Figura VII.14. Preparación del rotavapor BUCHI B480 vacuum system B-169

- ✓ Poner hielo en el recipiente (b) en el que se mantiene la trampa de vacío (c).
- ✓ Llenar el baño de agua (d), encender la rotación (e) y encender y ajustar la temperatura a 70°C (f).
- ✓ Verificar que el agua dentro de la bomba de vacío (g) esté cubriendo los dos ductos metálicos.
- ✓ Ajustar el matraz redondo (h) con la pinza metálica (i) al refrigerante (j), para recoger el etanol absoluto recuperado. (Lubricar con vaselina)
- ✓ Ajustar el matraz en forma de pera (a) con la porción de disolución, preparada, con el enganche negro (k). (Lubricar con vaselina) **Nota:** Giro del enganche negro a la izquierda para bajar y a la derecha para subir.
- ✓ Abrir el grifo de agua que se encuentra detrás del equipo, para que empiece a correr por el refrigerante.

- ✓ Verificar que la espita del refrigerante (**I**) esté cerrada, para que el sistema quede preparado para hacer vacío.

VII.5.2. Preparación de la dispersión sólida

Una vez se ha preparado el equipo, se procede a la elaboración de la dispersión sólida, como se describe en las siguientes tres etapas (*Tabla VII.4 y Figura VII.14*).

Tabla VII.4. Preparación de la DS

Etapa A. Preparación de la disolución



- A.1. Pesar 2 g del CLX o ETX según el caso y disolver en 400 ml de etanol absoluto.
- A.2. Pesar 4 g de PVP K-30 y disolver en 400 ml de etanol absoluto.
- A.3. Mezclar las disoluciones preparadas en A.1. y A.2.. Homogenizar.
- A.4. Colocar en matraz del rotavapor en forma de pera(a) una porción de aproximada de 200 ml de la disolución preparada en A.3.

Etapa B. Obtención de la dispersión sólida



- B.1. Una vez preparado el rotavapor, encender la bomba de vacío (**m**). (Interruptor en la parte posterior)
- B.2. Encender el rotavapor (**n**), ajustando la velocidad de rotación entre la 5ta o 6ta líneas blancas y bajar el sistema de tal modo que el matraz en forma de pera quede sumergido en el baño de agua a 70°C. Verificar nivel de agua a ± 1 cm del borde.
- B.3. Cada 15 minutos, aproximadamente, romper el vacío abriendo por unos 15 segundos la espita del refrigerante (**I**).
- B.4. El proceso termina si se ha evaporado todo el disolvente y formado un residuo sólido sobre las paredes del matraz en forma de pera (**a**).

Etapa C. Apagado del equipo



- C.1. Apagar la bomba de vacío (**m**), (en la parte posterior).
- C.2. Cerrar el grifo de agua que está detrás del equipo.
- C.3. Romper el vacío abriendo la espita del refrigerante (**I**).
- C.4. Apagar el rotavapor (**e**) y dejar en el mínimo la velocidad (**n**).
- C.5. Retirar el matraz en forma de pera (**a**), que contiene el residuo sólido.
- C.6. Raspar sólido de las paredes y recolectar el polvo obtenido en vial marcado en desecador.
- C.7. Repetir los pasos anteriores hasta agotar toda la disolución preparada en A.

VII.6. Análisis termodinámico

El análisis termodinámico de los resultados se realiza mediante la ecuación de van't Hoff (*Ec. III.20*), empleando los resultados hallados por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para cada principio activo y los provenientes de las determinaciones experimentales de solubilidad a las diferentes temperaturas ensayadas (35° - 15°C).

$$\ln X_2 = - \left(\frac{\Delta H_2^S}{R} \right) \left[\frac{1}{T_2^F} \right] + cte \quad \text{Ec. III. 20}$$

La representación gráfica de la Ec. III.20, es una recta de la forma $y = ax + b$, en la que el valor del logaritmo neperiano de la solubilidad expresada en fracción molar de soluto, $\ln X_2$, es la variable dependiente (y), el término $(1/T_2^F)$, en el que T_2^F , es la temperatura de fusión del principio activo determinada, es la variable dependiente (x), la pendiente (a) es el término $(\Delta H_2^S/R)$ y el valor de la constante es b que corresponde a la **ordenada en el origen**. Cuando $x=0$, el valor de y es constante= b . La entalpía de disolución ΔH_2^S , se calcula a través de la Ec. IV.18, en la que R , es la constante de los gases ideales 8,3145 J/Kmol.

$$\Delta H_2^S = -(\text{pendiente}) R \quad \text{Ec. IV. 18}$$

y para calcular el valor de la entropía de disolución, ΔS_2^S , se emplea la Ec. IV.20.

$$\Delta S_2^S = (\text{intercepto}) R \quad \text{Ec. IV. 20}$$

El tratamiento estadístico de valores termodinámicos así obtenidos se realiza con el programa NCSS (10) lo cual permite analizar la linealidad de las rectas de las gráficas de van't Hoff.

VII.7. Métodos de predicción de la solubilidad

El amplio rango de polaridad logrado por las mezclas binarias de los tres disolventes empleados permite la utilización de varios modelos de predicción de la solubilidad (38). Los modelos de predicción de la solubilidad de principios activos suponen un ahorro significativo de tiempo y recursos económicos en el diseño de formulaciones líquidas, por la disminución en el número de experimentos (39).

En esta memoria se emplearán los métodos ya descritos en el capítulo V, con el fin de analizar la capacidad de predicción de éstos y contribuir a la información disponible para principios activos de características estructurales y fisicoquímicas equivalentes y contribuir en el conocimiento del comportamiento de los principios activos estudiados.

Referencias bibliográficas

- (1) The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 14th ed. New Jersey: Merck & Co Inc., Whitehouse Station; 2006.
- (2) Real Farmacopea Española. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Quinta ed. España; 2015.
- (3) Beerbower A, Wu PL, Martin A. Expanded solubility parameter approach I: Naphthalene and benzoic acid in individual solvents. *J Pharm Sci* 1984;73(2):179-188.
- (4) Lide DR. Handbook of Chemistry and Physics. 85th Edition ed.: CRC Press; 2008-2009.
- (5) Vademecum internacional. Celecoxib. 2018; Available at: http://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-celecoxib_4966_1. Accessed 02/16, 2018.
- (6) Vademecum internacional. Etoricoxib. 2018; Available at: https://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-etoricoxib_5706_1. Accessed 02/16, 2018.
- (7) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. Celecoxib. CID=2662. 2018; Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2662>. Accessed Apr. 30, 2018., 2018.
- (8) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. Etoricoxib. ID=123619. 2018; Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123619>. Accessed Apr. 30, 2018., 2018.
- (9) Chemical book. Polyvinylpyrrolidone. 2017; Available at: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4209342.htm. Accessed 05/01, 2018.
- (10) Hintze, inventor. Anonymous Programa estadístico NCSS. . 2004 .
- (11) Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences : physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

- (12) Mettler-Toledo. Calorimetría diferencial de barrido (DSC). 2012; Available at: https://www.mt.com/es/es/home/library/on-demand-webinars/lab-analytical-instruments/DSC_TA.html. Accessed 05/17, 2017.
- (13) Connors KAKA. Curso de análisis farmacéutico: ensayo del medicamento. Barcelona /etc.: Reverte; 1981.
- (14) Skoog DA. Fundamentos de química analítica. 9a ed. México [etc.]: Cengage Learning; 2015.
- (15) Merck GmbH, inventor. Anonymous. Procedimiento para la determinación de agua con ayuda de un reactivo de Karl-Fischer, exento de piridina. De patente ES19830519710 19830211. 1984 .
- (16) Mettler-Toledo. Introduction to Karl Fischer titration. 2012; Available at: <https://www.mt.com/es/es/home/library/guides/laboratory-division/1/karl-fischer-titration-guide-principle.fbthx.mainpar.fb.html>. Accessed 05/01, 2018.
- (17) Chawla G, Gupta P, Thilagavathi R, Chakraborti AK, Bansal AK. Characterization of solid-state forms of celecoxib. Eur J Pharm Sci 2003;20(3):305-317.
- (18) Lu G, Hawley M, Smith M, Geiger B, Pfund W. Characterization of a novel polymorphic form of celecoxib. J Pharm Sci 2006 FEB;95(2):305-317.
- (19) Homayouni A, Sadeghi F, Nokhodchi A, Varshosaz J, Afrasiabi Garekani H. Preparation and characterization of celecoxib solid dispersions; comparison of poloxamer-188 and PVP-K30 as carriers. Iran J Basic Med Sci 2014;17(5):322-331.
- (20) Yu L, Reutzel SM, Stephenson GA. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. Pharmaceutical Science & Technology Today 1998 1 June 1998;1(3):118-127.
- (21) Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization. Adv Drug Deliv Rev 2001;48(1):27-42.
- (22) Thybo P, Pedersen BL, Hovgaard L, Holm R, Müllertz A. Characterization and physical stability of spray dried solid dispersions of probucol and PVP-K30. Pharm Dev Technol 2008;13(5):375-386.
- (23) Cullity BD. Elements of X-Ray Diffraction. Phys Today 1957;10(3):50-51.
- (24) Christian GD, O'Reilly JE. Instrumental analysis, second edition. United States: Allyn and Bacon, Inc; 1988.

- (25) Olsen ED editor. Métodos ópticos de análisis. New York: Editorial Reverté; 1990.
- (26) FDA. Analytical Procedures and Method Validation. FDA Guidance. . 2015; Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM386366.pdf>. Accessed 02/01, 2018.
- (27) aemps. Centro de información online de medicamentos. 2017; Available at: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. Accessed 16/08, 2017.
- (28) Consejo de Europa (Estrasburgo). European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
- (29) Ministerio de sanidad. Guía de validación de métodos analíticos. Available at: <https://www.ministeriodesalud.gob.es/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>. Accessed 02/01, 2018.
- (30) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1). 1996; Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. Accessed 05/23, 2018.
- (31) Fedors RF. Method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym Eng Sci* 1974;14(2):147-154.
- (32) Jouyban A. Solubility still a challenging subject in pharmaceutical sciences. *Vitae* 2010;17(3):241-242.
- (33) Peña MÁ, Bustamante P, Reillo A. Influencia de los disolventes en el perfil de disolución de principios activos hidrofóbicos. *Congreso SEFIG Granada* 2003:213-217.
- (34) James KC. Solubility and related properties. N. York: Marcel Dekker; 1986.
- (35) B. B. Chang. Thesis. Austin: J. Ph. D.; 1989.
- (36) Shefter E, Shefter E, Higuchi T, Higuchi T. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1963;52(8):781-791.

(37) Yalkowsky SH. Techniques of solubilization of drugs. New York, United States of America: Marcel Dekker Inc; 1981.

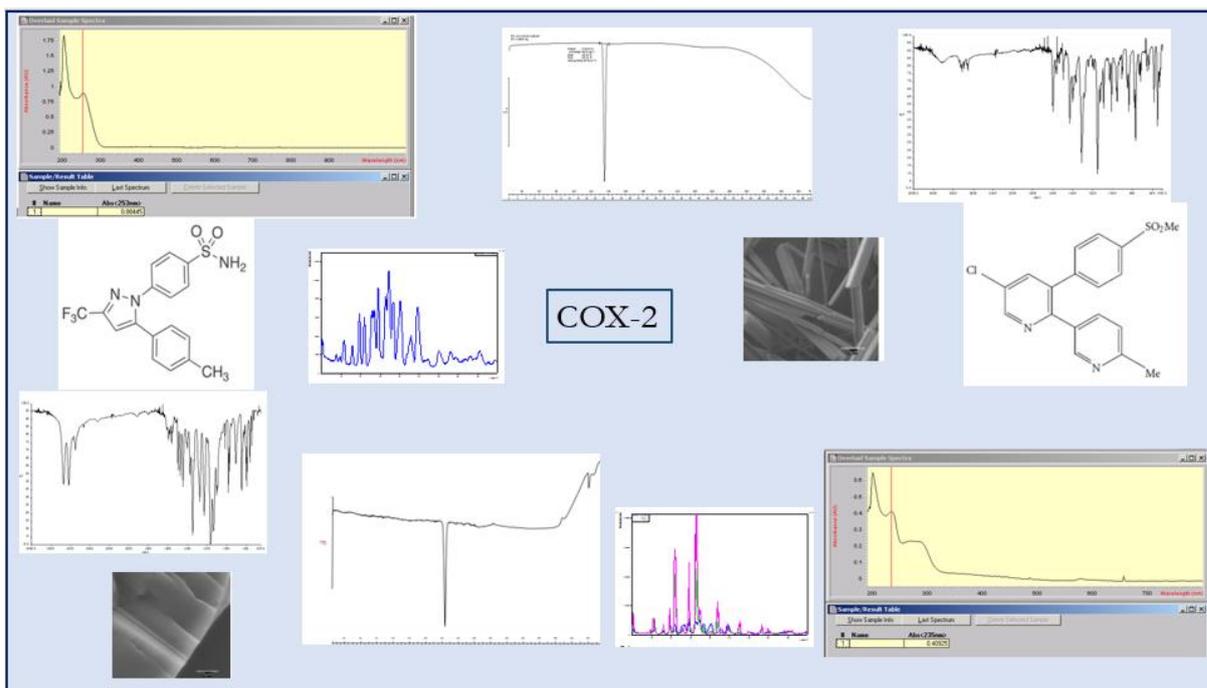
(38) Acree W. Commentary On "Extended Hildebrand Approach: An Empirical Model for Solubility Prediction of Etodolac in 1,4-Dioxane and Water Mixtures. Journal of Solution Chemistry 2017;46(11):2130-2133.

(39) Escalera Izquierdo B, Torres Pabón NS, Crespo Vicente E, Peña Fernández MÁ. Caracterización de Celecoxib. XXXII Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino -SFML- 2016 14-16 septiembre 2016:103.

SECCIÓN QUINTA

CAPÍTULO VIII

CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES



La solubilidad de los solutos depende de sus propiedades físicas, así como de las propiedades físicas del sistema disolvente, además de la temperatura y la presión a las que se lleve a cabo el proceso de disolución. La determinación de estas propiedades antes de llevarse a cabo el proceso y la comparación con las modificaciones encontradas sobre el soluto original después de él, brindan información valiosa para la investigación y desarrollo de sus formas farmacéuticas.

VIII.1. Cálculo del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes

El parámetro de solubilidad de las diferentes mezclas disolventes se calcula teniendo en cuenta la proporción relativa de cada componente y los valores teóricos de parámetros de solubilidad de los disolventes puros que aparecen en la literatura (*Tabla VII.1*). Para calcular el parámetro de solubilidad, δ , de cada una de las mezclas codisolventes se empleará la *Ec. VII.11*.

$$\delta = \phi_i \delta_i + (1 - \phi_i) \delta_j \quad \text{Ec. VII. 11}$$

Tabla VIII.1. Parámetros de solubilidad de mezclas disolventes

	ϕ	δ	$\delta_{\text{ácido}}$	$\delta_{\text{básico}}$
Fracción agua: etanol	0,0	47,86	13,70	65,46
	0,1	45,73	14,03	60,04
	0,2	43,59	14,36	54,62
	0,3	41,46	14,68	49,20
	0,4	39,32	15,01	43,78
	0,5	37,19	15,34	38,36
	0,6	35,05	15,67	32,93
	0,7	32,92	16,00	27,51
	0,8	30,78	16,32	22,09
	0,9	28,65	16,65	16,67
1,0	26,51	16,98	11,25	
Fracción etanol: acetato de etilo	0,9	25,71	16,37	10,51
	0,8	24,91	15,75	9,78
	0,7	24,10	15,14	9,04
	0,6	23,30	14,52	8,31
	0,5	22,50	13,91	7,57
	0,4	21,70	13,30	6,83
	0,3	20,90	12,68	6,10
	0,2	20,09	12,07	5,36
	0,1	19,29	11,45	4,63
0,0	18,49	10,84	3,89	

El término ϕ en la *Ec. VII.11* (*Tabla VIII.1*) hace referencia a la fracción en volumen de etanol (Et) calculada con la *Ec. III.14*; δ , es el parámetro de solubilidad calculado

(δ , $\delta_{\text{ácido}}$, $\delta_{\text{básico}}$) δ_i y δ_j , respectivamente que son los parámetros de solubilidad recogidos en la literatura y que aparecen en la *Tabla VIII.1* para cada componente de la mezcla disolvente. El componente etanol (Et) es i y j es agua (W) o acetato de etilo (Ac) dependiendo de la fracción correspondiente. Como se puede observar el etanol puro es el que tiene mayor $\delta_{\text{ácido}}$, el agua pura es el disolvente con mayor $\delta_{\text{básico}}$ y de mayor polaridad. En todos los casos los valores se van haciendo menores al disminuir la polaridad de la mezcla disolvente hasta llegar a los mínimos (acetato de etilo).

VIII.2. Cálculo del parámetro de solubilidad de los principios activos

Partiendo de las estructuras moleculares para los dos principios activos seleccionados (*Figura VIII.1*), se establece la variación de las contribuciones individuales a la energía molar de vaporización, ΔE (J/mol) al volumen molar, V_2 (cm^3/mol) a una temperatura dada para determinar sus parámetros de solubilidad totales empleando el método teórico de Fedors (1). En las *Tablas VIII.2* y *VIII.3* se muestra el cálculo para la obtención del volumen molar y el parámetro de solubilidad de ambos fármacos. El parámetro de solubilidad se ha calculado como la raíz cuadrada de la relación de la suma de todas las contribuciones de energía a la suma de todos los volúmenes del grupo. Los valores de contribuciones de la molécula adquirirán la propiedad de esos compuestos (2). Los valores obtenidos se expresan en el sistema cegesimal (cal/cm^3)^{1/2} e internacional (MPa)^{1/2} empleando la equivalencia, $1 \text{ (MPa)}^{1/2} = 1 \text{ (J cm}^{-3}\text{)}^{1/2} = 2,0455 \text{ (cal cm}^{-3}\text{)}^{1/2}$. En el sistema internacional se emplea tanto (MPa)^{1/2} como (J cm^{-3})^{1/2}.

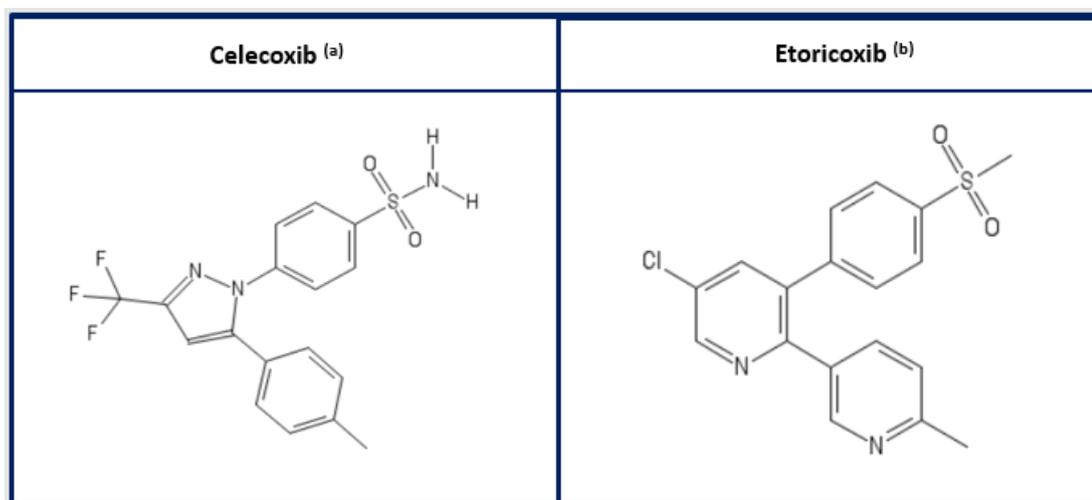


Figura VIII.1. Estructura molecular del celecoxib (a) y el etoricoxib (b)

Las contribuciones de Fedors pueden dar resultados satisfactorios para la obtención de parámetros de solubilidad totales en compuestos puros, asimismo ofrece la ventaja de permitir una estimación sencilla, rápida y sin necesidad de determinaciones experimentales. De hecho, para moléculas relativamente simples, el método de Fedors resulta muy ventajoso. Es especialmente útil cuando la molécula tiene dos

partes como los surfactantes y las proteínas (3). Sin embargo, para las moléculas más complejas parece bastante menos adecuado.

Tabla VIII.2. Cálculo del parámetro de solubilidad CLX

Átomo o grupo funcional	N° de átomos o de grupos	$\Delta E(\text{cal/mol})$	$\Delta V(\text{cm}^3/\text{mol})$
CF ₃	1	1 020	57,5
CH ₃	1	1 125	33,5
-CH=	9	1 030	13,5
-C=	6	1 030	-5,5
S	1	3 380	12,0
O	2	800	3,8
-NH ₂	1	3 000	19,2
-N=	2	2 800	5,0
Anillo 5 ó más átomos	3	250	16,0
Dobles enlaces conjugados	8	400	-2,2
		$\Sigma \Delta E = 35\,125$ cal/mol	$\Sigma \Delta V = 258,7$ cm ³ /mol
		$\delta_2^2 = 135,77 \text{ cal/ cm}^3$	
		$\delta_2 = 11,6520 (\text{cal/ cm}^3)^{1/2}$	
		$\delta_2 = 23,83 \text{ MPa}^{1/2}$	

Tabla VIII.3. Cálculo del parámetro de solubilidad ETX

Átomo o grupo funcional	N° de átomos o de grupos	$\Delta E(\text{cal/mol})$	$\Delta V(\text{cm}^3/\text{mol})$
Cl	1	2 760	24,0
CH ₃	2	1 125	33,5
-CH=	9	1 030	13,5
-C=	7	1 030	-5,5
S	1	3 380	12,0
O	2	800	3,8
-N=	2	2 800	5,0
Anillo 5 ó más átomos	3	250	16,0
Dobles enlaces conjugados	9	400	-2,2
		$\Sigma \Delta E = 36\,420$ cal/mol	$\Sigma \Delta V = 231,8$ cm ³ /mol
		$\delta_2^2 = 157,12 \text{ cal/ cm}^3$	
		$\delta_2 = 12,5347 (\text{cal/ cm}^3)^{1/2}$	
		$\delta_2 = 25,64 \text{ MPa}^{1/2}$	

Por otro lado, se espera que el valor experimental del parámetro de solubilidad difiera del valor calculado teóricamente por este método de contribución de grupos (1), ya que presenta el inconveniente de mostrar ciertas desviaciones especialmente para compuestos con estructuras aromáticas como las que poseen el CLX y ETX.

VIII.3. Humedad

La humedad se determinó empleando la técnica de Karl Fisher para el CLX y el ETX. Los resultados se muestran en la *Tabla VIII.4* y *Figura VIII.2*. Se puede observar que los dos principios activos tienen muy baja humedad, es decir, son prácticamente anhidros.

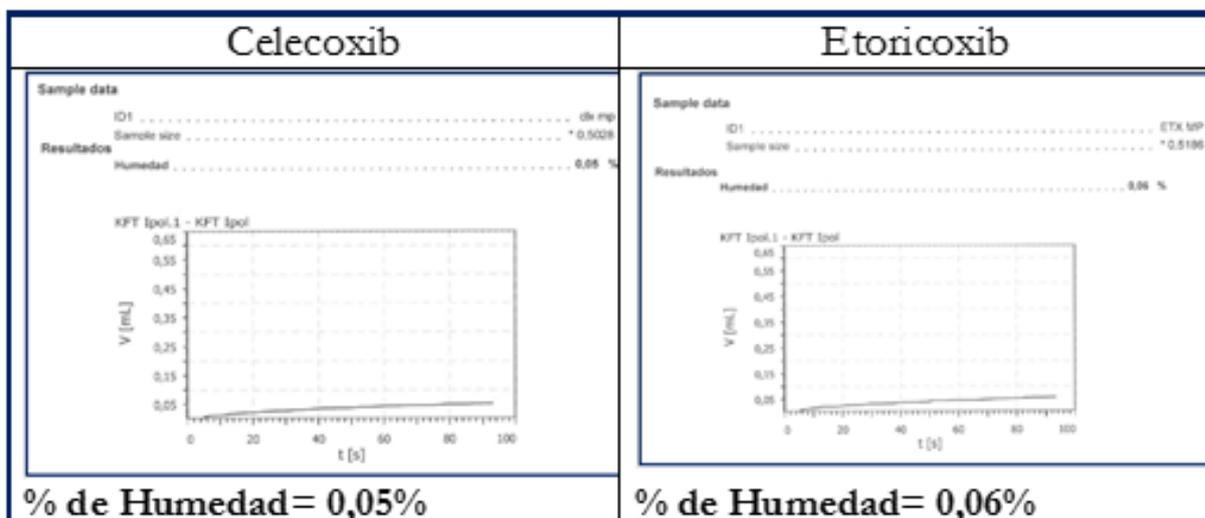


Figura VIII.2. Gráficas de valoración por KF de celecoxib y etoricoxib

La calibración y el diseño del método han sido detallados previamente en el capítulo VII de esta memoria.

Tabla VIII.4. Valores de humedad, utilizando la valoración de Karl Fischer

Principio Activo	% de agua en peso	
Celecoxib	0,05%	
Etoricoxib	0,06%	
Factor		
	Valor (4 – 6)	RSD%
	5,3518	0,19
Bondad		
	Valor (~100)	RSD% ≤ 1%
	99,93	0,16

El resultado del factor para las dos determinaciones, dentro del rango (4 a 6), asegura la bondad del método y es cercana al 100%, por otro lado, da la certeza de que tanto el reactivo como el equipo están en óptimas condiciones, esto indica que la secuencia de determinación de humedad se produjo bajo las mejores condiciones experimentales.

El valor de desviación estándar relativa (RSD) es muy bajo (<1%), lo cual confirma la idoneidad de las condiciones de uso y muestra baja dispersión de resultados.

VIII.4. Cálculo de solubilidad ideal

Los valores obtenidos mediante la técnica de DSC de temperatura de fusión, T_2^F , en Kelvin, y entalpía de fusión, ΔH_2^F , en J/mol de los principios activos estudiados se muestran en la *Tabla VIII.5*.

Tabla VIII.5. Parámetros para el cálculo de solubilidad ideal

Principio Activo	T_2^F (°C)	ΔH_2^F (J/g)	Masa molar (g/mol)
Celecoxib	162,68	98,64	381,36
Etoricoxib	133,51	68,74	358,84

A partir de estos valores se calculó la solubilidad ideal, X_2^i , utilizando la siguiente ecuación:

$$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H_2^F}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_2^F} \right) \quad \text{Ec. III. 8}$$

T , es la temperatura de experimentación (288,15-308,15 K), R , la constante de los gases, 8,3145 en J/molK y T_2^F , es la temperatura de fusión del fármaco.

En la *Tabla VIII.6*, se puede observar que el principio activo de menor solubilidad y mayor punto de fusión es el CLX, con lo que se comprueba que la solubilidad y temperatura de fusión son inversamente proporcionales.

Tabla VIII.6. Solubilidad ideal a temperatura T en Kelvin para CLX y ETX

Principio activo	T_2^F (K)	T (K)	ΔH_2^F (KJ/mol)	$\ln X_2^i$	X_2^i
Celecoxib	435,83	288,15	37,618	5,3205	0,0049
		293,15		5,0527	0,0064
		298,15		4,7938	0,0083
		303,15		4,5435	0,0106
		308,15		4,3014	0,0135
Etoricoxib	406,66	288,15	24,667	3,0004	0,0498
		293,15		2,8248	0,0593
		298,15		2,6551	0,0135
		303,15		2,4910	0,0828
		308,15		2,3322	0,0971

Esto no siempre se cumple así, como ocurre con la solubilidad en agua de la cafeína, es parecida a la del paracetamol, aunque el punto de fusión de la cafeína es mayor. Esto se puede relacionar con las interacciones que existen en disolución, que vienen

determinadas por el segundo término de la ecuación de Hildebrand, la cual incluye los parámetros de solubilidad y el término U , que se puede considerar constante.

VIII.5. Identificación UV. Longitud de onda de máxima absorción

La tabla que se presenta a continuación (*Tabla VIII.7*) muestra las longitudes de onda de máxima absorción y en la *Figura VIII.3 a y b* se exhiben los espectros ultravioletas obtenidos para ambos fármacos en etanol 96° (Et) en los que se evidencia la longitud de onda de máxima absorción, $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) obtenida.

Tabla VIII.7. Longitudes de onda de máxima absorción

Principio activo	Celecoxib	Etoricoxib
$\lambda_{\text{máx}}$ nm (Et)	253nm	235nm

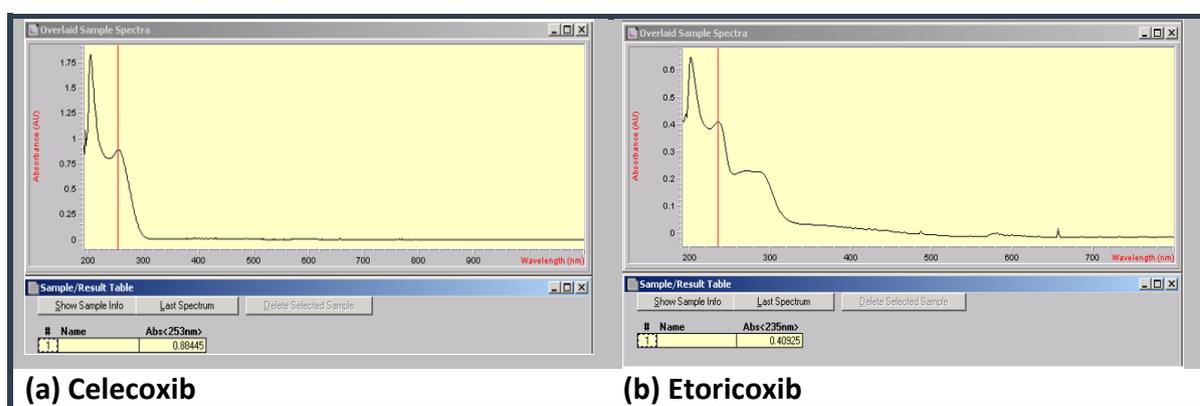


Figura VIII.3. Espectros UV Vis de los principios activos

VIII.6. Rectas de calibración

Se procedió a la obtención de las rectas de calibración para ambos fármacos, a partir de la concentración media, desviación estándar de las tres concentraciones medidas (**DE**) y el coeficiente de variación (**CV**). Se comprobó que el intervalo de concentraciones medidas cumple la ley de Beer.

VIII.6.1. Cálculo de la recta de calibración para el celecoxib

En la *Tabla VIII.8* se relacionan las absorbancias medias de las muestras (\bar{A}), la desviación estándar (**DE**) y el coeficiente de variación (**CV**) de la absorbancia (**A**). A partir de una dilución madre de CLX con una concentración de 40,32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se elaboró una batería de disoluciones de concentraciones conocidas ($n=9$), (*Tabla VIII.8*) de las que se determinó su absorbancia, A , a la longitud de onda de máxima absorción, previamente determinada, $\lambda = 253 \text{ nm}$. Una vez ajustada la recta de regresión, se usó como medida de la bondad de ajuste lineal, el coeficiente de determinación R^2 , que fue superior a 0,995. Previamente, se hizo un barrido con una

disolución etanólica de cada principio activo para comprobar una posible absorción o interferencia con el disolvente elegido (*Anexo 1*).

Tabla VIII.8. Datos para recta de calibración CLX

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	DE	CV
4,0	0,214	0,233	0,215	0,220	0,0107	4,86
6,0	0,329	0,333	0,331	0,331	0,0017	0,52
7,3	0,367	0,375	0,375	0,372	0,0044	1,19
8,1	0,434	0,437	0,426	0,432	0,0053	1,22
10,1	0,522	0,520	0,522	0,522	0,0010	0,19
11,3	0,586	0,591	0,582	0,586	0,0044	0,74
12,1	0,638	0,639	0,642	0,640	0,0020	0,32
14,1	0,744	0,745	0,746	0,745	0,0012	0,16
16,1	0,845	0,843	0,847	0,845	0,0020	0,24

En la *Figura VIII.4* se muestra la recta de calibración, que representa los valores de absorbancia (**A**) en función de la concentración (**C**) para el CLX (*Tabla VIII.8*).

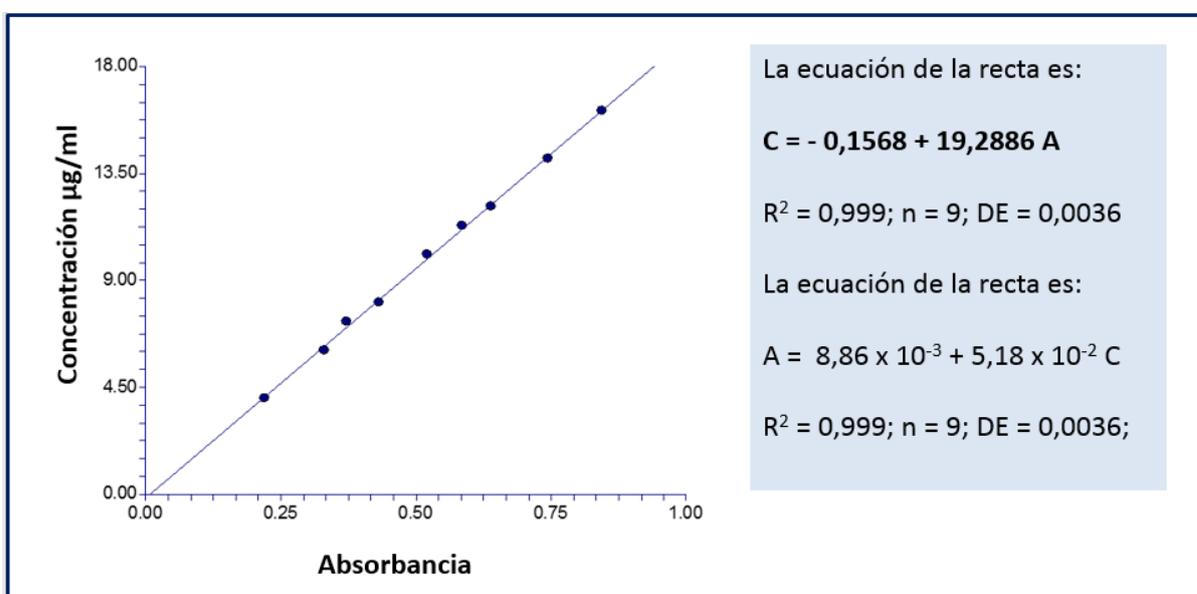


Figura VIII.4. Recta patrón del celecoxib en etanol 96°

VIII.6.2. Cálculo de la recta de calibración para el etoricoxib

A partir de una dilución madre de ETX, con una concentración de 20,00 $\mu\text{g/ml}$ se elaboró una batería de disoluciones de concentraciones conocidas ($n=10$), de las que se determinó su absorbancia (**A**) a la longitud de onda de máxima absorción previamente determinada, $\lambda_{\text{máx}} = 235 \text{ nm}$.

Tabla VIII.9. Datos para recta de calibración ETX

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	DE	CV
1,0	0,086	0,090	0,079	0,085	0,0054	6,30
2,0	0,164	0,160	0,161	0,162	0,0020	1,26
3,0	0,232	0,236	0,234	0,234	0,0022	0,96
4,0	0,309	0,313	0,318	0,313	0,0044	1,40
5,0	0,389	0,397	0,399	0,395	0,0052	1,31
5,4	0,420	0,418	0,422	0,420	0,0019	0,46
6,0	0,491	0,490	0,486	0,489	0,0026	0,53
7,0	0,534	0,529	0,533	0,532	0,0026	0,49
8,0	0,609	0,618	0,606	0,611	0,0065	1,06
9,0	0,693	0,692	0,700	0,695	0,0041	0,59

En la *Tabla VIII.9* se relacionan las absorbancias medias de las muestras, \bar{A} , la desviación estándar, **DE**, y el coeficiente de variación, **CV**, de la absorbancia, **A**. La recta de calibración obtenida se muestra a continuación (*Figura VIII.5*).

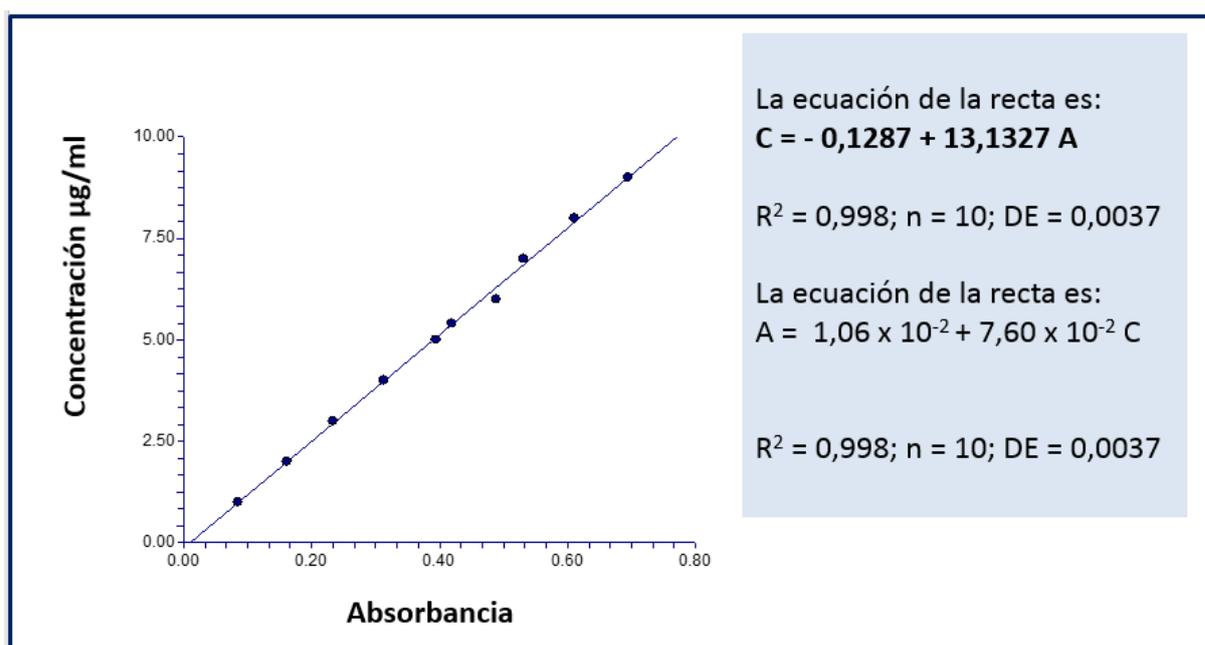


Figura VIII.5. Recta patrón del etoricoxib en etanol 96°

El coeficiente de determinación R^2 , para esta curva también fue superior a 0,995, y la desviación estándar, **DE**, menor que 1, lo cual pone de manifiesto la bondad del ajuste lineal realizado.

VIII.7. Determinación de las rectas de saturación en cada uno de los disolventes puros

VIII.7.1. Curvas de saturación CLX

Se han elaborado estas curvas de saturación para garantizar que las determinaciones se realizarán después de haber logrado alcanzar el equilibrio de solubilidad y considerando los diferentes comportamientos en los diferentes disolventes.

Las *Tablas VIII.10 a VIII.12* recogen los resultados necesarios para determinar el tiempo en alcanzar la saturación del celecoxib a la temperatura más elevada de experimentación, 35 °C, en los tres disolventes puros seleccionados, agua, etanol y acetato de etilo. Se presentan los resultados de las absorbancias (A_1 - A_3) en los diferentes tiempos (días), la absorbancia media (\bar{A}), la concentración media calculada (conc_m) expresada en mg/ml, además de la desviación estándar (**DE**) y el coeficiente de variación (**CV**) de la concentración, calculado, utilizando la ecuación *Ec VII.12*.

Las muestras se introducen en un baño termostatzado con agitación constante en los tres casos hasta finalizar el proceso siguiendo el procedimiento anteriormente descrito. En el caso del agua, para acelerar la saturación, al séptimo día las se introdujeron suspensiones en un baño de ultrasonidos durante una hora y a continuación se reintrodujeron al baño de agitación hasta finalizar su proceso de saturación.

Como es conocido, los ultrasonidos se propagan a través de una serie de olas de compresión y expansión que viajan a través de un medio como el líquido. El ciclo de expansión de los ultrasonidos puede generar suficiente presión negativa como para romper las fuerzas de cohesión de las moléculas.

Tabla VIII.10. Saturación del celecoxib en agua

Tiempo días	A_1	A_2	A_3	\bar{A}	Conc_m	DE	CV
3	0,046	0,040	0,040	0,042	0,0008	$6,21 \times 10^{-05}$	7,74
4	0,067	0,063	0,070	0,067	0,0013	$6,93 \times 10^{-05}$	5,43
5	0,079	0,079	0,080	0,079	0,0015	$6,19 \times 10^{-06}$	0,41
6	0,089	0,088	0,091	0,090	0,0017	$2,71 \times 10^{-05}$	1,58
7	0,095	0,090	0,090	0,092	0,0018	$6,01 \times 10^{-05}$	3,43
10	0,099	0,098	0,101	0,099	0,0019	$2,87 \times 10^{-05}$	1,51
15	0,109	0,100	0,103	0,104	0,0020	$9,26 \times 10^{-05}$	4,65
20	0,109	0,100	0,103	0,104	0,0020	$9,26 \times 10^{-05}$	4,65
30	0,100	0,102	0,103	0,102	0,0019	$2,68 \times 10^{-05}$	1,37

Tabla VIII.11. Saturación del celecoxib en etanol

Tiempo días	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	Conc _m	DE	CV
1	0,253	0,241	0,227	0,240	114,991	6,05	5,26
2	0,257	0,252	0,255	0,255	121,786	1,04	0,86
4	0,281	0,298	0,281	0,287	137,139	4,69	3,42
5	0,257	0,250	0,263	0,257	122,816	2,94	2,39
6	0,270	0,254	0,241	0,255	121,995	6,83	5,60
7	0,239	0,239	0,249	0,242	115,948	2,56	2,21
10	0,255	0,242	0,256	0,251	120,115	3,59	2,99
19	0,253	0,254	0,252	0,253	120,922	0,42	0,35
30	0,235	0,237	0,241	0,238	113,741	1,65	1,45

Tabla VIII.12. Saturación del celecoxib en acetato de etilo

Tiempo días	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	Conc _m	DE	CV
1	0,741	0,694	0,651	0,695	332,471	21,64	6,51
2	0,817	0,742	0,728	0,763	364,698	22,89	6,28
4	0,794	0,834	0,841	0,823	393,675	11,94	3,03
5	0,877	0,835	0,930	0,881	421,373	22,71	5,39
6	0,881	0,834	0,968	0,894	427,667	32,55	7,61
7	0,888	0,808	0,834	0,843	403,386	19,61	4,86
12	0,878	0,757	0,742	0,793	379,135	35,68	9,41
15	0,846	0,848	0,751	0,815	389,723	26,59	6,82
30	0,669	0,682	0,674	0,675	322,888	3,01	0,93

En la *Figura VIII.6* se muestran las curvas de saturación del celecoxib en agua, etanol y acetato de etilo. Se observa que el CLX es muy poco soluble en agua (0,002 mg/ml), y tarda aproximadamente 10 días en alcanzar la saturación.

En la curva de saturación en etanol, la concentración disuelta aumenta inicialmente hasta alcanzar un pequeño máximo a los 4 días (137 mg/ml), y posteriormente decrece mínimamente obteniéndose una meseta asintótica (120 mg/ml) a partir del sexto día. Shefter e Higuchi en su trabajo sobre solvatos (4), atribuyen el descenso de concentración después del máximo a una supersaturación de las formas metaestables con respecto a la forma estable.

La velocidad de transformación de una forma en otra depende de la movilidad de las moléculas del sólido, del tipo de cambio estructural que tenga lugar y de factores del medio. Así, la velocidad de conversión desde la forma metaestable a la forma más estable será menor cuanto mayor diferencia exista entre el empaquetamiento molecular de ambas formas, tal como fue explicado por Yalkowsky y Banerjee (5). El resultado obtenido en el acetato de etilo es similar en relación con el tiempo para

alcanzar la saturación (6 días), pero como se observa en la *Fig. VIII.6* la solubilidad en este disolvente es mucho mayor que en los anteriores (427 mg/ml).

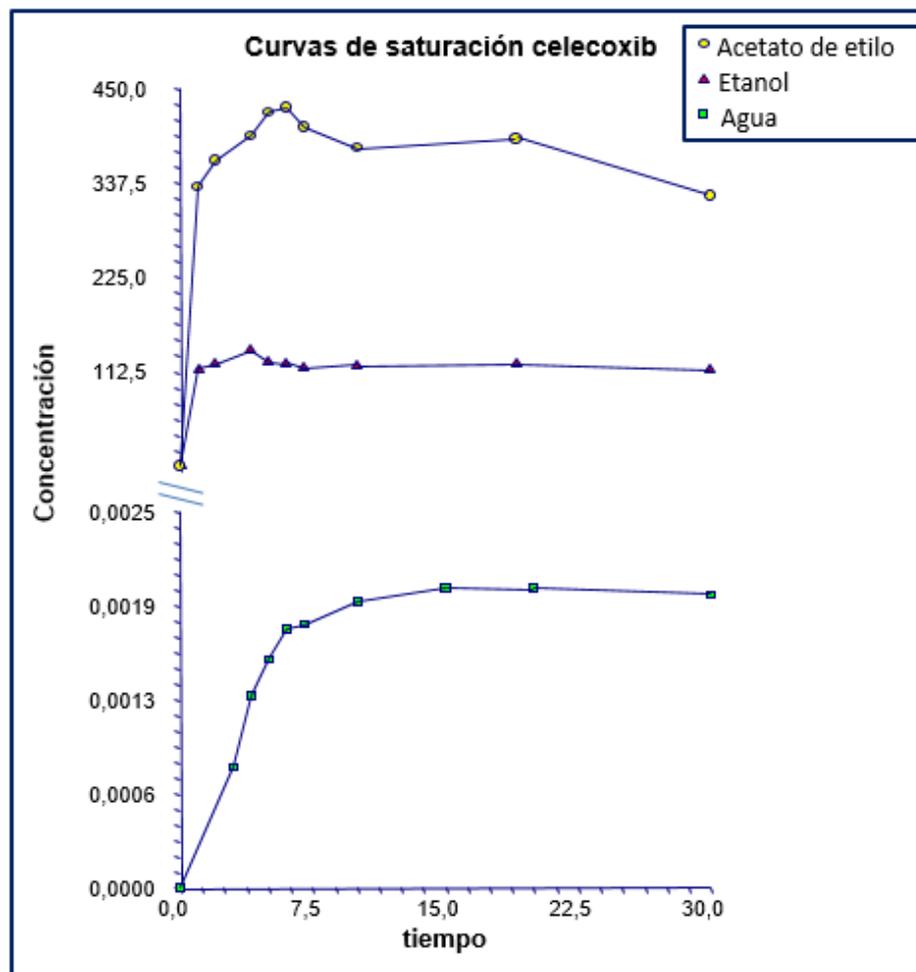


Figura VIII.6. Curvas de saturación del celecoxib en agua, etanol y acetato de etilo

VIII.7.2. Curvas de saturación ETX

En las *Tablas VIII.13 a VIII.15* se presentan los valores de absorbancia (A_1 - A_3) y promedio (\bar{A}) a los diferentes tiempos (días), concentración media ($conc_m$) expresada en mg/ml, la desviación estándar (**DE**) y el coeficiente de variación (**CV**) de la concentración, utilizados para determinar el equilibrio de solubilidad a 35 °C en agua, etanol y acetato de etilo, respectivamente.

Del mismo modo que el empleado para el celecoxib, las suspensiones se introdujeron en un baño termostatzado a 35 °C, con agitación constante, en los tres disolventes puros seleccionados, no obstante, para este fármaco no se recurrió al uso del baño de ultrasonidos para acelerar la saturación en agua pues los valores obtenidos, si bien fueron bajos, permitieron su correcta medición a los tiempos prefijados.

