

Rev. Colomb. Quím., 2009, 38(2):235-247

**MÉTODO EXTENDIDO DE HILDEBRAND EN LA ESTIMACIÓN
DE LA SOLUBILIDAD DE LA INDOMETACINA EN MEZCLAS
ACETATO DE ETILO + ETANOL**

**EXTENDED HILDEBRAND SOLUBILITY APPROACH
IN THE ESTIMATION OF INDOMETHACIN SOLUBILITY IN ETHYL
ACETATE + ETHANOL MIXTURES**

**MÉTODO AMPLIADO DE HILDEBRAND NA ESTIMAÇÃO
DA SOLUBILIDADE DA INDOMETACINA EM MISTURAS DO ACETATO
DE ETILO + ETANOL**

Miller A. Ruidiaz, Fleming Martínez¹

Recibido: 14/04/09 – Aceptado: 31/08/09

RESUMEN

La indometacina (IMC) es un anti-inflamatorio no esteroide de amplio uso en la actualidad, sin embargo, sus propiedades fisicoquímicas aún no han sido estudiadas en su totalidad. En la presente investigación, se aplicó el método extendido de solubilidad de Hildebrand (MESH) al estudio de la solubilidad de la IMC en mezclas binarias acetato de etilo + etanol a 298,15 K. Se obtuvo una adecuada capacidad predictiva del MESH al utilizar un modelo polinómico regular de quinto orden, relacionando el parámetro de interacción W con el parámetro de solubilidad de las mezclas solventes. Sin embargo, las desviaciones obtenidas en la solubilidad estimada, fueron de magnitud semejante a las obtenidas al calcular esta propiedad directamente, utilizando una

regresión empírica regular del mismo orden, de la solubilidad experimental del fármaco en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes.

Palabras clave: indometacina, estimación de solubilidad, método extendido de solubilidad de Hildebrand, mezclas binarias.

ABSTRACT

Indomethacin (IMC) is a widely used as a non-steroidal anti-inflammatory drug, whose physicochemical properties have not been thoroughly studied. In this work the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHSA) was applied to evaluate the solubility of IMC in ethyl acetate + ethanol mixtures at 298.15 K. A good predictive capacity of EHSA was found using regular

¹ Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. Bogotá, Colombia. fmartinezr@unal.edu.co

polynomial models in order five, when the W interaction parameter is related to the solubility parameter of the mixtures. Nevertheless, the deviations obtained in the estimated solubility with respect to experimental solubility were of the same order when compared with those obtained directly by means of an empiric regression of the experimental solubility as a function of the mixtures solubility parameters.

Key words: indomethacin, solubility estimation, extended Hildebrand solubility approach, binary mixtures.

RESUMO

A indometacina (IMC) é um anti-inflamatório não esteroide de amplo uso na atualidade, no entanto suas propriedades físico-químicas ainda não foram totalmente estudadas. Na presente investigação, aplicou-se o Método Estendido de Solubilidade de Hildebrand (MESH) ao estudo da solubilidade da IMC em misturas binárias acetato de etilo etanol a 298,15 K. Obteve-se uma adequada capacidade preditiva do MESH ao utilizar um modelo polinomial regular de quinta ordem relacionando o parâmetro de interação W com o parâmetro de solubilidade das misturas solventes. No entanto, os desvios obtidos na solubilidade estimada, foram de magnitude semelhante às obtidas ao calcular esta propriedade diretamente, utilizando uma regressão empírica regular da mesma ordem, da solubilidade experimental do fármaco em função do parâmetro de solubilidade das misturas dissolventes.

Palavras-chave: indometacina, estimação da solubilidade, método ampliado de solubilidade de Hildebrand, misturas binárias.

INTRODUCCIÓN

La indometacina (IMC) es un fármaco analgésico y anti-inflamatorio ampliamente utilizado en la terapéutica actual para el tratamiento sintomático de varios procesos agudos o crónicos relacionados con dolor e inflamación (1). De otro lado, es bien sabido que las diferentes propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad y los volúmenes ocupados por los principios activos y los otros componentes presentes en la solución, se tornan muy importantes para el diseñador farmacéutico, ya que el conocimiento de estas propiedades, facilita de manera sustancial el desarrollo de medicamentos (2).

Por lo anterior, en la presente investigación se expone un estudio fisicoquímico de la estimación de la solubilidad de la IMC en mezclas binarias formadas por acetato de etilo y etanol, solventes utilizados en procesos tales como la microencapsulación de fármacos. El estudio está basado en el método extendido de solubilidad de Hildebrand (MESH), desarrollado para su aplicación práctica en sistemas de interés farmacéutico (3-5). Esta investigación amplía lo presentado en la literatura sobre la predicción de la solubilidad de otros analgésicos y anti-inflamatorios en mezclas cosolventes (6-9).

ASPECTOS TEÓRICOS

La solubilidad ideal (X_2^{id}) de un soluto sólido en un solvente líquido para obtener una solución líquida, se calcula adecuadamente mediante la expresión:

$$\log X_2^{id} = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} \quad [1]$$

en la cual, ΔH_{fus} es la entalpía de fusión del soluto, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T_{fus} es la temperatura absoluta de fusión del soluto y T es la temperatura absoluta de la solución. Por otro lado, la solubilidad real (X_2) se calcula adicionando el término de no-idealidad ($\log \gamma_2$) a la expresión anterior (10), para obtener la siguiente ecuación:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303 RT_{fus} T} + \log \gamma_2 \quad [2]$$

El término γ_2 es el coeficiente de actividad del soluto en la solución saturada y debe ser determinado experimentalmente para soluciones reales, sin embargo, se han desarrollado diferentes técnicas para hacer estimados razonables de este término, destacándose la referente a las soluciones regulares (11), en las cuales, a diferencia de las soluciones ideales, se permite un ligero cambio entálpico positivo. La solubilidad en las soluciones regulares se obtiene a partir de:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303 RT_{fus} T} + \frac{V_2 \phi_1^2}{2,303 RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad [3]$$

donde, V_2 es el volumen molar parcial del soluto ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$), ϕ_1 es la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada y δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad del solvente y del soluto, respectivamente. El parámetro de solubilidad δ , se calcula como $(\Delta H_v - RT) / V_1^{1/2}$, donde ΔH_v es la entalpía de vaporización y V_1 es el volumen molar del líquido.

La mayoría de soluciones de interés farmacéutico se desvían notoriamente del comportamiento de las soluciones 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 sol-

ventes). Así, a comienzos de los años ochenta del siglo pasado, Martin *et al.* plantearon el MESH, que ha resultado muy útil para estimar la solubilidad de varios fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios (3-5). Por lo tanto, si se introduce el término A , definido como $V_2 \phi_1^2 / (2,303 RT)$, entonces, la solubilidad real de un soluto en cualquier sistema solvente se puede calcular a partir de:

$$-\log X_2 = -\log X_2^{id} + A(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad [4]$$

en la cual, el término W es igual a $2K\delta_1\delta_2$, donde K es el parámetro de Walker (10). El factor W compensa las desviaciones respecto al comportamiento de soluciones regulares, y se calcula a partir de datos experimentales como:

$$W = 0,5 \times \left(\delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\log \gamma_2}{A} \right) \quad [5]$$

donde γ_2 como se indicó anteriormente, es el coeficiente de actividad del soluto en la solución, y se calcula como el cociente X_2^{id} / X_2 .

Los valores obtenidos experimentalmente para el factor W pueden ser correlacionados mediante análisis de regresión, usando polinomios regulares de orden superior en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes, así:

$$W = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_1^3 \dots + C_n \delta_1^n \quad [6]$$

Estos modelos polinómicos pueden ser utilizados para 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 factor W obtenido de la regresión polinómica. Es conveniente mencionar que, entre 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.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta investigación se utilizaron los siguientes materiales: indometacina BP (12), acetato de etilo R. A. Merck (AcOEt), etanol absoluto R. A. Merck (EtOH), tamiz molecular Merck (números 3 y 4, tamaños de poro 0,3 y 0,4 nm, respectivamente), filtros Durapore® 0,45 μm Millipore Corp.

Preparación de las mezclas solventes

El etanol absoluto utilizado fue tratado con tamiz molecular para garantizar la deshidratación del mismo antes de preparar las mezclas solventes, lo cual se verificó mediante el valor de densidad obtenido ($0,7854 \text{ g cm}^{-3}$ a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$), el cual es coincidente con lo presentado en la literatura (13, 14). De esta forma, se prepararon mezclas binarias AcOEt + EtOH en composiciones desde 0,00 hasta 100,00% m/m de AcOEt, variando de 10,00 en 10,00% m/m por pesada, en una balanza analítica Ohaus Pioneer TM PA214 de sensibilidad $\pm 0,1 \text{ mg}$.