Tabla VIII.13. Saturación del etoricoxib en agua

Tiempo días	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	Conc _m	DE	CV
0,375	0,279	0,280	0,280	0,280	0,073	$1,50 \times 10^{-04}$	0,21
1	0,487	0,590	0,465	0,514	0,134	$1,74 \times 10^{-02}$	12,98
2	0,527	0,519	0,532	0,526	0,137	$1,71 \times 10^{-03}$	1,25
3	0,239	0,237	0,231	0,236	0,061	$1,08 \times 10^{-03}$	1,77
4	0,260	0,263	0,254	0,259	0,067	$1,19 \times 10^{-03}$	1,77
5	0,222	0,217	0,214	0,218	0,057	$1,05 \times 10^{-03}$	1,86
6	0,263	0,269	0,273	0,268	0,070	$1,31 \times 10^{-03}$	1,88
7	0,332	0,339	0,320	0,330	0,086	$2,50 \times 10^{-03}$	2,91
8	0,350	0,347	0,344	0,347	0,090	$7,80 \times 10^{-04}$	0,86
9	0,279	0,287	0,283	0,283	0,074	$1,04 \times 10^{-03}$	1,41
10	0,286	0,274	0,273	0,278	0,072	$1,88 \times 10^{-03}$	2,61

Tabla VIII.14. Saturación del etoricoxib en etanol

Tiempo días	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	Conc _m	DE	CV
0,375	0,657	0,563	0,649	0,623	81,015	6,78	8,37
1	0,630	0,678	0,645	0,651	84,656	3,19	3,77
2	0,639	0,665	0,645	0,650	84,483	1,77	2,10
3	0,611	0,684	0,646	0,647	84,136	4,75	5,64
4	0,648	0,628	0,638	0,638	82,966	1,30	1,57
5	0,598	0,621	0,611	0,610	79,324	1,50	1,89
6	0,632	0,630	0,639	0,634	82,402	0,61	0,75
7	0,648	0,664	0,668	0,660	85,826	1,38	1,60
8	0,647	0,618	0,660	0,642	83,442	2,80	3,35

Tabla VIII.15. Saturación del etoricoxib en acetato de etilo

Tiempo días	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	Conc _m	DE	CV
0,375	0,415	0,407	0,416	0,413	134,158	1,60	1,20
1	0,401	0,494	0,513	0,469	152,580	19,49	12,77
2	0,425	0,443	0,436	0,435	141,310	2,95	2,09
3	0,375	0,392	0,399	0,389	126,356	4,01	3,18
4	0,373	0,369	0,357	0,366	119,095	2,71	2,27
5	0,330	0,354	0,297	0,327	106,308	9,30	8,75
6	0,345	0,356	0,369	0,357	115,952	3,91	3,37
7	0,438	0,406	0,432	0,425	138,276	5,53	4,00
8	0,425	0,426	0,439	0,430	139,793	2,54	1,82

La *Figura VIII.7* muestra las curvas de saturación del ETX en agua, etanol y acetato de etilo. Se observa que el ETX también es muy poco soluble en agua (0,137 mg/ml), aunque el tiempo que tarda en alcanzar la saturación es mucho menor, aproximadamente 3 días.

En la curva de etanol, la concentración disuelta aumenta inicialmente hasta alcanzar un pequeño máximo al primer día (85 mg/ml) y en la de acetato de etilo se observa un máximo a los dos días (152 mg/ml).

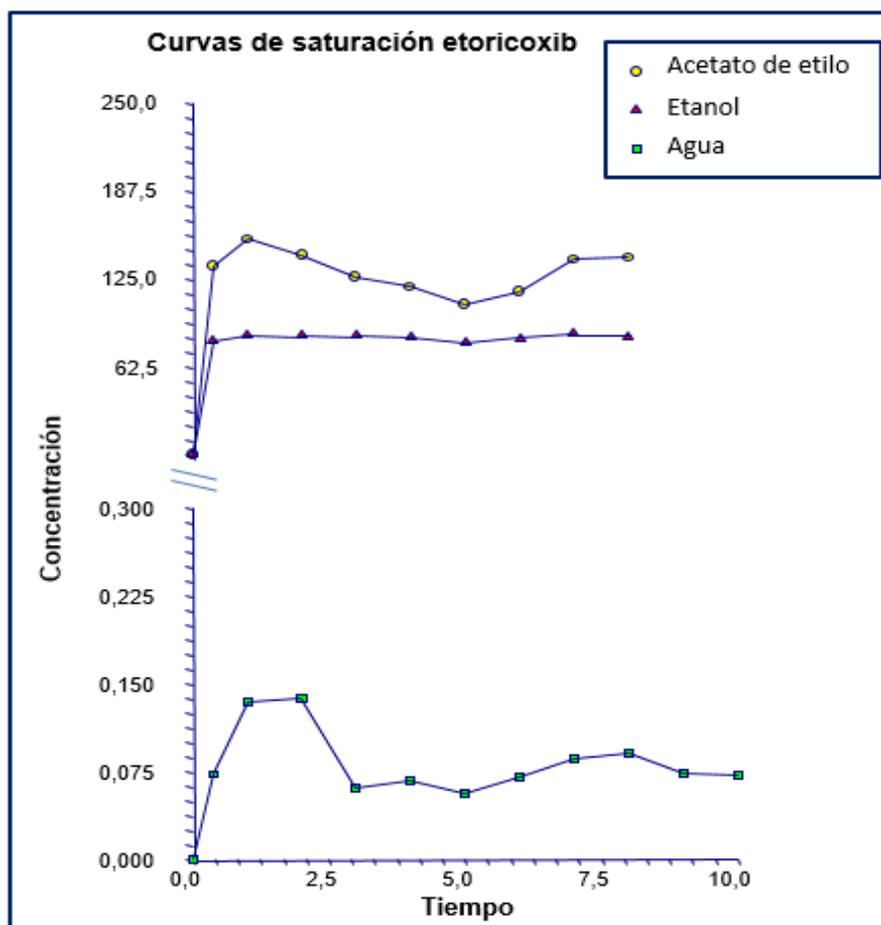


Figura VIII.7. Curvas de saturación del etoricoxib en agua, etanol y acetato de etilo

El comportamiento que se observa en la representación gráfica revela para el Et un rápido aumento inicial hasta el máximo, seguido por un ligero decrecimiento manteniendo sus valores alrededor del máximo inicial, durante el resto del estudio, en forma de meseta a diferencia de lo ocurrido con el Ac que después del máximo del segundo día presenta un decrecimiento lo cual es del mismo modo atribuible a la supersaturación de las formas metaestables explicado por Shefter e Higuchi (4).

VIII.8. Solubilidades experimentales

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 disolvente. Para ello, se determinaron las solubilidades experimentales de los dos fármacos en mezclas etanol-agua y etanol-acetato de etilo, en un rango de temperaturas 35-15 °C. A partir de estos datos se podrá predecir la solubilidad de estos compuestos aplicando los diferentes modelos de predicción de solubilidad propuestos.

Las mezclas utilizadas cumplen los siguientes requisitos:

- Amplio intervalo de polaridad, 18,49 MPa^{1/2} para el agua y 47,87 MPa^{1/2} para el acetato de etilo.
- Poseen un componente común, el etanol y dos codisolventes con distintas propiedades ácido-base, el agua (ácido y base de Lewis) y el acetato de etilo (base de Lewis).

Esto nos permite comparar la conducta de ambos principios activos en mezclas con distintas características dadoras/aceptoras de enlace de hidrógeno, y obtener y estudiar consecuentemente los diferentes perfiles de solubilidad.

Como se ha explicado previamente, la determinación de la solubilidad experimental se ha realizado por espectrofotometría ultravioleta-visible. Esta técnica reúne las características adecuadas para determinar las concentraciones de fármaco presentes en las disoluciones saturadas, es decir, la solubilidad. En todos los casos, la determinación de la solubilidad experimental se realiza como se ha descrito anteriormente. Cada medida se realizó por triplicado.

VIII.8.1. Perfil solubilidad CLX

En las *Tablas VIII.16 a VIII.20* se recogen los resultados experimentales necesarios para determinar la solubilidad en fracción molar, a 35 °C-15 °C, en los sistemas disolventes estudiados etanol-agua y etanol-acetato de etilo.

En estas tablas se relaciona la absorbancia media de las muestras (\bar{A}), concentración media de las disoluciones saturadas en molaridad (mol/l) calculadas a partir de la ecuación de la recta, C_2 , y en fracción molar (X_2); densidad media de las disoluciones ρ_2 (g/mol), y la desviación estándar (**DE**) y el coeficiente de variación (**CV**) de la fracción molar.

Los coeficientes de variación (*Ec. VII.12*) fueron inferiores al 6% en todos los casos, salvo algunas proporciones.

Tabla VIII.16. Solubilidad experimental del celecoxib a 35 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,041	2,05E-06	1,0136	3,65E-08	0,0000	0,00000
	10	0,110	5,49E-06	1,1413	1,01E-07	0,0000	0,00000
	20	0,457	5,74E-05	0,9867	1,37E-06	0,0000	0,00000
	30	0,270	1,35E-04	0,9727	3,69E-06	0,0000	0,00000
	40	0,386	1,94E-03	0,9588	5,92E-05	0,0000	6,28044
	50	0,342	8,57E-03	0,9411	2,93E-04	0,0000	2,40362
	60	0,528	2,65E-02	0,9205	1,01E-03	0,0000	3,57606
	70	0,513	6,43E-02	0,9038	2,75E-03	0,0000	0,39368
	80	0,562	1,41E-01	0,8912	6,76E-03	0,0000	0,02868
	90	0,474	2,38E-01	0,8722	1,30E-02	0,0011	8,74549
	100	0,391	3,27E-01	0,8622	2,00E-02	0,0008	3,76458
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,430	5,40E-01	0,8900	3,82E-02	0,0049	12,74832
	80	0,512	6,42E-01	0,9200	4,91E-02	0,0026	5,39000
	70	0,296	7,42E-01	0,9473	6,18E-02	0,0112	18,11698
	60	0,353	8,87E-01	0,9724	8,08E-02	0,0035	4,27918
	50	0,406	1,02E+00	0,9915	1,02E-01	0,0007	0,68028
	40	0,417	1,04E+00	1,0086	1,09E-01	0,0147	13,44734
	30	0,430	1,08E+00	1,0219	1,18E-01	0,0037	3,16777
	20	0,427	1,07E+00	1,0323	1,20E-01	0,0018	1,46051
	10	0,427	1,07E+00	1,0332	1,26E-01	0,0099	7,86215
		0	0,373	9,37E-01	1,0265	1,10E-01	0,0000

Tabla VIII.17. Solubilidad experimental del celecoxib a 30 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,035	1,8E-06	1,0131	3,16E-08	0,0000	0,00
	10	0,087	4,3E-06	0,9999	9,07E-08	0,0000	0,00
	20	0,370	4,6E-05	0,9785	1,12E-06	0,0000	0,00
	30	0,207	1,0E-04	0,9739	2,82E-06	0,0000	0,00
	40	0,282	1,4E-03	0,9583	4,32E-05	0,0000	38,76
	50	0,260	6,5E-03	0,9405	2,23E-04	0,0000	2,34
	60	0,410	2,1E-02	0,9211	7,86E-04	0,0000	2,77
	70	0,398	5,0E-02	0,9042	2,12E-03	0,0000	2,19
	80	0,434	1,1E-01	0,8898	5,16E-03	0,0006	11,43
	90	0,395	2,0E-01	0,8742	1,06E-02	0,0001	0,57
	100	0,536	2,7E-01	0,8571	1,62E-02	0,0000	0,00
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,579	4,5E-01	0,8786	3,13E-02	0,0006	1,92
	80	0,440	5,5E-01	0,9142	4,08E-02	0,0026	6,35
	70	0,531	6,7E-01	0,9409	5,38E-02	0,0012	2,16
	60	0,316	7,9E-01	0,9641	7,00E-02	0,0028	3,97
	50	0,361	9,1E-01	0,9850	8,69E-02	0,0006	0,72
	40	0,380	9,5E-01	1,0027	9,59E-02	0,0032	3,31
	30	0,403	1,0E+00	1,0151	1,08E-01	0,0000	0,00
	20	0,403	1,0E+00	1,0277	1,12E-01	0,0070	6,31
	10	0,397	1,0E+00	1,0295	1,14E-01	0,0054	4,71
		0	0,345	8,7E-01	1,0241	9,92E-02	0,0072

Tabla VIII.18. Solubilidad experimental del celecoxib a 25 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,0305	1,53E-06	1,0146	2,72E-08	0,0000	0,00
	10	0,0669	3,36E-06	1,0015	7,00E-08	0,0000	0,00
	20	0,2718	3,41E-05	0,9872	8,17E-07	0,0000	0,00
	30	0,1667	8,36E-05	0,9784	2,26E-06	0,0000	0,00
	40	0,3871	9,71E-04	0,9622	2,95E-05	0,0000	0,00
	50	0,3749	4,70E-03	0,9439	1,60E-04	0,0000	1,16
	60	0,2872	1,44E-02	0,9232	5,47E-04	0,0000	0,47
	70	0,3493	3,50E-02	0,9032	1,48E-03	0,0001	3,54
	80	0,7654	7,68E-02	0,8854	3,62E-03	0,0000	1,07
	90	0,6338	1,59E-01	0,8632	8,50E-03	0,0002	2,82
	100	0,4233	2,12E-01	0,8511	1,25E-02	0,0001	1,12
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,3575	3,66E-01	0,8743	2,44E-02	0,0004	1,49
	80	0,4828	4,94E-01	0,9007	3,63E-02	0,0006	1,71
	70	0,2868	5,75E-01	0,9313	4,53E-02	0,0006	1,29
	60	0,3438	6,90E-01	0,9535	5,91E-02	0,0003	0,54
	50	0,4068	8,16E-01	0,9762	7,61E-02	0,0018	2,31
	40	0,4288	8,61E-01	0,9952	8,42E-02	0,0000	0,00
	30	0,4544	9,12E-01	1,0063	9,46E-02	0,0025	2,60
	20	0,4674	9,38E-01	1,0199	1,01E-01	0,0046	4,54
	10	0,4498	9,02E-01	1,0229	1,00E-01	0,0004	0,45
		0	0,3975	7,98E-01	1,0193	8,94E-02	0,0000

Tabla VIII.19. Solubilidad experimental del celecoxib a 20 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,026	1,33E-06	1,0148	2,36E-08	0,0000	0,00
	10	0,057	2,86E-06	1,0017	5,97E-08	0,0000	0,00
	20	0,213	2,67E-05	0,9857	6,41E-07	0,0000	0,00
	30	0,143	7,16E-05	0,9775	1,94E-06	0,0000	0,00
	40	0,567	7,12E-04	0,9632	2,16E-05	0,0000	0,36
	50	0,560	3,65E-03	0,9442	1,24E-04	0,0000	0,65
	60	0,828	1,08E-02	0,9237	4,09E-04	0,0000	2,64
	70	0,590	2,82E-02	0,9051	1,19E-03	0,0000	2,74
	80	0,953	5,98E-02	0,8862	2,79E-03	0,0000	1,26
	90	0,514	1,29E-01	0,8611	6,82E-03	0,0003	4,37
	100	0,363	1,82E-01	0,8475	1,07E-02	0,0004	3,34
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,640	3,21E-01	0,8691	2,12E-02	0,0009	4,09
	80	0,890	4,46E-01	0,8967	3,23E-02	0,0016	4,89
	70	0,507	5,19E-01	0,9261	4,02E-02	0,0047	11,68
	60	0,625	6,39E-01	0,9480	5,40E-02	0,0018	3,25
	50	0,737	7,55E-01	0,9720	6,89E-02	0,0000	0,00
	40	0,775	7,94E-01	0,9930	7,60E-02	0,0094	12,33
	30	0,825	8,45E-01	1,0070	8,52E-02	0,0006	0,76
	20	0,842	8,62E-01	1,0194	9,05E-02	0,0021	2,31
	10	0,803	8,22E-01	1,0216	8,88E-02	0,0027	3,06
		0	0,722	7,39E-01	1,0159	8,16E-02	0,0118

Tabla VIII.20. Solubilidad experimental del celecoxib a 15 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,018	9,25E-07	0,9437	1,77E-08	0,0000	0,00
	10	0,049	2,45E-06	1,0028	5,09E-08	0,0000	0,00
	20	0,156	1,96E-05	0,9877	4,71E-07	0,0000	0,00
	30	0,120	6,00E-05	0,9806	1,62E-06	0,0000	0,00
	40	0,281	3,52E-04	0,9673	1,07E-05	0,0000	0,00
	50	0,391	2,54E-03	0,9467	8,63E-05	0,0000	2,92
	60	0,625	8,15E-03	0,9266	3,08E-04	0,0000	1,94
	70	0,348	2,18E-02	0,9042	9,16E-04	0,0000	3,33
	80	0,719	4,51E-02	0,8844	2,10E-03	0,0000	2,09
	90	0,413	1,04E-01	0,8621	5,42E-03	0,0003	6,34
	100	0,157	1,61E-01	0,8462	9,34E-03	0,0003	3,71
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,263	2,69E-01	0,8656	1,74E-02	0,0007	3,82
	80	0,383	3,92E-01	0,8955	2,78E-02	0,0010	3,69
	70	0,461	4,72E-01	0,9252	3,58E-02	0,0009	2,60
	60	0,549	5,62E-01	0,9475	4,60E-02	0,0028	6,16
	50	0,775	7,94E-01	1,1131	6,16E-02	0,0000	0,00
	40	0,731	7,49E-01	0,9904	7,04E-02	0,0000	0,00
	30	0,770	7,88E-01	1,0053	7,79E-02	0,0015	1,95
	20	0,784	8,03E-01	1,0218	8,21E-02	0,0000	0,00
	10	0,733	7,51E-01	1,0203	7,90E-02	0,0000	0,00
		0	0,658	6,74E-01	1,0186	7,23E-02	0,0000

El perfil de solubilidad representa la variación de la solubilidad frente al parámetro de solubilidad del disolvente, lo que permite observar la influencia de la polaridad y de la naturaleza del disolvente a las temperaturas de estudio (15 °C – 35 °C). En la *Figura VIII.8* se muestra la fracción molar del CLX (X_2) frente al parámetro de solubilidad de los sistemas disolventes empleados (δ_1).

La curva exhibe un sólo máximo de solubilidad en la mezcla del 80% acetato de etilo en etanol (19,29 MPa^{1/2}) a todas las temperaturas. Esto indica que la solubilidad depende únicamente de la variación de la polaridad del medio y no de la naturaleza de sus componentes. El etanol produce una progresiva disminución de la polaridad del agua, con el consiguiente aumento de la solubilidad del principio activo (100 % etanol). Al añadir al etanol, un disolvente que es aprótico y menos polar, el acetato de etilo, y continúa aumentando la solubilidad hasta alcanzar el máximo de solubilidad (19,29 MPa^{1/2}).

En estudios previos de nuestro grupo de investigación (6-12) se observó un comportamiento similar al encontrado para el CLX en las mismas mezclas

disolventes, si bien, la posición del máximo se localiza en la región menos polar, para las sales como en el caso del metamizol magnésico o naproxeno sódico(12), estos máximos aparecieron en 40% etanol-agua ($\delta_2=39,40 \text{ MPa}^{1/2}$) y 60% etanol-agua ($\delta_2=35,05 \text{ MPa}^{1/2}$), respectivamente.

La naturaleza salina de los principios activos hace que la región menos polar de la curva de solubilidad se interprete como una disminución de las interacciones soluto-disolvente, ya que el acetato de etilo es sólo aceptor de protones.

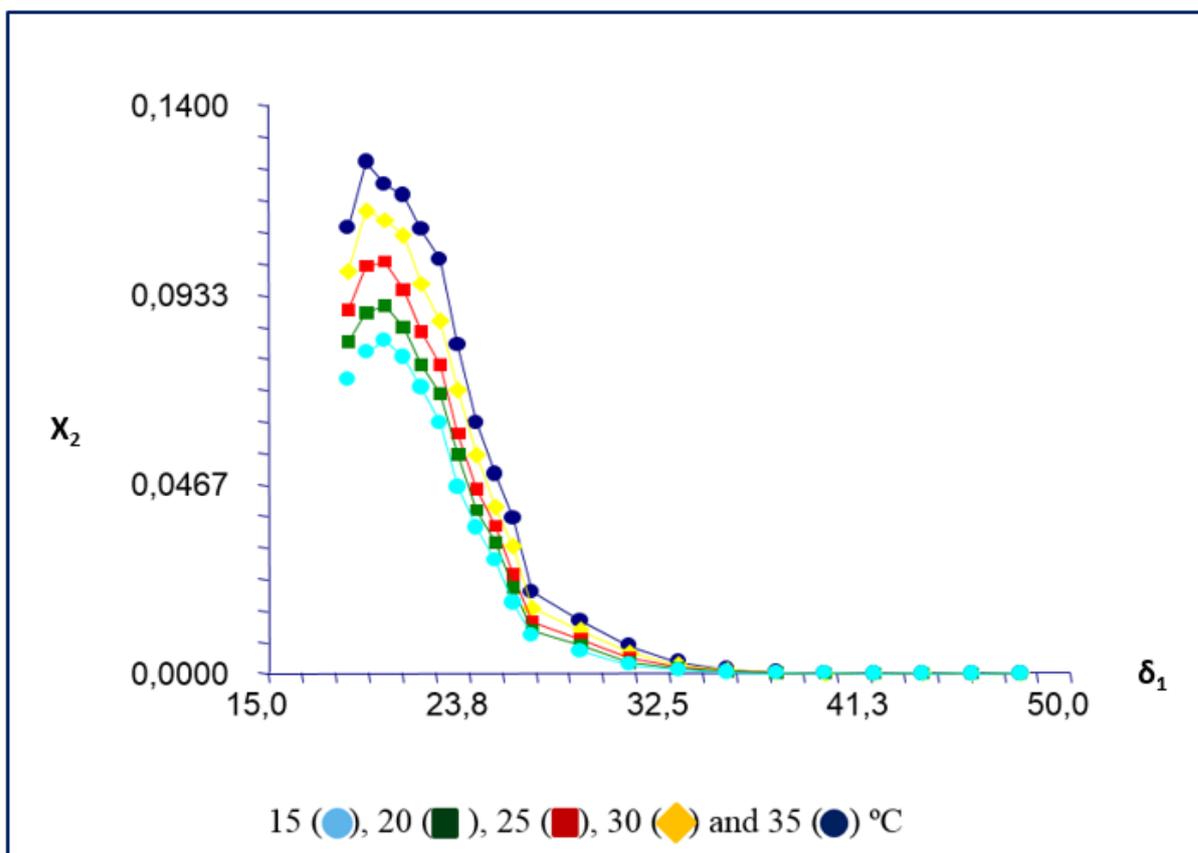


Figura VIII.8. Perfil de solubilidad del celecoxib a varias temperaturas en mezclas agua-etanol y etanol acetato de etilo

VIII.8.2. Perfil solubilidad ETX

Los resultados experimentales necesarios para determinar la solubilidad entre 35 °C-15 °C, en los sistemas disolventes estudiados etanol-agua y etanol-acetato de etilo se presentan a continuación en las *Tablas VIII.21 a VIII.25*, siendo \bar{A} , la absorbancia media de cada muestra, C_2 , la concentración media de las disoluciones saturadas en molaridad (mol/l) calculadas a partir de la ecuación de la recta, previamente obtenida, y X_2 , la solubilidad expresada en fracción molar. Además se incluyen los valores de densidad media de cada disolución saturada, ρ_2 , en g/mol y, la desviación estándar (**DE**) y el coeficiente de variación (**CV**) de la fracción molar de solubilidad a cada temperatura.

Tabla VIII.21. Solubilidad experimental del etoricoxib a 35 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,281	2,03E-04	1,0127	3,63E-06	2,67E-08	0,73
	10	0,787	5,70E-04	0,9983	1,19E-05	1,15E-07	0,96
	20	0,877	1,59E-03	0,9858	3,82E-05	3,57E-07	0,93
	30	0,863	5,21E-03	0,9726	1,42E-04	1,58E-06	1,11
	40	0,922	1,67E-02	0,9570	5,14E-04	9,53E-07	0,19
	50	0,496	3,59E-02	0,9406	1,24E-03	1,45E-05	1,17
	60	0,143	5,20E-02	0,9246	2,00E-03	7,45E-06	0,37
	70	0,465	1,69E-01	0,9069	7,45E-03	8,52E-05	1,14
	80	0,165	1,49E-01	0,8957	7,11E-03	1,78E-04	2,50
	90	0,150	1,36E-01	0,8762	7,04E-03	2,49E-05	0,35
	100	0,609	2,21E-01	0,8466	1,31E-02	2,49E-04	1,91
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,138	2,50E-01	0,8737	1,57E-02	1,54E-04	0,98
	80	0,183	3,32E-01	0,8878	2,29E-02	3,32E-04	1,45
	70	0,485	4,40E-01	0,9141	3,30E-02	1,25E-03	3,78
	60	0,512	4,64E-01	0,9346	3,66E-02	3,18E-03	8,69
	50	0,617	5,59E-01	0,9531	4,75E-02	2,26E-03	4,75
	40	0,617	5,59E-01	0,9502	5,05E-02	9,42E-04	1,87
	30	0,609	5,51E-01	0,9662	5,14E-02	9,23E-04	1,80
	20	0,637	5,77E-01	0,9743	5,65E-02	3,08E-03	5,45
	10	0,255	4,63E-01	0,9610	4,66E-02	3,68E-04	0,79
		0	0,407	3,69E-01	0,9427	3,85E-02	9,25E-05

Tabla VIII.22. Solubilidad experimental del etoricoxib a 30 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,229	0,0002	1,0133	2,96E-06	8,671E-08	2,93
	10	0,608	0,0004	0,9995	9,22E-06	2,433E-07	2,64
	20	0,209	0,0013	0,9879	3,03E-05	9,497E-06	31,39
	30	0,648	0,0039	0,9751	1,06E-04	1,582E-06	1,49
	40	0,689	0,0125	0,9602	3,82E-04	3,184E-06	0,83
	50	0,725	0,0263	0,9451	9,00E-04	7,299E-07	0,08
	60	0,122	0,0442	0,9271	1,69E-03	1,759E-06	0,10
	70	0,387	0,1402	0,9069	6,13E-03	1,959E-04	3,20
	80	0,119	0,1078	0,8919	5,09E-03	3,018E-05	0,59
	90	0,122	0,1107	0,8751	5,70E-03	3,505E-05	0,61
	100	0,467	0,1691	0,8480	9,80E-03	8,562E-05	0,87
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,202	0,1830	0,8670	1,14E-02	2,484E-05	0,22
	80	0,256	0,2318	0,8769	1,56E-02	1,101E-03	7,05
	70	0,386	0,3493	0,8934	2,60E-02	3,240E-06	0,01
	60	0,411	0,3722	0,9096	2,93E-02	2,492E-05	0,09
	50	0,527	0,4774	0,9237	4,08E-02	3,239E-04	0,79
	40	0,510	0,4624	0,9345	4,11E-02	7,195E-04	1,75
	30	0,566	0,5131	0,9466	4,83E-02	1,003E-04	0,21
	20	0,538	0,4875	0,9562	4,74E-02	5,350E-05	0,11
	10	0,390	0,3529	0,9439	3,50E-02	8,674E-05	0,25
		0	0,345	0,3129	0,9399	3,22E-02	2,228E-04

Tabla VIII.23. Solubilidad experimental del etoricoxib a 25 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,184	0,0001	1,0148	2,38E-06	1,27E-07	5,33
	10	0,486	0,0004	1,0021	7,35E-06	1,76E-07	2,39
	20	0,150	0,0009	0,9909	2,17E-05	7,14E-07	3,29
	30	0,416	0,0025	0,9780	6,81E-05	2,42E-07	0,36
	40	0,501	0,0091	0,9638	2,77E-04	4,11E-07	0,15
	50	0,632	0,0229	0,9483	7,82E-04	1,02E-06	0,13
	60	0,222	0,0403	0,9278	1,54E-03	1,24E-05	0,81
	70	0,280	0,1015	0,9081	4,37E-03	1,60E-04	3,65
	80	0,261	0,0945	0,8913	4,44E-03	7,05E-06	0,16
	90	0,294	0,1066	0,8753	5,48E-03	3,87E-06	0,07
	100	0,324	0,1174	0,8439	6,70E-03	5,16E-05	0,77
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,408	0,1477	0,8630	9,07E-03	2,32E-05	0,26
	80	0,469	0,1699	0,8727	1,12E-02	7,42E-05	0,66
	70	0,766	0,2778	0,8843	2,03E-02	1,29E-04	0,64
	60	0,899	0,3257	0,8999	2,54E-02	1,70E-04	0,67
	50	0,457	0,4138	0,9144	3,48E-02	4,17E-04	1,20
	40	0,566	0,4099	0,9266	3,60E-02	2,18E-04	0,61
	30	0,497	0,4501	0,9351	4,19E-02	8,49E-04	2,03
	20	0,474	0,4297	0,9500	4,11E-02	4,51E-04	1,10
	10	0,830	0,3009	0,9397	2,94E-02	8,03E-05	0,27
		0	0,184	0,2745	0,9411	2,79E-02	1,37E-03

Tabla VIII.24. Solubilidad experimental del etoricoxib a 20 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,148	0,0001	1,0148	1,91E-06	4,07E-08	2,13
	10	0,374	0,0003	1,0024	5,66E-06	4,83E-08	0,85
	20	0,111	0,0007	0,9911	1,60E-05	5,58E-07	3,48
	30	0,311	0,0019	0,9796	5,09E-05	1,07E-06	2,11
	40	0,308	0,0056	0,9657	1,70E-04	4,29E-07	0,25
	50	0,448	0,0162	0,9500	5,52E-04	7,77E-07	0,14
	60	0,183	0,0331	1,0148	1,15E-03	2,79E-06	0,24
	70	0,230	0,0835	0,9062	3,58E-03	1,56E-04	4,35
	80	0,188	0,0682	0,8883	3,18E-03	3,13E-06	0,10
	90	0,229	0,0830	0,8713	4,25E-03	3,30E-04	7,77
100	0,249	0,0901	0,8394	5,12E-03	1,05E-05	0,21	
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,295	0,1071	0,8621	6,49E-03	1,96E-04	3,02
	80	0,341	0,1237	0,8681	8,08E-03	3,15E-05	0,39
	70	0,563	0,2040	0,8793	1,46E-02	5,64E-04	3,86
	60	0,711	0,2578	0,8949	1,98E-02	6,85E-04	3,46
	50	0,366	0,3319	0,9081	2,74E-02	4,27E-04	1,56
	40	0,400	0,3628	0,9173	3,18E-02	2,75E-03	8,65
	30	0,406	0,3683	0,9323	3,36E-02	3,47E-03	10,32
	20	0,398	0,3610	0,9389	3,43E-02	1,36E-03	3,97
	10	0,707	0,2562	0,9394	2,47E-02	6,00E-04	2,42
	0	0,269	0,2440	0,9432	2,45E-02	5,32E-04	2,17

Tabla VIII.25. Solubilidad experimental del etoricoxib a 15 °C en agua-etanol y etanol-acetato de etilo

	% etanol	\bar{A}	$C_2(\text{mol/l})$	ρ_2 (g/mol)	X_2	DE	CV
Fracción agua- etanol	0	0,120	8,72E-05	1,0145	1,56E-06	4,19E-08	2,70
	10	0,265	1,92E-04	1,0025	4,00E-06	3,43E-08	0,86
	20	0,101	4,58E-04	0,9925	1,09E-05	9,05E-08	0,83
	30	0,276	1,25E-03	0,9819	3,37E-05	2,38E-07	0,71
	40	0,217	3,93E-03	0,9692	1,19E-04	3,22E-06	2,71
	50	0,318	1,15E-02	0,9526	3,89E-04	5,96E-06	1,53
	60	0,127	2,30E-02	0,9325	8,68E-04	0,00E+00	0,00
	70	0,176	6,39E-02	0,8869	2,78E-03	1,05E-04	3,77
	80	0,308	5,58E-02	0,8959	2,57E-03	1,45E-05	0,56
	90	0,399	7,24E-02	0,8755	3,67E-03	6,32E-05	1,72
100	0,402	7,29E-02	0,8532	4,04E-03	9,57E-05	2,37	
Fracción etanol- acetato de etilo	90	0,523	9,47E-02	0,8634	5,71E-03	4,89E-07	0,01
	80	0,288	1,04E-01	0,8703	6,74E-03	8,46E-06	0,13
	70	0,907	1,64E-01	0,8731	1,17E-02	2,81E-05	0,24
	60	0,562	2,04E-01	0,8893	1,55E-02	2,72E-04	1,76
	50	0,284	2,57E-01	0,9021	2,09E-02	4,45E-05	0,21
	40	0,324	2,94E-01	0,9155	2,52E-02	3,94E-04	1,56
	30	0,341	3,09E-01	0,9250	2,78E-02	6,16E-04	2,21
	20	0,326	2,95E-01	0,9348	2,76E-02	6,87E-05	0,25
	10	0,569	2,06E-01	0,9366	1,96E-02	2,38E-05	0,12
	0	0,223	2,02E-01	0,9382	2,01E-02	1,21E-04	0,60

A continuación, la *Figura VIII.9* representa la variación de la solubilidad expresada en fracción molar (X_2) frente al parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes (δ_2), para el ETX a cada temperatura. El valor alto de polaridad del agua se ve disminuido por efecto de la adición de fracciones cada vez mayores de etanol, lo cual lleva consigo un aumento de la solubilidad del ETX hasta llegar al 100 % de etanol. El aumento de solubilidad continua desde este punto cuando al etanol, se le adiciona un disolvente aprótico y menos polar, como el acetato de etilo, hasta alcanzar un único máximo de solubilidad en la mezcla 70% acetato de etilo en etanol (19,7 MPa^{1/2}).

La presencia de un único máximo de solubilidad indica que la variación de solubilidad depende esencialmente de cambios de la polaridad total de las mezclas (representadas por el parámetro de solubilidad de Hildebrand, δ_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 (7,12). El parámetro de solubilidad total del CLX y del ETX es $\delta_2 \cong 20 \text{ MPa}^{1/2}$, valor inferior a $25 \text{ MPa}^{1/2}$, lo que implica

un comportamiento como el descrito por Peña y cols. (8,10,11,13) para otros principios activos donde se confirmaba que valores de parámetro de solubilidad inferiores a $25 \text{ MPa}^{1/2}$ siempre exhibían un único máximo de solubilidad.

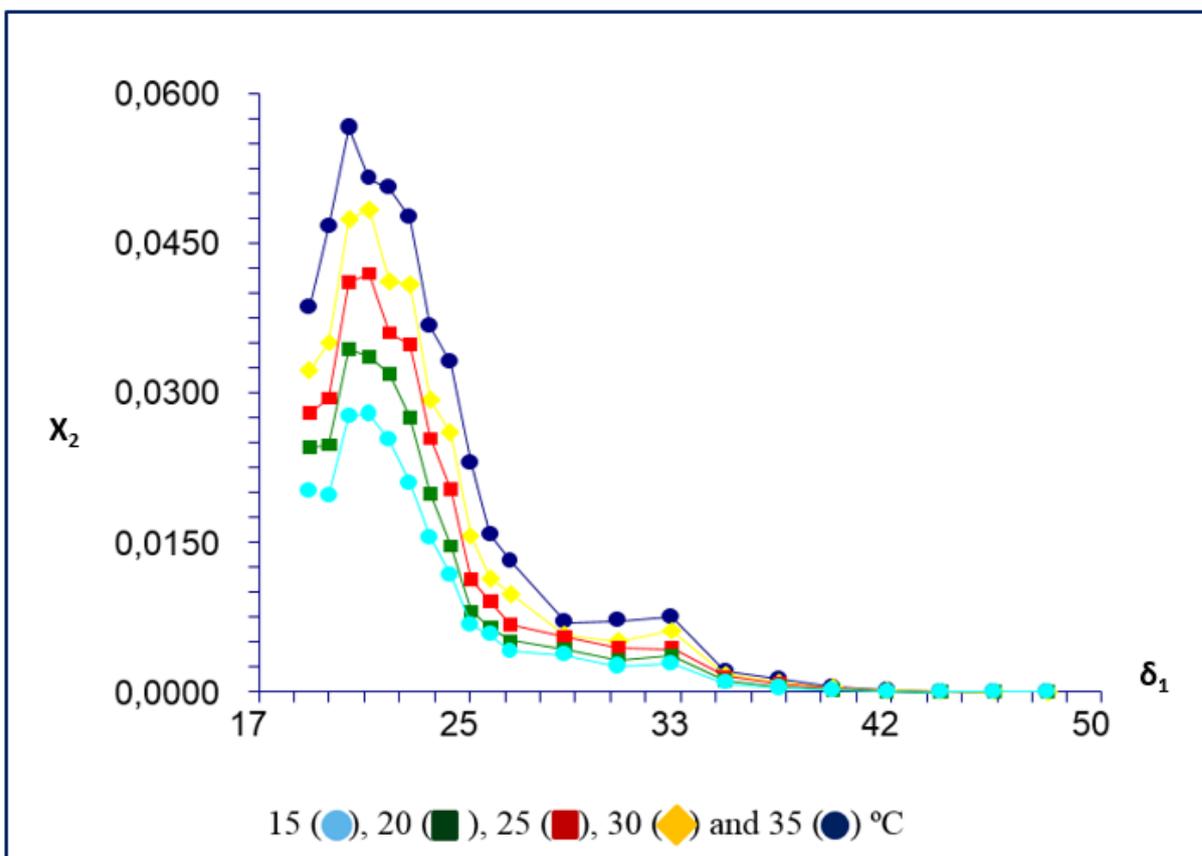


Figura VIII.9. Perfil de solubilidad del etoricoxib a varias temperaturas en mezclas agua-etanol y etanol-acetato de etilo

VIII.9. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La temperatura de fusión y la entalpía molar de fusión del CLX (1) son $T^F = 162,68 \text{ °C}$ y $\Delta H^F = 98,64 \text{ J/g}$, respectivamente a una velocidad de calentamiento constante de 10 °C/min (Figura VIII.10). Todos los estudios de caracterización se realizaron por triplicado.

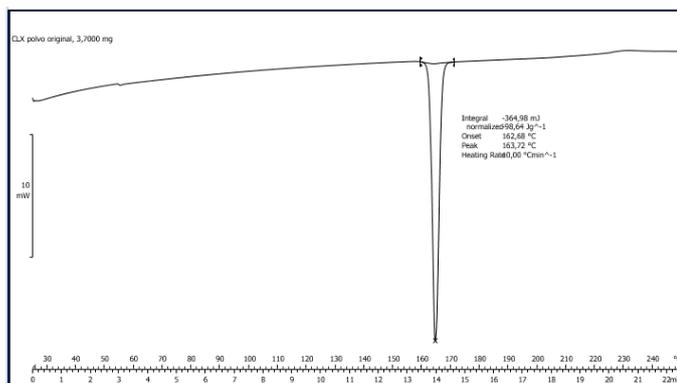


Figura VIII.10. Termograma del celecoxib materia prima

Se obtuvieron los termogramas de las fases sólidas en equilibrio con los sistemas disolventes estudiados (*Figura VIII.11*). La línea base plana sugirió que no había transiciones de fase o exceso de contenido de disolvente anteriormente a la fusión inicial. Los termogramas de la fase sólida después del equilibrio con las disoluciones saturadas no difirieron de los encontrados para el polvo original, en todos los casos, presentando curvas similares al celecoxib cristalino con valores muy similares de puntos de fusión y calores de fusión. Se observa un perfil semejante, que indica que las mezclas de disolventes no inducen cambios en la fase sólida, como el polimorfismo o los solvatos.

La literatura hace una amplia referencia al polimorfismo para CLX (14). Se han identificado varias formas polimórficas llamadas Formas I, II y III cuyos puntos de fusión son 163,0 °C, 161,5 °C y 160,9 °C, respectivamente, y dos solvatos de N, N-dimetilacetamida (DMA) y N, N-dimetilformamida (DMF). Al fundir la Forma III de celecoxib se observó que recrystaliza parcialmente a celecoxib Forma II o celecoxib Forma I. La complejidad de esta transición, que sólo se observa a velocidades de barrido lentas, representa la fusión de celecoxib Forma III, seguida de la recrystalización.

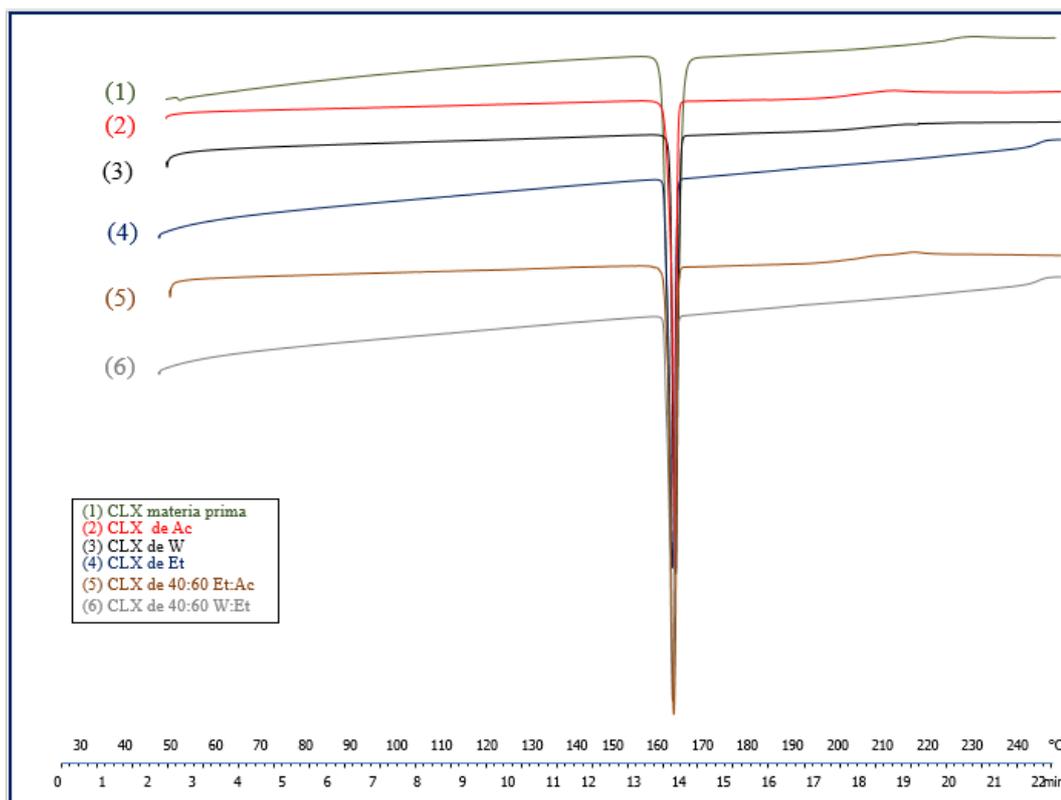


Figura VIII.11. Termogramas del celecoxib polvo original y de los sólidos obtenidos por evaporación de disoluciones saturadas de disolventes

En la *Tabla VIII.26* se recogen los resultados de las temperaturas de fusión (onset) en diferentes proporciones.

Tabla VIII.26. Valores de onset para el CLX por DSC

	Etanol %	Evento endotérmico(°C)
Fracción polar	0	161,55
	60	162,92
	100	162,54
Fracción no polar	60	162,23
	0	162,75
T^F CLX_{mp} = 162,68 °C		

En la *Figura VIII.12* se muestra el termograma del etoricoxib, materia prima. La temperatura de fusión y la entalpía molar de fusión del ETX son $T^F = 133,51^\circ\text{C}$ y $\Delta H^F = 72,76 \text{ J/g}$, respectivamente a una velocidad de calentamiento constante de $5^\circ\text{C}/\text{min}$.

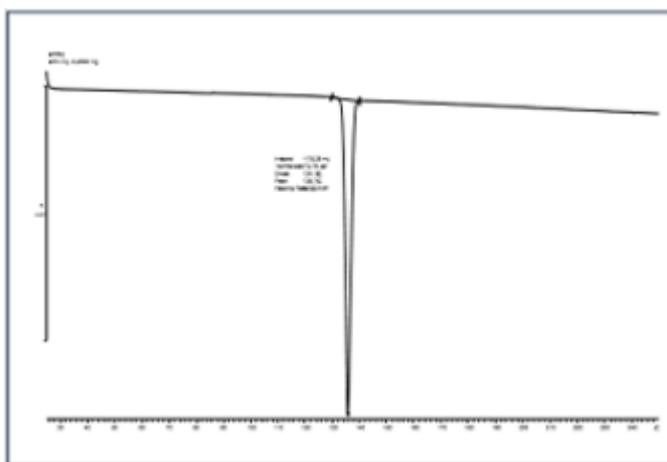


Figura VIII.12. Termograma del etoricoxib materia prima

Todos los estudios de caracterización se realizaron por triplicado. Las formas polimórficas de etoricoxib han sido ampliamente descritas en la literatura, se han visto cinco formas polimórficas para este fármaco. La Forma I fue considerada como la más estable (15). Las fusiones de las formas polimórficas son Forma I 134°C , Forma II 131°C , Forma III 133°C y Forma IV 134°C . Las Formas I a IV son anhidras. Asimismo, se han identificado una forma amorfa (Forma V) y dos hidratos (hemihidrato y sesquihidrato).

Las Formas I y IV tienen solubilidades similares. La Forma IV es ligeramente menos soluble y ligeramente más estable a temperaturas por debajo de 45°C . Las Formas I y IV son enantiotrópicas y la Forma IV se convierte en la Forma I a temperaturas superiores a 45°C cuando entran en contacto con disolventes orgánicos.

De acuerdo con estos datos recogidos en la literatura nuestro polvo original es la Forma I (*Figura VIII.13* y *Tabla VIII.27*).

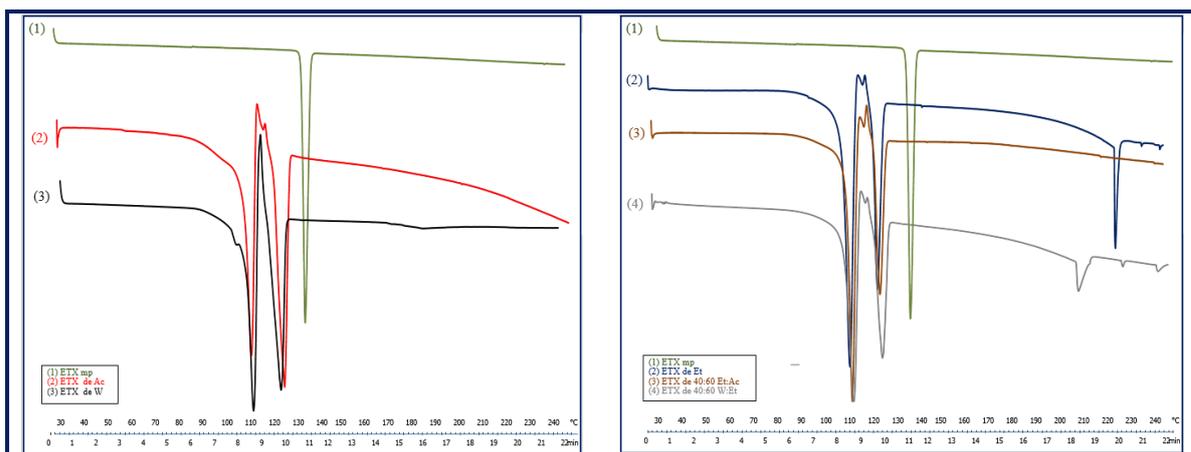


Figura VIII.13. Termogramas del etoricoxib polvo original y de los sólidos obtenidos por evaporación de disoluciones saturadas de disolventes

La forma amorfa se obtiene calentando cualquier polimorfo por encima de su temperatura de fusión (por ejemplo, a 145 °C) bajo nitrógeno, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente bajo una atmósfera seca.

Tabla VIII.27. Valores de onset para el ETX por DSC

	% Etanol	Primer evento endotérmico °C	Segundo evento endotérmico °C	Tercer evento endotérmico °C
Fracción polar	0,0	107,55	122,42	226,75
	0,1	107,40	122,31	224,68
	0,2	107,92	121,77	225,81
	0,3	108,03	121,87	204,30
	0,4	108,30	122,16	215,77
	0,5	109,51	123,12	-
	0,6	108,07	122,70	-
	0,7	107,55	123,57	224,13
	0,8	109,38	123,74	-
	0,9	108,14	123,90	231,39
Fracción polar no	1,0	109,71	124,38	-
	0,9	109,10	123,56	239,56
	0,8	110,18	123,19	237,01
	0,7	108,92	123,82	239,66
	0,6	109,96	123,16	230,31
	0,5	104,63	129,49	-
	0,4	109,84	123,36	214,78
	0,3	108,03	124,76	-
	0,2	105,92	124,26	-
	0,1	110,81	123,31	225,69
0,0	107,61	123,80	193,15	
T_fETX_{mp} = 133,51 °C				

La forma hemihidratada se produce agitando la Forma IV en agua durante al menos 1 día. La termogravimetría confirmó que la Forma IV se había convertido a la forma de hemihidrato, exhibiendo una pérdida de peso aguda de 2,45% al calentarse. El sesquihidrato se obtiene combinando la Forma I y agua (aproximadamente 1,5 mol/mol de compuesto).

Se obtuvieron los termogramas de las fases sólidas en equilibrio con los sistemas disolventes estudiados. Con las mezclas disolventes y los disolventes puros apareció un pico endotérmico previo a la fusión de gran intensidad localizado a diferentes temperaturas (*Figura VIII.13* y *Tabla VIII.27*) que posiblemente corresponde a una transición sólido-sólido reversible. En esta investigación los termogramas de estas fases sólidas en equilibrio con aquellas mezclas disolventes en las que se encontraron diferencias térmicas en relación al polvo original se estudiaron diferentes velocidades de calentamiento y ciclos térmicos estandarizados en el DSC, así como, la ayuda de otras técnicas analíticas.

VIII.10. Espectroscopía infrarroja (FTIR)

La caracterización de los dos principios activos ensayados se complementó utilizando la espectrofotometría infrarroja para lo cual se hicieron barridos de las materias primas CLX y ETX, respectivamente. entre 500-4000 cm^{-1} . La comparación entre espectros de los polvos originales y de las fases sólidas en contacto con las mezclas disolventes permite ver cambios en las transiciones vibracionales y rotacionales de las moléculas, por causa de su interacción con los diferentes disolventes.

En la *Figura VIII.14* se observa el espectro IR de celecoxib. Se pueden comprobar los picos característicos del CLX materia prima, como las bandas de absorción a 3100 cm^{-1} , asignadas al grupo $-\text{NH}$ y a 1200 cm^{-1} las relacionadas con el grupo $\text{S} = \text{O}$.

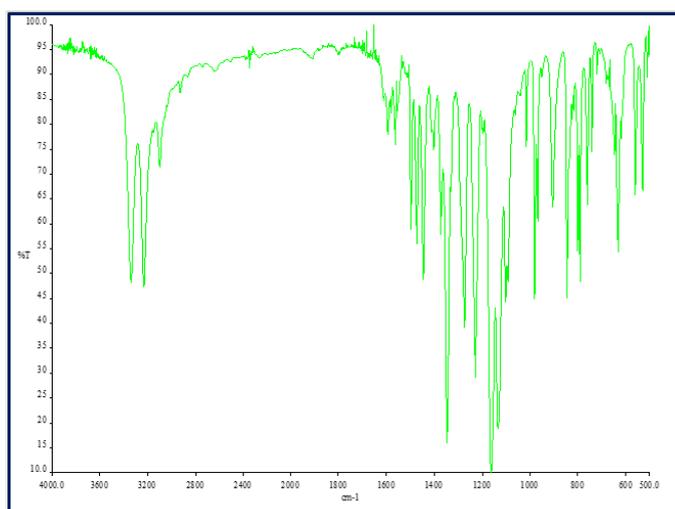


Figura VIII.14. Espectro FTIR de celecoxib

En la siguiente figura (*Figura VIII.15*) se presentan los resultados de las fases sólidas del celecoxib en contacto con las mezclas disolventes seleccionadas. Se puede observar que los picos característicos del CLX se mantienen en todos los casos con respecto al material original (*Figura VIII.14*), por lo que se presume que no ha habido degradaciones ni modificaciones estructurales(16).

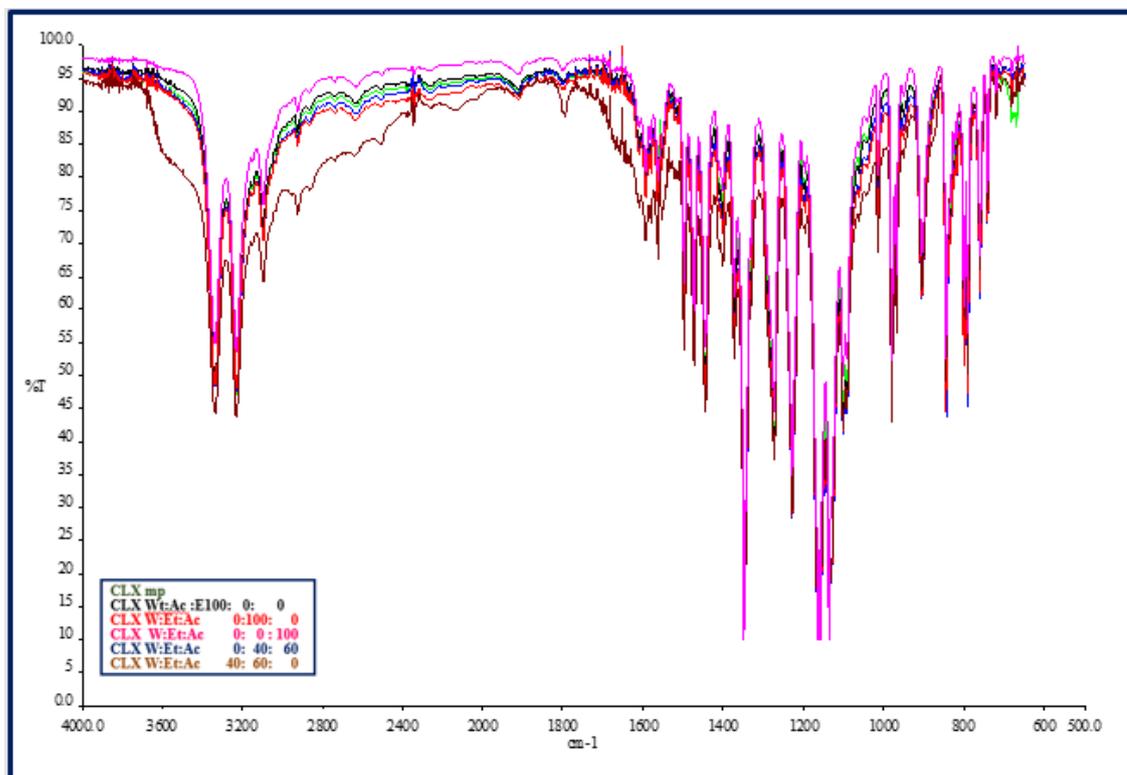


Figura VIII.15. Espectro FTIR de celecoxib y sus fases sólidas

En la *Figura VIII.16* se exhibe el espectro de absorción infrarrojo para el etoricoxib materia prima, se encontraron varios picos específicos que representan estiramientos y vibraciones del grupo C = O, del grupo S = O y del grupo C-Cl, que nos ayudaron a confirmar la identificación de esta sustancia(17).

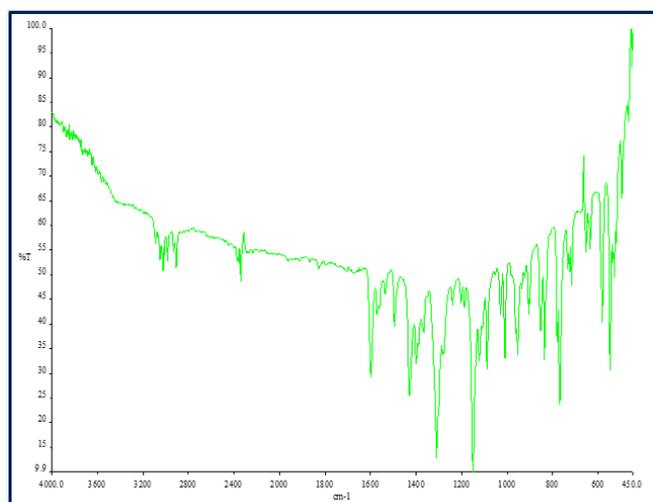


Figura VIII.16. Espectro IR de etoricoxib

Por otro lado, se comprueba que la banda característica a 3400 cm^{-1} del etoricoxib se muestra en todos los espectros de las fases sólidas estudiadas y, sin embargo, es inexistente en la materia prima, por lo que se evidencia (*Figura VIII.17*) que sufren una modificación durante el proceso de recristalización.

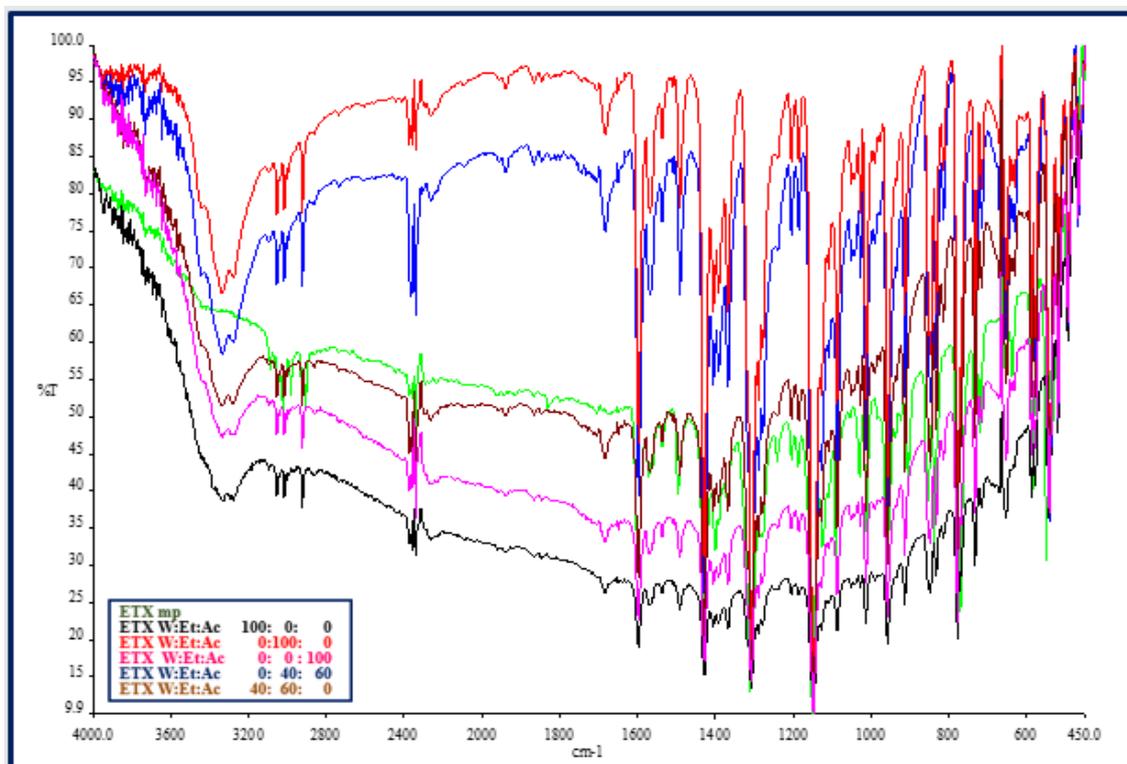


Figura VIII.17. Espectro IR de etoricoxib y sus fases sólidas

VIII.11. Difracción por rayos X

Con la evaluación por difracción de rayos X se valora las posibles modificaciones en aquellas señales más distintivas de las materias primas después del contacto prolongado con las diferentes mezclas codisolventes empleadas. Los sólidos obtenidos por evaporación de los restos de disolvente a temperatura ambiente aportaron la información que se presenta en las *Figuras VIII.18 a VIII.23*.

El difractograma del celecoxib materia prima original que se presenta en la *Figura VIII.18a* tiene como picos característicos $14,8 - 16,0 - 19,0 - 22,5 - 25,0 - 29,0$ con un máximo a $22,5\ 2\theta$ e intensidad de $10.800\ counts$, los cuales coinciden en posición e intensidad con el sólido procedente de la disolución de CLX en agua (*VIII.18b*).

Este hecho evidencia que la recristalización del CLX por evaporación de la disolución saturada en agua cristaliza en la misma forma y que el proceso de disolución en agua del celecoxib no altera su estructura cristalina.

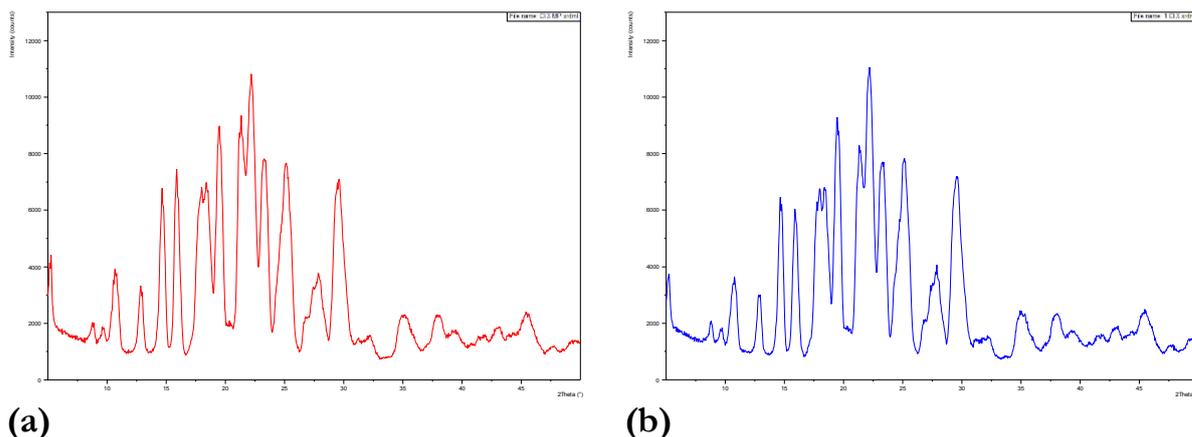


Figura VIII.18. (a) CLX_{mp} (b) CLX_w

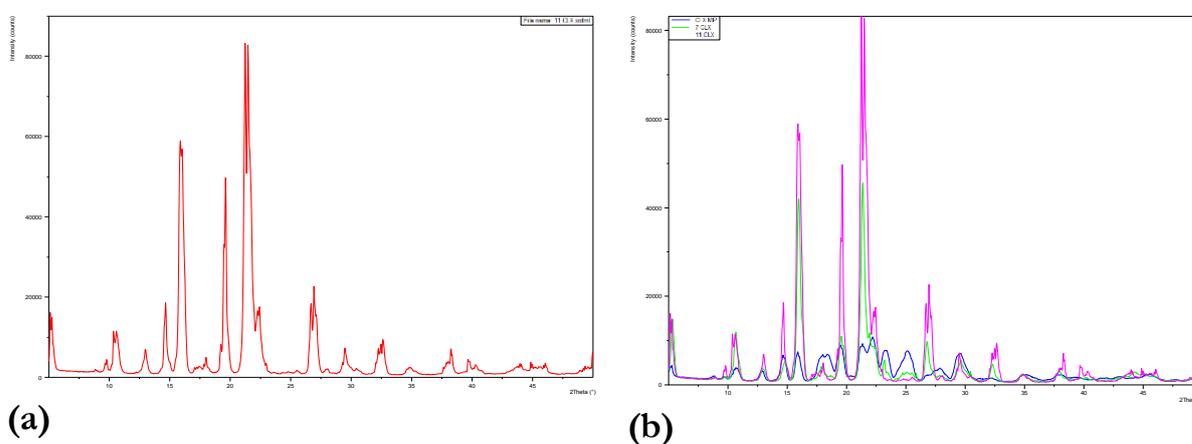


Figura VIII.19. (a) CLX_{Et} (b) $CLX_w - CLX_{40W:60Et} - CLX_{Et}$

El difractograma del CLX disuelto en etanol y recristalizado por evaporación del disolvente presenta los mismos picos distintivos que la materia prima, por lo tanto, la misma forma cristalina (Figura VIII.19a) pero con mucha mayor intensidad, es decir con diferente cristalinidad (Figura VIII.18a), llegando el pico máximo a valores muy superiores de 80.000 *counts*. Este comportamiento se reproduce en el sólido recuperado de mezcla codisolvente 40:60 agua: etanol (Figura VIII.19b) no obstante de menor intensidad que con etanol, llegando a un pico máximo de 47.000 *counts*, lo cual es previsible pues se trata de un comportamiento intermedio entre lo observado en la Figura VIII.18b con disolvente agua y Figura VIII.19a con disolvente etanol.

El efecto sobre la cristalinidad del celecoxib sigue siendo mayor con etanol como único disolvente que con la mezcla codisolvente de Et y Ac, (Figura VIII.20a y VIII.20b), aun cuando la estructura cristalina no cambia al presentar los mismos picos distintivos que la materia prima, la intensidad se ve ligeramente incrementada, alcanzando un valor de 17.000 *counts*, que es intermedio entre el de la materia prima antes del proceso de disolución Figura VIII.18a, y el obtenido para la mezcla etanol-agua (Figura VIII.19b).

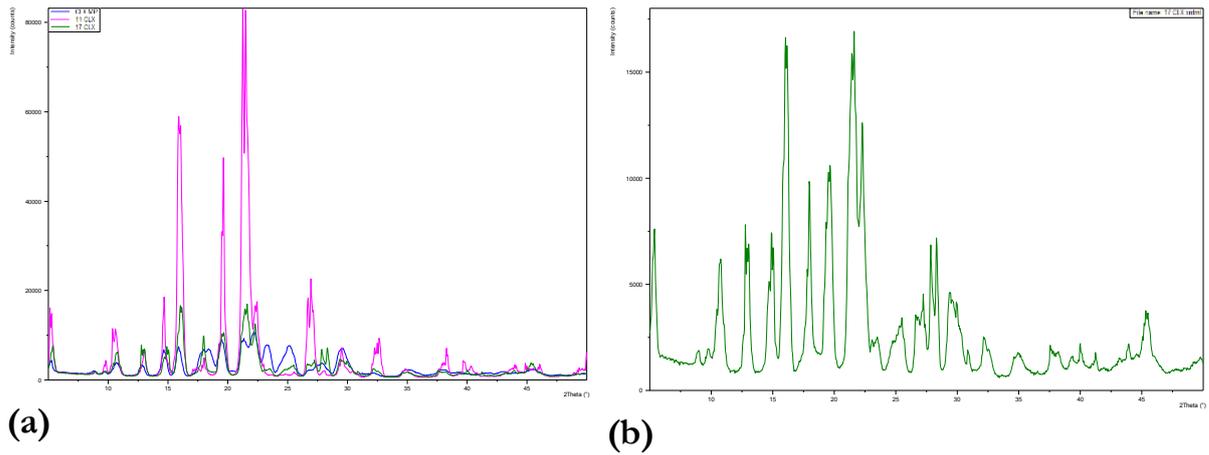


Figura VIII.20. (a) CLX_{mp} - CLX_{Et} - $CLX_{40:60 Et:Ac}$ (b) $CLX_{40:60 Et:Ac}$

En conclusión, se puede decir que el cristal de CLX permanece inalterado independientemente de la mezcla disolvente empleada en el estudio de disolución, presentando la mayor cristalinidad con etanol puro, seguida de acetato de etilo y la cristalinidad más cercana a la materia prima original la tiene en el agua como único disolvente. Se encuentra que la presencia de Ac y del W en el medio de disolución de esta forma cristalina disminuyen la cristalinidad con respecto a la presentada en etanol, al tener valores de intensidad mucho menores, pero en todos los casos con las mismas posiciones distintivas del cristal original.

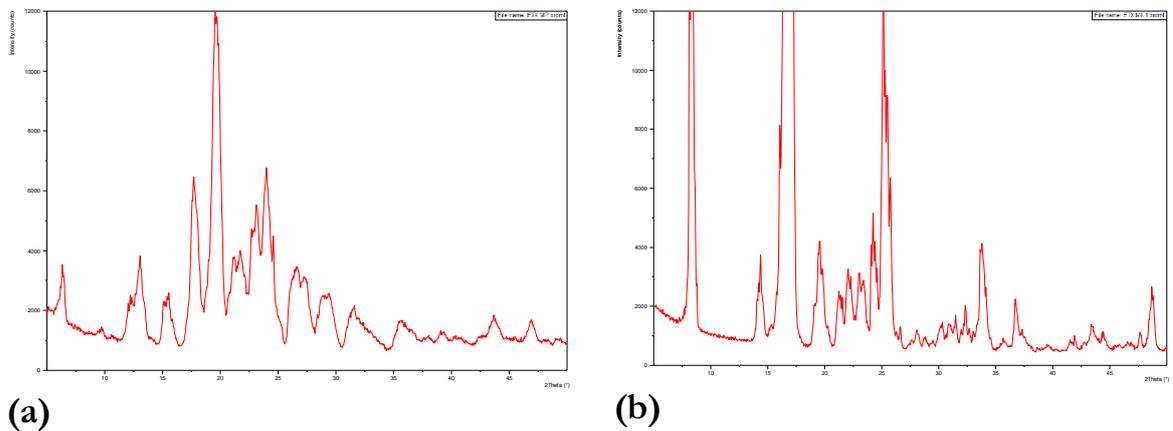


Figura VIII.21. (a) ETX_{mp} (b) ETX_w

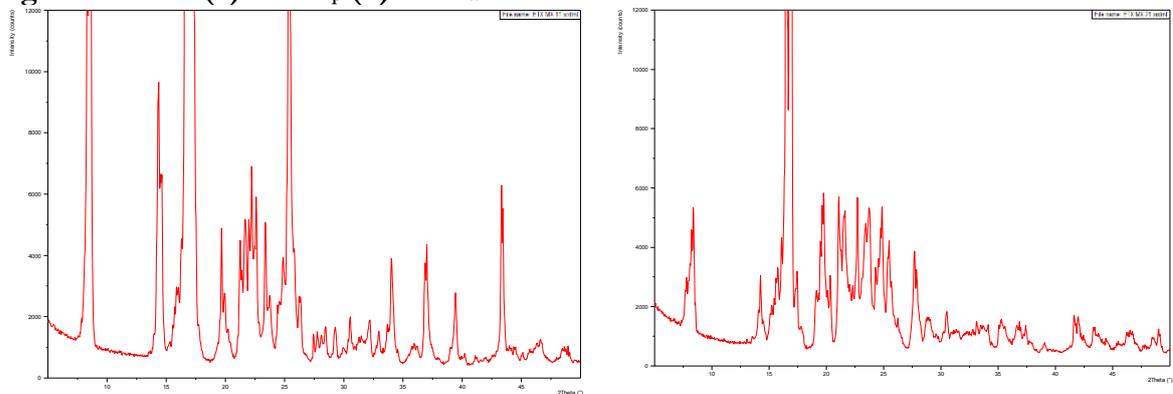


Figura VIII.22. (a) ETX_{Et} vs (b) ETX_{Ac}

Por otro lado, el difractograma del ETX materia prima original que se presenta en la *Figura VIII.21a* tiene como picos característicos 8,0 - 14,0 - 17,0 - 19,0 - 23,0 - 24,0 - 26,0 2θ con un máximo a 19,0 2θ e intensidad de 12.000 *counts*, mientras que el sólido procedente de la evaporación después de la disolución de etoricoxib en agua, *Figura VIII.21b* presenta picos muy marcados a 8,0 y 17,0 2θ superando los 12.000 *counts*, frente a los 3.600 y 6.700 *counts* del polvo original. Este hecho evidencia que la recrystalización del ETX por evaporación de la disolución saturada en agua conlleva a la obtención de una distinta forma de cristal la cual tiene mucha mayor cristalinidad, por el grado de intensidad de los picos mostrados.

El difractograma del ETX procedente de la evaporación después de la disolución con Et (*Figura VIII.22a*), frente al procedente del mismo proceso con Ac como único disolvente (*Figura VIII.22b*), revela una mucho mayor cristalinidad, pues ETX_{Ac} tiene sólo un pico máximo de muy fuerte intensidad, a 17,0 2θ mientras que el ETX_{Et} tiene tres (8,0 - 17,0 - 26,0 2θ con intensidades $\gg \gg 12.000$ *counts*) y del mismo modo se evidencia que se trata de diferentes formas cristalinas.

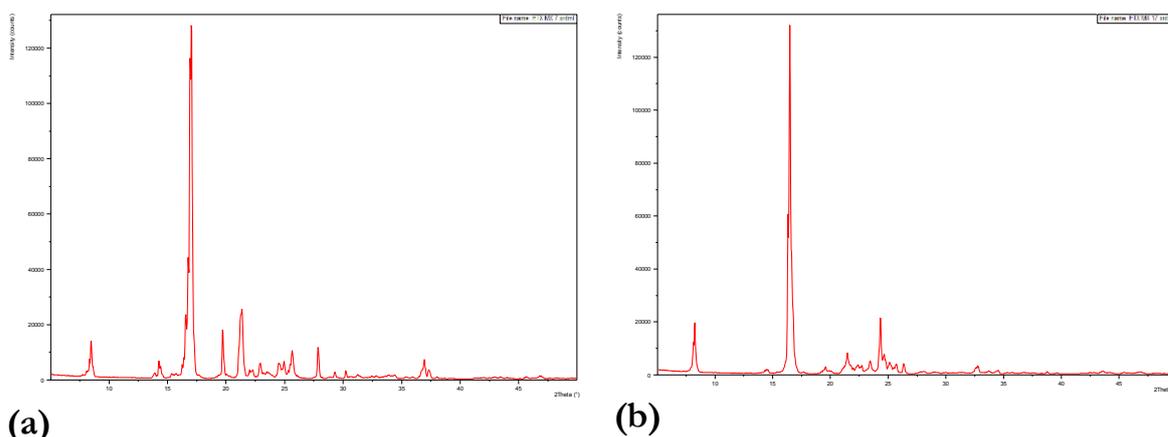


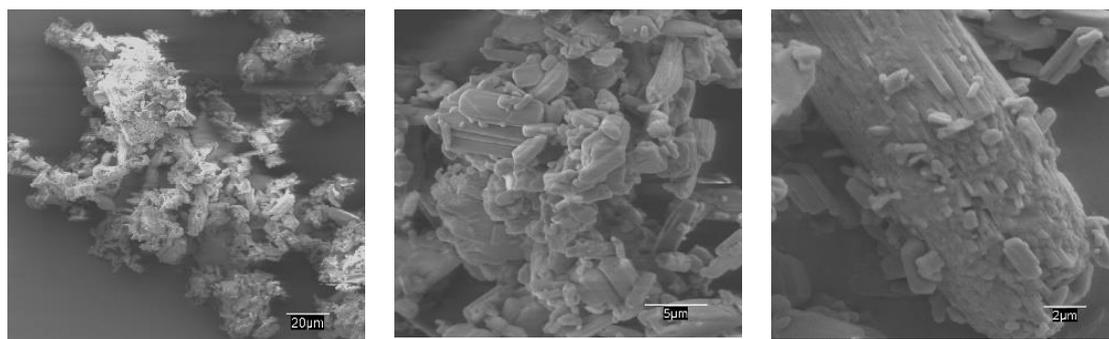
Figura VIII.23. (a) ETX_{40:60} W:Et (b) ETX_{40:60} Et:Ac

El difractograma del etoricoxib proveniente de la mezcla codisolvente W y Et que se presenta en la *Figura VIII.23a* tiene como picos característicos 8,0 - 17,0 - 19,0 - 22,0 2θ con unas intensidades de 15.000, 125.000, 18.000 y 27.000 *counts* respectivamente. Por otro lado, el ETX proveniente de la mezcla codisolvente Et y Ac de la *Figura VIII.23b* tiene como picos característicos 8,0 - 17,0 - 24,0 2θ con unas intensidades de 20.000, 132.000, y 22.000 *counts* respectivamente.

La diferencia en los picos característicos revela la influencia del W (*Figura VIII.23a*) y del acetato de etilo (*Figura VIII.23b*) en el comportamiento presentado con el Et, (*Figura VIII.22a*) tanto en forma de cristalización del ETX como de cristalinidad.

VIII.12. Microscopía electrónica (SEM)

Los estudios SEM se realizan generalmente para estudiar la morfología de la superficie de las partículas de un fármaco.



CLX 500X

CLX 3000X

CLX 5000x

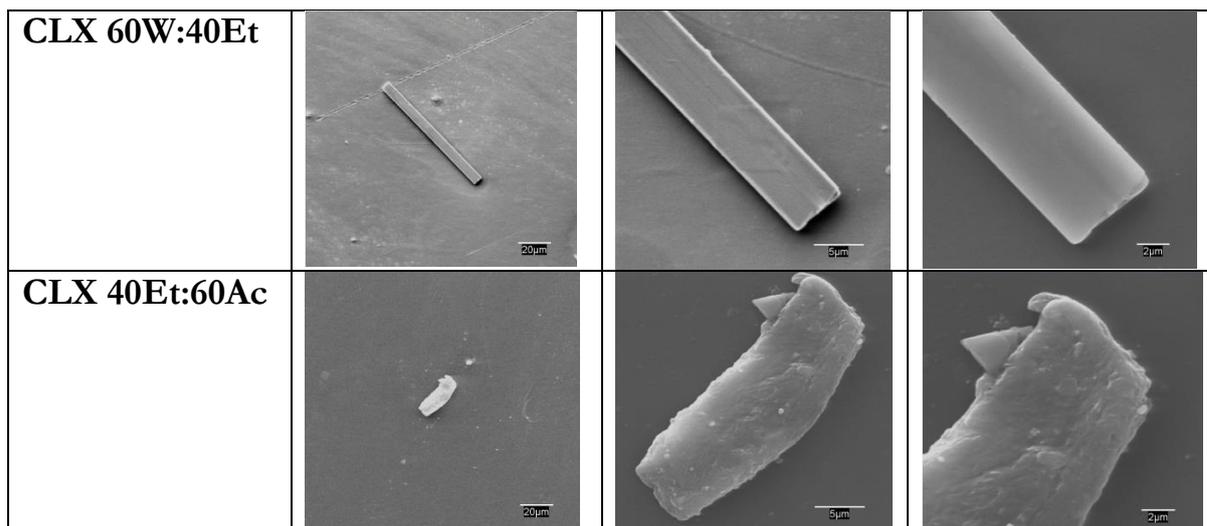
Figura VIII.24. Fotografía electrónica CLX

El CLX tiene forma de placa con una en general superficie lisa con longitudes que oscilan entre 10 y 50 µm como se muestra en la *Figura VIII.24* a diferentes aumentos. Las imágenes revelan diferencias distintivas en las morfologías y dimensiones de varios microcristales de celecoxib aunque parece ser predominantemente de cristales en forma de placa(18).

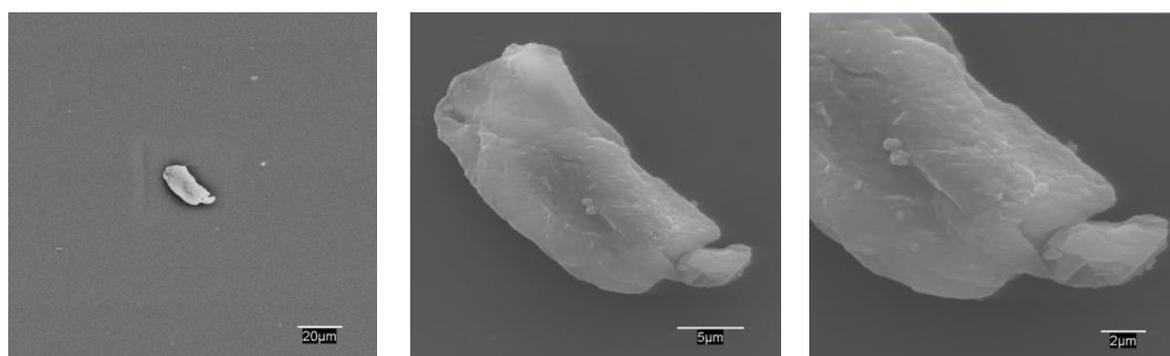
En la *Tabla VIII.28* se resumen los resultados obtenidos para algunas fases sólidas del celecoxib en equilibrio con algunos de los disolventes utilizados.

Tabla VIII.28. Fotografías electrónicas fases sólidas CLX en contacto con disolventes

	500 X	3000 X	5000 X
CLX 100%W			
CLX 100% Et			
CLX 100%Ac			



Con respecto al etoricoxib, en la *Figura VIII.25* se exhibe una fotografía de este utilizando diferentes aumentos con el microscopio electrónico. EL SEM del etoricoxib expone estructuras en forma de escamas, alargadas y discretas con bordes definidos y cubiertos por finas partículas desiguales en forma alargada(19). Se pueden adivinar aglomerados de partículas que se agrupan entre sí.



ETX 500X

ETX 3000X

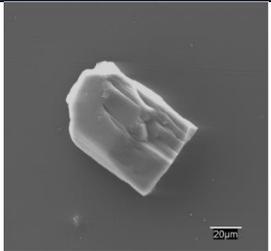
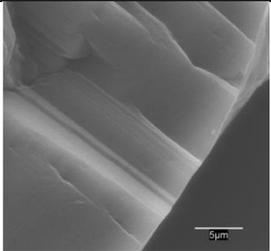
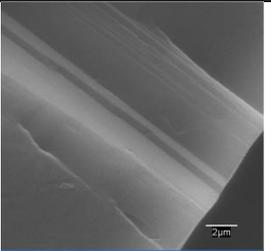
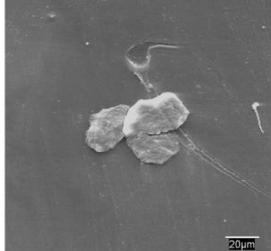
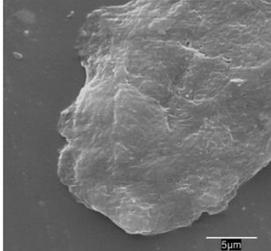
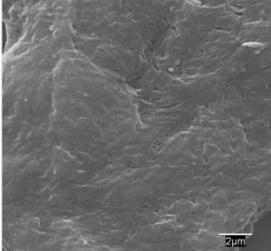
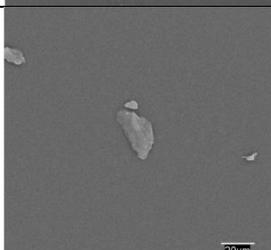
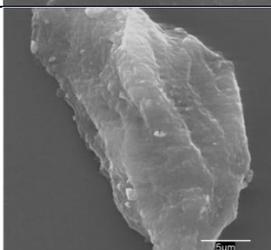
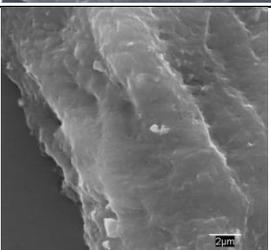
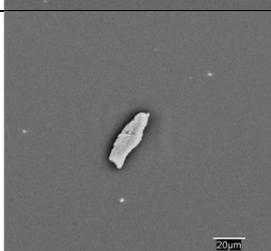
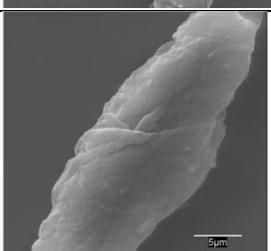
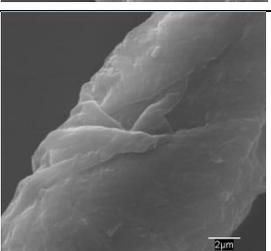
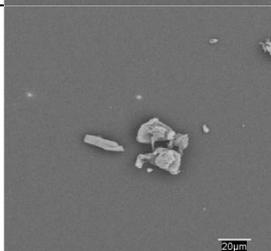
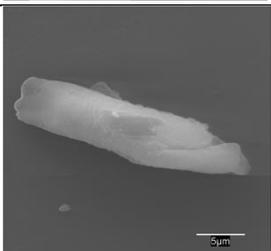
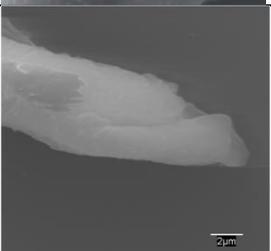
ETX 5000x

Figura VIII.25. Fotografía electrónica ETX

Por último, la siguiente tabla (*Tabla VIII.29*), muestra las fotografías electrónicas de las fases sólidas del ETX en contacto con los disolventes estudiados.

Algunas estructuras son grandes con forma de paralelogramo y las formas varían ligeramente. En las fases etanólicas, aparece una superficie rugosa y desigual con marcas circulares mientras que, en el resto de disolventes, la superficie es más lisa y regular (*Tabla VIII.29*).

Tabla VIII.29. Fotografías electrónicas fases sólidas ETX en contacto disolventes

	500 X	3000 X	5000 X
ETX 100%W			
ETX 100% Et			
ETX 100%Ac			
ETX 60W:40Et			
ETX 40Et:60Ac			

Las imágenes SEM mostraron que la morfología de los cristales estaba influenciada por la utilización de los disolventes. Con el aumento de 500X se ve que el celecoxib cristaliza predominantemente en forma de aguja, excepto en agua, en donde se observaron placas delgadas y la formación de agregados. Todas las imágenes revelaron partículas submicrométricas.

Como se ha explicado con anterioridad los estudios de difracción por rayos X (DRX) mostraron una disminución de la cristalinidad en la mezcla acuosa.

Referencias bibliográficas

- (1) Fedors RF. Method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym Eng Sci* 1974;14(2):147-154.
- (2) Jankowski MD, Henry CS, Broadbelt LJ, Hatzimanikatis V. Group contribution method for thermodynamic analysis of complex metabolic networks. *Biophys J* 2008;95(3):1487-1499.
- (3) Vaughan CD. Using solubility parameters in cosmetics formulation. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists of Japan* 1985;36(5):319-333.
- (4) Shefter E, Shefter E, Higuchi T, Higuchi T. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J Pharm Sci* 1963;52(8):781-791.
- (5) Banerjee S, Yalkowsky SH, Valvani SC. Water solubility and octanol/water partition coefficients of organics. Limitations of the solubility-partition coefficient correlation. *Environmental Science and Technology* 1980;14(10):1227-1229.
- (6) 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.
- (7) Peña MA, Sánchez AB, Escalera B, Bustamante P. Solubility prediction of allopurinol in solvent mixtures. *Ars Pharm* 2010;51(SUPPL. 3):755-762.
- (8) 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.
- (9) Barra J., Peña M.A., 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.
- (10) Peña MA. Methods for predicting the solubility of benzocaine in binary systems. *Ars Pharm* 1999;40(4):265-271.
- (11) Peña MA, Reíllo 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.

- (12) Ana Belén Sánchez de Dios, María Ángeles Peña Fernández, Begoña Escalera Izquierdo, Universidad de Alcalá Departamento de Ciencias Biomédicas. Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas; 2013.
- (13) Peña MÁ, Bustamante P, Reillo A. Influencia de los disolventes en el perfil de disolución de principios activos hidrofóbicos. Congreso SEFIG Granada 2003:213-217.
- (14) Chawla G, Gupta P, Thilagavathi R, Chakraborti AK, Bansal AK. Characterization of solid-state forms of celecoxib. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2003;20(3):305-317.
- (15) Madrigal G, Vargas R, Carazo G. Identification of Etoricoxib Polymorphic Crystalline Form in Pharmaceutical Raw Materials. Sch Acad J Pharm 2017 feb 2017;2(6):53-61.
- (16) Ansari S. Application of hollow porous molecularly imprinted polymer using K₂Ti₄O₉ coupled with SPE–HPLC for the determination of celecoxib in human urine samples: Optimization by Central Composite Design (CCD). Anal Methods 2017;9:3200-3212.
- (17) Kesharwani R, Sachan A, Singh S, Patel D. Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Based Topical Gel of Etoricoxib. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2016;6(10):124-131.
- (18) Dolenc A, Kristl J, Baumgartner S, Planinšek O. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. Int J Pharm 2009;376(1):204-212.
- (19) Pore Y, Mane M, Mangrulkar V, Chopade A, Gajare P. Preparation, characterization, and evaluation of anti-inflammatory activity of etoricoxib loaded soluplus® nanocomposites. Int J App Pharm 2018;10(6):268-274.

SECCIÓN QUINTA

CAPÍTULO IX

CONSIDERACIONES TERMODINÁMICAS

La disolución de un soluto sólido en un disolvente se describe mediante el análisis termodinámico de cada una de las etapas que componen el proceso de disolución (Capítulo IV). Para llevar a cabo este estudio termodinámico, se han definido las contribuciones entálpicas, entrópicas y de energía libre de Gibbs, ΔH_2^S , ΔS_2^S y ΔG_2^S , empleado los datos experimentales de solubilidad del celecoxib y del etoricoxib. En los estudios de preformulación, es necesario determinar la solubilidad de un fármaco en un disolvente o mezcla de disolventes a varias temperaturas y expresar los datos como una curva de solubilidad – temperatura que determinan dichas funciones termodinámicas del proceso de disolución.

Para tal fin, se ha utilizado un tratamiento en el que se introduce una adaptación a la ecuación tradicional de van't Hoff, que relaciona la solubilidad, $\ln X_2$, con la temperatura, T ; con el objeto de disminuir la propagación de errores y, por lo tanto, separar los efectos puramente químicos de aquellos debidos únicamente a los tratamientos matemáticos y estadísticos utilizados. Por esta razón, se utiliza la temperatura armónica media (T_{hm}) en estos análisis. Krug y cols. (1,2) emplearon la temperatura media, T_m , en Kelvin, calculada a partir de la temperatura armónica media (T_{hm}) según la siguiente expresión (Ec. IV.17). La T_{hm} obtenida es 298,15 K.

$$T_m = \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right) \quad \text{Ec. IV. 17}$$

De acuerdo con lo anterior, la expresión modificada de van't Hoff relaciona la solubilidad, $\ln X_2$, con la temperatura media (T_m) (Ec. IX.1), siendo ΔH_2^S , la entalpía de disolución y R , la constante de los gases con valor 8,3145 J/molK.

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

Con ambos fármacos se encontraron modelos lineales con muy buenos coeficientes de determinación, por lo que se considera que la ecuación anterior es útil para estimar los valores de entalpía de disolución, ΔH_2^S .

La temperatura, T^F , y entalpía de fusión, ΔH^F , se calcularon a partir de los valores calorimétricos obtenidos experimentalmente por DSC (Tabla IX.1).

Tabla IX.1. Temperatura (T^F) y entalpía de fusión (ΔH^F) del CLX y ETX

	T^F (°C)	ΔH^F (J/g)
CLX Materia prima	162,67	99,73
ETX Materia prima	133,51	68,74

IX.1. Funciones termodinámicas de disolución

Las propiedades termodinámicas de disolución, ΔH_2^S , ΔS_2^S y ΔG_2^S , correspondientes a la entalpía, entropía y energía libre de disolución respectivamente, del CLX y ETX en las mezclas codisolventes estudiadas, agua-etanol (W-Et) y etanol-acetato de etilo (Et-Ac) se obtuvieron a partir de los datos de solubilidad experimentales en todas las temperaturas estudiadas, tal y como ya se expuso en el capítulo IV de este trabajo. Las funciones termodinámicas de disolución dan idea de los cambios de solubilidad debidos a la composición del sistema disolvente y su análisis permite definir las contribuciones relativas al proceso de disolución para los dos principios activos estudiados (1,2). La gráfica ΔH_2^S vs. ΔG_2^S , puede presentar una tendencia determinada, con diferentes pendientes, que nos permitirá concebir parte del proceso de disolución.

CELECOXIB

En las Figuras IX.1 a IX.4 se presentan las gráficas de van't Hoff para todas las mezclas codisolventes empleadas en el estudio termodinámico del CLX, aplicando el método de Krug y cols. (1,2). Como se observa, todas las rectas son lineales (coeficientes de determinación en todos los casos superiores a 0,98), demostrando que los resultados son estadísticamente significativos y que el cambio de actividad con la concentración es casi constante en ese intervalo térmico.

Al mismo tiempo, para el intervalo de temperaturas estudiado (15-35°C), las rectas presentan ligeras diferencias en las pendientes. El hecho de que las rectas no son paralelas entre si indica que la velocidad de disolución varía con cada proporción de etanol en la mezcla disolvente debido a que el calor de fusión es constante en todas las proporciones. Las pendientes en todos los casos son negativas, lo que implica que el calor de disolución del celecoxib es endotérmico, es decir, se favorece por el incremento en la temperatura del sistema.

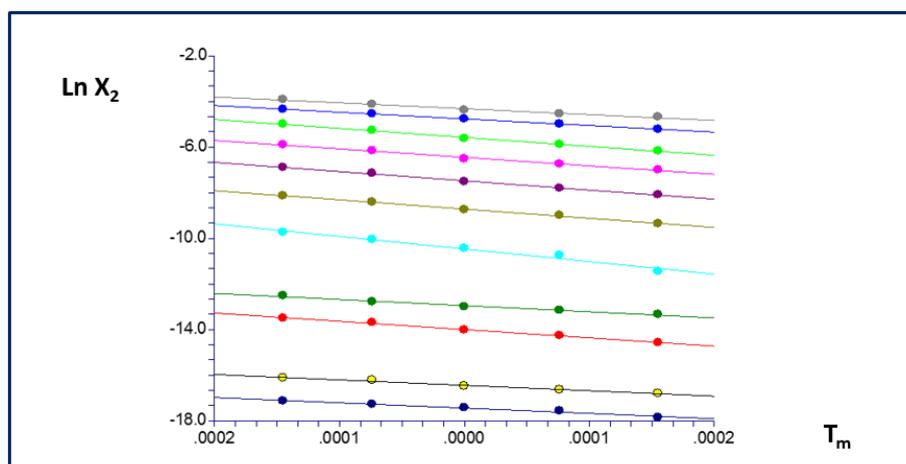


Figura IX.1. Celecoxib en mezclas Et-W. % de etanol 0% (●) 10%(●) 20%(●) 30%(●) 40%(●) 50%(●) 60%(●) 70%(●) 80%(●) 90%(●) 100%(●)

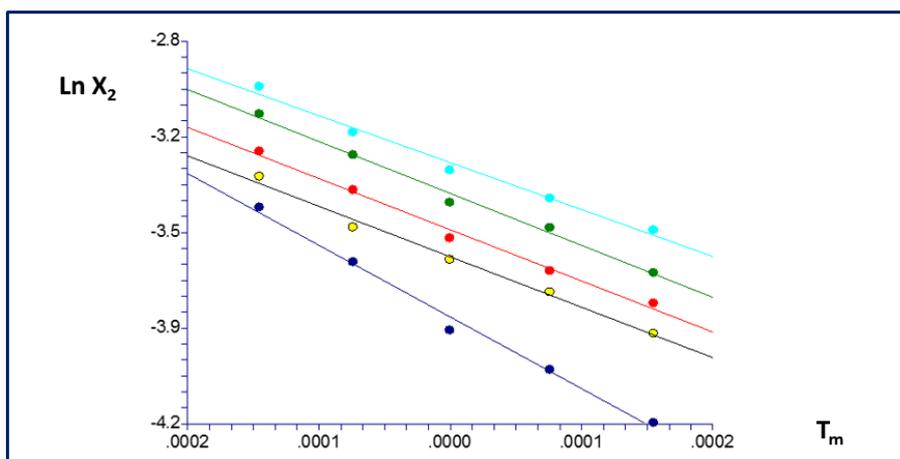


Figura IX.2. Celecoxib en mezclas Et-Ac. % de etanol 90% (●) 80%(●) 70%(●) 60%(●) 50%(●)

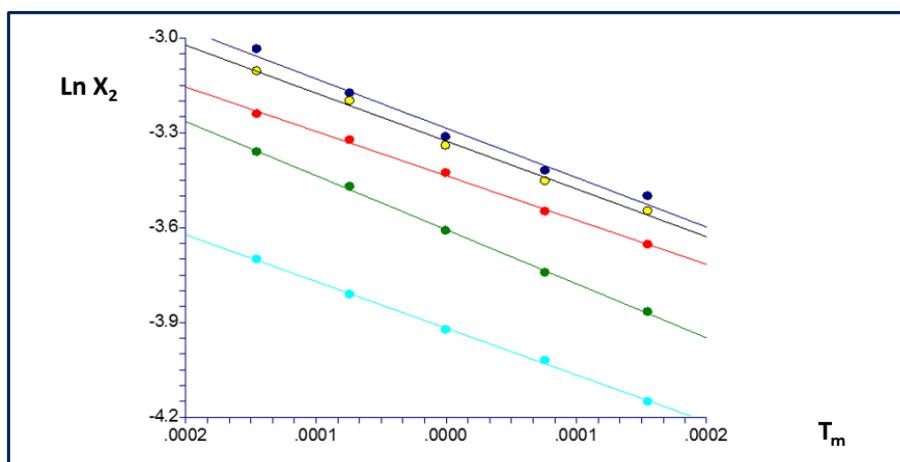


Figura IX.3. Celecoxib en mezclas Et-Ac. % de etanol 40% (●) 30%(●) 20%(●) 10%(●) 0%(●)

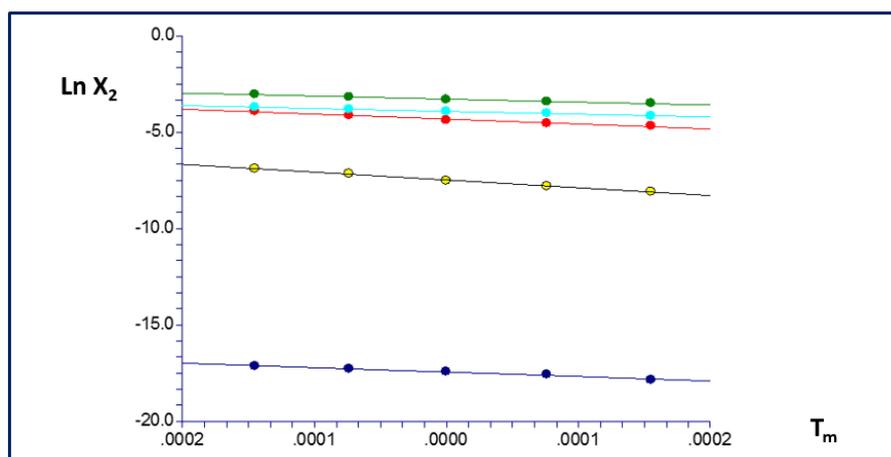


Figura IX.4. Celecoxib en mezclas W:Et:Ac. 100:0:0 (●); 40:60:0 (●); 0:100:0 (●); 0:40:60 (●); 0:0:100 (●)

Las magnitudes termodinámicas calculadas para la entalpía, entropía y energía libre del proceso de disolución del CLX (3,4), ΔH_2^S , ΔS_2^S , ΔG_2^S , respectivamente, se muestran en la *Tabla IX.3*. El cambio de energía libre de Gibbs en el proceso de disolución,

ΔG_2^S , considerando la aproximación propuesta por Krug y cols., se calcula más correctamente por medio de la siguiente ecuación:

$$\Delta G_2^S = -(\text{intercepto}) RT_m \quad \text{Ec. IV. 21}$$

Como se observa en la *Tabla IX.2* la energía libre de Gibbs de disolución es positiva en todos los casos, por lo que este proceso no sería espontáneo. Este resultado se explica en términos de la escala de concentración utilizada (fracción molar), cuando el signo de ΔG_2^S es negativo, el proceso ocurre espontáneamente.

Tabla IX.2. Funciones termodinámicas de disolución para el CLX en mezclas codisolventes de Et-W y Et-Ac a 298,15 K

Codisolvente ^a	ΔG_2^S KJ/mol	ΔH_2^S KJ/mol	ΔS_2^S KJ/mol K	$T\Delta S_2^S$ KJ/mol	% $\xi\Delta H$	% $\xi T\Delta S$
Mezclas etanol-agua						
0,0	43,2295	25,6765	-0,0589	-17,5530	59,40	40,60
0,1	40,7535	26,2486	-0,0486	-14,5049	64,41	35,59
0,2	34,7046	39,9821	0,0177	5,2775	88,34	11,93
0,3	32,0972	29,7688	-0,0078	-2,3284	92,75	7,25
0,4	25,9469	61,0178	0,1176	35,0709	63,50	36,50
0,5	21,6089	44,7525	0,0776	23,1436	65,91	34,09
0,6	18,5380	44,8377	0,0882	26,2997	63,03	36,97
0,7	15,9918	40,9872	0,0838	24,9954	62,12	37,88
0,8	13,8230	43,5803	0,0998	29,7573	59,42	40,58
0,9	11,8110	32,4224	0,0691	20,6114	61,14	38,86
1,0	10,7082	28,5438	0,0598	17,8356	61,54	38,46
Mezclas etanol-acetato de etilo						
0,9	9,0782	28,9327	0,0666	19,8545	59,30	40,70
0,8	8,1922	20,2520	0,0404	12,0597	62,68	37,32
0,7	7,5951	20,3832	0,0429	12,7881	61,45	38,55
0,6	6,9302	20,4669	0,0454	13,5367	60,19	39,81
0,5	6,3181	18,2224	0,0399	11,9042	60,49	39,51
0,4	6,0712	16,3985	0,0346	10,3272	61,36	38,64
0,3	5,8105	15,7230	0,0332	9,9125	61,33	38,67
0,2	5,6934	14,4357	0,0293	8,7423	62,28	37,72
0,1	5,6920	17,4870	0,0396	11,7951	59,72	40,28
0,0	5,9743	15,2067	0,0310	9,2324	62,22	37,78

^a es la proporción de etanol en las mezclas de Et-W y Et-Ac libre de CLX

Se observa que la proporción etanólica de la mezcla codisolvente contribuye a reducir la magnitud de la interacción hidrofóbica. Las adiciones sucesivas de Et provocan una disminución del efecto hidrofóbico del agua. El incremento de solubilidad en las mezclas etanol-acetato de etilo conlleva cambios de entalpía de disolución más

pequeños que los que se presentan en el segmento acuoso de las mezclas codisolventes, alrededor de 20 KJ/mol, esto se relaciona con la formación de cavidades porque la energía libre de disolución es más pequeña en las mezclas de la fracción menos polar (*Tabla IX.2*).

Los calores de disolución son positivos, lo cual revela que el CLX absorbe calor, por tanto, la solubilidad aumenta con la temperatura. Las entalpías de disolución, ΔH_2^S , son endotérmicas en todos los casos. Estos resultados corresponden a la suma algebraica de los valores de entalpía de fusión (signo positivo) y de mezcla, englobada por la entalpía de formación de cavidad (signo positivo) y de las entalpías de formación de interacciones soluto-disolvente (signo negativo). Por otro lado, la entropía de disolución tiene algunos valores negativos y la mayoría positivos en las fracciones acuosas y positivos siempre en la fracción menos polar.

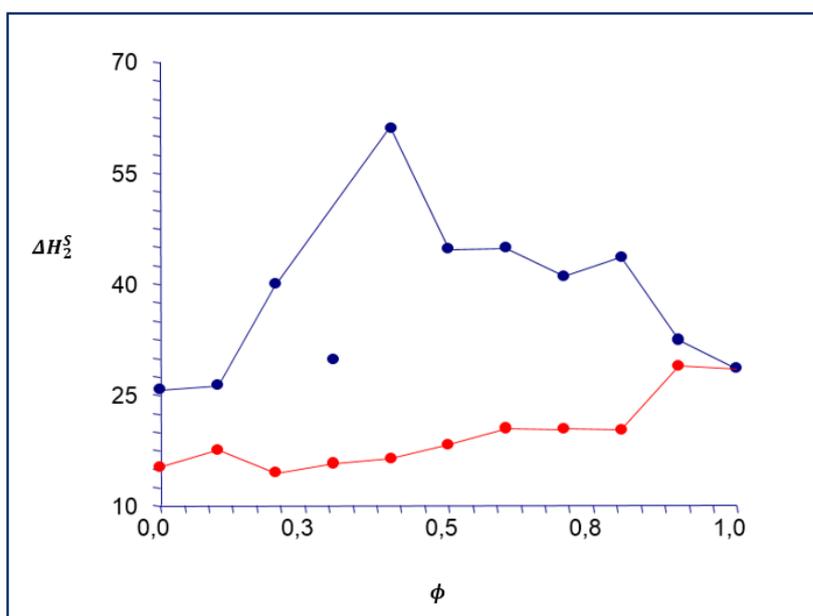


Figura IX.5. Entalpía de disolución del CLX en mezclas Et-W (azul) y Et-Ac (rojo)

En la *Figura IX.5* se representa la variación del calor de disolución frente a la proporción de la mezcla disolvente, se puede apreciar que las entalpías en los disolventes puros etanol y acetato de etilo, es muy diferente, con una diferencia de 13 KJ/mol. La gráfica muestra una relación no lineal en los dos disolventes, siendo más endotérmica en el caso de las mezclas etanol-acetato de etilo que al aumentar la proporción de etanol en la porción acuosa. Las desviaciones observadas frente a la tendencia general en los dos segmentos, pueden deberse en parte a errores experimentales, aunque también pueden explicarse por interacciones intermoleculares entre las mezclas y por no haber encontrado modificaciones térmicas con respecto al polvo original, se descarta que el aspecto de la curva pueda deberse a cambios de la fase sólida del celecoxib en equilibrio con las disoluciones saturadas. Los grupos N-H del fármaco (*Figura VIII.1*) son capaces de formar enlaces de hidrógeno tanto con etanol como con acetato de etilo, contribuyendo a disminuir

el calor de disolución. El aumento de solubilidad en las mezclas etanol-acetato de etilo se debe a la disminución del calor de disolución y al tipo de soluto, mientras que el aumento de la solubilidad en la mezcla acuosa se debe a la disminución del efecto hidrofóbico, que produce aumento de entropía. El parámetro de solubilidad del CLX, $\delta_2=23,83 \text{ MPa}^{1/2}$ (Tabla VIII.2), indica que el balance de interacciones no específicas y de formación de cavidad son más favorables en las mezclas etanol agua. La mejora de la solubilidad es conducida por la entalpía en las mezclas menos polares y por la entropía en las de mayor componente acuoso. En la mezcla etanol-acetato de etilo, el aumento de la concentración de codisolvente anfiprótico (etanol) incrementa el valor del calor de disolución. Las magnitudes de las entalpías de disolución (entre 29-15 KJ/mol) son menores que las de las mezclas acuosas (entre 26-61 KJ/mol). La proporción en que se producen los cambios de mecanismo dominante depende de la naturaleza y la polaridad del principio activo.

En la Figura IX.6 se representa la variación de la energía libre de Gibbs de disolución frente a la proporción de la mezcla disolvente, se observa una disminución de ΔG_2^S con respecto al descenso de la polaridad del medio disolvente, manteniéndose positivo en todas las temperaturas y composiciones de mezclas codisolventes. Cuando el proceso de disolución se conduce espontáneamente a temperatura y presión constantes, el cambio en ΔG_2^S es negativo, así cuanto mayor sea el valor negativo de ΔG_2^S , mayor será la solubilidad del fármaco.

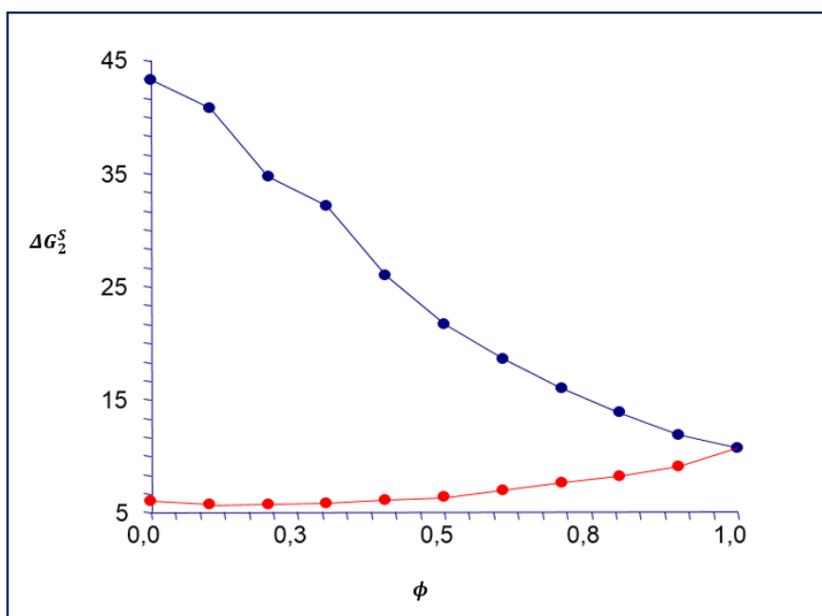


Figura IX.6. Energía libre de disolución en mezclas Et-W (azul) y Et-Ac (rojo) CLX

Para evaluar las contribuciones relativas de la entalpía $\xi\Delta H$, y la entropía, $\xi T\Delta S$, al proceso de disolución, se utilizaron las ecuaciones que siguen (5).

$$\xi\Delta H = \frac{|\Delta H|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} * 100$$

Ec. IV. 33

$$\xi T\Delta S = \frac{|T\Delta S|}{|\Delta H| + |T\Delta S|} * 100$$

Ec. IV. 34

en donde, $\xi\Delta H$ y $\xi T\Delta S$ son los valores representativos de las contribuciones relativas de la entalpía y de la entropía de disolución respectivamente, y dan idea de la participación de cada magnitud en dicho proceso, tal y como se ha desarrollado en trabajos anteriores para diferentes principios activos, entre los que se encuentran indometacina, piroxicam, probenecid, alopurinol y metamizol, entre otros (6-8). Se observa en la *Tabla IX.3*, que los valores de contribución medios para la entalpía son mayores, hasta 64,4% en el 50% etanol-agua, con respecto a la contribución relativa de la entropía (35,6%), por lo que se confirma la conducción entálpica del proceso de disolución para el CLX (*Figura IX.7*). En términos de interacciones moleculares soluto-disolvente estos datos se pueden interpretar como el establecimiento de un mayor número de enlaces de hidrógeno (soluto-disolvente y/o disolvente-disolvente) en la fase orgánica respecto a los de la fase acuosa, lo cual explicaría la liberación de energía y la reducción de entropía por un mayor ordenamiento molecular. Esta afirmación no descarta que se puedan igualmente presentar interacciones no específicas por efectos de dispersión electrónica entre los grupos hidrocarbonados del CLX y del etanol (fuerzas de dispersión de London), una vez alcanzado el equilibrio.

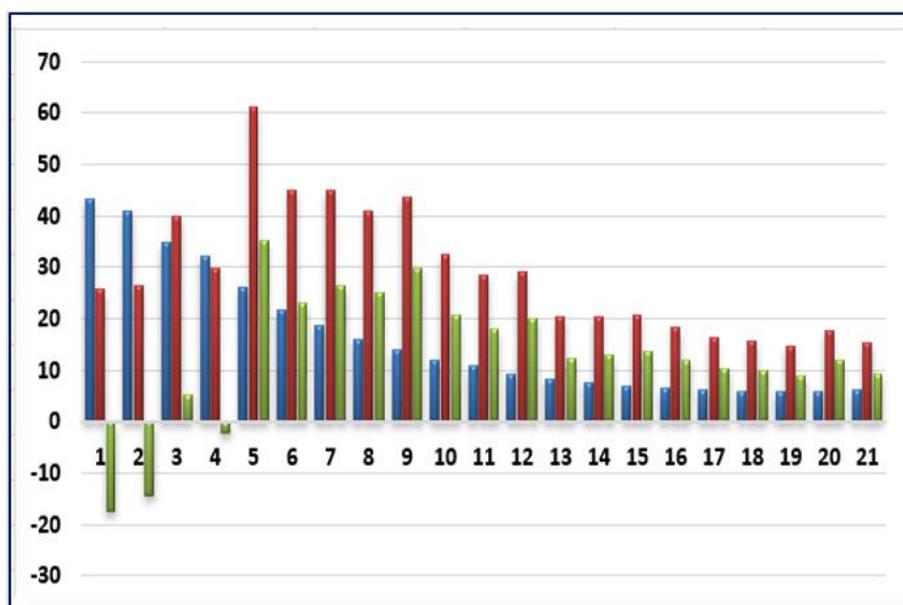


Figura IX.7. Valores termodinámicos para el CLX en mezclas Et-W y Et-Ac. ΔG (azul), ΔH (rojo), and $T\Delta S$ (verde)

En la anterior figura se observa que el mayor valor de conducción entálpica se encuentra en la región de mayor polaridad, teniendo un máximo para la mezcla codisolvente con 40% de etanol, manteniendo la superioridad, aunque no de forma tan acentuada en la región de menor polaridad. Por otro lado, se observa que la

relación entre el calor de disolución y la proporción de cada mezcla codisolvente no tiene comportamiento lineal y que la adición de un disolvente anfiprótico como el agua o aprótico como es el caso del acetato de etilo al etanol, produce efectos opuestos sobre la entalpía de disolución, aumentándola o disminuyéndola.

ETORICOXIB

La velocidad de cambio de la solubilidad con respecto a la temperatura se muestra en las Figuras IX.8 a IX.11, las cuales presentan diferentes pendientes para cada mezcla disolvente estudiada. Las rectas tampoco 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 etoricoxib es endotérmico.

De las disoluciones obtenidas con las mezclas codisolventes saturadas con etoricoxib, las de mayor polaridad son las que presentan los menores valores de solubilidad, resultando favorecida por la adición sucesiva de etanol que al ser un disolvente aprótico disminuye el efecto hidrofóbico del agua. Por otro lado, en las mezclas de menor polaridad (etanol-acetato de etilo) los valores de solubilidad fueron mayores que en la fracción de mayor polaridad (etanol-agua).

Todas las rectas son lineales en el intervalo de temperatura estudiado, 15-35°C, con un valor de coeficiente de correlación superior a 0,98, por tanto estadísticamente significativos, por lo que el cálculo de las magnitudes termodinámicas de disolución se hace con el razonamiento de Krug y cols. (1,2) anteriormente explicado.

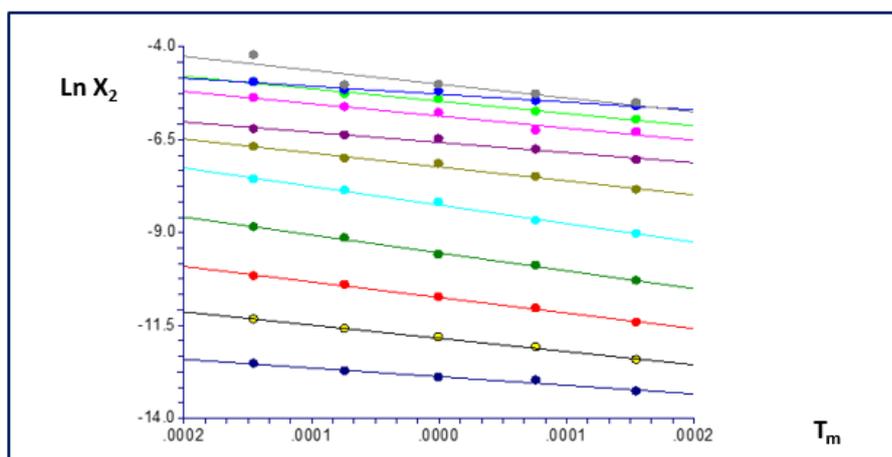


Figura IX.8. Etoricoxib en mezclas Et-W. % de etanol 0% (●) 10%(●) 20%(●) 30%(●) 40%(●) 50%(●) 60%(●) 70%(●) 80%(●) 90%(●) 100%(●)

Los valores de energía libre, ΔG^S , entalpía, ΔH^S , y entropía de disolución, ΔS^S , se presentan en la Tabla IX.3. En todos los casos la energía Gibbs estándar de disolución es positiva y disminuye a medida que la polaridad del sistema desciende por la adición de etanol, debido a que la solubilidad del ETX aumenta. Por esto se puede observar

que, la mayor energía Gibbs se alcanza en agua pura y la menor en acetato de etilo, debido a que en la mezcla acuosa el fármaco alcanza su mínima solubilidad en agua.

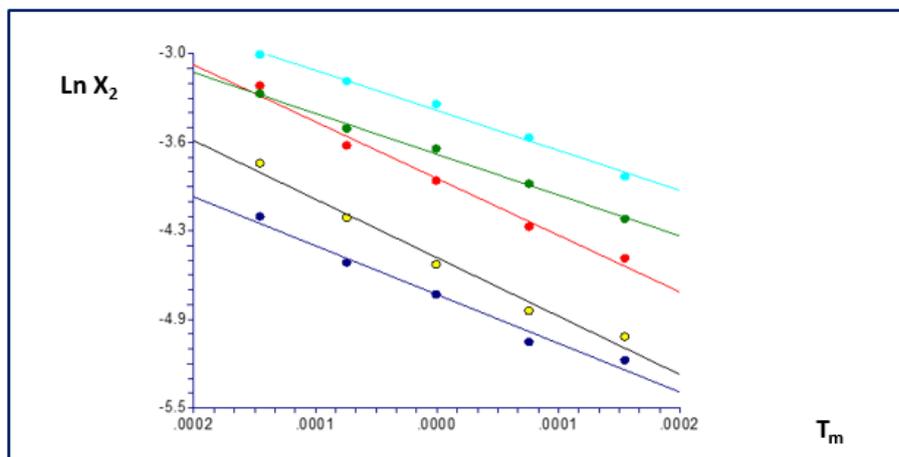


Figura IX.9. Etoricoxib en mezclas Et-Ac. % de etanol 90% (●) 80%(●) 70%(●) 60%(●) 50%(●)

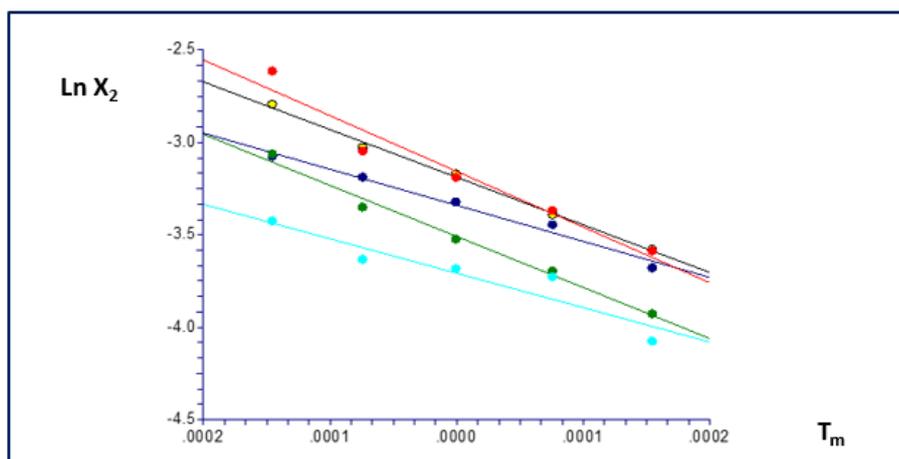


Figura IX.10. Etoricoxib en mezclas Et-Ac. % de etanol 40% (●) 30%(●) 20%(●) 10%(●) 0%(●)

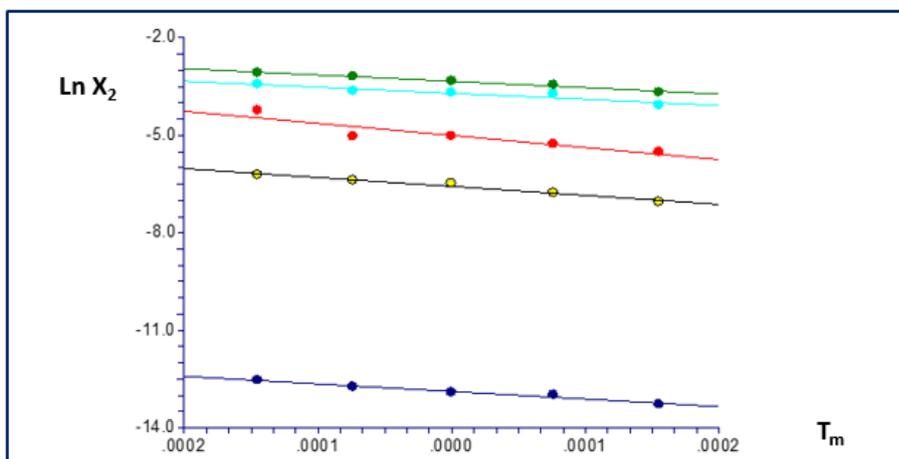


Figura IX.11. Etoricoxib en mezclas W:Et:Ac. 100:0:0 (●); 40:60:0 (●); 0:100:0 (●) 0:40:60 (●); 0:0:100 (●)

Las entalpías en los disolventes puros etanol y agua se diferencian entre ellas en sólo 8 KJ/mol, mientras que con el acetato de etilo es mayor (13 KJ/mol y 21 KJ/mol).

Tabla IX.3. Funciones termodinámicas de disolución para el ETX en mezclas codisolventes de Et-W y Et-Ac a 298,15 K

Codisolvente ^a	ΔG_2^S KJ/mol	ΔH_2^S KJ/mol	ΔS_2^S KJ/mol K	$T\Delta S_2^S$ KJ/mol	$\xi\Delta H$	$\xi T\Delta S$
Mezclas etanol-agua						
0,0	32,0840	31,5323	-0,0019	-0,5517	98,28	1,72
0,1	29,3599	39,5142	0,0341	10,1543	79,56	20,44
0,2	26,6370	46,3740	0,0662	19,7370	70,15	29,85
0,3	23,6608	53,3847	0,0997	29,7240	64,23	35,77
0,4	20,4718	55,3084	0,1168	34,8366	61,35	38,65
0,5	17,9306	41,5398	0,0792	23,6092	63,76	36,24
0,6	16,2925	30,3478	0,0471	14,0553	68,35	31,65
0,7	13,3388	37,0674	0,0796	23,7285	60,97	39,03
0,8	13,5429	36,9437	0,0785	23,4009	61,22	38,78
0,9	13,0741	23,5857	0,0353	10,5116	69,17	30,83
1,0	12,2481	44,2007	0,1072	31,9526	58,04	41,96
Mezclas etanol-acetato de etilo						
0,9	11,6472	38,1506	0,0889	26,5034	59,01	40,99
0,8	11,0022	45,7314	0,1165	34,7292	56,84	43,16
0,7	9,7116	39,0735	0,0985	29,3619	57,10	42,90
0,6	9,2061	31,2432	0,0739	22,0370	58,64	41,36
0,5	8,4625	29,3003	0,0699	20,8379	58,44	41,56
0,4	8,2317	24,3136	0,0539	16,0819	60,19	39,81
0,3	7,9912	23,5581	0,0522	15,5669	60,21	39,79
0,2	7,9558	25,9443	0,0603	17,9886	59,05	40,95
0,1	8,6967	30,5765	0,0734	21,8798	58,29	41,71
0,0	8,8534	23,2160	0,0482	14,3626	61,78	38,22

^a es la proporción de etanol en las mezclas de Et-W y Et-Ac libre de ETX

Los calores de disolución son positivos para todo el rango polaridad estudiado, esto indica que el ETX absorbe calor, revelando un proceso endotérmico de disolución, lo que en primera instancia desfavorecería a dicho proceso. La entalpía de disolución va aumentando desde el agua hasta la mezcla 40% etanol en agua, posiblemente debido a que en medios ricos en agua, el ETX promueven la estructuración del agua, es decir, al adicionar el etanol, se rompe la estructura ordenada del agua alrededor de los grupos apolares del fármaco por la ruptura de los enlaces de hidrogeno (agua-agua), con esto se incrementarían la entalpía y entropía del sistema, favoreciendo el proceso de disolución del fármaco, como se observa en las *Figura IX.12*. El parámetro de solubilidad del ETX es 23,83 MPa^{1/2} (*Tabla VIII.2*), por lo que el balance

de interacciones no específicas y de formación de cavidad es más favorable en el agua. Asimismo, a partir de la mezcla codisolvente de 50% etanol-agua la entalpía de disolución disminuye lo que suscita el aumento de la solubilidad debido probablemente al aumento de interacciones soluto-disolvente, puesto que en el sistema hay una mayor proporción de agua disponible (que además se encuentra desestructurada); conjuntamente, una mayor proporción de etanol en el sistema originaría las interacciones no polares entre este disolvente y los grupos no polares del fármaco.

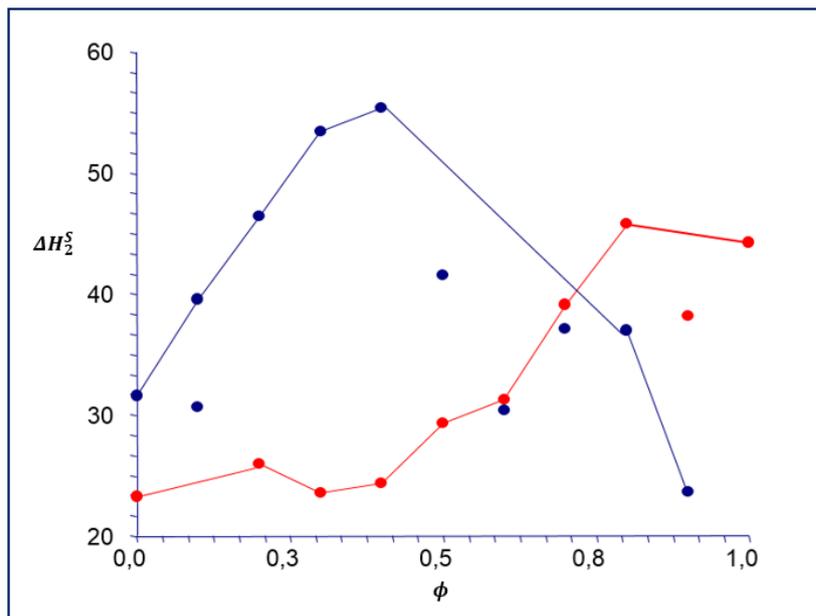


Figura IX.12. Entalpía de disolución del ETX en mezclas Et-W (azul) y Et-Ac (rojo)

Los valores en su mayoría positivos para la entropía son indicadores de que el proceso tiene conducción entrópica y debido a los bajos valores de sus magnitudes no afectan lo suficiente a los valores positivos obtenidos de energía libre por lo que el proceso de disolución no es espontáneo. Presenta una tendencia similar a la entalpía de disolución (Figura IX.12).

Los valores para la energía libre de Gibbs de disolución según se muestra en la Figura IX.13, descubren una relación no lineal. Las pendientes son diferentes de las encontradas para el CLX (Figura IX.6), lo que significa diferente sensibilidad a la variación de solubilidad, a pesar de pertenecer al mismo grupo terapéutico. La variación de energía libre de Gibbs frente al porcentaje de etanol en la mezcla disolvente etanol-agua muestra un descenso continuo a medida que la polaridad del sistema desciende por la adición de etanol y la solubilidad del fármaco aumenta.

De otro lado, se puede observar que la energía de Gibbs altas están relacionadas con solubilidades bajas y viceversa, esto puede deberse a que a menor solubilidad la magnitud del logaritmo natural aumenta, por lo tanto la energía Gibbs crece, desfavoreciendo el proceso de disolución, puesto que las moléculas hidrofóbicas

tienden a estructurar el agua y con esto presentar formaciones tipo clatrato que disminuyen la entropía del sistema y elevan la energía Gibbs, resultado en un proceso energéticamente desfavorable.

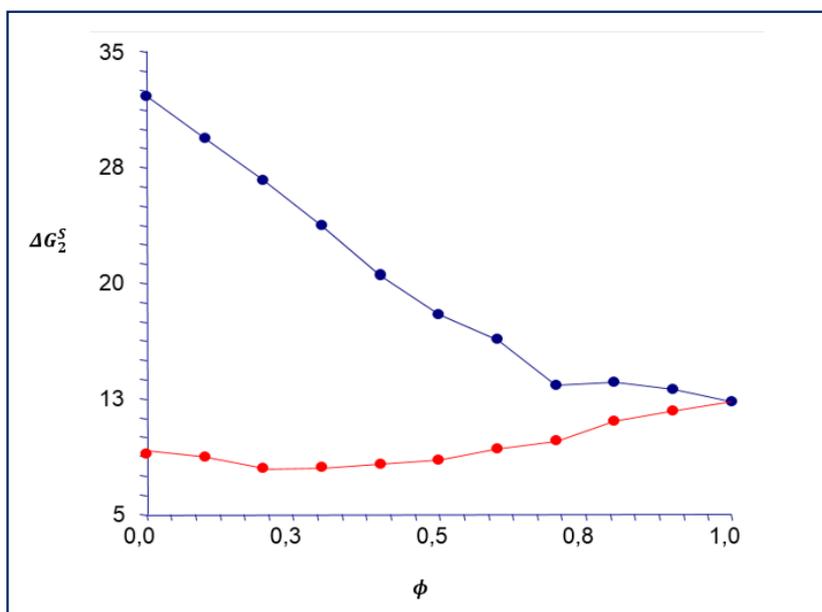


Figura IX.13. Energía libre de disolución en mezclas Et-W (azul) y Et-Ac (rojo) ETX

El análisis de la contribución entalpía-entropía que se presentan en la *Figura IX.14*, permite determinar el predominio entálpico o entrópico sobre la magnitud de la energía Gibbs de disolución a partir de los valores de entalpía y entropía.

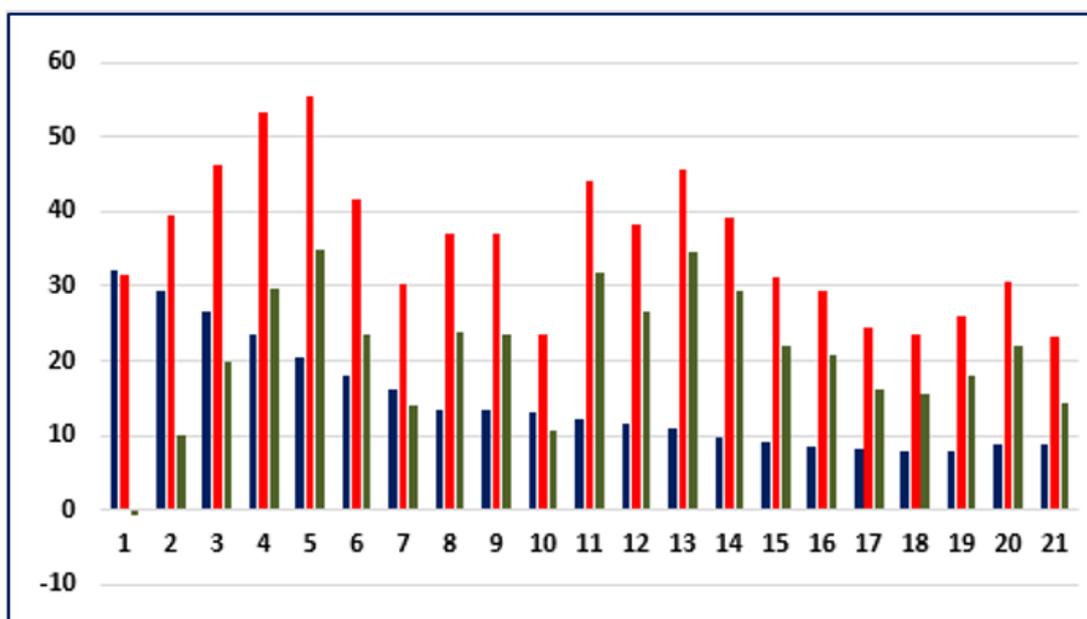


Figura IX.14. Valores termodinámicos para el ETX en mezclas Et-W y Et-Ac. ΔG (azul), ΔH (rojo), and $-T\Delta S$ (verde)

La contribución de la entalpía es en todos los casos dominante ($\xi\Delta H$) y es mayor que la contribución entrópica ($\xi T\Delta S$). La contribución se encuentra entre el 98 y el 58% disminuyendo desde el agua pura hasta el 100% de etanol.

IX.2. Funciones termodinámicas de mezcla

Las funciones termodinámicas de mezcla vienen definidas por la entalpía de mezcla, ΔH^M , la entropía de mezcla, ΔS^M , y la energía libre de mezcla, ΔG^M . La entalpía de mezcla se calcula a partir de la *Ec. IV.30*, que relaciona el valor de la entalpía de disolución y la entalpía de fusión, ΔH^F , del soluto sólido cuyo valor se determina por calorimetría diferencial de barrido.

$$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M \quad \text{Ec. IV. 30}$$

La entropía de mezcla, ΔS^M , se calcula a partir de la *Ec. IV.31* por la diferencia entre la entropía de disolución, ΔS^S , y la entropía de fusión, ΔS^F , en donde esta última se calcula a partir de la entalpía y temperatura de fusión del sólido.

$$\Delta S_2^S = \Delta S_2^F + \Delta S_2^M \quad \text{Ec. IV. 31}$$

Se debe resaltar que en los valores termodinámicos de mezcla se debe tener 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.

El cálculo de la energía libre de mezcla, ΔG^M , se hace a partir de los dos valores anteriores ($\Delta H_2^M, \Delta S_2^M$) según la siguiente expresión, en donde T , es para este estudio de 298,15 K:

$$\Delta G_2^M = \Delta H_2^M - T\Delta S_2^M \quad \text{Ec. IV. 11}$$

El empleo de estas ecuaciones para la obtención de los valores termodinámicos de mezcla tiene precedentes en estudios anteriores realizados por diferentes grupos de investigación (9-13).

CELECOXIB

En la *Tabla IX.4* se muestran la entalpía de mezcla, ΔH^M , calculada con la *Ec. IX.2* obtenida a partir de *Ec. IV.30*, en donde el calor de fusión, ΔH^F , es el valor obtenido por DSC para el soluto y es 99,73 J/g (subíndice 2=celecoxib).

$$\Delta H_{CLX}^M = \Delta H_{CLX}^S - \Delta H_{CLX}^F \quad \text{Ec. IX. 2}$$

De igual manera, a partir de la *Ec. IV.31*, se obtiene la expresión que permite conocer los valores de la entropía de mezcla, ΔS_2^M , que aparecen en la *Tabla IX.4*, conociendo la entropía de disolución, ΔS_2^S , y la entropía de fusión, ΔS_2^F , para el CLX.

$$\Delta S_{CLX}^M = \Delta S_{CLX}^S - \Delta S_{CLX}^F \quad \text{Ec. IX. 3}$$

El CLX 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 IX.4* se presentan los valores termodinámicos de mezcla para el CLX, empleando las *Ec. IX.2* y *IX.3*.

Table IX.4. Funciones termodinámicas de mezcla para el CLX en mezclas codisolventes de Et-W y Et-Ac a 298,15 K

	% Etanol	ΔG_2^M KJ/mol	ΔH_2^M KJ/mol	ΔS_2^M KJ/mol K	$T\Delta S_2^M$ KJ/mol	$\xi\Delta H$	$\xi T\Delta S$
Fracción agua- etanol	0	31,2163	-12,3535	-0,14613	-43,5698	22,09	77,91
	10	28,7403	-11,7814	-0,13591	-40,5217	22,53	77,47
	20	22,6914	1,9521	-0,06956	-20,7393	8,60	91,40
	30	20,0840	-8,2612	-0,09507	-28,3452	22,57	77,43
	40	13,9337	22,9878	0,03037	9,0541	71,74	28,26
	50	9,5957	6,7225	-0,00964	-2,8732	70,06	29,94
	60	6,5248	6,8077	0,00095	0,2829	96,01	3,99
	70	3,9786	2,9572	-0,00343	-1,0214	74,33	25,67
	80	1,8098	5,5503	0,01255	3,7405	59,74	40,26
	90	-0,2021	-5,6076	-0,01813	-5,4054	50,92	49,08
100	-1,3050	-9,4862	-0,02744	-8,1812	53,69	46,31	
Fracción etanol- acetato de etilo	90	-2,9350	-9,0973	-0,02067	-6,1623	59,62	40,38
	80	-3,8209	-17,7780	-0,04681	-13,9571	56,02	43,98
	70	-4,4181	-17,6468	-0,04437	-13,2287	57,15	42,85
	60	-5,0830	-17,5631	-0,04186	-12,4802	58,46	41,54
	50	-5,6950	-19,8076	-0,04733	-14,1126	58,39	41,61
	40	-5,9420	-21,6315	-0,05262	-15,6896	57,96	42,04
	30	-6,2027	-22,3070	-0,05401	-16,1043	58,07	41,93
	20	-6,3197	-23,5943	-0,05794	-17,2745	57,73	42,27
	10	-6,3212	-20,5430	-0,04770	-14,2217	59,09	40,91
	0	-6,0389	-22,8233	-0,05630	-16,7844	57,62	42,38

La energía Gibbs de mezcla es positiva en algunas proporciones acuosas, y disminuye con la adición de etanol y acetato de etilo; mientras que los valores de la entalpía de mezcla presentan variaciones consecuencia de las diferentes interacciones soluto-soluto, disolvente-disolvente y disolvente-soluto que se presentan en el proceso hipotético de mezcla de los líquidos, que son un disolvente y un soluto líquido sobreenfriado. Las entalpías de mezcla son negativas en la fracción de menor polaridad (exotérmicas), mientras que en la de mayor polaridad hay valores positivos

y negativos. Estos resultados corresponden a la suma algebraica de los valores de entalpías de formación de cavidad (requeridas para alojar el soluto) y de la entalpía de formación de interacciones soluto-disolvente como consecuencia del proceso de solvatación (negativos). Los valores endotérmicos indican que se requiere energía para superar las fuerzas cohesivas presentes en el disolvente. Este proceso contribuye a disminuir la solubilidad. Los valores exotérmicos para la entalpía de interacción soluto-disolvente se originan principalmente en interacciones de van der Waals, ácido-base de Lewis o del tipo ión-dipolo. Este proceso contribuye a aumentar la solubilidad. La estructuración molecular alrededor de los grupos no polares de los solutos (hidratación hidrofóbica) contribuye a disminuir el calor neto de mezcla en disolución acuosa ΔH^M .

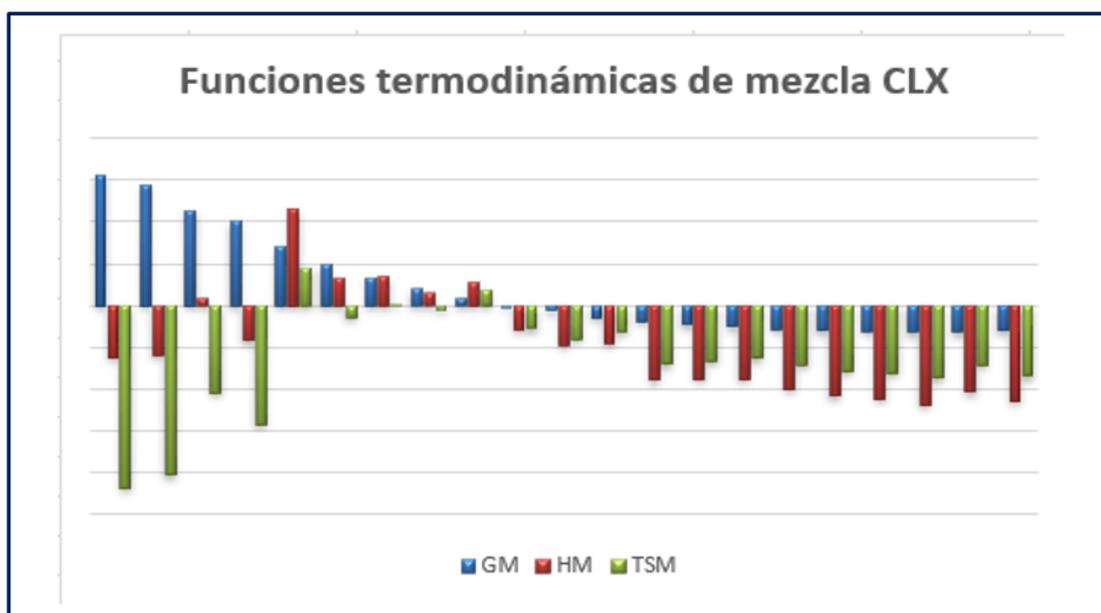


Figura IX.15. Funciones termodinámicas de mezcla para CLX. ΔH_{CLX}^M , ΔG_{CLX}^M , $T\Delta S_{CLX}^M$

La Figura IX.15., muestra una menor participación de la entropía de mezcla, en las proporciones intermedias de la fracción más polar, así como una contribución entrópica y entálpica muy estables en la fracción de menor polaridad, predominando el componente entálpico. Las contribuciones relativas de la entalpía y la entropía $\xi\Delta H$ y $\xi T\Delta S$, que se observan en la Figura IX.15, y la Tabla IX.4, se calculan con las Ec. IV.33 y IV.34. La Figura IX.15, permite confirmar una participación de la entalpía de mezcla mayor en la mayoría de mezclas disolventes excepto las cuatro primeras correspondientes a los valores más altos de polaridad estudiados. La fracción con el 60% de etanol en agua es la que presenta el valor más alto de contribución entálpica (93%).

Los valores de la energía libre de mezcla son negativos en la región no polar mientras que son positivos en la mayor parte de las mezclas de mayor polaridad, por lo tanto, la ausencia de componente acuoso favorece la solubilidad.

ETORICOXIB

Se calculan la entalpía, ΔH^M , y la entropía de mezcla, ΔS^M , para el etoricoxib con las Ecs. IX.4 y IX.5, respectivamente, en donde el valor del calor de fusión, ΔH^F , obtenido por DSC para el etoricoxib es de 68,74 J/g. El cálculo de la energía libre de mezcla, ΔG_{ETX}^M , se hace a partir de los dos valores anteriores (ΔH_{ETX}^M , ΔS_{ETX}^M) aplicando la Ec. IV.11, en donde T es para este estudio de 298,15K y el subíndice 2 se refiere al ETX, que es el soluto. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla IX.5, resultan de diferentes tipos de interacciones.

$$\Delta H_{ETX}^M = \Delta H_{ETX}^S - \Delta H_{ETX}^F \quad \text{Ec. IX. 4}$$

$$\Delta S_{ETX}^M = \Delta S_{ETX}^S - \Delta S_{ETX}^F \quad \text{Ec. IX. 5}$$

Tabla IX.5. Funciones termodinámicas de mezcla para el ETX en mezclas codisolventes de Et-W y Et-Ac a 298,15 K

	% Etanol	ΔG_2^M KJ/mol	ΔH_2^M KJ/mol	ΔS_2^M KJ/mol K	$T\Delta S_2^M$ KJ/mol	$\xi\Delta H$	$\xi T\Delta S$
Fracción agua-etanol	0	25,5013	6,8623	-0,0625	-18,6390	26,91	73,09
	10	22,7772	14,8442	-0,0266	-7,9330	65,17	34,83
	20	20,0543	21,7040	0,0055	1,6497	92,94	7,06
	30	17,0780	28,7147	0,0390	11,6367	71,16	28,84
	40	13,8891	30,6384	0,0562	16,7494	64,65	35,35
	50	11,3479	16,8698	0,0185	5,5219	75,34	24,66
	60	9,7098	5,6778	-0,0135	-4,0320	58,48	41,52
	70	6,7561	12,3974	0,0189	5,6413	68,73	31,27
	80	6,9601	12,2737	0,0178	5,3136	69,79	30,21
	90	6,4913	-1,0843	-0,0254	-7,5756	12,52	87,48
100	5,6653	19,5307	0,0465	13,8653	58,48	41,52	
Fracción etanol-acetato de etilo	90	5,0644	13,4806	0,0282	8,4162	61,56	38,44
	80	4,4194	21,0614	0,0558	16,6420	55,86	44,14
	70	3,1289	14,4035	0,0378	11,2746	56,09	43,91
	60	2,6234	6,5732	0,0132	3,9498	62,47	37,53
	50	1,8797	4,6303	0,0092	2,7506	62,73	37,27
	40	1,6489	-0,3564	-0,0067	-2,0053	15,09	84,91
	30	1,4085	-1,1119	-0,0085	-2,5203	30,61	69,39
	20	1,3730	1,2743	-0,0003	-0,0987	92,81	7,19
	10	2,1140	5,9065	0,0127	3,7925	60,90	39,10
	0	2,2706	-1,4540	-0,0125	-3,7247	28,08	71,92

La entalpía de formación de cavidad en el disolvente (requerida para alojar el soluto) es endotérmica, puesto que se requiere energía para superar las fuerzas cohesivas presentes en el disolvente, proceso que contribuye a disminuir la solubilidad,

mientras que la entalpía de interacción soluto-disolvente originada principalmente en interacciones de van der Waals, ácido-base de Lewis o del tipo de ión-dipolo es exotérmica contribuyendo a aumentar la solubilidad del proceso. Adicionalmente, la estructuración de las moléculas de agua alrededor de los grupos no polares de los solutos no electrolitos (hidratación hidrofóbica) contribuyen a disminuir el calor neto de mezcla en disolución acuosa.

Los valores positivos obtenidos en la energía libre de mezcla nos indican que se opone al proceso de mezcla y que la oposición es menor al aumentar la proporción de componente de menor polaridad.

Los resultados positivos pueden asociarse al efecto hidrofóbico, es decir a la estructuración de las moléculas del agua por medio de enlaces de hidrógeno alrededor de las partes de soluto no polar. Los cambios de entropía en su mayoría también son desfavorables para el proceso de mezcla. El proceso de mezcla es energéticamente desfavorable.

Aun cuando el promedio de contribución entálpica es mayor (56%), las contribuciones varían ampliamente (entre el 12% y 92%) sin presentar una tendencia (Figura IX.16) en ninguno de los dos segmentos analizados lo cual puede ser indicativo de la complejidad de mecanismos involucrados en la no favorabilidad del proceso de mezcla del etoricoxib.

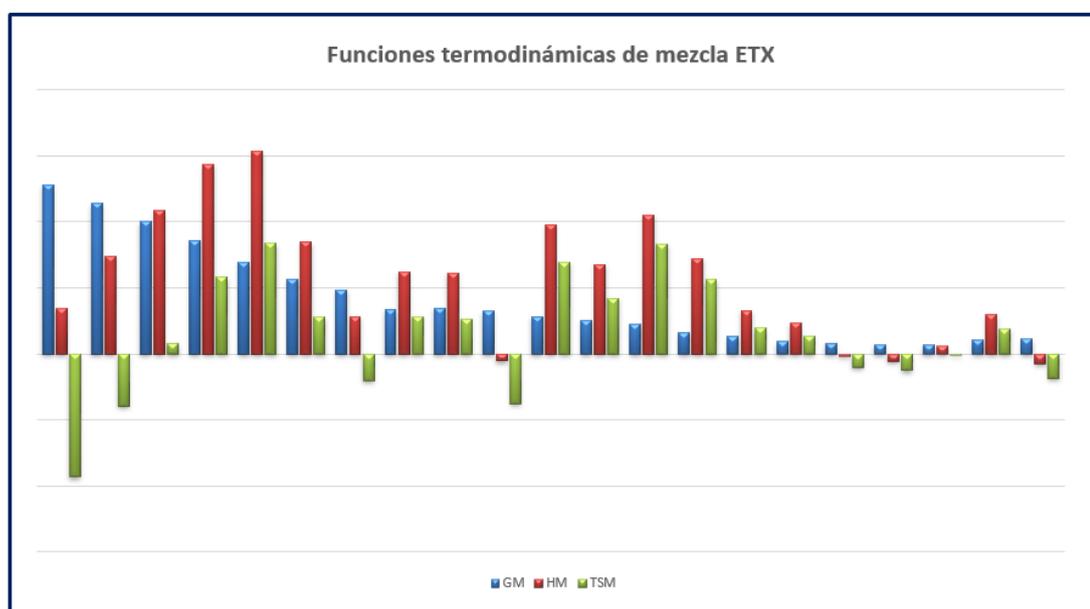


Figura IX.16. Funciones termodinámicas de mezcla para el ETX. ΔH_{ETX}^M , ΔG_{ETX}^M , $T\Delta S_{ETX}^M$

Se observa en la gráfica una relación no lineal entalpía-entropía con valores predominantemente positivos confirmando la contribución relativa de la entalpía como el principal factor energético responsable de la no espontaneidad del proceso de mezcla.

IX.3. Funciones termodinámicas de transferencia

El acomodamiento energético que sucede durante el proceso de interacción entre dos disolventes de diferente polaridad se mide empleando las funciones termodinámicas de transferencia, cuyo uso en estudios de solubilidad tiene antecedentes en la literatura (4,7,14-17) como complemento a los mecanismos de la acción codisolvente en el proceso de disolución.

Para el cálculo de las funciones termodinámicas de transferencia entalpía de transferencia, $\Delta H^{A \rightarrow B}$, entropía de transferencia, $\Delta S^{A \rightarrow B}$, y energía libre de transferencia, $\Delta G^{A \rightarrow B}$, se emplean las Ecs. IV.35, 36 y 37. Como se observa, estos valores resultan de la diferencia de los valores de mezcla para entalpía ΔH_A^M , energía libre ΔG_A^M y/o entropía ΔS_A^M , de las fracciones de codisolvente más polar con respecto a la fracción menos polar, representados respectivamente por los superíndices **A** y **B**.

$$\Delta H^{A \rightarrow B} = \Delta H_A^M - \Delta H_B^M \quad \text{Ec. IV. 35}$$

$$\Delta S^{A \rightarrow B} = \Delta S_A^M - \Delta S_B^M \quad \text{Ec. IV. 36}$$

$$\Delta G^{A \rightarrow B} = \Delta G_A^M - \Delta G_B^M \quad \text{Ec. IV. 37}$$

Los valores de las funciones termodinámicas de transferencia permiten identificar el efecto de la composición codisolvente sobre la conducción del proceso de disolución y eliminar la influencia del soluto.

CELECOXIB

Los valores de las funciones termodinámicas de transferencia de entalpía, $\Delta H^{A \rightarrow B}$, entropía, $\Delta S^{A \rightarrow B}$, y energía libre, $\Delta G^{A \rightarrow B}$, desde el disolvente más polar al de menor polaridad, calculados con las Ecs. IV.35, 36 y 37, respectivamente para el celecoxib se muestran en la *Tabla IX.6*. Estos valores se emplean para validar el efecto de transferencia de la composición del codisolvente con el incremento de la solubilidad.

Para las proporciones de codisolvente acuosas (*Tabla IX.6*) la energía libre de transferencia es desfavorable (valores positivos) pero la tendencia es a la disminución en la magnitud, lo cual se explica porque aumenta la proporción de disolvente de menor polaridad en el medio codisolvente. La adición de etanol al medio disminuye la polaridad del medio (hace que los parámetros de solubilidad de las mezclas sean cada vez menores) acercándose al valor del parámetro de solubilidad del CLX. En todos los casos, inicialmente al adicionar etanol al agua, el proceso de disolución es conducido tanto por la entalpía como por la entropía debido a que se promueve la desestructuración de las moléculas de etanol alrededor de los grupos no polares del fármaco, favoreciendo las interacciones soluto-disolvente debido a que hay mayor

agua disponible. En último lugar, se puede decir que los valores pequeños de entropía de transferencia se deben al incremento de interacciones disolvente-soluto.

Tabla IX.6. Funciones termodinámicas de transferencia para el CLX fracción Et-W a 298,15 K

Fracción etanólica		$\Delta G^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta H^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta S^{A \rightarrow B}$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹
Disolvente A	Disolvente B				
0,00	0,10	2,4760	-0,5721	-10,2234	-3,0481
0,10	0,20	6,0489	-13,7335	-66,3505	-19,7824
0,20	0,30	2,6074	10,2132	25,5102	7,6059
0,30	0,40	6,1503	-31,2490	-125,4378	-37,3993
0,40	0,50	4,3379	16,2653	40,0044	11,9273
0,50	0,60	3,0709	-0,0851	-10,5855	-3,1561
0,60	0,70	2,5461	3,8504	4,3746	1,3043
0,70	0,80	2,1688	-2,5931	-15,9716	-4,7619
0,80	0,90	2,0119	11,1579	30,6757	9,1460
0,90	1,00	1,1029	3,8786	9,3098	2,7757
1,00	0,00	1,6299	-0,3890	-6,7714	-2,0189

La tendencia a disminuir continúa en los valores correspondientes a la fracción menos polar. (Tabla IX.7). La transferencia desde el disolvente más polar (concentraciones de etanol más bajas) al menos polar en las mezclas codisolventes (mayor concentración de acetato de etilo) tiene conducción entálpica cuando los valores de entalpía de transferencia son negativos y entrópica cuando estos son positivos.

Tabla IX.7. Funciones termodinámicas de transferencia para el CLX fracción Et-Ac a 298,15 K

Fracción de acetato de etilo		$\Delta G^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta H^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta S^{A \rightarrow B}$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹
Disolvente A	Disolvente B				
0,00	0,10	1,6299	-0,3890	-6,7714	-2,0189
0,10	0,20	0,8860	8,6808	26,1438	7,7948
0,20	0,30	0,5972	-0,1312	-2,4430	-0,7284
0,30	0,40	0,6649	-0,0837	-2,5106	-0,7485
0,40	0,50	0,6121	2,2445	5,4752	1,6324
0,50	0,60	0,2469	1,8239	5,2892	1,5770
0,60	0,70	0,2608	0,6755	1,3910	0,4147
0,70	0,80	0,1170	1,2873	3,9250	1,1702
0,80	0,90	0,0015	-3,0513	-10,2391	-3,0528
0,90	1,00	-0,2824	2,2803	8,5952	2,5627

En todos los casos la energía libre de transferencia, $\Delta G^{A \rightarrow B}$, es positiva, por tanto en las fracciones etanólicas 20%, 40%, 60%, 80% y 90% de la fase acuosa y 20%, 50%,

60%, 70%, 80% y 100% de la fase de menor polaridad, en las que la entalpía de transferencia es positiva y la entropía es positiva, la disolución es dirigida por la entropía. Por el contrario, cuando la entalpía de transferencia, $\Delta H^{A \rightarrow B}$, es negativa y la entropía de transferencia $\Delta S^{A \rightarrow B}$, es negativa, como en las diez fracciones restantes, la disolución es dirigida por la entalpía.

ETORICOXIB

Las Ecs. IV.35, 36 y 37 se emplearon para calcular los valores que se muestran en las Tablas IX.8 y IX.9 para las funciones termodinámicas de transferencia de entalpía, $\Delta H^{A \rightarrow B}$, entropía, $\Delta S^{A \rightarrow B}$, y energía libre, $\Delta G^{A \rightarrow B}$, desde el disolvente de mayor polaridad al de menor.

Tabla IX.8. Funciones termodinámicas de transferencia para el ETX fracción Et-W a 298,15 K

Fracción etanólica		$\Delta G^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta H^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta S^{A \rightarrow B}$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹
Disolvente A	Disolvente B				
0,00	0,10	2,7241	-7,9819	-35,9082	-10,7060
0,10	0,20	2,7229	-6,8598	-32,1404	-9,5827
0,20	0,30	2,9762	-7,0108	-33,4966	-9,9870
0,30	0,40	3,1889	-1,9237	-17,1478	-5,1126
0,40	0,50	2,5412	13,7686	37,6570	11,2274
0,50	0,60	1,6381	11,1920	32,0439	9,5539
0,60	0,70	2,9537	-6,7195	-32,4442	-9,6732
0,70	0,80	-0,2040	0,1237	1,0990	0,3277
0,80	0,90	0,4688	13,3580	43,2307	12,8892
0,90	1,00	0,8260	-20,6150	-71,9133	-21,4410
1,00	0,00	0,6009	6,0500	18,2765	5,4491

El proceso de disolución presenta conducción entálpica (valores negativos de entalpía y de entropía de transferencia) predominantemente en la fracción acuosa, pero en general los procesos entálpicos están equilibrados en número con los entrópicos (valores positivos de entalpía y de entropía de transferencia), siendo sólo para tres mezclas (80% en la fase acuosa y de 90% y 100% en la fase de acetato de etilo) procesos espontáneos. Considerando la adición de etanol al agua en intervalos de 0,10, la polaridad del medio desde el agua pura ($\delta_1 = 48 \text{ MPa}^{1/2}$) hasta el etanol ($\delta_1 = 26 \text{ MPa}^{1/2}$) va disminuyendo progresivamente, el proceso de disolución pasa de ser conducido por la entropía ($\Delta G^{A \rightarrow B} < 0$, $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$, $\Delta S^{A \rightarrow B} < 0$) en las mezclas más polares a, en las proporciones menos polares, ser conducido por la entropía y entalpía ($\Delta G^{A \rightarrow B} < 0$, $\Delta H^{A \rightarrow B} < 0$, $\Delta S^{A \rightarrow B} > 0$).

Este cambio de comportamiento de conducción se reproduce en la mezcla no acuosa (Tabla IX.9), por lo que se verifica que estas funciones termodinámicas de transferencia desde un medio de mayor a uno de menor polaridad, consiguen

identificar el efecto de la composición de la mezcla disolvente sobre la conducción del proceso de disolución de diferentes fármacos.

Tabla IX.9. Funciones termodinámicas de transferencia para el ETX fracción Et-Ac a 298,15 K

Fracción de acetato de etilo		$\Delta G^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta H^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹	$\Delta S^{A \rightarrow B}$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T \Delta S^{A \rightarrow B}$ kJ mol ⁻¹
Disolvente A	Disolvente B				
0,00	0,10	0,6009	6,0500	18,2765	5,4491
0,10	0,20	0,6450	-7,5808	-27,5894	-8,2258
0,20	0,30	1,2906	6,6579	18,0022	5,3674
0,30	0,40	0,5055	7,8303	24,5675	7,3248
0,40	0,50	0,7437	1,9428	4,0220	1,1992
0,50	0,60	0,2308	4,9868	15,9516	4,7560
0,60	0,70	0,2405	0,7555	1,7273	0,5150
0,70	0,80	0,0354	-2,3862	-8,1224	-2,4217
0,80	0,90	-0,7410	-4,6321	-13,0511	-3,8912
0,90	1,00	-0,1567	7,3605	25,2127	7,5172

IX.4. Compensación entalpía-entropía

Las relaciones extra-termodinámicas de compensación entre la entalpía y la entropía permiten elucidar el mecanismo de la acción codisolvente y de interacción soluto-disolvente y disolvente-disolvente de las disoluciones estudiadas (15,18-22). Estas relaciones se expresan de forma lineal y no lineal.

Las gráficas de ΔH^S en función de ΔG^S a la temperatura armónica media (15,21,23,24), son característicos de la solubilidad de principios activos en mezclas disolventes acuosas y no acuosas y permiten observar mecanismos para el proceso de disolución de acuerdo a las tendencias obtenidas. Si las relaciones son lineales las pendientes pueden ser positivas o negativas e indican que la responsabilidad de los resultados de solubilidad obedece a mecanismos entrópicos o entálpicos. Los estudios de compensación entálpica-entrópica constituyen una manifestación termodinámica de la formación y ruptura de enlaces, siendo el enlace de hidrogeno el factor más importante en la elaboración de una disolución acuosa. Es importante señalar, pues, que este análisis se utiliza para identificar los cambios del mecanismo que controlan la acción de un codisolvente.

CELECOXIB

La *Figura IX.17* muestra que el celecoxib presenta una relación no lineal entre la entalpía de disolución y la energía libre de Gibbs. Se observa una tendencia creciente del calor de disolución en la fase acuosa con la adición del etanol hasta la proporción de 40%. De acuerdo a lo anterior, la disolución del CLX tiene una conducción

entrópica en el primer caso seguida por una conducción entálpica que es el mecanismo predominante en el comportamiento observado.

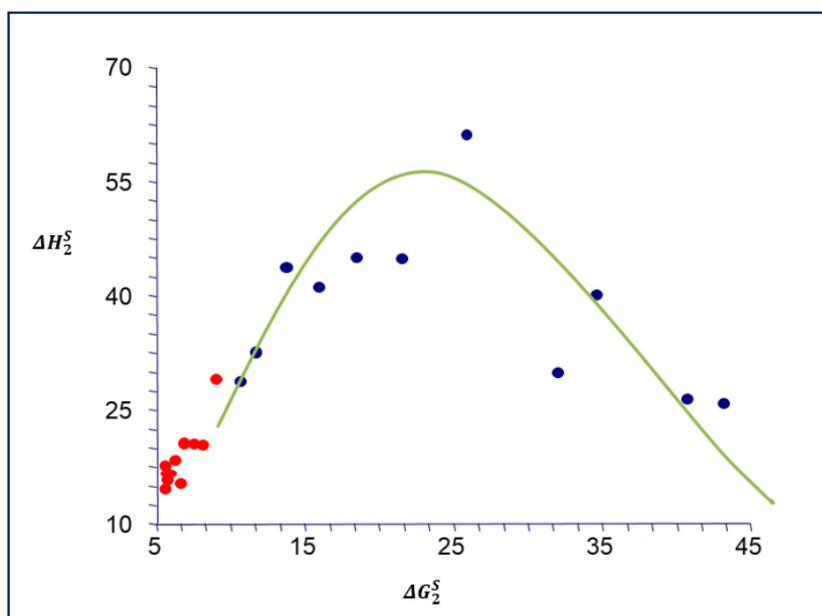


Figura IX.17. Compensación entalpía-entropía CLX en mezclas Et-W (azul) y Et-Ac (rojo)

ETORICOXIB

La relación de compensación entalpía-entropía en la fracción acuosa para el etoricoxib (Figura IX.18) muestra para la región más polar una pendiente positiva indicando una conducción entálpica hasta el valor máximo en la proporción 50% de etanol luego de lo cual la tendencia es negativa y por tanto un mecanismo entrópico conductor de la disolución.

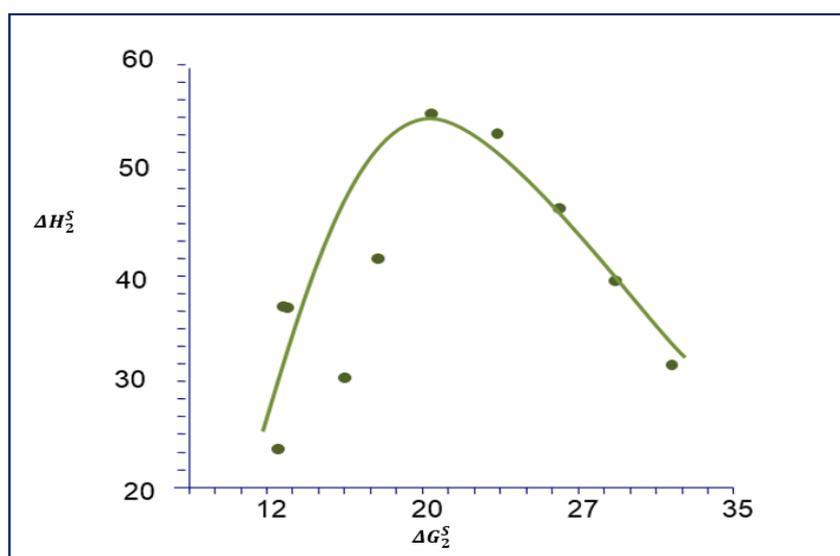


Figura IX.18. Compensación entalpía-entropía ETX en mezclas Et-W

De acuerdo a lo anterior, el proceso de disolución en mezclas ricas en agua es conducido por el componente organizacional (entropía), posiblemente, como ya se había mencionado de acuerdo a las funciones termodinámicas de mezcla, estos fármacos promueven la estructuración del agua alrededor de sus grupos no polares, por lo que, al adicionar etanol al agua, este actúa como un disruptor de la estructura del agua, aumentando la entropía del sistema y así favoreciendo el proceso de disolución. En mezclas intermedias y ricas en etanol, se promueve una reducción de la entropía posiblemente debido al incremento de interacciones disolvente-soluto, pero a su vez una reducción de la energía del sistema (entalpía) por lo que el componente energético es el que conduce el proceso de disolución en estas mezclas.

Mediante los análisis de los gráficos no lineales de compensación entálpica- entrópica se observan cambios de pendientes. Para ambos fármacos, en las mezclas no acuosas, el mecanismo con las primeras adiciones de acetato de etilo presenta un cambio de tendencia claramente de conducción entrópica, pendiente negativa, probablemente a causa de una pérdida de la estructuración del sistema, a una tendencia positiva y por tanto conducción entálpica, debido a la mejor solvatación del fármaco por las moléculas del acetato de etilo. Así, la pendiente es negativa en la región rica en etanol y positiva en la región rica en acetato de etilo, el signo cambia en un máximo determinado, 80% etanol en acetato de etilo para ambos fármacos, que corrobora un cambio de comportamiento desde la entropía (pendiente negativa a valores más altos de ΔG_2^S), hasta entalpía (pendiente positiva a valores de ΔG_2^S más bajos). Esto se puede explicar por los diferentes tipos de interacciones dominantes en el proceso de mezcla, es decir, el comportamiento no lineal se puede atribuir a las interacciones a lo largo de la mezcla disolvente.

Se puede resumir, considerando que los resultados obtenidos tanto para el celecoxib como para el etoricoxib demuestran la utilidad del análisis de compensación entalpía-entropía para identificar cambios en el mecanismo de la acción de un sistema codisolvente. La realización de gráficos ponderados de ΔH^S en función de ΔG^S a la temperatura media armónica permite observar los mecanismos del proceso de disolución de acuerdo a las diferentes tendencias obtenidas.

Referencias bibliográficas

- (1) 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):2335-2341.
- (2) Krug RR, Hunter WG, Grieger RA. Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J Phys Chem* 1976;80(21):2341-2351.
- (3) Peña MA. Methods for predicting the solubility of benzocaine in binary systems. *Ars Pharm* 1999;40(4):265-271.
- (4) Martínez Pacheco R. Tratado de tecnología farmacéutica: Vol. I Sistemas farmacéuticos. Madrid: Síntesis; 2016.
- (5) Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A. Thermodynamics of solutions III: comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004;57(2):411-420.
- (6) Ruidiaz MA, Delgado DR, Martínez F, Marcus Y. Solubility and preferential solvation of indomethacin in 1,4-dioxane + water solvent mixtures. *Fluid Phase Equilib* 2010;299(2):259-265.
- (7) Sotomayor RG, Holguín AR, Romdhani A, Martínez F, Jouyban A. Solution thermodynamics of piroxicam in some ethanol + water mixtures and correlation with the jouyban-acree model. *J Solut Chem* 2013;42(2):358-371.
- (8) Ana Belén Sánchez de Dios, María Ángeles Peña Fernández, Begoña Escalera Izquierdo, Universidad de Alcalá Departamento de Ciencias Biomédicas. Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas farmacéuticas; 2013.
- (9) Maheshwari RK. "Mixed-solvency approach" - Boon for solubilization of poorly water-soluble drugs. *Asian J Pharm* 2010;4(1):60-63.
- (10) Jouyban A. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11(1):32-58.
- (11) Jouyban V, Khoubnasabjafari M, Martinez F, Peña A, Jouyban A. Solubility of drugs in ethyl acetate-ethanol mixtures at various temperatures. *J Drug Deliv Sci Technol* 2012;22(6):545-547.

- (12) Peña MÁ, Bustamante P, Reillo A. Influencia de los disolventes en el perfil de disolución de principios activos hidrofóbicos. Congreso SEFIG Granada 2003:213-217.
- (13) Delgado DR, Vargas EF, Martínez F. Thermodynamics of the mixing process of several sodium sulfonamides in ethanol + water cosolvent mixtures. *Vitae* 2011;18(2):192-200.
- (14) Holguín AR, Rodríguez GA, Cristancho DM, Delgado DR, Martínez F. Solution thermodynamics of indomethacin in propylene glycol + water mixtures. *Fluid Phase Equilib* 2012 1/25;314:134-139.
- (15) Martínez F, Peña MÁ, 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):98-106.
- (16) Soltanpour S, Bastami Z. Thermodynamic solubility of piroxicam in propylene glycol + water mixtures at 298.2-323.2 K - Data report and modeling. *J Serb Chem Soc* 2015;80(4):509-515.
- (17) 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.
- (18) Bustamante P, Escalera B. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxypyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *J Pharm Pharmacol* 1995;47(7):550-555.
- (19) 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.
- (20) Bustamante P. 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.
- (21) 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.
- (22) Tomlinson E. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *Int J Pharm* 1983;13(2):115-144.

(23) Delgado DR, Ruidiaz MA, Gómez SM, Gantiva M, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of sodium naproxen in some ethanol + water mixtures. *Quim Nova* 2010;33(9):1923-1927.

(24) Delgado D, Rodriguez GA, Holguin AR, Martinez F, Jouyban A. Solubility of sulfapyridine in propylene glycol plus water mixtures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilib* 2013;341:86-95.

SECCIÓN QUINTA

CAPÍTULO X

ESTIMACIÓN TEÓRICA DE LA SOLUBILIDAD

Los estudios de estimación teórica de la solubilidad de diversas clases de solutos en mezclas codisolventes tienen numerosos antecedentes en la literatura farmacéutica y química (1-12), se lleva a cabo para optimizar los procesos tecnológicos en preformulación y porque resulta clave en los procesos de desarrollo e investigación en el diseño de medicamentos estables, seguros y eficaces.

Para predecir la solubilidad de principios activos se han utilizado diversos modelos en sistemas codisolventes de carácter binario. Las desviaciones obtenidas en la solubilidad estimada o calculada ($\ln X^b$) frente a la obtenida experimentalmente ($\ln X^a$) (Ec. X.1) permiten evaluar si el modelo es útil, lo que supondría un ahorro significativo de tiempo y recursos económicos en el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas.

$$\% \text{ Error} = \frac{\ln X^a - \ln X^b}{\ln X^a} \times 100 \quad \text{Ec. X. 1}$$

X.1. Modelo de predicción de Bustamante y cols. (1994)

Para predecir la solubilidad de fármacos, en mezclas binarias etanol-agua (Et-W) y etanol-acetato de etilo (Et-Ac) en el intervalo de temperaturas 288,15-308,15 K, con un solo máximo de solubilidad se utilizó el modelo de Bustamante y cols. (2). El modelo se basa en la modificación introducida por Martin (1) a la ecuación de Hildebrand (13) definida previamente en la sección III de esta memoria (Ec V.13), el cual relaciona el logaritmo de la solubilidad de la fracción molar del fármaco, $\ln X_2$, con el parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente, δ_1 , mediante una ecuación polinómica de orden n:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_1^3 + \dots + C_n \delta_1^n \quad \text{Ec. V. 13}$$

Como se explicó, este modelo asume que las mezclas disolventes no producen cambios polimórficos en la fase sólida, y, en consecuencia, la contribución de la fase sólida se considera un término constante que se incluye en la ordenada en el origen, C_0 , y tiene en cuenta las aportaciones a la solubilidad de las fuerzas implicadas en los enlaces intramoleculares como las fuerzas de van der Waals y la corrección por las desviaciones producidas por la diferencia en el tamaño del soluto y del disolvente. En estudios previos nuestro equipo de investigación ha encontrado diferentes tipos de perfiles de solubilidad frente al parámetro de solubilidad de Hildebrand, en moléculas con un único máximo de solubilidad, este modelo obtuvo unos excelentes resultados, no reproducidos para el CLX ni ETX, que presentaron una inadecuada capacidad predictiva aplicando modelos polinómicos regulares de segundo-quinto orden.

Bustamante y cols. (3) evidenciaron la presencia de dos máximos de solubilidad aparentes, indica que los parámetros de solubilidad están influidos por la polaridad, naturaleza del disolvente y por la diferencia de capacidad de formación de enlaces de hidrógeno entre el soluto y la mezcla disolvente en un esfuerzo por adaptarse al medio. Este comportamiento tiene muchos antecedentes en la literatura farmacéutica (14-23).

Para curvas con perfiles de solubilidad más complejos, con punto de inflexión o con dos máximos de solubilidad se utiliza el modelo de Bustamante y cols. (1994), representado en la ecuación, *Ec. V.18*, que incluye la formación de cavidades en el disolvente, representado por el parámetro de solubilidad total de Hildebrand, δ_1 , y los parámetros parciales ácido, δ_{1a} , y básico, δ_{1b} , de la mezcla disolvente, que expresan la capacidad donadora y aceptora de enlace de hidrógeno del disolvente.

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1a}\delta_{1b}$$

Ec. V. 18

Este modelo polinómico permitió estimar la solubilidad por cálculo reverso (regresión en el cálculo, usando la ecuación obtenida a partir de los datos experimentales), resolviendo esta propiedad a partir del $\ln X_2$ obtenido de la regresión polinómica y asume que no hay cambios polimórficos, la contribución de la fase sólida puede considerarse constante en todas las mezclas y se incluye en la ordenada en el origen, C_0 .

Es conveniente mencionar que, cuantos más términos contenga el polinomio utilizado en la regresión, mejor será su ajuste a los datos experimentales; sin embargo, para definir el orden del polinomio por utilizar, se debe confirmar que este sea significativamente menor que el número de puntos evaluados experimentalmente.

CELECOXIB

Los mejores resultados predictivos se encontraron utilizando el parámetro ácido, δ_a , y el producto, $\delta_a\delta_b$, como se expresa en las ecuaciones de la *Tabla X.1 (Ecs. X.2-6)*:

Tabla X.1. Ecuaciones para el cálculo de la solubilidad del CLX con el modelo de Bustamante y cols. (1994)

$\ln X_{CLX,308,15K} = -18,5858 + 1,7600\delta - 0,0264\delta^2 - 0,5924\delta_a - 0,0166\delta_a\delta_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 2</i>
$\ln X_{CLX,303,15K} = -18,8055 + 1,7823\delta - 0,0260\delta^2 - 0,6248\delta_a - 0,0182\delta_a\delta_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 3</i>
$\ln X_{CLX,298,15K} = -19,8717 + 1,8830\delta - 0,0259\delta^2 - 0,6965\delta_a - 0,0215\delta_a\delta_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 4</i>
$\ln X_{CLX,293,15K} = -21,1870 + 2,000\delta - 0,0262\delta^2 - 0,7640\delta_a - 0,0248\delta_a\delta_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 5</i>
$\ln X_{CLX,288,15K} = -21,6402 + 2,0221\delta - 0,0255\delta^2 - 0,7840\delta_a - 0,0272\delta_a\delta_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 6</i>

La *Figura X.1* muestra el comportamiento de solubilidad del CLX cuando disminuye la polaridad del medio por la adición del etanol. Se produce un aumento de solubilidad en todas las temperaturas estudiadas y continúa con esta tendencia cuando se adiciona el acetato de etilo, hasta llegar al único máximo de solubilidad obtenido en la proporción Et-Ac 50:50 (v/v) (22,5 MPa^{1/2}).

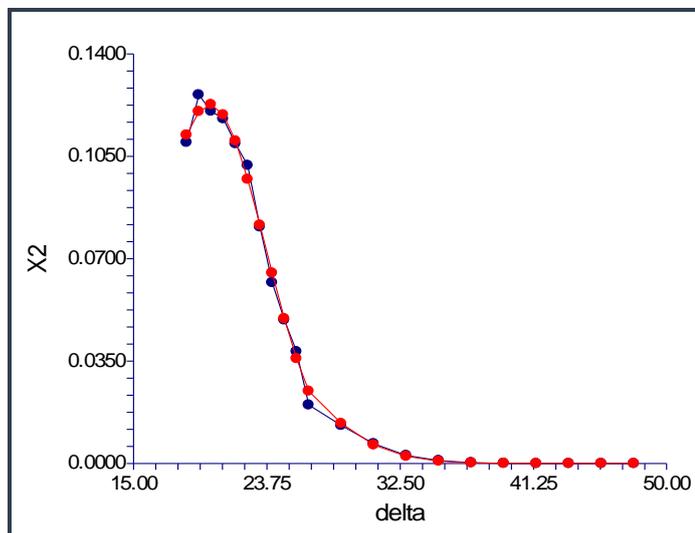


Figura X.1. Solubilidad del celecoxib con el modelo de Bustamante y cols. (1994). Experimental (azul) y calculada (rojo)

En las *Tablas X.2.a* y *X.2.b* se presentan los valores de solubilidad calculados a las temperaturas de estudio. Las desviaciones en la solubilidad estimada, calculadas con la *Ec. X.1*, fueron de pequeña magnitud (inferiores al 3% en casi todas las proporciones).

Tabla X.2.a. Solubilidades del celecoxib (a) experimentales y (b) calculadas en mezcla acuosa

ϕ_b	308,15 K			303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	% Error	$\ln X_{30}^b$	% Error	$\ln X_{25}^b$	% Error	$\ln X_{20}^b$	% Error	$\ln X_{15}^b$	% Error
Mezclas etanol-agua											
0,0	-17,1260	-17,7773	3,80	-17,8913	3,60	-18,0583	3,67	-18,1850	3,56	-18,3945	3,06
0,1	-16,1128	-15,5517	3,48	-15,7175	3,07	-15,9459	3,21	-16,1197	3,09	-16,3913	2,39
0,2	-13,4973	-13,5078	0,08	-13,7159	0,12	-13,9935	0,17	-14,2048	0,39	-14,5235	0,31
0,3	-12,5098	-11,6456	6,91	-11,8865	6,98	-12,2011	6,14	-12,4403	5,42	-12,7912	4,06
0,4	-9,7338	-9,9652	2,38	-10,2291	1,79	-10,5687	1,33	-10,8263	0,79	-11,1943	2,22
0,5	-8,1346	-8,4666	4,08	-8,744	3,97	-9,0963	4,08	-9,3626	4,10	-9,7328	4,01
0,6	-6,8938	-7,1497	3,71	-7,431	3,94	-7,7839	3,64	-8,0494	3,18	-8,4068	3,96
0,7	-5,8967	-6,0145	2,00	-6,2901	2,16	-6,6316	1,80	-6,8867	2,22	-7,2162	3,15
0,8	-4,9964	-5,0611	1,30	-5,3214	1,05	-5,6392	0,31	-5,8743	0,10	-6,1611	0,08
0,9	-4,3422	-4,2894	1,22	-4,5248	0,42	-4,8069	0,82	-5,0124	0,49	-5,2414	0,45
1,0	-3,9119	-3,6995	5,43	-3,9004	5,46	-4,1346	5,58	-4,3009	5,28	-4,4572	4,63
% error prom			3,13		2,96		2,80		2,60		2,57

Tabla X.2.b. Solubilidades del celecoxib (a) experimentales y (b) calculadas en mezcla no acuosa

	308,15 K			303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
ϕ_b	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	% Error	$\ln X_{30}^b$	% Error	$\ln X_{25}^b$	% Error	$\ln X_{20}^b$	% Error	$\ln X_{15}^b$	% Error
Mezclas etanol-acetato de etilo											
1,0	-3,9119	-3,6995	5,43	-3,9004	5,46	-4,1346	5,58	-4,3009	5,28	-4,4572	4,63
0,9	-3,2640	-3,3281	1,96	-3,5133	1,44	-3,7220	0,27	-3,8687	0,35	-4,0142	0,86
0,8	-3,0149	-3,0056	0,31	-3,1761	0,69	-3,3622	1,40	-3,4925	1,72	-3,6286	1,25
0,7	-2,7836	-2,7320	1,86	-2,8887	1,13	-3,0553	1,27	-3,1725	1,25	-3,3004	0,87
0,6	-2,5153	-2,5073	0,32	-2,6512	0,32	-2,8012	0,95	-2,9085	0,34	-3,0296	1,62
0,5	-2,2837	-2,3316	2,09	-2,4635	0,82	-2,6000	0,94	-2,7006	0,97	-2,8162	1,07
0,4	-2,2137	-2,2047	0,41	-2,3258	0,78	-2,4516	0,95	-2,5488	1,11	-2,6602	0,25
0,3	-2,1385	-2,1268	0,55	-2,2378	0,55	-2,3561	0,06	-2,4531	0,39	-2,5616	0,35
0,2	-2,1168	-2,0979	0,89	-2,1998	0,34	-2,3135	1,11	-2,4135	0,47	-2,5204	0,80
0,1	-2,0714	-2,1178	2,24	-2,2116	1,89	-2,3237	1,08	-2,4300	0,36	-2,5366	0,06
0,0	-2,2094	-2,1867	1,03	-2,2733	1,63	-2,3867	1,13	-2,5026	0,12	-2,6102	0,64
	% error prom		1,55		1,37		1,34		1,12		1,13

Comportamientos similares se han descrito en la literatura para otros fármacos (24-35). A modo de ejemplo, en la *Figura X.1* se presentan los resultados predictivos y los resultados experimentales aplicando la *Ec. X.3* a 298,15 K, donde puede observarse gran similitud en el comportamiento y excelente resultado experimental. Este modelo resulta muy práctico ya que no necesita la determinación experimental del calor molar de fusión ni de la temperatura de fusión y elimina la necesidad de utilizar un método iterativo para calcular X_2 y φ_1 del término U en la variable dependiente $\ln \alpha_2/U$ del modelo de Martin (36,37).

ETORICOXIB

En el caso del ETX, a pesar de que solo mostró un único máximo de solubilidad, en la proporción Et-Ac 30:70 (v/v) (20,89 MPa^{1/2}), no fue posible aplicar el modelo predictivo de Bustamante y cols. (2), por ello se utilizó, como en el fármaco anterior el modelo de Bustamante y cols. (3). Los mejores resultados predictivos se encontraron utilizando el parámetro ácido, δ_a , como se expresa en las ecuaciones de la *Tabla X.3* (*Ecs. X.7-X.11*). No obstante, los resultados demuestran la excelente practicidad del modelo de Bustamante y cols. (3).

La conducta observada se puede relacionar con la estructura molecular del ETX y su capacidad de formación de enlace de hidrógeno con la mezcla en un esfuerzo por adaptarse al medio disolvente. Es conocido que la mezcla etanol-agua y etanol-acetato de etilo posee diferentes capacidades de asociación, mediante interacciones donador-aceptador de protones, y estas se representan mediante el término δ_a .

En las *Tablas X.4.a y X.4.b* se presentan los valores de solubilidad obtenidos por cálculo reverso utilizando los valores de solubilidad obtenidos mediante las regresiones polinómicas presentadas en la *Tabla X.3*.

Tabla X.3. Ecuaciones para el cálculo de la solubilidad del ETX con el modelo de Bustamante y cols. (1994)

$\ln X_{ETX,308,15K} = -7,8400 + 0,6867\delta - 0,0151\delta^2 - 0,2367\delta_a$ $R^2 = 0,994$	Ec. X. 7
$\ln X_{ETX,303,15K} = -7,8409 + 0,6945\delta - 0,0152\delta^2 - 0,2607\delta_a$ $R^2 = 0,993$	Ec. X. 8
$\ln X_{ETX,298,15K} = -7,9461 + 0,7107\delta - 0,0155\delta^2 - 0,2815\delta_a$ $R^2 = 0,993$	Ec. X. 9
$\ln X_{ETX,293,15K} = -7,5075 + 0,6729\delta - 0,0150\delta^2 - 0,2875\delta_a$ $R^2 = 0,992$	Ec. X. 10
$\ln X_{ETX,288,15K} = -7,2283 + 0,5971\delta - 0,0139\delta^2 - 0,2380\delta_a$ $R^2 = 0,992$	Ec. X. 11

Como criterio de comparación se presentan los errores entre la solubilidad experimental y la calculada, calculados con la *Ec. X.1*. Se observa que estos errores son alrededor del 4% en todas las proporciones estudiadas.

Tabla X.4.a. Solubilidades del etoricoxib ^(a) experimentales y ^(b) calculadas en mezcla acuosa

ϕ_b	308,15 K			303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	% Error	$\ln X_{30}^b$	% Error	$\ln X_{25}^b$	% Error	$\ln X_{20}^b$	% Error	$\ln X_{15}^b$	% Error
Mezclas etanol-agua											
0,0	-12,5252	-12,7424	1,73	-12,9885	2,02	-13,2870	2,61	-13,5357	2,78	-13,8185	3,32
0,1	-11,3365	-11,2745	0,55	-11,5199	0,64	-11,8003	0,17	-12,0751	0,07	-12,3882	0,33
0,2	-10,1722	-9,9440	2,24	-10,1898	2,07	-10,4549	2,62	-10,7510	2,63	-11,0850	2,96
0,3	-8,8582	-8,7509	1,21	-8,9984	1,64	-9,2507	3,58	-9,5634	3,27	-9,9087	3,77
0,4	-7,5733	-7,6953	1,61	-7,9454	0,97	-8,1878	0,05	-8,5123	1,95	-8,8594	1,98
0,5	-6,6916	-6,7770	1,28	-7,0311	0,26	-7,2662	1,57	-7,5977	1,27	-7,9371	1,09
0,6	-6,2162	-5,9962	3,54	-6,2553	2,02	-6,4858	0,11	-6,8196	0,77	-7,1417	1,31
0,7	-4,8994	-5,3528	9,25	-5,6181	10,28	-5,8467	7,61	-6,1780	9,67	-6,4734	9,99
0,8	-4,9461	-4,8468	2,01	-5,1195	3,06	-5,3489	1,26	-5,6728	1,35	-5,9320	0,52
0,9	-4,9556	-4,4782	9,63	-4,7594	7,89	-4,9924	4,12	-5,3042	2,86	-5,5176	1,59
1,0	-4,3370	-4,2470	2,07	-4,5378	1,89	-4,7771	4,57	-5,0720	3,85	-5,2302	5,10
	% error prom		4,29		4,69		4,64		4,66		4,35

Tabla X.4.b. Solubilidades del etoricoxib ^(a) experimentales y ^(b) calculadas en mezcla no acuosa

	308,15 K			303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
ϕ_b	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	% Error	$\ln X_{30}^b$	% Error	$\ln X_{25}^b$	% Error	$\ln X_{20}^b$	% Error	$\ln X_{15}^b$	% Error
Mezclas etanol-acetato de etilo											
1,0	-4,3370	-4,2470	2,07	-4,5378	1,89	-4,7771	4,57	-5,0720	3,85	-5,2302	5,10
0,9	-4,1512	-4,0212	3,13	-4,2982	4,02	-4,5253	3,77	-4,8082	4,55	-4,9796	3,61
0,8	-3,7758	-3,8148	1,03	-4,0782	1,96	-4,2933	4,38	-4,5636	5,28	-4,7469	5,05
0,7	-3,4115	-3,6277	6,34	-3,8777	6,23	-4,0813	4,68	-4,3383	2,69	-4,5321	1,91
0,6	-3,3081	-3,4601	4,59	-3,6968	4,69	-3,8893	5,88	-4,1322	5,36	-4,3353	3,97
0,5	-3,0468	-3,3118	8,70	-3,5354	10,53	-3,7171	10,67	-3,9454	9,73	-4,1564	7,40
0,4	-2,9862	-3,1829	6,59	-3,3935	6,35	-3,5649	7,22	-3,7779	9,58	-3,9953	8,54
0,3	-2,9681	-3,0734	3,55	-3,2712	7,98	-3,4327	8,19	-3,6296	6,97	-3,8522	7,56
0,2	-2,8729	-2,9833	3,85	-3,1685	3,89	-3,3203	4,02	-3,5006	3,82	-3,7271	3,83
0,1	-3,0664	-2,9126	5,01	-3,0853	7,99	-3,2279	8,47	-3,3908	8,34	-3,6198	7,89
0,0	-3,2560	-2,8613	12,12	-3,0217	12,03	-3,1555	11,82	-3,3003	11,01	-3,5305	9,60
	% error prom		4,29		4,69		4,64		4,66		4,35

Los valores de error más altos se encuentran en la mezcla codisolvente menos polar, que contienen, por tanto, menor porcentaje de agua estructurada por enlaces de hidrógeno. Es conocido que a bajas concentraciones de codisolvente, el agua mantiene su habilidad para formar estructuras ordenadas. La hidratación hidrofóbica ocurre alrededor de las partes no polares de un compuesto mientras que los enlaces de hidrógeno se forman entre los grupos polares y el agua. En cambio, a altas concentraciones de codisolvente, la estructura tridimensional del agua se pierde y, por lo tanto, las moléculas de agua estarían más disponibles para interactuar con las moléculas del fármaco, lo cual, a su vez, llevaría a obtener previsiblemente solubilidades más altas.

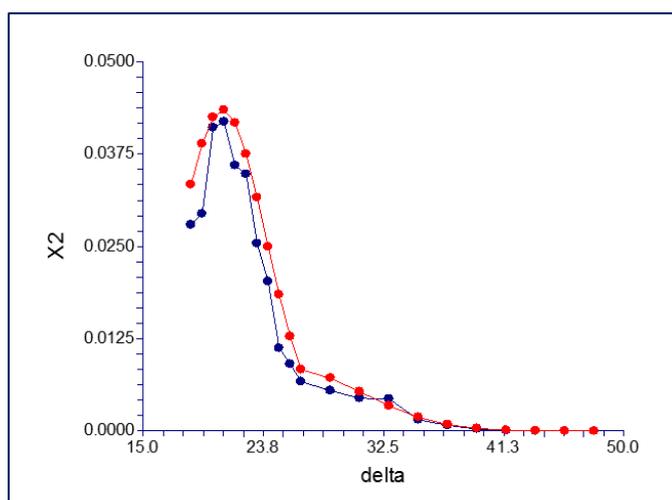


Figura X.2. Solubilidad del etoricoxib con el modelo de Bustamante y cols. (1994). Experimental (azul) y calculada (rojo)

En la *Figura X.2* se presenta la solubilidad experimental y la calculada a 25 °C con respecto al parámetro de solubilidad total de cada mezcla disolvente, en el que puede observarse un comportamiento que se desvía ligeramente de la linealidad y que, además, predice con exactitud el único máximo de solubilidad encontrado. Este perfil de solubilidad es similar al del anterior fármaco.

Los resultados demuestran la utilidad de este modelo en estudios de preformulación de medicamentos para garantizar el éxito farmacotécnico en la estimación de la solubilidad que supondrá una rentabilidad en la producción industrial de medicamentos, al reducir enormemente el número de mezclas codisolventes a ensayar. Los resultados ponen de manifiesto que este modelo puede aplicarse a otros principios activos lo que supondría una disminución en el número de experimentos.

X.2. Modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

Los estudios de solubilidad proporcionan una valiosa información para optimizar el proceso tecnológico en las fases previas de un desarrollo de medicamentos. En esta memoria se ha probado un modelo semiempírico que permitiría ahorrar determinaciones experimentales, que consumen tiempo y un importante gasto económico. El investigador Jouyban Gharamaleki planteó en 1997 un modelo de predicción de curvas con dos máximos de solubilidad, en sistemas ternarios, utilizando la fracción de volumen (ϕ) en lugar del parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ). Este modelo, *Ec. V.20*, expresa la solubilidad de un fármaco ($\ln X_m$) en mezclas disolventes con un codisolvente común (etanol) (11).

El modelo propuesto requiere valores experimentales de solubilidad en función de la temperatura y fue por primera vez probado en fármacos con un comportamiento camaleónico y utilizando como punto de partida el descrito con anterioridad por Bustamante y cols., en 1994 (3), el cual, como se ha explicado, tenía en cuenta las interacciones ácido base (δ_a y δ_b).

$$\ln X_m = \phi_a \ln X_a + \phi_b \ln X_b + \phi_c \ln X_c + B_1 \phi_a^2 \phi_b + B_2 \phi_a \phi_b + B_3 \phi_c^2 \phi_b + B_4 \phi_c \phi_b$$

Ec. V. 20

B_1 - B_4 , son constantes de modelo y X_a , X_b y X_c , es la solubilidad experimental a la temperatura de trabajo seleccionada y ϕ_a , ϕ_a y ϕ_c , es la fracción de volumen de los tres disolventes empleados. En esta investigación agua, etanol y acetato de etilo.

CELECOXIB

En la *Tabla X.5* se muestran las ecuaciones obtenidas utilizando los datos experimentales de solubilidad del CLX a todas las temperaturas de estudio con el modelo de Jouyban-Gharamaleky (11).

Tabla X.5. Ecuaciones para el cálculo de la solubilidad del CLX con el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

$\ln X_{CLX,308,15K} = 1,0171 \phi_a \ln X_a + 1,0223 \phi_b \ln X_b + 0,9766 \phi_c \ln X_c -$ $9,6671 \phi_a^2 \phi_b - 13,774 \phi_a \phi_b - 2,1423 \phi_c^2 \phi_b + 4,1870 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$ <p style="text-align: right;">Ec. X. 12</p>
$\ln X_{CLX,303,15K} = 1,0147 \phi_a \ln X_a + 1,0175 \phi_b \ln X_b + 0,9762 \phi_c \ln X_c -$ $9,8763 \phi_a^2 \phi_b + 13,3716 \phi_a \phi_b + 1,8664 \phi_c^2 \phi_b + 4,1211 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$ <p style="text-align: right;">Ec. X. 13</p>
$\ln X_{CLX,298,15K} = 1,0157 \phi_a \ln X_a + 1,0134 \phi_b \ln X_b + 0,9779 \phi_c \ln X_c -$ $9,8492 \phi_a^2 \phi_b + 12,7693 \phi_a \phi_b - 2,0906 \phi_c^2 \phi_b + 4,3733 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$ <p style="text-align: right;">Ec. X. 14</p>
$\ln X_{CLX,293,15K} = 1,0154 \phi_a \ln X_a + 1,0146 \phi_b \ln X_b + 0,9825 \phi_c \ln X_c -$ $9,6122 \phi_a^2 \phi_b + 12,2063 \phi_a \phi_b - 2,4471 \phi_c^2 \phi_b + 4,6839 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$ <p style="text-align: right;">Ec. X. 15</p>
$\ln X_{CLX,288,15K} = 1,0105 \phi_a \ln X_a + 1,0157 \phi_b \ln X_b + 0,9878 \phi_c \ln X_c -$ $9,6353 \phi_a^2 \phi_b + 11,4173 \phi_a \phi_b - 1,7841 \phi_c^2 \phi_b + 4,4406 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$ <p style="text-align: right;">Ec. X. 16</p>

Asimismo, en las *Tablas X.6.a y X.6.b* se compendia las solubilidades experimentales y calculadas aplicando las regresiones polinómicas anteriores, a 35-15°C, obtenidas por retro-cálculo y en la *Tabla X.7* se presentan los errores expresados en porcentajes de diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada.

Tabla X.6.a. Solubilidades del celecoxib (a) experimentales y (b) calculadas en mezcla acuosa

	308,15 K		303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
ϕ_b	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	$\ln X_{30}^a$	$\ln X_{30}^b$	$\ln X_{25}^a$	$\ln X_{25}^b$	$\ln X_{20}^a$	$\ln X_{20}^b$	$\ln X_{15}^a$	$\ln X_{15}^b$
0,0	-17,1260	-17,4188	-17,2692	-17,5232	-17,4185	-17,6925	-17,5601	-17,8303	-17,8479	-18,0352
0,1	-16,1128	-15,6201	-16,2152	-15,7872	-16,4745	-16,0156	-16,6333	-16,1879	-16,7927	-16,4593
0,2	-13,4973	-13,7683	-13,6989	-13,9829	-14,0171	-14,2591	-14,2608	-14,4629	-14,5693	-14,7841
0,3	-12,5098	-11,9212	-12,7785	-12,1695	-12,9990	-12,4823	-13,1527	-12,7129	-13,3330	-13,0674
0,4	-9,7338	-10,1370	-10,0497	-10,4062	-10,4297	-10,7441	-10,7413	-10,9955	-11,4487	-11,3672
0,5	-8,1346	-8,4736	-8,4098	-8,7523	-8,7399	-9,1038	-8,9937	-9,3685	-9,3576	-9,7411
0,6	-6,8938	-6,9890	-7,1490	-7,2671	-7,5106	-7,6203	-7,8012	-7,8894	-8,0865	-8,2470
0,7	-5,8967	-5,7413	-6,1571	-6,0099	-6,5146	-6,3529	-6,7374	-6,6160	-6,9959	-6,9427
0,8	-4,9964	-4,7883	-5,2659	-5,0398	-5,6218	-5,3605	-5,8805	-5,6060	-6,1657	-5,8860
0,9	-4,3422	-4,1882	-4,5437	-4,4161	-4,7679	-4,7023	-4,9878	-4,9170	-5,2179	-5,1348
1,0	-3,9119	-3,9990	-4,1258	-4,1982	-4,3787	-4,4374	-4,5406	-4,6067	-4,6734	-4,7467

Tabla X.6.b. Solubilidades del etoricoxib ^(a) experimentales y ^(b) calculadas en mezcla acuosa

	308,15 K		303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
ϕ_b	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	$\ln X_{30}^a$	$\ln X_{30}^b$	$\ln X_{25}^a$	$\ln X_{25}^b$	$\ln X_{20}^a$	$\ln X_{20}^b$	$\ln X_{15}^a$	$\ln X_{15}^b$
1,0	-3,9119	-3,9990	-4,1258	-4,1982	-4,3787	-4,4374	-4,5406	-4,6067	-4,6734	-4,7467
0,9	-3,2640	-3,4573	-3,4634	-3,6499	-3,7119	-3,8550	-3,8553	-3,9927	-4,0490	-4,1480
0,8	-3,0149	-3,0294	-3,1983	-3,2101	-3,3158	-3,3893	-3,4336	-3,5066	-3,5837	-3,6630
0,7	-2,7836	-2,7023	-2,9217	-2,8677	-3,0947	-3,0277	-3,2128	-3,1338	-3,3293	-3,2810
0,6	-2,5153	-2,4633	-2,6598	-2,6115	-2,8281	-2,7579	-2,9183	-2,8595	-3,0796	-2,9915
0,5	-2,2837	-2,2994	-2,4435	-2,4302	-2,5758	-2,5671	-2,6748	-2,6691	-2,7864	-2,7836
0,4	-2,2137	-2,1979	-2,3441	-2,3127	-2,4751	-2,4429	-2,5774	-2,5480	-2,6536	-2,6468
0,3	-2,1385	-2,1458	-2,2256	-2,2477	-2,3576	-2,3727	-2,4627	-2,4813	-2,5527	-2,5701
0,2	-2,1168	-2,1303	-2,1924	-2,2241	-2,2881	-2,3440	-2,4022	-2,4545	-2,5003	-2,5431
0,1	-2,0714	-2,1386	-2,1706	-2,2306	-2,2988	-2,3442	-2,4214	-2,4529	-2,5381	-2,5549
0,0	-2,2094	-2,1578	-2,3110	-2,2561	-2,4141	-2,3608	-2,5056	-2,4617	-2,6269	-2,5948

Se observa que estos errores son muy pequeños, de alrededor del 2% en todas las proporciones estudiadas.

Tabla X.7. Errores medios por temperatura obtenidos con las ecuaciones del modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) para el celecoxib

ϕ_b	% Error ₃₅	% Error ₃₀	% Error ₂₅	% Error ₂₀	% Error ₁₅
0,0	1,71	1,47	1,57	1,54	1,05
0,1	3,06	2,64	2,79	2,68	1,99
0,2	2,01	2,07	1,73	1,42	1,47
0,3	4,70	4,77	3,98	3,34	1,99
0,4	4,14	3,55	3,01	2,37	0,71
0,5	4,17	4,07	4,16	4,17	4,1
0,6	1,38	1,65	1,46	1,13	1,98
0,7	2,64	2,39	2,48	1,8	0,76
0,8	4,16	4,29	4,65	4,67	4,54
0,9	3,55	2,81	1,37	1,42	1,59
1,0	2,22	1,75	1,34	1,46	1,57
0,9	5,92	5,39	3,86	3,56	2,44
0,8	0,48	0,37	2,21	2,13	2,21
0,7	2,92	1,85	2,16	2,46	1,45
0,6	2,07	1,82	2,48	2,01	2,86
0,5	0,69	0,54	0,34	0,21	0,1
0,4	0,72	1,34	1,3	1,14	0,26
0,3	0,34	0,99	0,64	0,76	0,68
0,2	0,64	1,45	2,44	2,18	1,71
0,1	3,24	2,77	1,97	1,3	0,66
0,0	2,34	2,37	2,21	1,75	1,22
% Error, T°	2,53	2,40	2,29	2,07	1,68
% error _{prom} = 2,19					

En la *Figura X.3* se presenta la solubilidad experimental y la solubilidad calculada empleando las ecuaciones de la *Tabla X.5* en función de la fracción de volumen de cada mezcla disolvente. Como se puede observar este modelo de predicción (11) permitió conseguir una perfecta reproducibilidad del perfil de solubilidad, lo cual se corrobora con el alto valor de coeficiente de correlación obtenido ($R^2 > 0,999$).

Los márgenes de error encontrados en todos los casos, con respecto a la solubilidad experimental, presentan un error medio de sólo 2,2%, por lo que se pueden considerar errores muy pequeños. Se encuentra que los valores obtenidos presentan mínimas desviaciones respecto a los valores experimentales, por lo que se concluye que este modelo ha dado buenos resultados también en este caso.

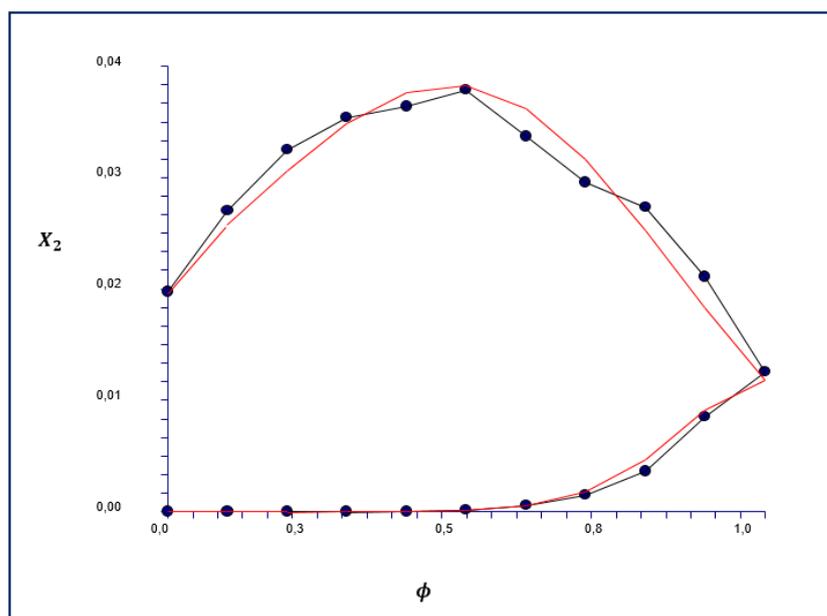


Figura X.3. Solubilidad del celecoxib con modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997). Experimental (azul) y calculada (rojo)

ETORICOXIB

Se evaluó la validez del modelo de Jouyban-Gharamaleki (11) para la estimación de la solubilidad del ETX en las mezclas codisolventes seleccionadas, en función de la composición codisolvente y de la temperatura, en el intervalo de temperaturas 15 - 35°C. A partir de los valores de solubilidades experimentales en equilibrio se probó la validez del modelo. Se han obtenido las *Ec. X.17-X.21* que se resumen en la *Tabla X.8*.

En las *Tablas X.9.a y X.9.b* se presentan los resultados de solubilidad experimental y calculada, aplicando este modelo. Como medida de comparación entre los valores individuales experimentales y los calculados con este modelo predictivo (11), se calcularon los porcentajes individuales de desviación, sobre la base de la solubilidad logarítmica, según la *Ec. X.1*.

Se encontraron valores bastante similares con los estimados con algunas desviaciones respecto a los valores experimentales, con un promedio de error de 2%, sin duda, reflejan la idoneidad del modelo (Tabla X.10).

Tabla X.8. Ecuaciones para el cálculo de la solubilidad del ETX con el modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997)

$\ln X_{ETX,308,15K} = 1,0073 \phi_a \ln X_a + 1,0494 \phi_b \ln X_b + 0,9954 \phi_c \ln X_c - 3,4186 \phi_a^2 \phi_b + 8,9317 \phi_a \phi_b + 0,4179 \phi_c^2 \phi_b + 3,1018 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 17</i>
$\ln X_{ETX,303,15K} = 1,0067 \phi_a \ln X_a + 1,0509 \phi_b \ln X_b + 1,0515 \phi_c \ln X_c - 4,4792 \phi_a^2 \phi_b + 9,4418 \phi_a \phi_b + 1,6187 \phi_c^2 \phi_b + 2,8319 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 18</i>
$\ln X_{ETX,298,15K} = 1,0037 \phi_a \ln X_a + 1,0328 \phi_b \ln X_b + 1,0208 \phi_c \ln X_c - 7,5303 \phi_a^2 \phi_b + 10,9818 \phi_a \phi_b + 1,9616 \phi_c^2 \phi_b + 2,9345 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 19</i>
$\ln X_{ETX,293,15K} = 1,0016 \phi_a \ln X_a + 1,0349 \phi_b \ln X_b + 1,0278 \phi_c \ln X_c - 8,8003 \phi_a^2 \phi_b + 11,2357 \phi_a \phi_b + 2,8126 \phi_c^2 \phi_b + 2,4474 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 20</i>
$\ln X_{ETX,288,15K} = 1,0024 \phi_a \ln X_a + 1,0242 \phi_b \ln X_b + 1,0252 \phi_c \ln X_c - 10,6046 \phi_a^2 \phi_b + 11,5696 \phi_a \phi_b + 2,5534 \phi_c^2 \phi_b + 2,4108 \phi_c \phi_b$ $R^2 = 0,999$	<i>Ec. X. 21</i>

Tabla X.9.a. Solubilidades del celecoxib (a) experimentales y (b) calculadas en mezcla acuosa

	308,15 K		303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
ϕ_b	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	$\ln X_{30}^a$	$\ln X_{30}^b$	$\ln X_{25}^a$	$\ln X_{25}^b$	$\ln X_{20}^a$	$\ln X_{20}^b$	$\ln X_{15}^a$	$\ln X_{15}^b$
0,0	-12,5252	-12,6170	-12,7309	-12,8166	-12,9487	-12,9964	-13,1695	-13,1911	-13,3739	-13,4054
0,1	-11,3365	-11,2835	-11,5944	-11,5341	-11,8204	-11,8354	-12,0829	-12,1195	-12,4288	-12,4470
0,2	-10,1722	-10,0124	-10,4057	-10,2881	-10,7366	-10,6380	-11,0414	-10,9734	-11,4228	-11,3594
0,3	-8,8582	-8,8242	-9,1486	-9,1055	-9,5939	-9,4494	-9,8863	-9,8056	-10,2968	-10,2063
0,4	-7,5733	-7,7394	-7,8691	-8,0133	-8,1919	-8,3147	-8,6813	-8,6690	-9,0381	-9,0513
0,5	-6,6916	-6,7786	-7,0129	-7,0382	-7,1539	-7,2792	-7,5026	-7,6162	-7,8514	-7,9580
0,6	-6,2162	-5,9622	-6,3844	-6,2072	-6,4789	-6,3880	-6,7672	-6,7001	-7,0492	-6,9900
0,7	-4,8994	-5,3108	-5,0944	-5,5470	-5,4332	-5,6864	-5,6334	-5,9736	-5,8856	-6,2110
0,8	-4,9461	-4,8448	-5,2808	-5,0847	-5,4170	-5,2194	-5,7505	-5,4893	-5,9629	-5,6847
0,9	-4,9556	-4,5849	-5,1668	-4,8470	-5,2068	-5,0323	-5,4606	-5,3002	-5,6068	-5,4745
1,0	-4,3370	-4,5514	-4,6254	-4,8609	-5,0058	-5,1703	-5,2751	-5,4590	-5,5110	-5,6442

Tabla X.9.b. Solubilidades del etoricoxib ^(a) experimentales y ^(b) calculadas en mezcla acuosa

ϕ_b	308,15 K		303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	$\ln X_{30}^a$	$\ln X_{30}^b$	$\ln X_{25}^a$	$\ln X_{25}^b$	$\ln X_{20}^a$	$\ln X_{20}^b$	$\ln X_{15}^a$	$\ln X_{15}^b$
1,0	-4,3370	-4,5514	-4,6254	-4,8609	-5,0058	-5,1703	-5,2751	-5,4590	-5,5110	-5,6442
0,9	-4,1512	-4,1375	-4,4782	-4,4541	-4,7023	-4,7368	-5,0372	-5,0487	-5,1663	-5,2402
0,8	-3,7758	-3,7797	-4,1599	-4,0813	-4,4902	-4,3345	-4,8178	-4,6480	-4,9992	-4,8487
0,7	-3,4115	-3,4806	-3,6502	-3,7523	-3,8987	-3,9752	-4,2246	-4,2737	-4,4473	-4,4849
0,6	-3,3081	-3,2428	-3,5311	-3,4767	-3,6734	-3,6707	-3,9220	-3,9427	-4,1696	-4,1643
0,5	-3,0468	-3,0686	-3,1984	-3,2642	-3,3587	-3,4327	-3,5955	-3,6719	-3,8699	-3,9021
0,4	-2,9862	-2,9607	-3,1910	-3,1244	-3,3249	-3,2730	-3,4476	-3,4782	-3,6810	-3,7137
0,3	-2,9681	-2,9214	-3,0294	-3,0671	-3,1728	-3,2034	-3,3931	-3,3785	-3,5815	-3,6143
0,2	-2,8729	-2,9534	-3,0498	-3,1019	-3,1919	-3,2357	-3,3718	-3,3896	-3,5896	-3,6193
0,1	-3,0664	-3,0592	-3,3533	-3,2385	-3,5267	-3,3815	-3,6994	-3,5284	-3,9300	-3,7440
0,0	-3,2560	-3,2412	-3,4349	-3,4866	-3,5785	-3,6527	-3,7087	-3,8117	-3,9053	-4,0037

Tabla X.10. Errores medios por temperatura obtenidos con las ecuaciones del modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997) para el etoricoxib

ϕ_b	% Error ₃₅	% Error ₃₀	% Error ₂₅	% Error ₂₀	% Error ₁₅
0,0	0,73	0,67	0,37	0,16	0,24
0,1	0,47	0,52	0,13	0,30	0,15
0,2	1,57	1,13	0,92	0,62	0,56
0,3	0,38	0,47	1,51	0,82	0,88
0,4	2,19	1,83	1,50	0,14	0,15
0,5	1,30	0,36	1,75	1,51	1,36
0,6	4,09	2,78	1,40	0,99	0,84
0,7	8,40	8,88	4,66	6,04	5,53
0,8	2,05	3,71	3,65	4,54	4,67
0,9	7,48	6,19	3,35	2,94	2,36
1,0	4,94	5,09	3,29	3,49	2,42
0,9	0,33	0,54	0,73	0,23	1,43
0,8	0,10	1,89	3,47	3,52	3,01
0,7	2,03	2,80	1,96	1,16	0,85
0,6	1,97	1,54	0,07	0,53	0,13
0,5	0,72	2,06	2,20	2,12	0,83
0,4	0,85	2,09	1,56	0,89	0,89
0,3	1,57	1,24	0,96	0,43	0,92
0,2	2,80	1,71	1,37	0,53	0,83
0,1	0,23	3,42	4,12	4,62	4,73
0,0	0,45	1,51	2,07	2,78	2,52
% Error, T°	2,13	2,40	1,95	1,83	1,68
% error _{prom} = 2,00					

Como ejemplo, en la *Figura X.4.* se presentan los resultados predictivos con este modelo, a 30°C. Se puede observar que la desviación más elevada aparece en la mezcla 70% etanol en agua, este comportamiento se reprodujo para todas las temperaturas estudiadas (*Tabla X.10.*).

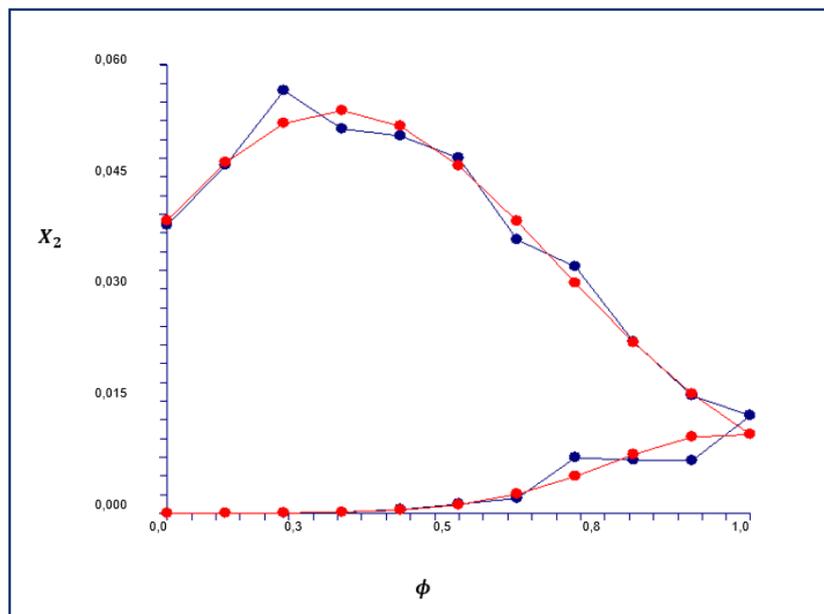


Figura X.4. Solubilidad del etoricoxib con modelo de Jouyban-Gharamaleki (1997). Experimental (azul) y calculada (rojo)

Los resultados obtenidos para todas las temperaturas de estudio avalan el modelo Jouyban-Gharamaleki para predecir la solubilidad del CLX y del ETX, lo cual permitiría un significativo ahorro de tiempo y recursos económicos en el diseño de las formulaciones líquidas por la consiguiente disminución en el número de experimentos.

En ambos fármacos se encontraron mínimas desviaciones respecto a los valores experimentales, por lo que se concluye que sería un modelo muy exitoso para diferentes fármacos en uno o en varios sistemas binarios con un codisolvente común y con perfiles de solubilidad únicos o múltiples.

X.3. Modelo de Jouyban y cols. (2002)

Jouyban y cols. (12), propusieron la siguiente ecuación para predecir la solubilidad de fármacos a diferentes temperaturas en mezclas binarias:

$$\ln X_{m,T} = \phi_1 \ln X_{1,T} + \phi_2 \ln X_{2,T} + J_1 \left(\frac{\phi_1 \phi_2}{T} \right) + J_2 \left(\frac{\phi_1^2 \phi_2}{T} \right)$$

Ec.V. 21

en la que $X_{m,T}$, $X_{1,T}$ y $X_{2,T}$ es la solubilidad del soluto en cada disolvente y, J_1 y J_2 son constantes del modelo (12).

Este modelo también se probó utilizando un número limitado de experimentos a dos temperaturas para predecir la solubilidad a una temperatura diferente. La capacidad de correlación/predicción del modelo se evalúa por medio del error promedio para cada una de las temperaturas utilizadas. La ecuación anterior también se deriva de un modelo previamente publicado basado en el modelo del disolvente binario casi ideal combinado de Redlich–Kister (CNIBS/RF) para reproducir curvas de solubilidad en sistemas disolventes con dos máximos de solubilidad(38,39). Cabe señalar que el modelo asume una contribución constante de la fase sólida, es decir, las mezclas no inducen cambios significativos en la fase sólida (polimorfismo o solvatos). Por lo tanto, la contribución de fase sólida se incluye como un valor constante en los coeficientes de regresión.

CELECOXIB

Se probó la *Ec. V.21* con cada mezcla binaria por separado utilizando solo 8 valores tomados en fracciones de volumen de codisolvente (etanol en agua y etanol en acetato de etilo) de $\phi_1 = 0; 0,3; 0,5$ y 1, a dos temperaturas, $T = 15^\circ\text{C}$ y $T = 35^\circ\text{C}$. La solubilidad en las fracciones de volumen restantes y en una temperatura diferente (25°C) se predijo a partir del modelo.

En el análisis de regresión se asignó libremente los coeficientes de regresión a ambas variables y la intersección se establece que es cero. La *Figura X.5* muestra, como ejemplo, las curvas de solubilidad experimental y calculada en etanol-agua y etanol acetato de etilo a 308,15 K. Con este modelo es posible predecir la solubilidad del fármaco a diferentes ϕ y T empleando solo unos valores experimentales de cada mezcla.

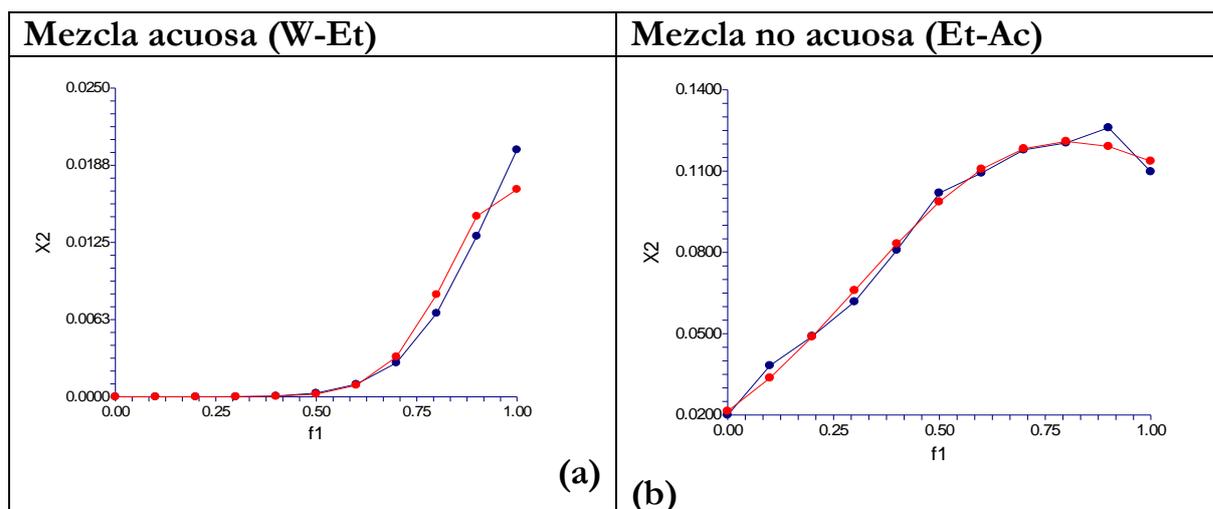


Figura X.5. Solubilidad del celecoxib con el modelo de Jouyban (2002). Experimental (azul) y calculada (rojo). (a) Fracción Et-W (b) Fracción Et-Ac

ETORICOXIB

La ecuación V.21 se probó calculando las constantes del modelo con un número menor de datos experimentales, $\phi_1 = 0; 0,3; 0,6$ y 1 a 15 y 35 °C. Se predijo la solubilidad para el resto de proporciones y temperaturas a partir de los valores $X_{1,T}$ y $X_{2,T}$. Los excelentes resultados hallados nos dicen que es posible determinar experimentalmente la solubilidad de un soluto en un número reducido de porcentajes y temperaturas (Figura X.6).

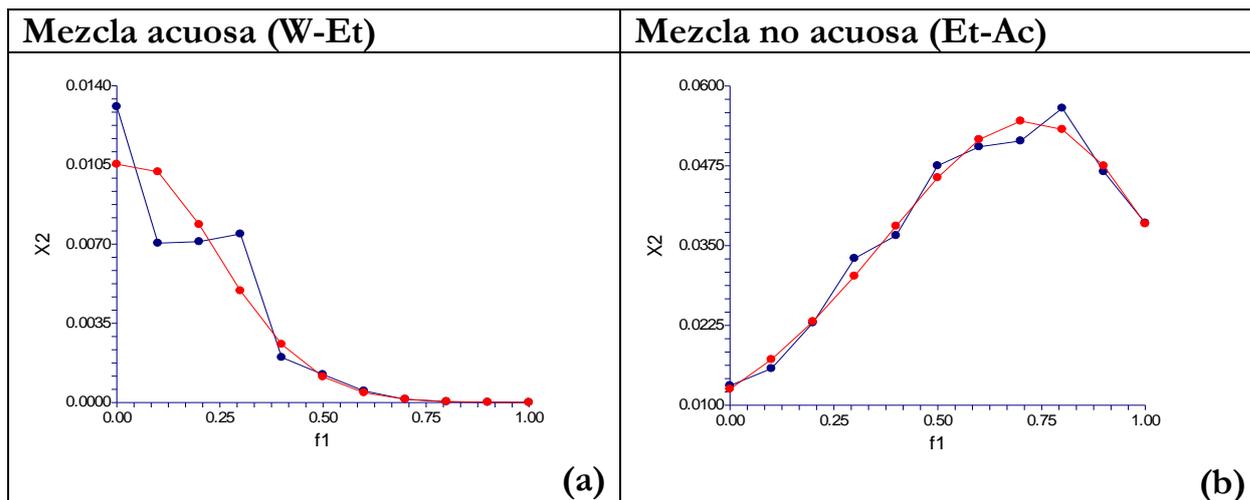


Figura X.6. Solubilidad del etoricoxib con el modelo de Jouyban (2002). Experimental (azul) y calculada (rojo). (a) Fracción Et-W (b) Fracción Et-Ac

En conclusión, se ha demostrado que podemos ampliar la aplicación del modelo de exceso de energía libre calculando la solubilidad en disolventes a varias temperaturas utilizando una sola ecuación. Debido a la falta de conocimiento teórico sobre las interacciones soluto-disolvente y disolvente-disolvente, estos términos se deben estimar utilizando datos experimentales. Estos términos se pueden determinar utilizando datos de solubilidad a dos temperaturas y prediciendo la solubilidad a otras temperaturas.

Para compuestos que muestran baja solubilidad, un método de estimación puede ser considerado, si las predicciones de solubilidad están, dentro del valor $\pm 30\%$ de los valores experimentales. Por lo tanto, este enfoque proporciona una estrategia racional en formulación de medicamentos mayor que un enfoque de prueba y error cuando se requiere de la optimización de la concentración de codisolvente a diferentes temperaturas. Esto es importante en Farmacia porque a menudo ahorra experimentos costosos y que requieren mucho tiempo.

X.4. Modelo de Jouyban-Acree (2007)

La determinación de la solubilidad es un proceso que requiere mucho tiempo por lo que los modelos matemáticos se usan para predecir la solubilidad de los fármacos como alternativa.

El modelo Jouyban-Acree (40) se utiliza para predecir la solubilidad de fármacos en mezclas de disolventes a una temperatura dada:

$$\ln X_{x3(1+2),T} = \phi_1 \ln X_{3(1),T} + \phi_2 \ln X_{3(2),T} + \left(\frac{\phi_1 \phi_2}{T}\right) \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_1 - \phi_2)^i$$

Ec. V. 22

en la que, $\ln X_{3(1),T}$ y $\ln X_{3(2),T}$, es la solubilidad en cada mezcla disolvente, ϕ_1 y ϕ_2 , son las fracciones en volumen de cada disolvente, y J_i , son las constantes modelo (40).

Este modelo, por tanto, requiere dos datos de solubilidad experimental en cada uno de los disolventes puros de una mezcla disolvente.

CELECOXIB

En la *Tabla X.11* se resumen las ecuaciones obtenidas para cada temperatura utilizando la *Ec. V.22*.

Tabla X.11. Ecuaciones para el cálculo de la solubilidad del CLX con el modelo de Jouyban-Acree (2007)

$\ln X_{x3(W+Et),35} = 0,9049\phi_w \ln X_{w,35} + 0,3659\phi_{Et} \ln X_{Et,35} - 2,2836 \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;">Ec. X. 22</p>
$\ln X_{x3(W+Et),30} = 0,9112\phi_w \ln X_{w,30} + 0,4242\phi_{Et} \ln X_{Et,30} - 2,1566 \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;">Ec. X. 23</p>
$\ln X_{x3(W+Et),25} = 0,9217\phi_w \ln X_{w,25} + 0,4879\phi_{Et} \ln X_{Et,25} - 2,0056 \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;">Ec. X. 24</p>
$\ln X_{x3(W+Et),20} = 0,9280\phi_w \ln X_{w,20} + 0,5339\phi_{Et} \ln X_{Et,20} - 1,8921 \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;">Ec. X. 25</p>
$\ln X_{x3(W+Et),15} = 0,9361\phi_w \ln X_{w,15} + 0,5908\phi_{Et} \ln X_{Et,15} - 1,6836 \sum_{i=0}^2 J_i (\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;">Ec. X. 26</p>

En las *Tablas X.12 y X.13* se resumen los resultados de las solubilidades experimentales y las calculadas con las anteriores ecuaciones, a todas las temperaturas, así como los errores calculados, respectivamente. Se observa que la media de errores no supera el 3%. Estos resultados se pueden contrastar en el perfil de solubilidad.

Tabla X.12. Solubilidades del celecoxib ^(a) experimentales y ^(b) calculadas en mezcla acuosa

	308,15 K		303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
ϕ	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	$\ln X_{30}^a$	$\ln X_{30}^b$	$\ln X_{25}^a$	$\ln X_{25}^b$	$\ln X_{20}^a$	$\ln X_{20}^b$	$\ln X_{15}^a$	$\ln X_{15}^b$
0,0	-17,1260	-17,7807	-17,2692	-17,8926	-17,4185	-18,0599	-17,5601	-18,1884	-17,8479	-18,3918
0,1	-16,1128	-15,5520	-16,2152	-15,7177	-16,4745	-15,9461	-16,6333	-16,1201	-16,7927	-16,3910
0,2	-13,4973	-13,5061	-13,6989	-13,7152	-14,0171	-13,9927	-14,2608	-14,2031	-14,5693	-14,5249
0,3	-12,5098	-11,6428	-12,7785	-11,8853	-12,9990	-12,1998	-13,1527	-12,4375	-13,3330	-12,7934
0,4	-9,7338	-9,9622	-10,0497	-10,2279	-10,4297	-10,5673	-10,7413	-10,8233	-11,4487	-11,1967
0,5	-8,1346	-8,4643	-8,4098	-8,7431	-8,7399	-9,0953	-8,9937	-9,3604	-9,3576	-9,7346
0,6	-6,8938	-7,1491	-7,1490	-7,4307	-7,5106	-7,7837	-7,8012	-8,0489	-8,0865	-8,4072
0,7	-5,8967	-6,0166	-6,1571	-6,2909	-6,5146	-6,6325	-6,7374	-6,8887	-6,9959	-7,2146
0,8	-4,9964	-5,0667	-5,2659	-5,3237	-5,6218	-5,6418	-5,8805	-5,8800	-6,1657	-6,1566
0,9	-4,3422	-4,2996	-4,5437	-4,5289	-4,7679	-4,8116	-4,9878	-5,0225	-5,2179	-5,2333
1,0	-3,9119	-3,7151	-4,1258	-3,9067	-4,3787	-4,1418	-4,5406	-4,3165	-4,6734	-4,4447

Tabla X.13. Errores medios por temperatura obtenidos con las ecuaciones del modelo de Jouyban-Acree (2007) para el celecoxib

ϕ	% Error ₃₅	% Error ₃₀	% Error ₂₅	% Error ₂₀	% Error ₁₅
0,0	3,82	3,61	3,68	3,58	3,05
0,1	3,48	3,07	3,21	3,09	2,39
0,2	0,07	0,12	0,17	0,40	0,31
0,3	6,93	6,99	6,15	5,44	4,05
0,4	2,35	1,77	1,32	0,76	2,20
0,5	4,05	3,96	4,07	4,08	4,03
0,6	3,7	3,94	3,64	3,17	3,97
0,7	2,03	2,17	1,81	2,25	3,13
0,8	1,41	1,10	0,36	0,01	0,15
0,9	0,98	0,33	0,92	0,70	0,29
1,0	5,03	5,31	5,41	4,94	4,90
% Error, T°	3,08	2,94	2,79	2,58	2,59
% error _{prom} = 2,80					

Como ejemplo, se ha seleccionado el resultado a 308,15 K (*Figura X.7*). Los resultados encontrados son muy interesantes, puesto que predicen en gran medida la solubilidad, lo que prueba la validez de este modelo para la predicción de la solubilidad.

El modelo de Jouyban-Acree proporciona una descripción matemática precisa de los datos de solubilidad en los sistemas de disolventes binarios estudiados.

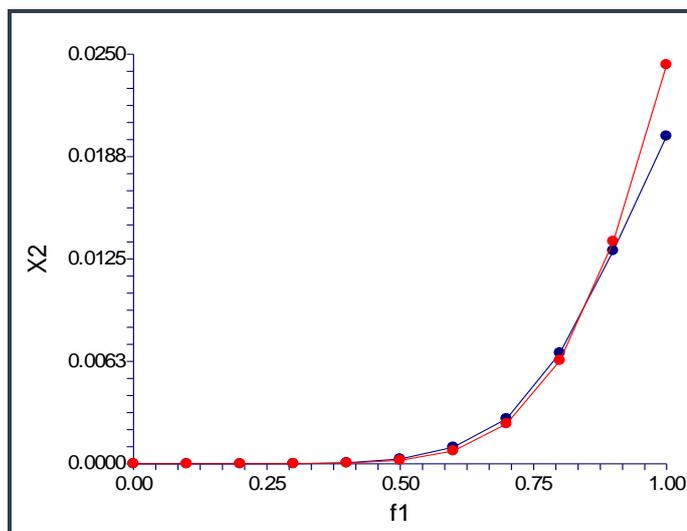


Figura X.7. Solubilidad del celecoxib con el modelo de Jouyban-Acree (2007). Experimental (azul) y calculada (rojo)

En la *Figura X.8* se relaciona la solubilidad predicha frente a la calculada experimentalmente para los 21 datos estudiados. La alta correlación ($R^2 = 0,999$) confirma que el modelo propuesto fue capaz de proporcionar precisas predicciones para la solubilidad de este fármaco en mezclas disolventes a varias temperaturas y la información obtenida será de gran ayuda en los estudios de preformulación de fármacos.

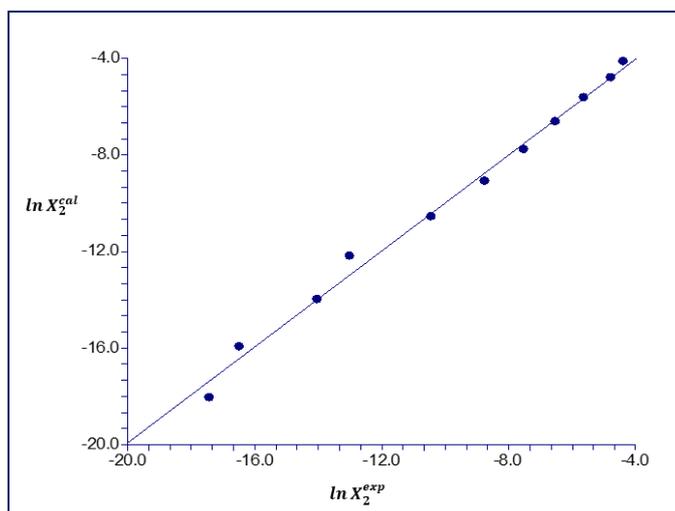


Figura X.8. Correlación solubilidades calculada y experimental con el modelo de Jouyban-Acree (2007)

ETORICOXIB

La *Tabla X.14* considera las ecuaciones de ajuste a cada temperatura estudiada con este modelo.

Tabla X.14. Ecuaciones para el cálculo de la solubilidad del ETX con el modelo de Jouyban-Acree (2007)

$\ln X_{x3(W+Et),35} = 0,8729\phi_w \ln X_{w,35} + 0,6048\phi_{Et} \ln X_{Et,35} - 1,8065 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;"><i>Ec. V. 27</i></p>
$\ln X_{x3(W+Et),30} = 0,8787\phi_w \ln X_{w,30} + 0,6259\phi_{Et} \ln X_{Et,30} - 1,7878 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;"><i>Ec. X. 28</i></p>
$\ln X_{x3(W+Et),25} = 0,8858\phi_w \ln X_{w,25} + 0,6176\phi_{Et} \ln X_{Et,25} - 1,7945 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;"><i>Ec. X. 29</i></p>
$\ln X_{x3(W+Et),20} = 0,8970\phi_w \ln X_{w,20} + 0,6496\phi_{Et} \ln X_{Et,20} - 1,6887 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;"><i>Ec. X. 30</i></p>
$\ln X_{x3(W+Et),15} = 0,9138\phi_w \ln X_{w,15} + 0,6705\phi_{Et} \ln X_{Et,15} - 1,5649 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$ <p style="text-align: center;">$R^2 = 0,999$</p> <p style="text-align: right;"><i>Ec. X. 31</i></p>

En la *Tabla X.15* se recogen los datos de las solubilidades experimentales en cada mezcla disolvente y las calculadas con las ecuaciones anteriores ajustadas con buena precisión y reproducibilidad.

Tabla X.15. Solubilidades del etoricoxib (a) experimentales y (b) calculadas en mezcla acuosa

ϕ	308,15 K		303,15 K		298,15 K		293,15 K		288,15 K	
	$\ln X_{35}^a$	$\ln X_{35}^b$	$\ln X_{30}^a$	$\ln X_{30}^b$	$\ln X_{25}^a$	$\ln X_{25}^b$	$\ln X_{20}^a$	$\ln X_{20}^b$	$\ln X_{15}^a$	$\ln X_{15}^b$
0,0	-12,5252	-12,7403	-12,7309	-12,9741	-12,9487	-13,2647	-13,1695	-13,5021	-13,3739	-13,7866
0,1	-11,3365	-11,2589	-11,5944	-11,5014	-11,8204	-11,7809	-12,0829	-12,0555	-12,4288	-12,3706
0,2	-10,1722	-9,9220	-10,4057	-10,1717	-10,7366	-10,4406	-11,0414	-10,7440	-11,4228	-11,0797
0,3	-8,8582	-8,7296	-9,1486	-8,9850	-9,5939	-9,2438	-9,8863	-9,5676	-10,2968	-9,9141
0,4	-7,5733	-7,6817	-7,8691	-7,9413	-8,1919	-8,1906	-8,6813	-8,5263	-9,0381	-8,8736
0,5	-6,6916	-6,7784	-7,0129	-7,0406	-7,1539	-7,2810	-7,5026	-7,6201	-7,8514	-7,9583
0,6	-6,2162	-6,0196	-6,3844	-6,2830	-6,4789	-6,5150	-6,7672	-6,8489	-7,0492	-7,1683
0,7	-4,8994	-5,4053	-5,0944	-5,6684	-5,4332	-5,8925	-5,6334	-6,2129	-5,8856	-6,5034
0,8	-4,9461	-4,9355	-5,2808	-5,1968	-5,4170	-5,4136	-5,7505	-5,7120	-5,9629	-5,9637
0,9	-4,9556	-4,6103	-5,1668	-4,8683	-5,2068	-5,0782	-5,4606	-5,3461	-5,6068	-5,5492
1,0	-4,3370	-4,4296	-4,6254	-4,6827	-5,0058	-4,8864	-5,2751	-5,1154	-5,5110	-5,2599

Tabla X.16. Errores medios por temperatura obtenidos con las ecuaciones del modelo de Jouyban-Acree (2007) para el etoricoxib

ϕ	% Error ₃₅	% Error ₃₀	% Error ₂₅	% Error ₂₀	% Error ₁₅
0,0	1,72	1,91	2,44	2,53	3,09
0,1	0,68	0,8	0,33	0,23	0,47
0,2	2,46	2,25	2,76	2,69	3,00
0,3	1,45	1,79	3,65	3,22	3,72
0,4	1,43	0,92	0,02	1,79	1,82
0,5	1,3	0,4	1,78	1,56	1,36
0,6	3,16	1,59	0,56	1,21	1,69
0,7	10,33	11,27	8,45	10,29	10,50
0,8	0,21	1,59	0,06	0,67	0,01
0,9	6,97	5,78	2,47	2,1	1,03
1,0	2,14	1,24	2,39	3,03	4,56
% Error, T°	2,90	2,69	2,26	2,67	2,84
% error _{prom} = 2,67					

Los datos ajustados en los sistemas estudiados y las solubilidades calculadas se utilizaron para calcular la precisión de la aptitud usando la desviación media calculada usando la Ecs. X.27 a X.31. El error medio es 3%, (Tabla X.16) se trata, sin duda de un valor muy bajo, semejante con el encontrado para el anterior fármaco.

En la Figura X.8 se observa el perfil de solubilidad utilizando la Ec. X.27. Los resultados encontrados son muy interesantes, puesto que predicen en gran medida la solubilidad, lo que prueba la validez de este modelo para la predicción de la solubilidad.

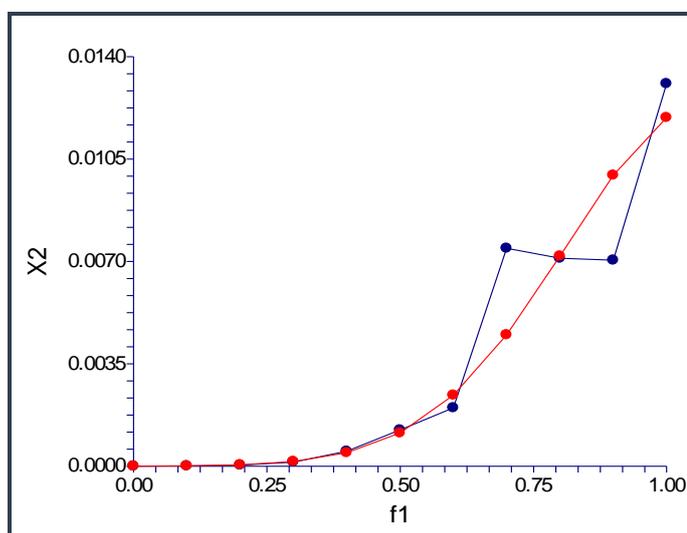


Figura X.8. Solubilidad del etoricoxib con el modelo de Jouyban-Acree (2007). Experimental (azul) y calculada (rojo)

Los datos generados utilizando este modelo amplían la base de datos de solubilidad disponible de fármacos y podrían utilizarse en la industria farmacéutica. El modelo Jouyban-Acree (40), se adapta muy bien a los datos de CLX y ETX, y podría utilizarse

para predecir los datos de solubilidad en otro sistema disolvente como por ejemplo propilenglicol en agua.

En conclusión, el uso de modelos predictivos demuestra la necesidad de mejorar las estrategias teóricas para la estimación de la solubilidad, y así mismo, demuestra la importancia de la determinación experimental de la solubilidad en función de la temperatura, en aquellas mezclas codisolventes que pudieran ser útiles en los procesos de diseño de formulaciones líquidas homogéneas a nivel industrial.

Referencias bibliográficas

- (1) Martin A, Newburger J, Adjei A. New solubility equation. *J Pharm Sci* 1979;68(10):IV-V.
- (2) Bustamante P, Escalera B, Martin A, Selles E. A modification of the extended hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *J Pharm Pharmacol* 1993;45(4):253-257.
- (3) Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera J. Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. Solubility Curves with Two Maxima. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1994;42(5):1129-1133.
- (4) Escalera JB, Bustamante P, Martin A. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: Multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(3):172-176.
- (5) Peña MA. Methods for predicting the solubility of benzocaine in binary systems. *Ars Pharm* 1999;40(4):265-271.
- (6) Martínez F, Jouyban A, Acree WE. Further numerical analysis on the solubility of ibuprofen in ethanol + water mixtures at different temperatures. *J Mol Liq* 2016;218:35-38.
- (7) Vahdati S, Shayanfar A, Hanaee J, Martínez F, Acree WE, Jouyban A. Solubility of carvedilol in ethanol + propylene glycol mixtures at various temperatures. *Ind Eng Chem Res* 2013;52(47):16630-16636.
- (8) Rodríguez GA, Delgado DR, Martínez F, Jouyban A, Acree Jr. WE. Solubility of naproxen in ethyl acetate+ethanol mixtures at several temperatures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilib* 2012;320:49-55.
- (9) Delgado DR, Romdhani A, Martínez F. Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilib* 2012 5/25;322–323:113-119.
- (10) Jouyban A, Shayanfar A, Panahi-Azar V, Soleymani J, Yousefi BH, Acree WE, et al. Solubility prediction of drugs in mixed solvents using partial solubility parameters. *J Pharm Sci* 2011;100(10):4368-4382.
- (11) Jouyban-Gharamaleki A. Chameleonic effect and some models for predicting drug solubility in solvent mixtures. *Chem Pharm Bull* 1997;45(8):1383-1384.

- (12) 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. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2002;50(5):594-599.
- (13) Hildebrand JH. Factors Determining Solubility among Non-Electrolytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1950;36(1):7-15.
- (14) Adjei A, Newburger J, Martin A. Extended Hildebrand approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *J Pharm Sci* 1980;69(6):659-661.
- (15) Delgado D, Pena M, Martinez F. Extended Hildebrand solubility approach applied to some sulphapyrimidines in some {methanol (1) + water (2)} mixtures. *Phys Chem Liq* 2018;56(2):176-188.
- (16) Ruidiaz MA, Martínez F. Extended hildebrand solubility approach in the estimation of indomethacin solubility in ethyl acetate + ethanol mixtures. *Rev Colomb Quim* 2009;38(2):235-247.
- (17) Gantiva M, Martínez F. Extended hildebrand solubility approach in the estimation of ketoprofen solubility in ethanol +water cosolvent mixtures. *Quim Nova* 2010;33(2):370-376.
- (18) Wu PL, Martin A. Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxybenzoic acid in mixtures of dioxane and water. *J Pharm Sci* 1983;72(6):587-592.
- (19) Cristancho D, Delgado D, Martinez F. Meloxicam Solubility in Ethanol plus Water Mixtures According to the Extended Hildebrand Solubility Approach. *Journal of Solution Chemistry* 2013;42(8):1706-1716.
- (20) 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.
- (21) Escalera B, Bustamante P, Muela S, Peña MA. Solubility prediction of mebendazole in solvent mixtures. *Ars Pharm* 2010;51(SUPPL. 3):763-770.
- (22) Peña MA, Sánchez AB, Escalera B, Bustamante P. Solubility prediction of allopurinol in solvent mixtures. *Ars Pharm* 2010;51(SUPPL. 3):755-762.
- (23) 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.

- (24) Bustamante P, Escalera B, Martin A, Selles E. Predicting the solubility of sulfamethoxypyridazine in individual solvents I: Calculating partial solubility parameters. *J Pharm Sci* 1989;78(7):567-573.
- (25) 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.
- (26) Cardenas ZJ, Jimenez DM, Martinez F. Solubility and Saturation Apparent Volume of Propranolol Hydrochloride in Some Binary Aqueous Cosolvent Mixtures at 298.15 K. *J Chem Eng Data* 2015 MAY;60(5):1520-1525.
- (27) Cheng Y, Wang X, Liu W, Wang D, Chen L. Experimental measurement and correlation of the solubility of aloe-emodin in seven pure solvents. *J Chem Thermodyn* 2016;98:51-55.
- (28) Delgado DR, Martínez F. Thermodynamic analysis of the solubility of propranolol-HCL in ethanol + water mixtures. *Lat Am J Pharm* 2011;30(1):89.
- (29) Delgado DR, Vargas EF, Martínez F. Thermodynamics of the mixing process of several sodium sulfonamides in ethanol + water cosolvent mixtures. *Vitae* 2011;18(2):192-200.
- (30) Delgado D, Rodriguez GA, Holguin AR, Martinez F, Jouyban A. Solubility of sulfapyridine in propylene glycol plus water mixtures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilib* 2013;341:86-95.
- (31) Delgado DR, Vargas EF, Martinez F. Thermodynamic Study of the Solubility of Procaine HCl in Some Ethanol plus Water Cosolvent Mixtures. *J Chem Eng Data* 2010 AUG;55(8):2900-2904.
- (32) Holguín AR, Rodríguez GA, Cristancho DM, Delgado DR, Martínez F. Solution thermodynamics of indomethacin in propylene glycol + water mixtures. *Fluid Phase Equilib* 2012 1/25;314:134-139.
- (33) Jouyban A. Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures. *J Pharm Sci* 2008;11(1):32-58.
- (34) Jouyban A, Sajed-Amin S, Panahi-Azar V. Solubility of atenolol, amiodarone HCl and lamotrigine in polyethylene glycol 200 + water mixtures in the presence of β -cyclodextrin. *J Drug Deliv Sci Technol* 2014;24(5):543-547.
- (35) Jouyban V, Khoubnasabjafari M, Martinez F, Peña A, Jouyban A. Solubility of drugs in ethyl acetate-ethanol mixtures at various temperatures. *J Drug Deliv Sci Technol* 2012;22(6):545-547.

- (36) Martin A, Paruta AN, Adjei A. Extended Hildebrand solubility approach: Methylxanthines in mixed solvents. *J Pharm Sci* 1981;70(10):1115-1120.
- (37) Martin A, Miralles MJ. Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of tolbutamide, acetohexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures. *J Pharm Sci* 1982;71(4):439-442.
- (38) Jouyban-Gharamaleki A, Acree WE. Comparison of models for describing multiple peaks in solubility profiles. *International Journal of Pharmaceutics* 1998 1 June 1998;167(1):177-182.
- (39) Hwang C, Holste JC, Hall KR, Ali Mansoori G. A simple relation to predict or to correlate the excess functions of multicomponent mixtures. *Fluid Phase Equilibria* 1991 1991;62(3):173-189.
- (40) Jouyban A, Acree WE. Prediction of drug solubility in ethanol-ethyl acetate mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2007 2007;17(2):159-160.

SECCIÓN QUINTA

CAPÍTULO XI

**EFECTO DE CODISOLVENTES Y
DISPERSIONES SOLIDAS DE PVP-K30 EN LA
SOLUBILIDAD**

Desde hace tiempo se han investigado distintas opciones para aumentar la baja solubilidad en agua para algunos fármacos. Entre ellas, las dispersiones sólidas constituyen una de las estrategias más exitosas que mejoran los perfiles de disolución y resuelven el problema de la baja biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Gran parte de la investigación de las dispersiones sólidas afecta a fármacos pertenecientes a la Clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB). En la Clase II se encuentran fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad, tales como la fenitoína, ketoconazol o ácido mefenámico. El etoricoxib y celecoxib son grandes moléculas lipófilas prácticamente insolubles en agua que presentan una velocidad de disolución considerablemente lenta. De acuerdo con el sistema SCB los fármacos experimentados son ejemplos de compuestos pertenecientes a la Clase II. En esta clase de fármacos la absorción es más baja que los pertenecientes a la Clase I, lo que significa que su biodisponibilidad oral determina la velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal.

Las dispersiones sólidas elaboradas en esta memoria se obtuvieron tras la dispersión de un fármaco en un portador polimérico para generar una dispersión de naturaleza amorfa. Existe una amplia gama de excipientes farmacéuticos, empleados como portadores, tales como carbohidratos, lípidos, proteínas, azúcares, ácidos orgánicos (ácido succínico), surfactantes o polímeros, investigados y utilizados para elaborar dispersiones sólidas (1). El polímero sintético seleccionado fue la polivinil pirrolidona-K30 (PVP-K30) (2) que presenta elevada solubilidad en agua y por tanto puede mejorar, además, la humectabilidad de un fármaco.

En esta investigación, se ha realizado un estudio de las propiedades fisicoquímicas y de las técnicas de caracterización de los dos fármacos con el portador seleccionado, para ayudar a dilucidar mecanismos de disolución e intentar contribuir a superar los problemas de biodisponibilidad de algunos fármacos, así como las desventajas de las dispersiones sólidas, que son problemas de estabilidad y escalabilidad (3-5).

XI.1. Elaboración de las dispersiones sólidas y efecto de codisolventes y dispersiones solidas de polivinilpirrolidona-K30 en la solubilidad

La *Figura XI.1* explica el método de preparación de la dispersión sólida (DS) utilizando el método del disolvente (6) (adecuado tanto para el celecoxib como para el etoricoxib). En primer lugar, se disolvió tanto el fármaco como el portador en un disolvente común volátil (etanol) y luego se evaporó a vacío para producir una disolución sólida. En este método el fármaco y el portador deben ser solubles en el disolvente elegido, si no lo fueran se elaboraría del mismo modo, pero el resultado sería una suspensión sólida, se eligen éstas últimas, cuando el fármaco tiene una solubilidad limitada en el portador, o bien, un punto de fusión muy elevado (7-11).

Para llevar a cabo los estudios de la influencia de las dispersiones sólidas y los codisolventes en la solubilidad, se prepararon suspensiones, de la DS previamente

obtenida, de cada fármaco en las mezclas disolventes, agua-etanol y etanol-acetato de etilo. Únicamente resultaron pertinentes los estudios realizados con agua pura, ya que es donde los valores de solubilidad encontrados fueron más bajos, CLX muestra una solubilidad en agua de 0,002 mg/ml y ETX de 0,137 mg/ml.

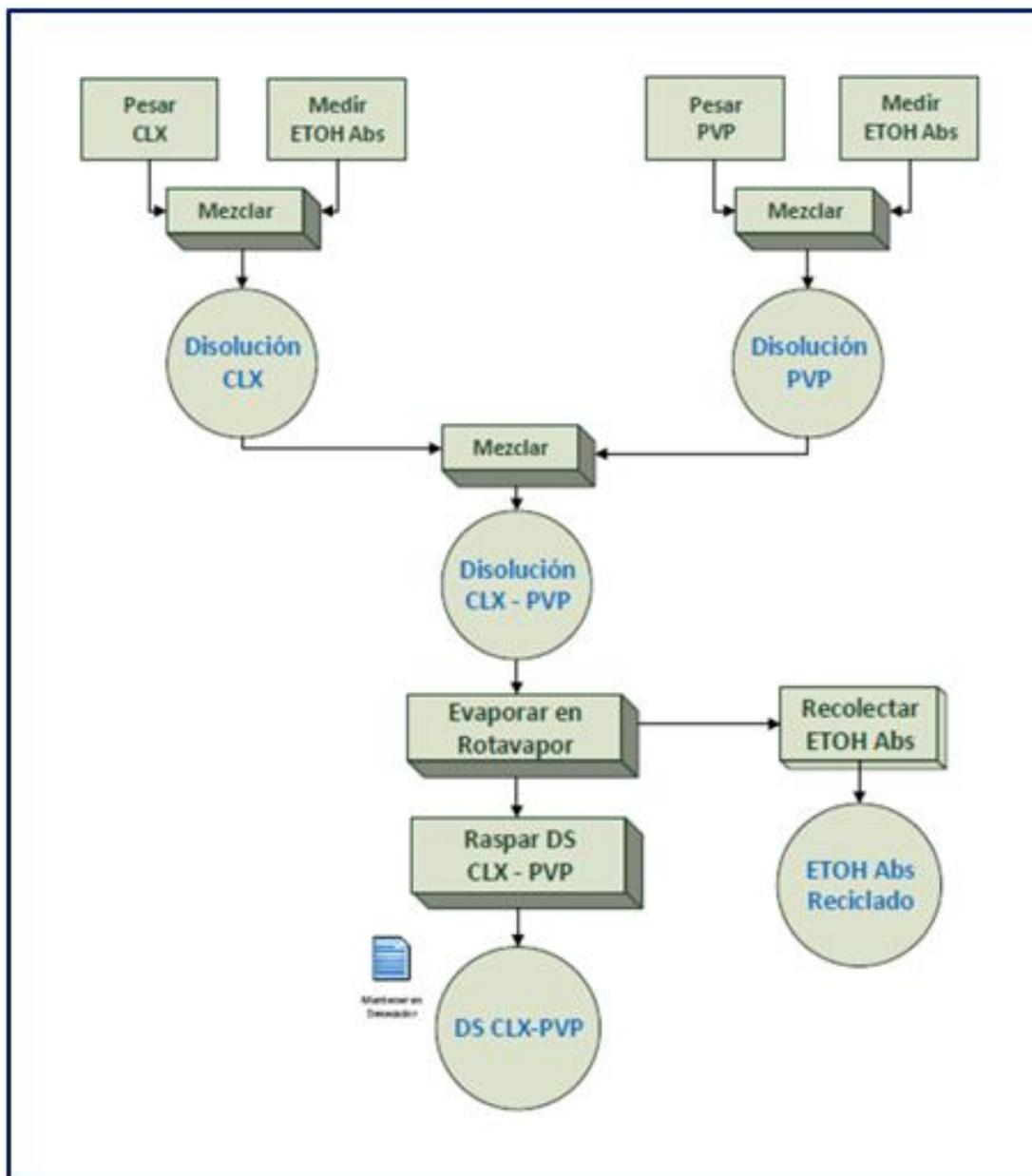


Figura XI.1. Obtención experimental de la dispersión sólida

Las suspensiones con la DS en agua se introdujeron en un baño termostático a 35°C y agitación constante. Una vez alcanzado el equilibrio de solubilidad, previamente determinado, se calculó la solubilidad mediante espectrofotometría ultravioleta visible, en el intervalo de temperaturas 35-15°C. En estos ensayos no se recurrió al uso del baño de ultrasonido para acelerar la saturación en agua, puesto que las preparaciones se humectaban más fácilmente al contacto con el disolvente y no presentaron las dificultades de solubilidad experimentadas con las materias primas puras. En las *Tablas*

XI.1 y XI.2 se resumen los valores de solubilidad experimental, en molaridad, C_2 , y fracción molar, X_2 , de cada fármaco y a cada temperatura de estudio (35-15°C). \bar{A} es la absorbancia media de cada muestra, ρ_2 , la densidad media de cada disolución saturada, CV el coeficiente de variación. El % de aumento de la solubilidad con el uso de la DS, aparece en % ΔX_2 .

Tabla XI.1. Solubilidad experimental en agua del CLX mp y su DS con PVP-K30 a diferentes temperaturas

T °C	Celecoxib materia prima					DS celecoxib-PV-K30					% ΔX_2
	\bar{A}	C_2 mol/l	ρ_2 g/mol	X_2	CV	\bar{A}	C_2 mol/l	ρ_2 g/mol	X_2	CV	
35	0,041	2,1E-06	1,0136	3,7E-08	1,19	0,240	6,0E-05	1,0133	1,1E-06	0,09	2913,7
30	0,035	1,8E-06	1,0131	3,2E-08	3,53	0,232	5,8E-05	1,0147	1,0E-06	0,67	3064,6
25	0,031	1,5E-06	1,0146	2,7E-08	2,13	0,227	5,7E-05	1,0160	1,0E-06	0,23	3576,5
20	0,026	1,3E-06	1,0148	2,4E-08	2,80	0,223	5,6E-05	1,0166	9,9E-07	1,22	4094,9
15	0,018	9,3E-07	0,9437	1,9E-08	2,54	0,213	5,3E-05	1,0179	9,5E-07	3,10	5267,2

Tabla XI.2. Solubilidad experimental en agua del ETX mp y su DS con PVP-K30 a diferentes temperaturas

T °C	Etoricoxib materia prima					DS etoricoxib-PVP-K30					% ΔX_2
	\bar{A}	C_2 mol/l	ρ_2 g/mol	X_2	CV	\bar{A}	C_2 mol/l	ρ_2 g/mol	X_2	CV	
35	0,281	2,0E-04	107,2	3,6E-06	0,73	0,233	0,00042	1,0140	7,52E-06	3,77	107,2
30	0,229	0,0002	116,2	3,0E-06	2,93	0,198	0,00036	1,0151	6,40E-06	1,99	116,2
25	0,184	0,0001	147,9	2,4E-06	5,33	0,183	0,00033	1,0155	5,90E-06	1,14	147,9
20	0,148	0,0001	180,6	1,9E-06	2,13	0,166	0,00030	1,0167	5,36E-06	1,28	180,6
15	0,120	8,7E-05	183,3	1,6E-06	2,70	0,137	0,00025	1,0178	4,42E-06	2,32	183,3

Se comprobó que además de que las preparaciones se humectaban más fácilmente al contacto con el disolvente, los valores tan bajos de solubilidad encontrados para el disolvente de mayor polaridad (agua pura), aumentaron considerablemente gracias a la técnica de hidrosolubilización elegida, presentando valores de incremento en la solubilidad, % ΔX_2 , entre el 100% y casi 200% para el etoricoxib y en el orden de 3000 hasta por encima del 5000% para el caso del celecoxib, es decir, la elaboración de dispersiones las sólidas, conforme a lo recogido en la literatura, resulta una técnica de gran utilidad en el desarrollo de medicamentos con principios activos pertenecientes a la Clase II del SCB.

XI.2. Caracterización de las dispersiones sólidas

XI.2.1. Calorimetría diferencial del barrido (DSC)

Se obtuvieron los termogramas de las fases sólidas de las DS de cada principio activo en equilibrio con el agua. CLX y ETX exhibieron un pico agudo endotérmico a 162,68°C y 134,10°C (*Figuras XI.2 y XI.3*), respectivamente, correspondiente a la fusión. Los picos de fusión de los fármacos fueron muy próximos a los de la mezcla física de cada fármaco con la PVP-K30. Esto confirmó la estabilidad fisicoquímica de fármaco-excipientes de las DS utilizadas en el estudio. El pico endotérmico encontrado

para la PVP-K30, es debido a la pérdida de agua, se localiza alrededor de 180-190°C, y fue previamente explicado por otros autores (12), esto indica la naturaleza higroscópica de este polímero. Como se puede ver en las Figuras XI.2 y XI.3 el pico de fusión de cada fármaco desapareció en la DS lo cual demuestra que el fármaco ha experimentado una amorfización ya que el portador actúa inhibiendo la cristalización, es decir, el fármaco se dispersa en una matriz molecular amorfa (polímero), lo que implica una pérdida de la estructura cristalina del fármaco y su conversión a la forma amorfa durante el proceso de obtención de las dispersiones sólidas.

En la Figura XI.2 se observan dos picos endotérmicos pequeños localizados aproximadamente a 70 y 150°C, que pueden atribuirse al agua absorbida por el fármaco y la transición vítrea (T_g) de la PVP-K30, respectivamente.

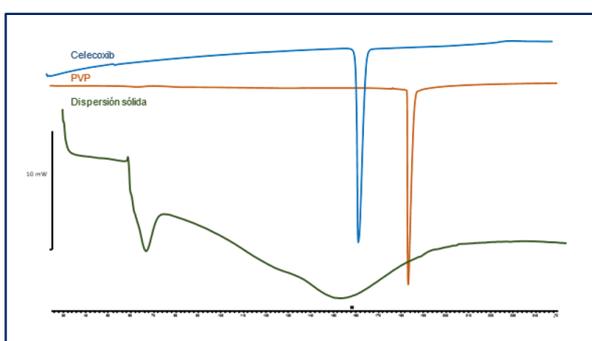


Figura XI.2. Termograma del CLX y PVP-K30 mp y de la DS CLX-PVP-K30 en agua

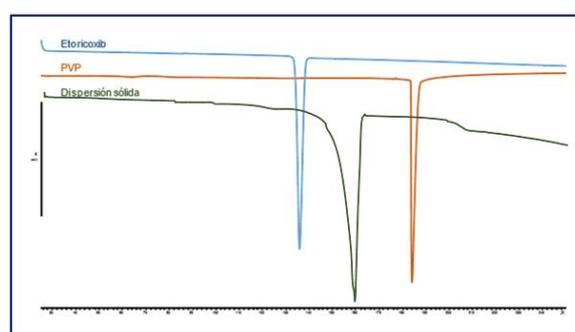


Figura XI.3. Termograma del ETX y PVP-K30 mp y de la DS ETX-PVP-K30 en agua

Se resume, que la desaparición del pico de fusión de los fármacos sugiere que ya no estaban presentes en forma de cristal y que probablemente han asumido una nueva fase sólida con características amorfas. Esto puede atribuirse a la formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo carbonilo ($C = O$) del polímero PVP-K30 y el grupo $-NH$ presente en los principios activos, de tal manera que, las interacciones intermoleculares con los polímeros son normalmente responsables de la desaparición de la señal de fusión del cristal (13-15).

XI.2.2. Espectroscopía infrarroja (IR)

Para complementar la caracterización de las DS de los principios activos se utilizó la espectrofotometría infrarroja empleando barridos entre 500-4000 cm^{-1} , del mismo modo se hizo con los polvos originales de los principios activos para poder comparar el efecto de la dispersión sólida en las transiciones vibracionales y rotacionales de las moléculas por causa de su interacción con el agua.

En las Figuras XI.4 y XI.5 se muestran los espectros IR de cada principio activo y el de la fase sólida de la DS en contacto con la mezcla disolvente en agua. Se puede observar en (c) que la DS tuvo efecto sobre las transiciones vibracionales y rotacionales propias de las moléculas originales en (a) y (b). En las fases sólidas de las

DS en contacto con el agua como disolvente que se muestran en (d) los resultados no son similares. Se pueden distinguir los picos característicos que permiten confirmar la identificación del CLX, mientras que en el caso del ETX se evidencia que sufre una modificación durante el proceso de recristalización.

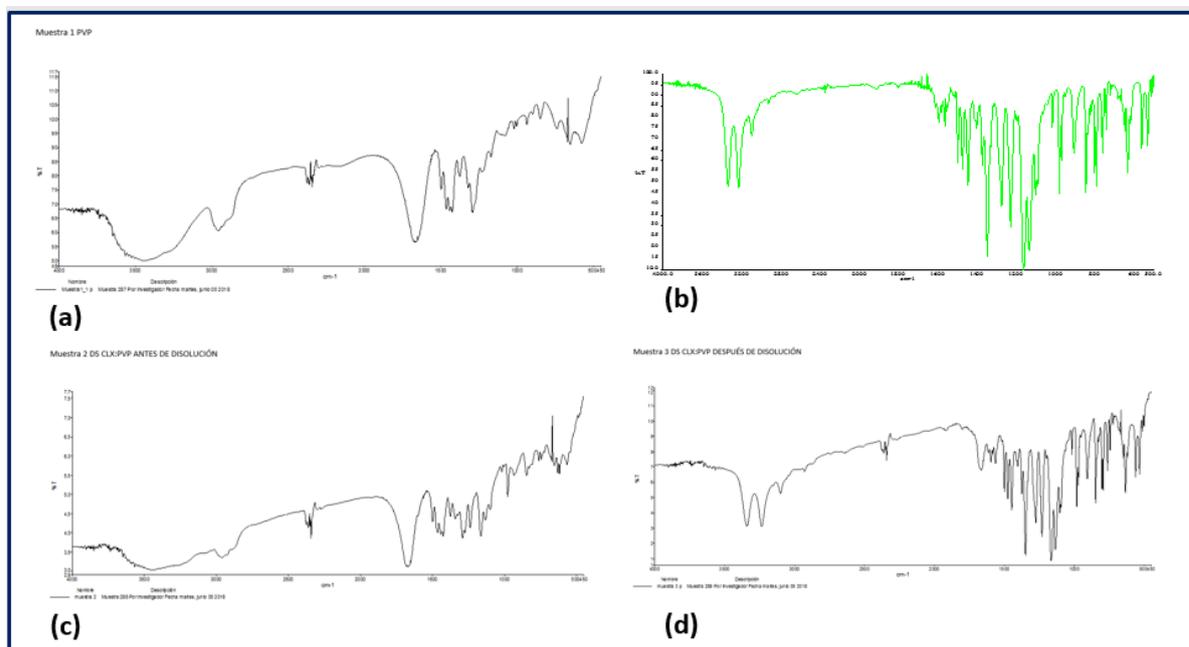


Figura XI.4. Espectros IR a) PVP-K30 b) CLX c) DS CLX-PVP-K30 d) fase sólida DS

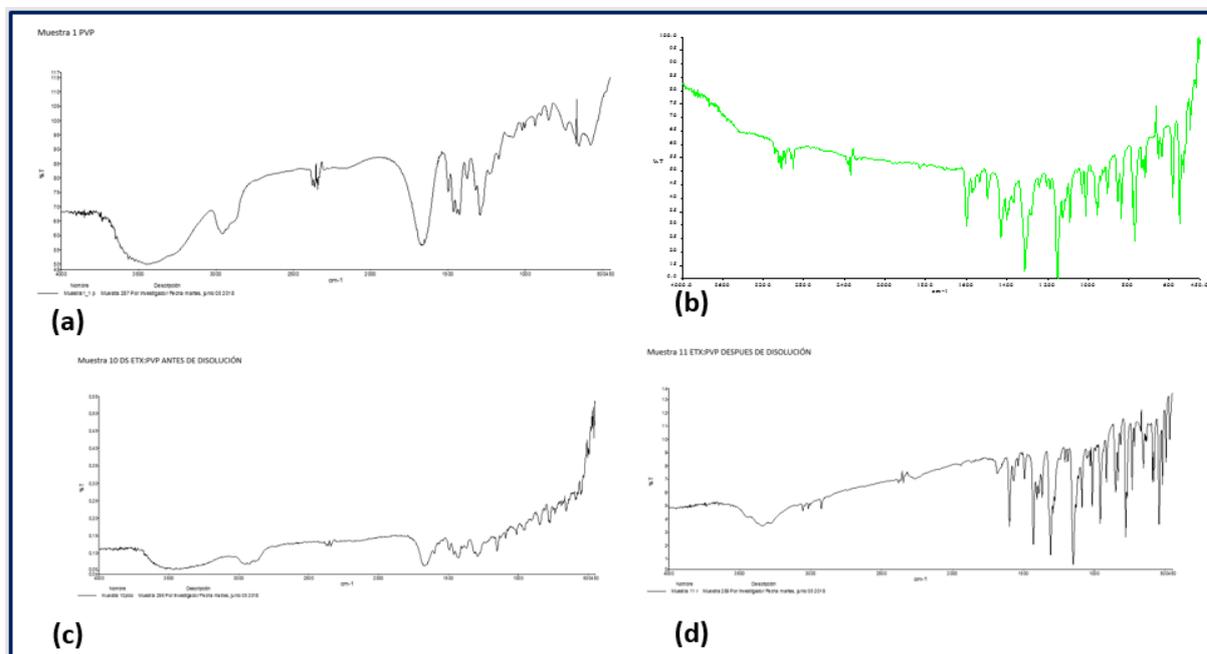


Figura XI.5. Espectros IR a) PVP-K30 b) ETX c) DS ETX-PVP-K30 d) fase sólida DS

XI.2.3. Difracción por rayos X

Los patrones de difracción de rayos X de las materias primas se ilustran en la *Figura XI.6* Las mediciones de barrido del ángulo 2θ se llevaron a cabo para un intervalo de

5 a 50°. El difractograma del celecoxib materia prima original tiene como picos característicos 14,8 - 16,0 - 19,0 - 22,5 - 25,0 - 29,0 con un máximo a 22,5 2θ e intensidad de 10.800 *counts*, por otro lado, el etoricoxib materia prima original mostró difracciones intensas características a 8,0 - 14,0 - 17,0 - 19,0 - 23,0 - 24,0 - 26,0 2θ con un máximo a 19,0 2θ e intensidad de 12.000 *counts*. En ambos casos los difractogramas mostraron un pico de mayor intensidad localizado en la posición angular 2θ = 25 para el CLX y 2θ = 24 para el ETX.

Las cristalinidades de las muestras se determinaron tomando como referencia el pico más alto de difracción observado en cada fármaco puro. La relación utilizada para calcular la cristalinidad fue el grado de cristalinidad relativa (GRC) = I_F / I_{DS} , donde I_F es la altura del pico del principio activo (10.800 o 12.000 *counts*) e I_{DS} , la altura del pico alcanzada en el difractograma de la DS.

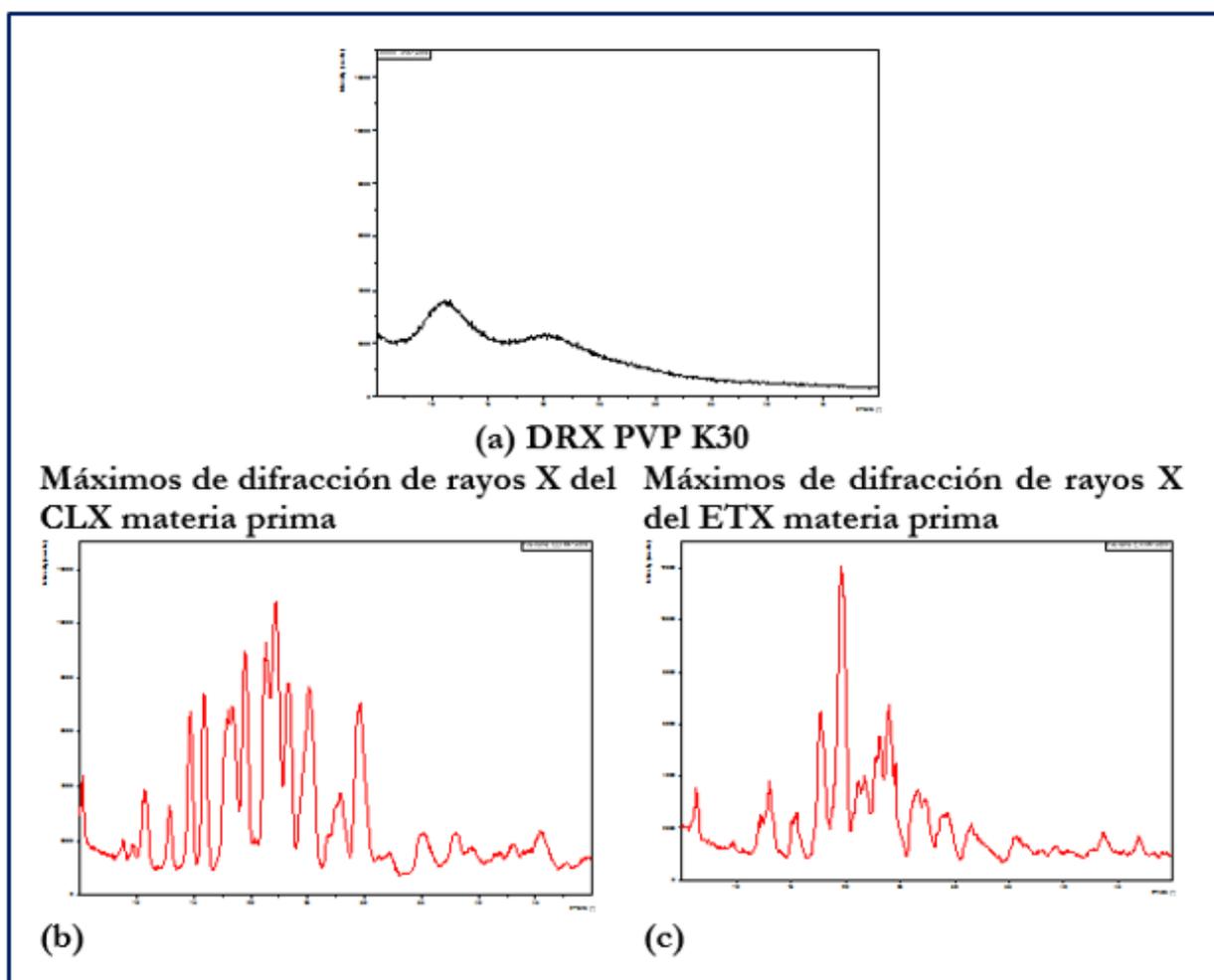


Figura XI.6. Patrón XRD (a) Halo amorfo PVP-K30 y máximos de difracción de rayos X del (b) CLX y (c) ETX

En la *Figura XI.7* se muestran los patrones de difracción de rayos X de la DS de CLX y ETX con PVP-K30. Las DS presentan picos de menor intensidad, localizado el pico de mayor intensidad en las posiciones angulares 2θ = 23 para el CLX y 2θ = 28 para el ETX, lo que nos indica que el fármaco puede estar atrapado en el portador. Es decir,

se ha observado visiblemente una disminución en la intensidad del pico de referencia, revelando que los fármacos no recristalizan durante la preparación de las DS posteriores a la evaporación del disolvente (etanol). Por lo tanto, se corrobora la presencia de interacciones intermoleculares entre los grupos funcionales de PVP-K30 y del fármaco en estas dispersiones.

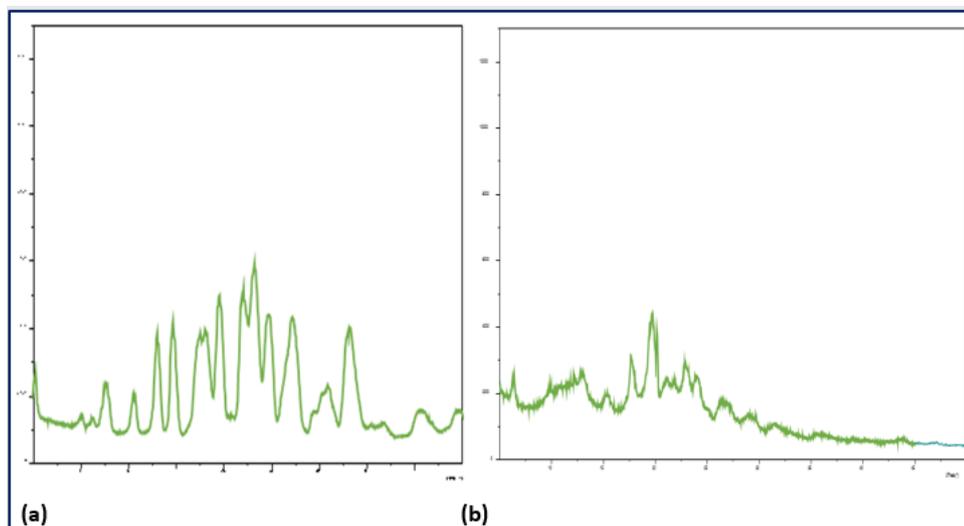


Figura XI.7. Patrón XRD (a) CLX-PVP-K30 1:2 y (b) ETX-PVP-K30 1:2

Los valores de GRC para ambos sistemas, $GRC_{CLX-PVP-K30} = 2,0$ y $GRC_{ETX-PVP-K30} = 2,5$, confirman una reducción en la cristalinidad (Figuras XI.6 y XI.7). Se puede suponer que el ETX exhibe una nueva fase sólida amorfa en la dispersión sólida, o bien, se ha logrado una reducción significativa en el tamaño de las partículas con bajos niveles de cristalinidad, que coexisten finamente dispersas en la PVP-K30. En conclusión, en las DS con el polímero seleccionado, el fármaco ya no está presente en su forma cristalina original, mostrando un comportamiento característico de una sustancia amorfa. Por tanto, se puede decir que las macromoléculas de PVP-K30 inhiben la cristalización del fármaco en las DS obtenidas. Este resultado concuerda con los resultados anteriormente mostrados por DSC.

XI.2.4. Microscopía electrónica (SEM)

Con la microscopía electrónica se puede observar la morfología de las dispersiones y compararlas en las diferentes etapas estudiadas. Las electromicrografías del microscopio electrónico de barrido para el portador, PVP-K30 materia prima, empleando ampliaciones de 500X, 3000X y 5000X, se muestran en la Figura XI.8 (16).

Como se aprecia, presentan grandes partículas de tamaño irregular con algunas depresiones en la superficie que son características de sólidos en forma de escamas, de color blanco o blanco-amarillento, sin estructura cristalina diferenciable.

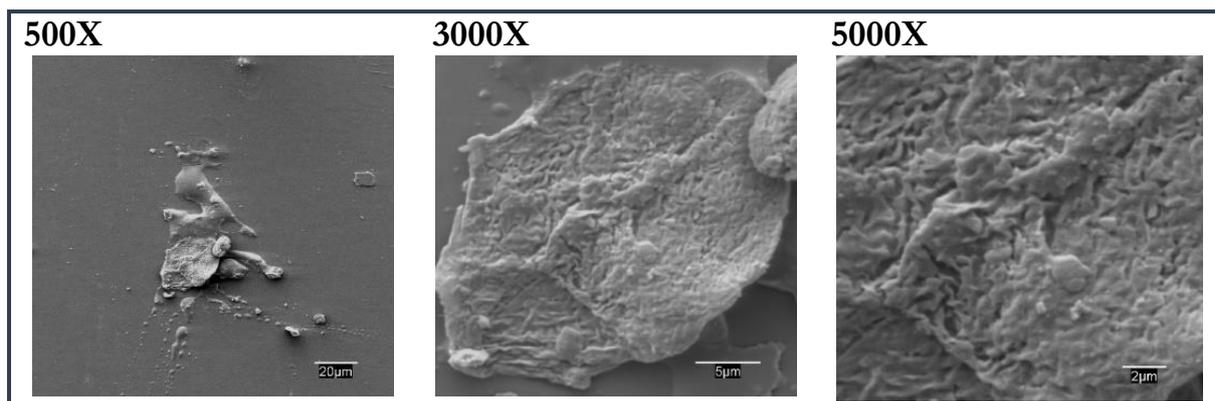


Figura XI.8. Fotografía electrónica PVP-K30

Las Figuras XI.9a y IX.9b muestran las electromicrografías obtenidas con el microscopio óptico de barrido para el celecoxib. Se puede evidenciar que el CLX aparece en forma de placas con superficie lisa, como se explicó en la sección VIII.12 de esta memoria.

En las DS, la morfología cristalina original del fármaco ha desaparecido, y no fue posible diferenciar la morfología del polímero hidrófilo.

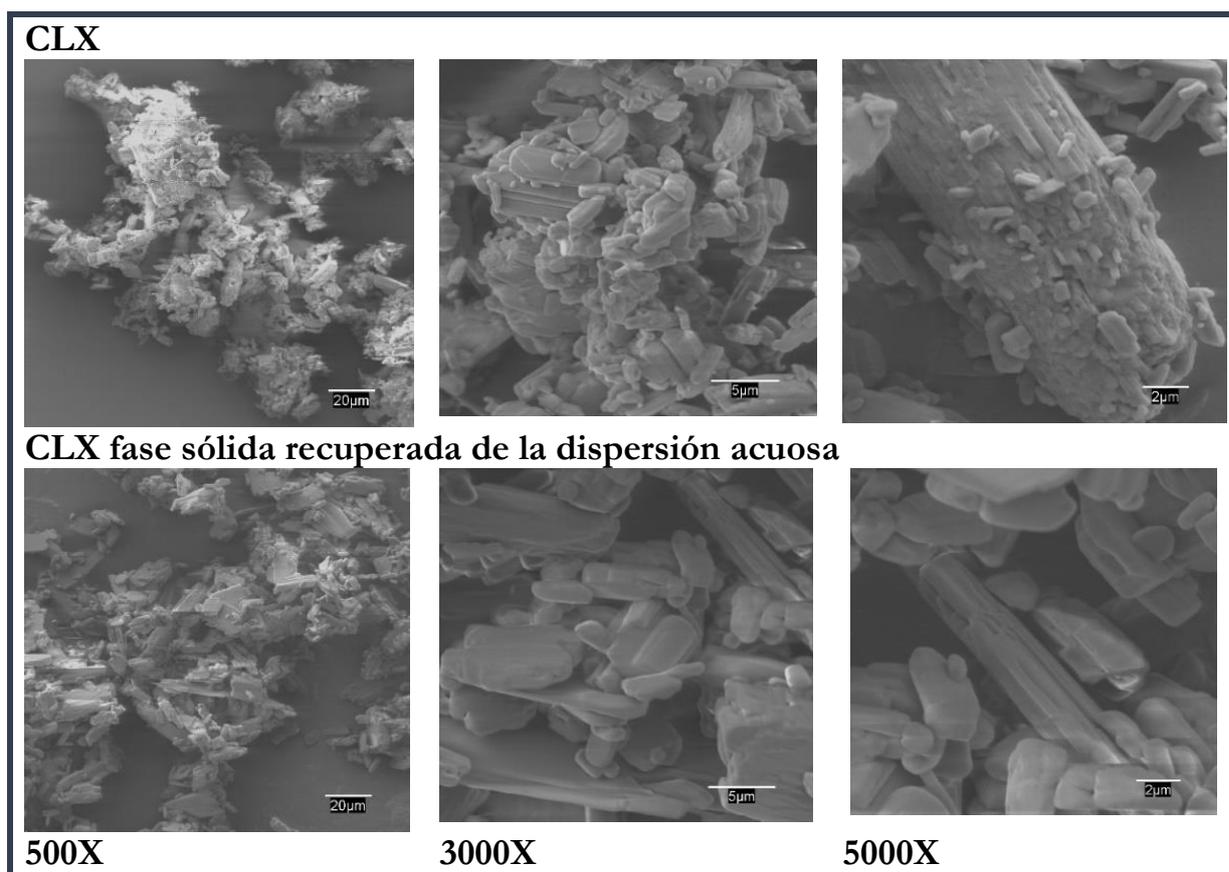


Figura XI.9.a Microfotografías celecoxib y de la fase sólida recuperada de la dispersión acuosa

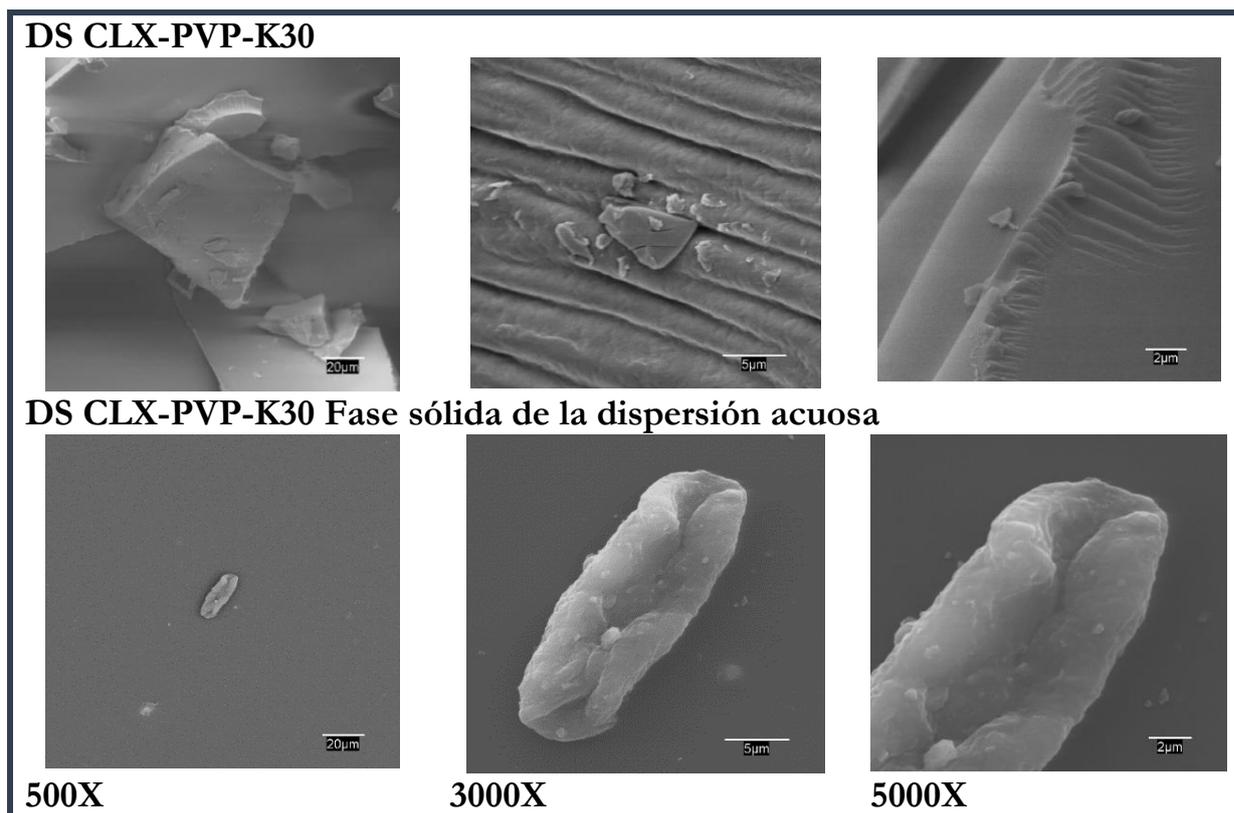


Figura XI.9.b Microfotografías la dispersión sólida de celecoxib y de la fase sólida recuperada de la dispersión acuosa

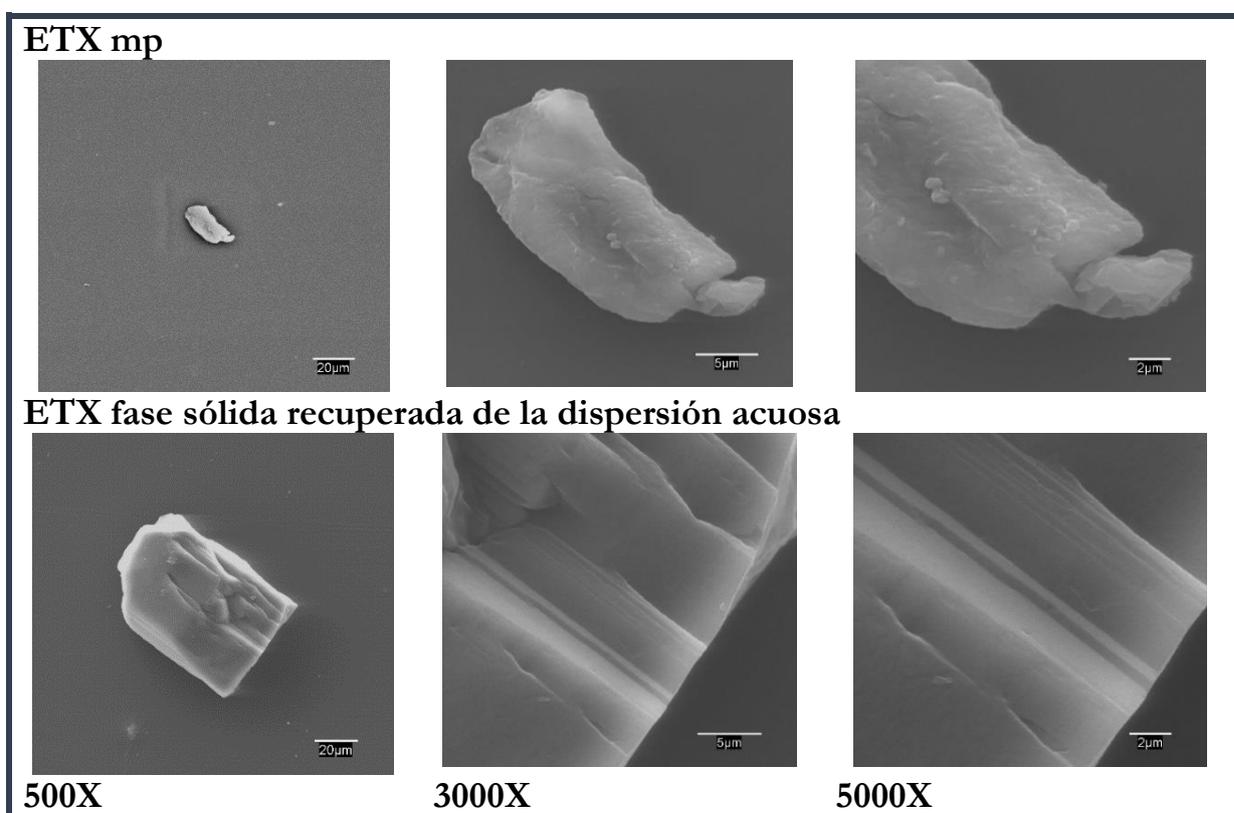


Figura XI.10.a. Microfotografías etoricoxib y de la fase sólida recuperada de la dispersión acuosa

Del mismo modo, en la *Figura XI.10a y XI.10b* se presenta las microfotografías del ETX utilizando diferentes ampliaciones. EL SEM del etoricoxib muestra estructuras en forma de escamas, alargadas y discretas con bordes definidos y cubiertos por finas partículas. De acuerdo con las micrografías en la dispersión sólida se vieron pequeñas partículas de forma irregular y superficie rugosa.

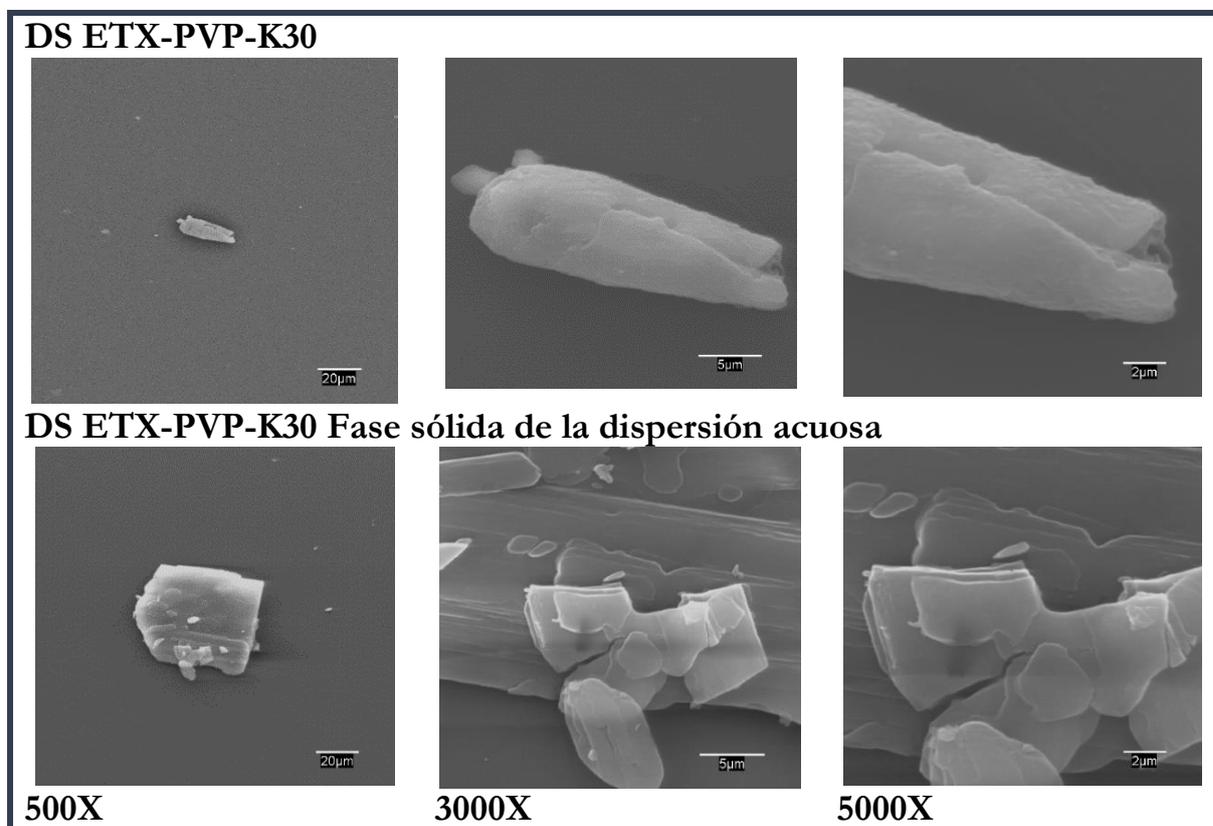


Figura XI.10.b. Microfotografías la dispersión sólida de etoricoxib y de la fase sólida recuperada de la dispersión acuosa

La pérdida parcial de cristalinidad de los dos fármacos exhibida en las dispersiones sólidas puede ser el resultado del debilitamiento de las interacciones de los enlaces de hidrógeno intermoleculares presentes en la estructura cristalina del principio activo, como lo muestran los resultados de los estudios cristalográficos.

Como se ha explicado este debilitamiento posiblemente esté relacionado con el establecimiento de enlaces de hidrógeno que involucran al fármaco y los grupos aceptores de enlaces de hidrógeno del polímero. Se puede concluir que, para ambos fármacos, las electromicrografías obtenidas de las DS sugieren la presencia de una nueva fase sólida, en forma de agregados amorfos de tamaño irregular. Este comportamiento está en consonancia con los resultados obtenidos utilizando las dos técnicas precedentes, DSC y difracción de rayos X.

Referencias bibliográficas

- (1) Teja SB, Patil SP, Shete G, Patel S, Bansal AK. Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. *Journal of Excipients and Food Chemicals* 2014;4(3):70-94.
- (2) Taylor LS, Zografi G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm Res* 1997;14(12):1691-1698.
- (3) Fahr A., Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2007;4:403–416.
- (4) Sinha S., Baboota S., Ali M., Kumar A., Ali J. Solid dispersion: An alternative technique for bioavailability enhancement of poorly soluble drugs. *J. Dispers. Sci. Technol.* 2009;30:1458–1473.
- (5) Patil S.K., Wagh K.S., Parik V.B., Akarte A.M., Baviskar D.T. Strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2011;8:74–80.
- (6) Habib M. *Pharmaceutical solid dispersion technology*. Lancaster, Pennsylvania, United States of America: Technomic Publishing Company, Inc; 2001.
- (7) Van den Mooter G, Weuts I, De Ridder T, Blaton N. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2006;316(1):1-6.
- (8) Moser J., Broyles J., Liu L. Enhancing bioavailability of poorly soluble drugs using spray dried solid dispersions Part I. *Am. Pharm. Rev.* 2008;11:70–71.
- (9) Vasconcelos T., Marques S., Neves J., Sarmiento B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016;100:85–101.
- (10) Baghel S., Cathcart H., O'Reilly N.J. Polymeric amorphous solid dispersions: A review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. *J. Pharm. Sci.* 2016.
- (11) Zhang D, Lee Y, Shabani Z, Frankenfeld C, Zhu W, Li Y, Templeton A. Processing impact on performance of solid dispersions. *Pharmaceutics*. 2018 Sep; 10(3): 142.

- (12) Liu L, Wang X. Improved dissolution of oleanolic acid with ternary solid dispersions. *AAPS PharmSciTech* 2007;8(4):267-271.
- (13) Zhang X, Sun N, Wu B, Lu Y, Guan T, Wu W. Physical characterization of lansoprazole/PVP solid dispersion prepared by fluid-bed coating technique. *Powder Technol* 2008;182:480-5.
- (14) Frizon F, Eloy J, Donaduzzi C, Mitsui M, Marchetti J. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. *Powder Technol* 2013;235:532-9.
- (15) Hu L, Gu D, Hu Q, Shi Y, Gao N. Investigation of solid dispersion of atorvastatin calcium in polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone. *Tropical J Pharm Res* 2014;13:835.
- (16) Obaidat R, Al-Taani B, Al-Quraan H. Effect of selected polymers on dissolution and stabilization of amorphous form of meloxicam. *Int J Pharm Pharm Sci* 2017;9 (9): 33-42.

SECCIÓN SEXTA

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta memoria para cada uno de los objetivos propuestos, permiten establecer conclusiones de aplicación general en formulación de medicamentos.

Respecto al primer y segundo objetivo.

- 1) Los datos presentados en esta investigación amplían significativamente la información fisicoquímica sobre fármacos en mezclas codisolventes acuosas y no-acuosas.
- 2) Las curvas de solubilidad obtenidas frente al parámetro de solubilidad de Hildebrand, con un codisolvente común para ambos fármacos, estructuralmente relacionados, han presentado perfiles similares, con un único máximo de solubilidad. Para el CLX el único máximo de solubilidad obtenido se localiza en la proporción Et-Ac 50:50 (v/v) ($\delta=22,5 \text{ MPa}^{1/2}$), y en el caso del ETX, en la proporción Et-Ac 30:70 (v/v) ($\delta=20,9 \text{ MPa}^{1/2}$). Estos resultados permiten confirmar un hallazgo encontrado anteriormente por nuestro grupo de investigación, en el que fármacos 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.
- 3) 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.
- 4) Los modelos empleados consiguen una gran reproducibilidad en la predicción de la solubilidad, lo que asegura que estos modelos matemáticos pueden ser una herramienta muy importante en la industria farmacéutica.

Respecto al tercer objetivo.

- 1) Para ambos fármacos existen dos mecanismos dominantes, entalpía y entropía, dependientes de la composición del disolvente y relacionados con la acción codisolvente de las mezclas disolventes estudiadas. 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.
- 2) Se demuestra una relación extra-termodinámica de compensación entalpía-entropía no lineal para CLX y ETX, tanto en las mezclas acuosas como en las no acuosas. Estos resultados confirman los obtenidos para otros fármacos en estudios precedentes, y se afirma que las relaciones de compensación son una característica general de la solubilidad de fármacos.

Respecto al cuarto objetivo.

- 1) Los estudios de caracterización representan una fase importante en la etapa de la preformulación y desarrollo de todas las formas de dosificación. El empleo de las técnicas de calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía infrarroja, microscopía electrónica y difracción por rayos X en estos fármacos, reveló la ausencia de reacciones fisicoquímicas.
- 2) Las mezclas etanol-acetato de etilo y etanol-agua no inducen a cambios de fase sólida en los dos principios activos. Por tanto, el contacto de estas mezclas disolventes no afecta a la solubilidad ni a la actividad termodinámica.

Respecto al quinto objetivo.

Las dispersiones sólidas de CLX y ETX obtenidas utilizando PVP-K30 como portador mostraron un aumento de solubilidad debido a un cambio estructural en la forma cristalina de la materia prima a una forma amorfa en la dispersión sólida, según se ha confirmado en el análisis de los resultados empleando estudios calorimétricos, difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja o microscopía electrónica.

SECCIÓN SÉPTIMA

ANEXO 1

VALIDACIÓN DEL MÉTODO

“La validación de los métodos analíticos es la demostración de que los procedimientos analíticos son adecuados para la intención de su uso”.

FDA, 2015

La validación de los métodos analíticos empleados para la identificación y cuantificación de los principios activos estudiados en esta memoria determinan que los métodos propuestos son lineales, precisos exactos y selectivos.

A1.1. Linealidad

La linealidad de un método analítico es su habilidad (dentro de un rango determinado) para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra (1,2). Si un procedimiento de análisis es lineal asegura la existencia de una relación proporcional entre la señal y la concentración de analito dentro de un rango dado (1,3).

Para el establecimiento de la linealidad se recomienda emplear un mínimo de concentraciones diferentes de analito n de 5 (2,4,5).

Tabla A1.1. Resultados del estudio de linealidad para el celecoxib y el etoricoxib

	CELECOXIB	ETORICOXIB
n	9	10

Conc _{CLX} (µg/ml)	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	DE	CV
4,0	0,214	0,233	0,215	0,220	0,0107	4,86
6,0	0,329	0,333	0,331	0,331	0,0017	0,52
7,3	0,367	0,375	0,375	0,372	0,0044	1,19
8,1	0,434	0,437	0,426	0,432	0,0053	1,22
10,1	0,522	0,520	0,522	0,522	0,0010	0,19
11,3	0,586	0,591	0,582	0,586	0,0044	0,74
12,1	0,638	0,639	0,642	0,640	0,0020	0,32
14,1	0,744	0,745	0,746	0,745	0,0012	0,16
16,1	0,845	0,843	0,847	0,845	0,0020	0,24

Conc _{ETX} (µg/ml)	A ₁	A ₂	A ₃	\bar{A}	DE	CV
1,0	0,086	0,090	0,079	0,085	0,0054	6,30
2,0	0,164	0,160	0,161	0,162	0,0020	1,26
3,0	0,232	0,236	0,234	0,234	0,0022	0,96
4,0	0,309	0,313	0,318	0,313	0,0044	1,40
5,0	0,389	0,397	0,399	0,395	0,0052	1,31
5,4	0,420	0,418	0,422	0,420	0,0019	0,46
6,0	0,491	0,490	0,486	0,489	0,0026	0,53
7,0	0,534	0,529	0,533	0,532	0,0026	0,49
8,0	0,609	0,618	0,606	0,611	0,0065	1,06
9,0	0,693	0,692	0,700	0,695	0,0041	0,59

DE
R²

0,0036
0,999

0,0037
0,998

Para determinar la linealidad de las curvas de calibración se prepararon sendas soluciones madre y de cada una de ellas se preparó “n” diluciones dentro del rango de absorbancia A entre 0,0 y 1,0 para incluir los diferentes valores de concentración de las disoluciones.

El análisis matemático de los resultados obtenidos (*Tabla A1.1*) reporta los valores de coeficientes de correlación R² de 0,999 y 0,998 para el CLX y ETX respectivamente. Teniendo en cuenta que el criterio de aceptación definido es R²>0,985 se demuestra para los dos casos que el método es lineal. Adicionalmente los valores de desviación estándar DE, de la pendiente son muy pequeños, lo cual confirma la buena linealidad para el intervalo de lectura de los dos principios activos (6,7).

La representación gráfica de estos valores se presenta en la *Figura A1.1*, junto con las dos ecuaciones de la recta empleadas para los cálculos, en las que C es el valor de concentración en $\mu\text{g/ml}$ y A es la absorbancia promedio (*Tabla A1.1*).

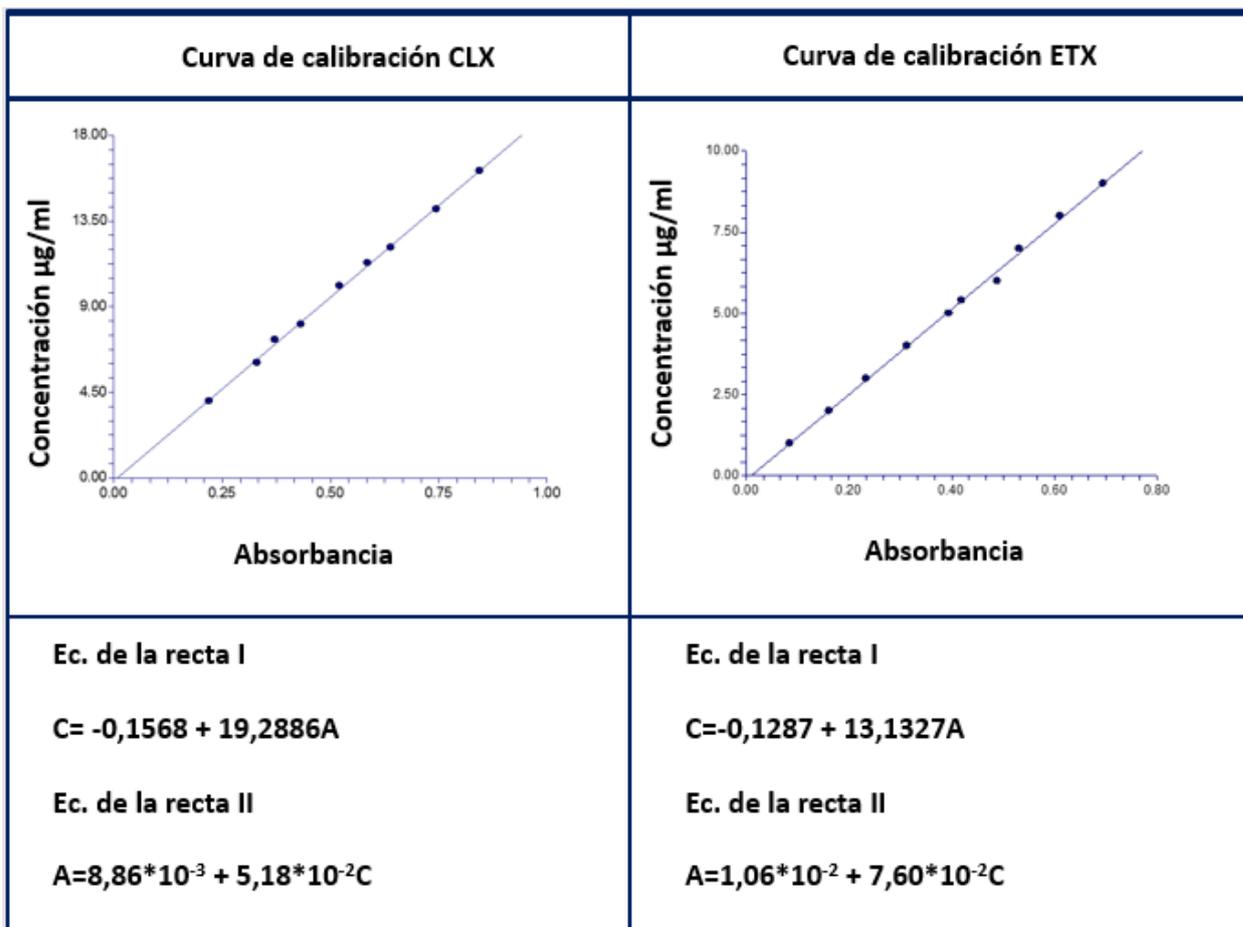


Figura A1.1. Curvas de calibración y ecuaciones de las rectas para el celecoxib y el etoricoxib

Conclusión: Los valores estadísticos determinan la linealidad de la recta, muestran la correlación existente entre la señal del detector y la concentración de analito dentro de los intervalos de concentración estudiados, y dan un criterio de aceptación para las dos rectas (CLX y ETX).

Resultado: Las dos curvas de calibración (para CLX y ETX) cumplen con el requisito de linealidad.

A1.2. Precisión

La precisión de un método analítico indica la cercanía o grado de dispersión entre una serie de mediciones obtenidas de diferentes porciones de una misma muestra homogénea del material analizado, bajo unas condiciones preestablecidas (4,6).

La precisión puede ser considerada en tres niveles: Repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

Cuando se estudia la precisión de un método analítico se deben emplear muestras homogéneas y la forma en la que usualmente se expresa es por valores de dispersión tales como el del coeficiente de variación, la desviación estándar o la varianza.

El criterio de aceptación elegido en este trabajo es el de coeficiente de variación o desviación estándar relativa que da información de los errores aleatorios del método, es decir, de la incertidumbre en la estimación media o error aleatorio, de las diferentes mediciones de absorbancia.

A1.2.1. Repetibilidad del método

La repetibilidad expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación dentro de un corto intervalo de tiempo, en general se acepta durante el mismo día, siempre que se desarrolle bajo las mismas condiciones, con la misma muestra, mismo analista y mismo equipo. La repetibilidad también se conoce como la precisión intra-ensayos (2,6,8).

Para el estudio de repetibilidad se aconseja emplear un mínimo de 9 determinaciones que cubran el rango especificado para el procedimiento (3 concentraciones cada una con tres réplicas), o llevar a cabo un mínimo de seis determinaciones al 100% del test de concentración. En este trabajo se preparan a partir de pesadas distintas tres concentraciones diferentes de analito, y para cada concentración, se realizan seis lecturas (5,6). El criterio de aceptación de la precisión es que la desviación estándar se encuentre por debajo de 1 y el $CV \leq 5\%$ (1).

Los resultados de la precisión se reflejan en la *Tabla A1.2.* para el CLX y la *Tabla A1.3.* para el ETX.

Tabla A1.2. Resultados del estudio de repetibilidad para el celecoxib

	Concentración teórica $\mu\text{g/ml}$		
	2,0	7,5	20,0
1	0,097	0,359	0,977
2	0,098	0,358	0,988
3	0,096	0,364	0,985
4	0,096	0,359	0,981
5	0,095	0,360	0,984
6	0,100	0,360	0,991
DE	0,0018	0,0021	0,0050
CV	1,84	0,58	0,50

Tabla A1.3. Resultados del estudio de repetibilidad para el etoricoxib

	Concentración teórica µg/ml		
	2,0	7,5	12,5
1	0,157	0,560	0,926
2	0,154	0,558	0,932
3	0,153	0,539	0,932
4	0,155	0,547	0,932
5	0,155	0,540	0,932
6	0,155	0,562	0,937
DE	0,0013	0,0103	0,0035
CV	0,86	1,87	0,37

Resultado: Tanto para el CLX como para el ETX el coeficiente de variación fue inferior al 5%, luego se considera que el método tiene buena repetibilidad.

A1.2.2. Precisión intermedia

La precisión intermedia expresa las variaciones entre laboratorios: Se desarrolla el método diferentes días, por diferente analista, diferente equipo, etc. Al tratarse de una evaluación de la precisión del método se evalúa del mismo modo que la repetibilidad, por medio de los parámetros estadísticos DE y CV (2,5).

Tabla A1.4. Resultados del estudio de precisión intermedia para el celecoxib

	Concentración teórica µg/ml		
	Equipo 1		Equipo 2
	Día 1	Día 2	Día 2
1	0,727	0,726	0,734
2	0,729	0,728	0,734
3	0,730	0,730	0,735
4	0,729	0,731	0,735
5	0,731	0,740	0,735
6	0,733	0,735	0,735
\bar{X}	0,730	0,732	0,735
DE	0,0020	0,0051	0,0005
CV	0,28	0,70	0,07
\bar{X} inter día	0,731		
DE inter día	0,0036		
CV inter día	0,49		
\bar{X} inter equipo		0,733	
DE inter equipo		0,0028	
CV inter equipo		0,38	

Experimentalmente 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 se presentan la *Tabla A1.4* para el CLX y la *Tabla A1.5* para el ETX.

El criterio de aceptación es que la $CV \leq 5\%$ y CV intermedio $\leq 10\%$

Tabla A1.5. Resultados del estudio de precisión intermedia para el etoricoxib

	Concentración teórica $\mu\text{g/ml}$		
	Equipo 1		Equipo 2
	Día 1	Día 2	Día 2
1	0,819	0,821	0,825
2	0,824	0,820	0,823
3	0,830	0,824	0,823
4	0,823	0,823	0,825
5	0,821	0,823	0,824
6	0,823	0,822	0,825
\bar{X}	0,823	0,822	0,824
DE	0,0037	0,0015	0,0010
CV	0,45	0,18	0,12
$\bar{X}_{\text{inter día}}$	0,823		
DE _{inter día}	0,0026		
CV _{inter día}	0,32		
$\bar{X}_{\text{inter equipo}}$		0,823	
DE _{inter equipo}		0,0012	
CV _{inter equipo}		0,15	

Resultado: Tanto para el CLX como para el ETX los coeficientes de variación individuales e intermedios cumplieron con el criterio preestablecido, luego se considera que el método tiene buena precisión intermedia.

Conclusión: El método es preciso, con base en los ensayos de repetibilidad y de precisión intermedia.

A1.3. Exactitud

La exactitud 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 (2,4,5,7).

Para el estudio de la exactitud, se preparan muestras de tres concentraciones conocidas de analito y se realizan seis repeticiones para cada concentración (1).

Los valores teóricos se comparan con los valores obtenidos por medio de las respectivas curvas de calibración (A1.1), calculando el porcentaje de recuperación, **%Rec.**, que permite concluir sobre la exactitud del método (Ec. A1.1.).

$$\%Rec. = \frac{\text{Conc. obtenida}}{\text{Conc. teorica}} * 100$$

Ec. A1. 1

Los porcentajes de recuperación se muestran en la *Tabla A1.6* para el CLX y la *Tabla A1.7* para el ETX.

Tabla A1.6. Resultados del estudio de exactitud para el celecoxib

Conc. teórica µg/ml	Absorbancia	Conc. obtenida µg/ml	% de recuperación (Conc teórica/Conc. obtenida)*100
8,032	1	0,434	7,87
	2	0,433	7,85
	3	0,439	7,96
	4	0,441	8,00
	5	0,438	7,94
	6	0,442	8,02
	\bar{X}		98,85
	DE		0,85
	CV		0,86
12,048	1	0,657	11,99
	2	0,657	11,99
	3	0,656	11,97
	4	0,666	12,15
	5	0,665	12,13
	6	0,668	12,19
	\bar{X}		100,18
	DE		0,81
	CV		0,81
16,064	1	0,845	15,33
	2	0,850	15,42
	3	0,847	15,37
	5	0,850	15,42
	6	0,849	15,40
		\bar{X}	
	DE		0,34
	CV		0,32

$$\begin{aligned}\bar{X} &= 100,92 \\ DE &= 0,6676 \\ CV &= 0,67\end{aligned}$$

Tabla A1.7. Resultados del estudio de exactitud para el etoricoxib

Concentración teórica $\mu\text{g/ml}$	Absorbancia	Concentración obtenida $\mu\text{g/ml}$	% de recuperación	
6,002	1	0,434	6,17	102,80
	2	0,433	6,16	102,56
	3	0,439	6,24	103,98
	4	0,441	6,27	104,46
	5	0,438	6,23	103,75
	6	0,442	6,28	104,69
	\bar{X}		103,71	
DE		0,87		
CV		0,84		
8,0032	1	0,780	7,68	95,91
	2	0,784	7,71	96,40
	3	0,786	7,73	96,64
	4	0,785	7,72	96,52
	5	0,811	7,98	99,72
	6	0,793	7,80	97,51
	\bar{X}		97,12	
DE		1,38		
CV		1,42		
10,004	1	0,972	9,56	95,61
	2	0,976	9,60	96,00
	3	0,979	9,63	96,30
	5	0,975	9,59	95,91
	6	0,974	9,58	95,81
	\bar{X}		95,86	
	DE		0,28	
CV		0,30		
		$\bar{X} = 99,15$		
		DE = 1,4675		
		CV = 1,45		

Resultado: Tanto para el CLX como para el ETX los coeficientes de variación individuales e intermedios cumplieron con el criterio preestablecido, luego se considera que los métodos tienen buena exactitud.

A1.4. Selectividad

Un método selectivo o específico permite detectar al analito objeto de interés en presencia de otros componentes tales como impurezas, productos de degradación o excipientes (1,6).

Para la medida de la selectividad, se compara la señal obtenida por el etanol 96°, que es el disolvente empleado como blanco con la de la que se produce con disoluciones de los principios activos.

El etanol 96° no absorbe ni a 253nm ni a 235nm que son las longitudes de onda de máxima absorción del CLX y ETX respectivamente, con lo cual se comprobó la no interferencia de la señal del etanol 96° con la producida por los dos principios activos (Figura A1.2).

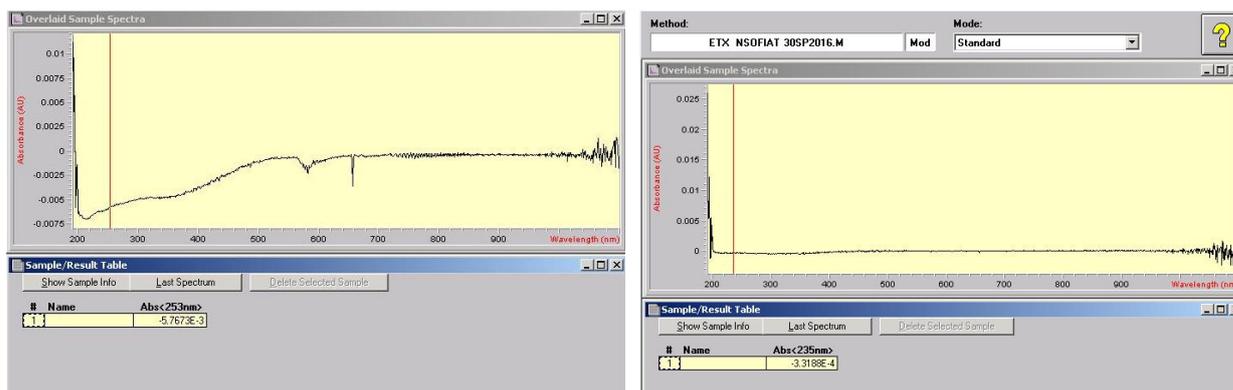


Figura A1.2. Absorción de etanol a λ_{max} 253nm (CLX) y 235nm(ETX)

Como conclusión sobre la validez de las metodologías analíticas para los principios activos celecoxib (CLX) y etoricoxib (ETX), una vez evaluados los parámetros especificados, los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Selectividad: Se Comprueba que el disolvente empleado para los métodos analíticos del CLX y del ETX no interfiere en sus determinaciones.

Linealidad y rango: Los métodos son lineales en el rango entre 2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 20,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, para CLX y entre 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y 12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para el ETX, obteniéndose un coeficiente de correlación superior a 0,999 y 0,998 respectivamente.

Exactitud: Los métodos demuestran su exactitud al tener valores de recuperación media entre 99 y 101% con CV 0,67 para CLX y 1,45 para el ETX.

Precisión: Las metodologías analíticas son precisas incluso en diferentes días (0,49% y 0,32%) y diferentes equipos (0,15% y 0,35%)

Robustez: Se considera que las soluciones preparadas son estables durante un tiempo de 24 horas a 22°C

Por todo lo anterior se concluye que los métodos son válidos para la valoración de los principios activos celecoxib y etoricoxib.

Referencias bibliográficas

- (1) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1). 1996; Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. Accessed 05/23, 2018.
- (2) Eurachem. The Fitness for Purpose of Analytical Methods. Eurachem Guide. . 2014; Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MV_guide_2nd_ed_EN.pdf. Accessed 02/01, 2018.
- (3) Skoog DA. Fundamentos de química analítica. 9a ed. México [etc.]: Cengage Learning; 2015.
- (4) FDA. Analytical Procedures and Method Validation. FDA Guidance. . 2015; Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM386366.pdf>. Accessed 02/01, 2018.
- (5) Delgado DR, Rodríguez GA, Martínez JA, Rojas JH, Martínez F. Validation of an analytical method for the study of the solubility of some sulfonamides in alcohol + water cosolvent mixtures by ultraviolet spectrophotometry. Rev Colomb Quim 2013;42(3).
- (6) Ministerio de sanidad. Guía de validación de métodos analíticos. Available at: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/tramites/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>. Accessed 02/01, 2018.
- (7) Armitage P, Berry GG. Estadística para la investigación biomédica. 3a. ed. Madrid [etc.]: Harcourt Brage; 1997.
- (8) Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics; Guidance for Industry; Availability. The Federal Register / FIND 2015;80(143):44357.

ANEXO 2

SIMBOLOGÍA Y ABREVIATURAS

ANEXO 2. Simbología y abreviaturas

1. Abreviaturas y acrónimos con letras latinas
2. Símbolos con letras griegas
3. Unidades de medida
4. Subíndices y superíndices
5. Otros

A2.1. Abreviaturas y Acrónimos

a	Absortividad en ley de Lambert-Beer Actividad termodinámica Pendiente en $y=ax+b$
A	Absorbancia Anión en sal AB Termino de interacción disolvente \leftrightarrow disolvente (Williams y Amidon, 1984)
\bar{A}	Absorbancia media
AA	Ácido araquidónico
Ac	Acetato de Etilo
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ATC	Sistema de clasificación química, terapéutica y anatómica (<i>Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification System</i>)
b	Ordenada en el origen en $y = ax+b$ Trayectoria de radiación Ley de Lambert-Beer
B	Base Cación en sal AB Constante interacciones soluto \leftrightarrow disolvente modelo Bustamante (Bustamante y cols., 1993)
BDDCS	Sistema de clasificación y disposición biofarmacéutica de medicamentos (<i>Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System</i>)
C	Concentración
C₂	Término de interacción soluto \leftrightarrow disolvente (Williams y Amidon, 1984)
CD	Ciclodextrinas
CLX	Celecoxib
CMC	Concentración micelar crítica
C_o	Concentración de soluto en octanol
C_w	Concentración de soluto en fase acuosa
Conc	Concentración
Cols	Colaboradores
COX	Ciclooxigenasa
cp	Calor específico
Cp	Capacidad calorífica
CV	Coefficiente de variación
CYP	Citocromo P450

d	Distancia entre los planos interatómicos Ley de Bragg Ec. VII.6
DDD	Dosis diaria definida
DE	Desviación estándar
DMA	Análisis Dinamomecánico (<i>Dinamomechanic Analysis</i>)
DRX	Difracción por rayos X
DS	Dispersión sólida
DSC	Calorimetría diferencial de barrido (<i>Diferencial Scanning Calorimetry</i>)
DTA/SDTA	Análisis térmico diferencial (<i>Diferencial thermic analysis</i>)
E	Energía de vaporización
Ec	Ecuación
ETX	Etoricoxib
Et	Etanol
EEUU	Estados Unidos
f	Función de _
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Infrarrojo por transformada de Fourier
G	Energía libre de Gibbs
H	Entalpía
I[±]	Especie ionizada
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IR	Infrarrojo
J	Constante para el componente n del modelo de Jouyban (Jouyban y cols., 2002)
K	Constante
	Parámetro de Walker, modelo Martin y cols. (1980)
KF	Karl Fischer
K_a	Constante de acidez
K_b	Constante de basicidad
K_{o/w}	Coefficiente de reparto octanol
	Agua
K_{ps}	Constante de producto de solubilidad
K_w	Constante de disociación
ln	Logaritmo neperiano
log	Logaritmo decimal
M	Molaridad

<i>m</i>	Molalidad
mp	Materia prima
n	Moles Número de valores
NCSS	Orden de difracción en la ley de Bragg Ec. VII.6 Sistema estadístico escrutador de números (<i>Number cruncher statistical systems</i>)
OA	Osteoartritis
OCDE	Organización para la cooperación y el desarrollo económico
<i>p</i>	Potencial de (en pK_a , pK_b , pK_w)
P	Peso Presión
PEG	Polietilenglicol
PG	Prostaglandina (PGs, PGE, PGH, PGS..)
pH	Potencial indicador acidez-basicidad de disolución acuosa
Ph Eu	Pharmacopoeia Europea
PM	Peso Molecular
PVP	Polivinilpirrolidona
q	Volumen molar (Williams y Amidon, 1984)
Q	Calor
R	Constante de los gases ($8,3145 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$)
R²	Coefficiente de correlación (parámetro estadístico)
RD	Requerimiento Dieléctrico
Rec	Recuperación
RFE	Real Farmacopea Española
RMSE	Desviación media de la raíz cuadrada (<i>Root-mean Square deviation</i>)
RSD	Desviación estándar relativa
S	Entropía Solubilidad
S_w	Solubilidad del soluto en agua
SCB	Sistema de clasificación Biofarmacéutica
SEDDS	<i>Self-Emulsifying Drug Delivery Systems</i>
SMEDDS	<i>Self Microemulsifying Drug Delivery Systems</i>
SEM	Microscopía electrónica de barrido (<i>Scanning electron microscopy</i>)
SNC	Sistema nervioso central
t	Tiempo
T	Temperatura

T_g	Temperatura de transición vítrea	
T_{hm}	Temperatura armónica media	
T_m	Temperatura media	
TGA	Análisis termogravimétrico (<i>Thermogravimetric analysis</i>)	
TMA	Análisis termomecánico (<i>Thermomechanic analysis</i>)	
TOA	Análisis Termo-óptico (<i>Thermooptic analysis</i>)	
TX	Tromboxano	
U	Energía	interna
	Energía molar de vaporización	
UAH	Universidad de Alcalá	
UCM	Universidad complutense de Madrid	
UNIFAC	Modelo funcional universal del coeficiente de actividad (<i>Universal functional activity coefficient</i>)	
UV	Ultravioleta	
V	Volumen	
\bar{V}	Volumen molar parcial	
Vis	Visible	
W	Agua (<i>Water</i>)	
	Parámetro de interacción soluto↔disolvente modelo Martin (Martin y cols., 1979)	
X	Fracción molar	
\bar{X}	Promedio	
\hat{Z}	Fracción en volumen de soluto-libre (Williams y Amidon, 1984)	

A2.2. Símbolos con letras griegas

α	Coefficiente de actividad Nivel de significancia en ANOVA.
β	Constante de proporcionalidad modelo de Lowry y cols. Velocidad de calentamiento en DSC.
γ	Tensión superficial
δ	Parámetro de solubilidad Parámetro que modifica H y S en Ec. Lowry y cols., 1981
∂	Derivada de _
Δ	Diferencia entre estado final e inicial
ϵ	Constante dieléctrica Energía (en ϵ_{Vaw} , ϵ_{Or} , ϵ_{Dis} , ϵ_{Ind})
θ	Ángulo de incidencia en la ley de Bragg Ec. VII.6

λ	Longitud de onda
μ	Momento dipolar
$\xi\Delta H$	Contribución de entalpía
$\xi T\Delta S$	Contribución de entropía
ρ	Densidad
Σ	Sumatoria
ϕ	Fracción de volumen
φ_p	Solubilidad en concentraciones aditivas Freed y Cols., 2011

A2.3. Unidades

%	Parte centesimal
cal	Caloría
°C	Grados Celsius
cm	Centímetros
<i>counts</i>	Intensidad de respuesta en difracción por rayos X
g	Gramos
J	Julios
kcal	Kilocalorías
kJ	Kilojulios
K	Kelvin
l	Litros
μm	Micrómetros
mA	Miliamperios
mg	Miligramos
ml	Militros
min	Minutos
mol	Mol
MPa ^{1/2}	Megapascal ^{1/2} = (J cm ⁻³) ^{1/2} (sistema internacional) = 2,0455 (cal/cm ³) ^{1/2} (sistema cegesimal)
mV	Milivoltios
n	Moles
nm	Nanómetros
ppm	Parte por millón

A2.4. Subíndices y superíndices

1	Componente 1 Disolvente
2	Componente 2 Soluta
a	Experimental
a, b	Componente a, ácido /Componente b, base

AB	Interacción ácido Base de Lewis
b	Estimado o calculado
cal	Calculada
cav	Cavidad
D↔D	Interacción Disolvente-Disolvente
Dis	Fuerzas de dispersión de London
Eb	Ebullición
F	Fusión
h	Hidratación hidrofóbica
H	Entalpía
H..H	Enlace de hidrógeno
hm	Armónica media
i	Ideal
i, j	Componente i / Componente j
Ind	Inducción
máx	Máxima
m	Media
	Mezcla (Williams y Amidon, 1984)
M	Mezcla
n	Componente n
	Número de muestras
o/w	Relación fase oleosa y fase acuosa
Or	Orientación
pol	Dipolar
®	Marca registrada
S	Disolución, entropía
S↔D	Interacción Soluta-Disolvente
S↔S	Interacción Soluta-Soluta
SAT	Saturación
sist	Sistema
T	Total
T,P,X	Temperatura, presión y composición constantes
w	Agua
w _{dV}	Fuerzas de Van der Waals

A2.5. Otros

≡	Definición:, Definido como_
≈	Equivalente a _
[]	Concentración molar

ANEXO 3

ECUACIONES

CAPÍTULO III	
$X_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2}$	Ec. III. 1
$\Delta G_2^S = \Delta H_2^S - T\Delta S_2^S$	Ec. III. 2
$\Delta G_2^S = RT \ln X_2$	Ec. III. 3
$\Delta S_2 = -R \ln X_2$	Ec. III. 4
$\Delta G_2 = -T\Delta S_2$	Ec. III. 5
$\Delta G_2 = RT \ln a_2 = RT \ln X_2$	Ec. III. 6
$a_2 = X_2^i$	Ec. III. 7
$\ln X_2^i = -\frac{\Delta H_2^F}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_2^F} \right)$	Ec. III. 8
$a_2 = X_2 \alpha_2$	Ec. III. 9
$\Delta G_2^S = RT \ln a_2 = RT \ln X_2 + RT \ln \alpha_2$	Ec. III. 10
$RT \ln \alpha_2 = \frac{\text{Interacciones adhesivas}}{\text{Interacciones Cohesivas}}$	Ec. III. 11
$-\ln X_2 = -\ln X_2^i + \frac{V_2 \phi_1^2}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2$	Ec. III. 12
$\phi_1 = \frac{V_1 X_1}{V_1 X_1 + V_2 X_2}$	Ec. III. 13
$-\ln X_2 = -\ln X_2^i + U(\delta_1 - \delta_2)^2$	Ec. III. 14
$\ln \left(\frac{X_2^i}{X_2} \right) = U(\delta_1^2 - 2\delta_1\delta_2 + \delta_2^2)$	Ec. III. 15
$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{\Delta V}}$	Ec. III. 16
$\ln \left(\frac{X_2^i}{X_2} \right) = U(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) = \ln \alpha_2$	Ec. III. 17
$W = \left(\frac{\delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\ln \alpha_2}{U}}{2} \right)$	Ec. III. 18
$W_{cal} = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n$	Ec. III. 19
$\ln X_2 = -\left(\frac{\Delta H_2^S}{R} \right) \left[\frac{1}{T_2^F} \right] + cte$	Ec. III. 20
$\Delta H_2^S = -(\text{Pendiente}) 1,9872 \text{ cal/Kmol}$	Ec. III. 21a
$\Delta H_2^S = -(\text{Pendiente}) 8,3145 \text{ J/Kmol}$	Ec. III. 21b
$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$	Ec. III. 22
$pH = pK_w + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$	Ec. III. 23
$pK_w = pK_a + pK_b = 14$	Ec. III. 24
$AB \leftrightarrow A^+ + B^-$	Ec. III. 25

$K_{ps} = [A^+][B^-]$	<i>Ec. III. 26</i>
$K_{ps} = [X][X] = [X]^2$	<i>Ec. III. 27</i>
$S = S_0 + [I^{\pm}]$	<i>Ec. III. 28</i>
$pH = pK_a + \log\left(\frac{S - S_0}{S_0}\right)$	<i>Ec. III. 29</i>
$pH - pK_a = \log\left(\frac{S_0}{S - S_0}\right)$	<i>Ec. III. 30</i>
$pH = pK_a + \log\left(\frac{[sal]}{[ácido]}\right)$	<i>Ec. III. 31</i>
$pH = pK_w - pK_b - \log\left(\frac{[base]}{[sal]}\right)$	<i>Ec. III. 32</i>
$\epsilon_{vdW} = \epsilon_{Or} + \epsilon_{Dis} + \epsilon_{Ind}$	<i>Ec. III. 33</i>
CAPÍTULO IV	
$V = \sum_i n_i \bar{V}_i$	<i>Ec. IV. 1</i>
$V = f(p, T, n_1, n_2 \dots)$	<i>Ec. IV. 2</i>
$\Delta H = \Delta U + P\Delta V$	<i>Ec. IV. 3</i>
$\Delta S = \frac{\Delta H}{T}$	<i>Ec. IV. 4</i>
$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$	<i>Ec. IV. 5</i>
$\Delta S_2^F = \frac{\Delta H_2^F}{T_2^F}$	<i>Ec. IV. 6</i>
$\Delta G_2^F = \Delta H_2^F - T\Delta S_2^F$	<i>Ec. IV. 7</i>
$\Delta G_2^{Cav} = \Delta H_2^{Cav} - T\Delta S_2^{Cav}$	<i>Ec. IV. 8</i>
$\Delta G_2^{S \leftrightarrow D} = \Delta H_2^{S \leftrightarrow D} - T\Delta S_2^{S \leftrightarrow D}$	<i>Ec. IV. 9</i>
$\Delta H_2^S = \Delta H^F + \Delta H^{Cav} + \Delta H^{S \leftrightarrow D}$	<i>Ec. IV. 10</i>
$\Delta G_2^M = \Delta H_2^M - T\Delta S_2^M$	<i>Ec. IV. 11</i>
$\Delta G_2^S = \Delta G_2^F + \Delta G_2^M$	<i>Ec. IV. 12</i>
$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M$	<i>Ec. IV. 13</i>
$\Delta H_2^M = RT \ln \alpha_2$	<i>Ec. IV. 14</i>
$\Delta H^{sist} = T\Delta S^{sist}$	<i>Ec. IV. 15</i>
$T_{hm} = \left[\frac{n}{\sum \frac{1}{T}} \right]$	<i>Ec. IV. 16</i>
$T_m = \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)$	<i>Ec. IV. 17</i>
$\Delta H_2^S = -(\text{pendiente}) R$	<i>Ec. IV. 18</i>
$\Delta S_2^S = R \ln X_2$	<i>Ec. IV. 19</i>
$\Delta S_2^S = (\text{intercepto}) R$	<i>Ec. IV. 20</i>
$\Delta G_2^S = -(\text{intercepto}) RT_m$	<i>Ec. IV. 21</i>
$\ln X_2 = -\left(\frac{\Delta H_2^S}{R}\right) \left[\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}}\right] + cte$	<i>Ec. IV. 22</i>
$\delta \Delta H_2 = \delta \beta \Delta S_2$	<i>Ec. IV. 23</i>
$\delta \Delta G_2 = \delta \Delta H_2 - T \delta \Delta S_2$	<i>Ec. IV. 24</i>

$\Delta S_2 = \frac{\delta \Delta H_2}{\delta \beta}$	Ec. IV. 25
$\delta \Delta G_2 = \delta \Delta H_2 - T \delta \left(\frac{\delta \Delta H_2}{\delta \beta} \right)$	Ec. IV. 26
$\delta \Delta G_2 = \delta \Delta H_2 - \frac{T}{\beta} \delta \Delta H_2$	Ec. IV. 27
$\delta \Delta G_2 = \delta \Delta H_2 \left(1 - \frac{T}{\beta} \right)$	Ec. IV. 28
$\beta \Delta \Delta G = \varphi_p [a + b\beta + c\beta^2]$	Ec. IV. 29
$\Delta H_2^S = \Delta H_2^F + \Delta H_2^M$	Ec. IV. 30
$\Delta S_2^S = \Delta S_2^F + \Delta S_2^M$	Ec. IV. 31
$G^E = G_{T,P,X}^S - G_{T,P,X}^{S,i}$	Ec. IV. 32
$\xi \Delta H = \frac{ \Delta H }{ \Delta H + T\Delta S } \cdot 100$	Ec. IV. 33
$\xi T\Delta S = \frac{ T\Delta S }{ \Delta H + T\Delta S } \cdot 100$	Ec. IV. 34
$\Delta H^{A \rightarrow B} = \Delta H_A^M - \Delta H_B^M$	Ec. IV. 35
$\Delta S^{A \rightarrow B} = \Delta S_A^M - \Delta S_B^M$	Ec. IV. 36
$\Delta G^{A \rightarrow B} = \Delta G_A^M - \Delta G_B^M$	Ec. IV. 37
CAPÍTULO V	
$K_{o/w} = \frac{c_o}{c_w}$	Ec. V. 1
$\log S_w = - \left(\frac{\Delta S^F (T^F - 25)}{2,303RT} \right) - \log K_{o/w} + 0,8$	Ec. V. 2
$U(\delta_1 - \delta_2)^2 = \ln \alpha_2$	Ec. V. 3
$W = K(\delta_1 \delta_2)$	Ec. V. 4
$RT \ln \alpha_2 = V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W)$	Ec. V. 5
$RT \ln \alpha_2 = V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F) + RT \left(\ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) + 1 - \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right)$	Ec. V. 6
$RT \ln \alpha_2 - RT \left(\ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) + 1 - \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right) = V_2 \phi_1^2 (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F)$	Ec. V. 7
$\frac{RT}{V_2 \phi_1^2} \left[\ln \alpha_2 - \left(\ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) + 1 - \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right) \right] = (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F)$	Ec. V. 8
$B = \frac{RT}{V_2 \phi_1^2} \left(\ln \alpha_2 - \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) - 1 + \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \right)$	Ec. V. 9
$B = (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W_F)$	Ec. V. 10
$W_F = \left(\frac{\delta_1^2 + \delta_2^2 - B}{2} \right)$	Ec. V. 11
$B = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_1^3 + \dots + C_n \delta_1^n$	Ec. V. 12
$\ln X_2 = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_1^3 + \dots + C_n \delta_1^n$	Ec. V. 13
$\delta_T^2 = \frac{\Delta E}{\Delta V} = \frac{\Delta E_{disp}}{\Delta V} + \frac{\Delta E_{pol}}{\Delta V} + \frac{\Delta E_{H..H}}{\Delta V}$	Ec. V. 14

$\Delta E_T = \Delta E_{disp} + \Delta E_{pol} + \Delta E_{H..H}$	Ec. V. 15
$\delta_T = \delta_{disp} + \delta_{pol} + \delta_{H..H}$	Ec. V. 16
$\delta_T^2 = \delta_{disp}^2 + 2\delta_{ind}\delta_{disp} + \delta_{or}^2 + 2\delta_a\delta_b$	Ec. V. 17
$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1a}\delta_{1b}$	Ec. V. 18
$\ln X_{2,m}^S = \hat{z}_1 \ln X_{2,1}^S + \hat{z}_3 \ln X_{2,3}^S - A_{1-3}\hat{Z}_1\hat{Z}_3(2\hat{Z}_1 - 1) - \left(\frac{q_2}{q_1}\right) + A_{3-1}2\hat{Z}_1^2\hat{Z}_3\left(\frac{q_2}{q_3}\right) + C_2\hat{Z}_1\hat{Z}_3$	Ec. V. 19
$\ln X_m = \phi_a \ln X_a + \phi_b \ln X_b + \phi_c \ln X_c + B_1 \phi_a^2 \phi_b + B_2 \phi_a \phi_b + B_3 \phi_c^2 \phi_b + B_4 \phi_c \phi_b$	Ec. V. 20
$\ln X_{m,T} = \phi_1 \ln X_{1,T} + \phi_2 \ln X_{2,T} + J_1 \left(\frac{\phi_1\phi_2}{T}\right) + J_2 \left(\frac{\phi_1^2\phi_2}{T}\right)$	Ec. V. 21
$\ln X_{x3(1+2),T} = \phi_1 \ln X_{3(1),T} + \phi_2 \ln X_{3(2),T} + \left(\frac{\phi_1\phi_2}{T}\right) \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_1 - \phi_2)^i$	Ec. V. 22
CAPÍTULO VII	
$C_p = \frac{\Delta Q}{\Delta T}$	Ec. VII. 1
$\text{flujo de calor} = m * C_p * \beta$	Ec. VII. 2
$\text{Contenido } H_2O (\%) = \frac{(\text{Reactivo KF} - \text{Blanco}) \text{ Título} * \text{Factor}}{\text{Peso} * \text{Divisor}}$	Ec. VII. 3
$\text{Título o factor} = \frac{\text{Peso} * \text{Factor}}{\text{Reactivo KF}}$	Ec. VII. 4
$\text{Blanco} = \text{Reactivo KF} * \text{Factor}$	Ec. VII. 5
$n\lambda = 2d \text{ sen } \theta$	Ec. VII. 6
$A = \log(P_o/P) = abc$	Ec. VII. 7
$A = \epsilon bc$	Ec. VII. 8
Recta I $A=f(C) \rightarrow A = aC + b$	Ec. VII. 9
Recta II $C=f(A) \rightarrow C = a'C + b'$	Ec. VII. 10
$\delta = \phi_i \delta_i + (1 - \phi_i) \delta_j$	Ec. VII. 11
$\delta_2 = \sqrt{\frac{\Sigma \Delta E}{\Sigma \Delta V}}$	Ec. VII. 12
$CV = \frac{DE}{\bar{X}} * 100$	Ec. VII. 13
$\rho = \frac{P - P'}{V}$	Ec. VII. 14
$X_2 = \frac{C_2}{C_2 + \frac{1000\rho - C_2 PM_2}{PM_1}}$	Ec. VII. 15
$PM_1 = \phi PM_{d_1} + (1 - \phi) PM_{d_2}$	Ec. VII. 16
CAPÍTULO IX	
$\ln X_2 = -\left(\frac{\Delta H_2^S}{R}\right) T_m + cte$	Ec. IX. 1
$\Delta H_{CLX}^M = \Delta H_{CLX}^S - \Delta H_{CLX}^F$	Ec. IX. 2
$\Delta S_{CLX}^M = \Delta S_{CLX}^S - \Delta S_{CLX}^F$	Ec. IX. 3

$\Delta H_{ETX}^M = \Delta H_{ETX}^S - \Delta H_{ETX}^F$	Ec. IX. 4
$\Delta S_{ETX}^M = \Delta S_{ETX}^S - \Delta S_{ETX}^F$	Ec. IX. 5

CAPÍTULO X	
$\% Error = \frac{\ln X^a - \ln X^b}{\ln X^a} \times 100$	Ec. X. 1
$\ln X_{CLX,308,15K} = -18,5858 + 1,7600\delta - 0,0264\delta^2 - 0,5924\delta_a - 0,0166 \delta_a \delta_b$	Ec. X. 2
$\ln X_{CLX,303,15K} = -18,8055 + 1,7823\delta - 0,0260\delta^2 - 0,6248\delta_a - 0,0182 \delta_a \delta_b$	Ec. X. 3
$\ln X_{CLX,298,15K} = -19,8717 + 1,8830\delta - 0,0259\delta^2 - 0,6965\delta_a - 0,0215 \delta_a \delta_b$	Ec. X. 4
$\ln X_{CLX,293,15K} = -21,1870 + 2,000\delta - 0,0262\delta^2 - 0,7640\delta_a - 0,0248 \delta_a \delta_b$	Ec. X. 5
$\ln X_{CLX,288,15K} = -21,6402 + 2,0221\delta - 0,0255\delta^2 - 0,7840\delta_a - 0,0272 \delta_a \delta_b$	Ec. X. 6
$\ln X_{ETX,308,15K} = -7,8400 + 0,6867\delta - 0,0151\delta^2 - 0,2367\delta_a$	Ec. X. 7
$\ln X_{ETX,303,15K} = -7,8409 + 0,6945\delta - 0,0152\delta^2 - 0,2607\delta_a$	Ec. X. 8
$\ln X_{ETX,298,15K} = -7,9461 + 0,7107\delta - 0,0155\delta^2 - 0,2815\delta_a$	Ec. X. 9
$\ln X_{ETX,293,15K} = -7,5075 + 0,6729\delta - 0,0150\delta^2 - 0,2875\delta_a$	Ec. X. 10
$\ln X_{ETX,288,15K} = -7,2283 + 0,5971\delta - 0,0139\delta^2 - 0,2380\delta_a$	Ec. X. 11
$\ln X_{CLX,308,15K} = 1,0171 \phi_a \ln X_a + 1,0223 \phi_b \ln X_b + 0,9766 \phi_c \ln X_c -$ $9,6671 \phi_a^2 \phi_b - 13,774 \phi_a \phi_b - 2,1423 \phi_c^2 \phi_b + 4,1870 \phi_c \phi_b$	Ec. X. 12
$\ln X_{CLX,303,15K} = 1,0147 \phi_a \ln X_a + 1,0175 \phi_b \ln X_b + 0,9762 \phi_c \ln X_c -$ $9,8763 \phi_a^2 \phi_b + 13,3716 \phi_a \phi_b + 1,8664 \phi_c^2 \phi_b + 4,1211 \phi_c \phi_b$	Ec. X. 13
$\ln X_{CLX,298,15K} = 1,0157 \phi_a \ln X_a + 1,0134 \phi_b \ln X_b + 0,9779 \phi_c \ln X_c -$ $9,8492 \phi_a^2 \phi_b + 12,7693 \phi_a \phi_b - 2,0906 \phi_c^2 \phi_b + 4,3733 \phi_c \phi_b$	Ec. X. 14

$\ln X_{CLX,293,15K} = 1,0154\phi_a \ln X_a + 1,0146\phi_b \ln X_b + 0,9825\phi_c \ln X_c -$ $9,6122\phi_a^2 \phi_b + 12,2063 \phi_a \phi_b - 2,4471 \phi_c^2 \phi_b + 4,6839 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 15</i>
$\ln X_{CLX,288,15K} = 1,0105\phi_a \ln X_a + 1,0157\phi_b \ln X_b + 0,9878\phi_c \ln X_c -$ $9,6353 \phi_a^2 \phi_b + 11,4173 \phi_a \phi_b - 1,7841 \phi_c^2 \phi_b + 4,4406 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 16</i>
$\ln X_{ETX,308,15K} = 1,0073 \phi_a \ln X_a + 1,0494 \phi_b \ln X_b + 0,9954\phi_c \ln X_c -$ $3,4186 \phi_a^2 \phi_b + 8,9317 \phi_a \phi_b + 0,4179 \phi_c^2 \phi_b + 3,1018 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 17</i>
$\ln X_{ETX,303,15K} = 1,0067 \phi_a \ln X_a + 1,0509 \phi_b \ln X_b + 1,0515 \phi_c \ln X_c - 4,4792 \phi_a^2 \phi_b$ $+ 9,4418 \phi_a \phi_b + 1,6187 \phi_c^2 \phi_b + 2,8319 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 18</i>
$\ln X_{ETX,298,15K} = 1,0037\phi_a \ln X_a + 1,0328\phi_b \ln X_b + 1,0208 \phi_c \ln X_c$ $- 7,5303 \phi_a^2 \phi_b + 10,9818 \phi_a \phi_b + 1,9616 \phi_c^2 \phi_b + 2,9345 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 19</i>
$\ln X_{ETX,293,15K} = 1,0016 \phi_a \ln X_a + 1,0349 \phi_b \ln X_b + 1,0278 \phi_c \ln X_c$ $- 8,8003 \phi_a^2 \phi_b + 11,2357 \phi_a \phi_b + 2,8126 \phi_c^2 \phi_b + 2,4474 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 20</i>
$\ln X_{ETX,288,15K} = 1,0024 \phi_a \ln X_a + 1,0242 \phi_b \ln X_b + 1,0252 \phi_c \ln X_c$ $- 10,6046 \phi_a^2 \phi_b + 11,5696 \phi_a \phi_b + 2,5534 \phi_c^2 \phi_b + 2,4108 \phi_c \phi_b$	<i>Ec. X. 21</i>
$\ln X_{x3(W+Et),35} = 0,9049\phi_w \ln X_{w,35} + 0,3659\phi_{Et} \ln X_{Et,35} - 2,2836 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec. X. 22</i>
$\ln X_{x3(W+Et),30} = 0,9112\phi_w \ln X_{w,30} + 0,4242\phi_{Et} \ln X_{Et,30} - 2,1566 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec. X. 23</i>
$\ln X_{x3(W+Et),25} = 0,9217\phi_w \ln X_{w,25} + 0,4879\phi_{Et} \ln X_{Et,25} - 2,0056 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec. X. 24</i>
$\ln X_{x3(W+Et),20} = 0,9280\phi_w \ln X_{w,20} + 0,5339\phi_{Et} \ln X_{Et,20} - 1,8921 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec. X. 25</i>
$\ln X_{x3(W+Et),15} = 0,9361\phi_w \ln X_{w,15} + 0,5908\phi_{Et} \ln X_{Et,15} - 1,6836 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec. X. 26</i>

$\ln X_{x3(W+Et),35} = 0,8729\phi_w \ln X_{w,35} + 0,6048\phi_{Et} \ln X_{Et,35} - 1,8065 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec.V.27</i>
$\ln X_{x3(W+Et),30} = 0,8787\phi_w \ln X_{w,30} + 0,6259\phi_{Et} \ln X_{Et,30} - 1,7878 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec.X.28</i>
$\ln X_{x3(W+Et),25} = 0,8858\phi_w \ln X_{w,25} + 0,6176\phi_{Et} \ln X_{Et,25} - 1,7945 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec.X.29</i>
$\ln X_{x3(W+Et),20} = 0,8970\phi_w \ln X_{w,20} + 0,6496\phi_{Et} \ln X_{Et,20} - 1,6887 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec.X.30</i>
$\ln X_{x3(W+Et),15} = 0,9138\phi_w \ln X_{w,15} + 0,6705\phi_{Et} \ln X_{Et,15} - 1,5649 \sum_{i=0}^2 J_i(\phi_w - \phi_{Et})^2$	<i>Ec.X.31</i>
ANEXO 1	
$\%Rec. = \frac{Conc. obtenida}{Conc. teorica} * 100$	<i>Ec. A1.1</i>