Determinación de la solubilidad

Se colocó cerca de 20 g de las diferentes mezclas AcOEt + EtOH y de los solventes puros en frascos de vidrio ámbar NP [Tipo IV, según la farmacopea de Estados Unidos, y destinados exclusivamente a productos no parenterales (15)], y en cada uno se adicionó un exceso de IMC, se taparon los frascos y se colocaron en un

baño termostático Julabo SW23 con agitación a $313,15 \text{ K}$ durante al menos 72 horas. Posteriormente se ajustó la temperatura en $298,15 \text{ K}$, dejando las muestras durante al menos 24 horas para permitir la precipitación del exceso de fármaco disuelto. Se tomaron muestras de las soluciones sobrenadantes, que fueron filtradas para eliminar partículas sólidas no disueltas, y se determinó la densidad utilizando un densímetro digital DMA 45 Anton Paar (precisión $\pm 0,0001 \text{ g cm}^{-3}$) conectado a un termostato recirculante Neslab RTE 10 Digital Plus (Thermo Electron Company) a $298,15 \text{ K}$. La concentración del fármaco se determinó por balance de masa pesando una determinada cantidad de solución y permitiendo la evaporación del solvente hasta obtener un valor de masa constante. Todos los procedimientos indicados se realizaron al menos tres veces y los respectivos resultados fueron promediados.

Cálculo de las contribuciones volumétricas

Puesto que en las ecuaciones [3], [4] y [5] se requieren las contribuciones volumétricas de cada componente, en este trabajo se utilizó el volumen específico aparente del soluto (VEA_2) para calcular estas contribuciones. El valor de VEA_2 (16), se calcula como:

$$VEA_2 = \frac{m_2 + m_1 (1 - VE_1 \rho_{\text{soln}})}{m_2 \rho_{\text{soln}}} \quad [7]$$

en la cual, m_2 y m_1 son las masas de soluto y solvente en la solución saturada, respectivamente; VE_1 es el volumen específico del solvente; y ρ_{soln} es la densidad de la solución. El volumen molar aparente se calcula multiplicando VEA_2 por la masa molar del fármaco.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se presenta la composición másica y volumétrica de las mezclas solventes junto con las respectivas densidades y parámetros de solubilidad a 298,15 K. La fracción volumétrica (φ) se halló suponiendo aditividad de volúmenes (17). El parámetro de solubilidad de las mezclas (δ_{mix}) se calculó mediante aditividad en términos volumétricos de acuerdo con: $\delta_{mix} = \sum_{i=1}^n \delta_i \varphi_i$ (10).

En la Tabla 2 se presentan algunas propiedades fisicoquímicas del fármaco (18, 19), mientras que en la Tabla 3 se presentan la densidad de las soluciones saturadas de IMC y la solubilidad del fármaco, expresada en porcentaje másico y en fracción molar. Se obtuvo buena concordancia en los valores de solubilidad respecto a los presentados por Ojanen (20). En la Figura 1 se presenta la solubilidad experimental y la solubilidad calculada usando el modelo de soluciones regulares (Ec.

[3]) en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes.

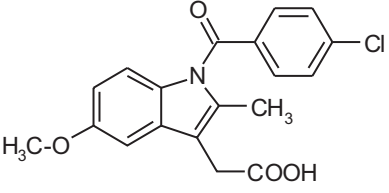
A partir de los valores de densidad de las mezclas solventes (Tabla 1) y de las soluciones saturadas (Tabla 3), junto con la solubilidad en porcentaje másico (Tabla 3), se calcularon las fracciones volumétricas del solvente (ϕ_1) y los volúmenes molares aparentes del soluto (V_2) en las soluciones saturadas. Estos valores también se presentan en la Tabla 3.

En la literatura (10), tradicionalmente se ha asumido como constante el valor del volumen molar del soluto en la solución, al emplear este tipo de tratamientos predictivos de la solubilidad. En el caso de solutos sólidos, este valor generalmente es calculado por métodos de contribución de grupos, dentro de los cuales el más popular es el propuesto por Fedors (21). Sin embargo, como se aprecia en la Tabla 3, el valor de esta propiedad no es constante, sino que depende de la composición del medio solvente, lo cual, probablemente,

Tabla 1. Composición de las mezclas disolventes AcOEt + EtOH, densidad de las mezclas, fracción volumétrica de AcOEt en las mezclas y parámetros de solubilidad de la mezclas a 298,15 K

AcOEt / % m/m	$\rho_1 / \text{g cm}^{-3}$	φ_{AcOEt}	$\delta_1 / \text{MPa}^{1/2}$
0,00	0,7854	0,0000	26,50
10,00	0,7948	0,0889	25,75
20,00	0,8042	0,1800	24,99
30,00	0,8140	0,2734	24,20
40,00	0,8240	0,3692	23,40
50,00	0,8349	0,4675	22,57
60,00	0,8457	0,5684	21,73
70,00	0,8571	0,6720	20,86
80,00	0,8688	0,7784	19,96
90,00	0,8811	0,8877	19,04
100,00	0,8944	1,0000	18,10

Tabla 2. Algunas propiedades físicas y químicas de la IMC

Estructura molecular ^(a)	M / g mol ^{-1(a)}	ΔH_{fus} / kJ mol ^{-1(b)}	T_{fus} / K ^(b)
	357,79	39,46	432,6

^(a) Tomado de Budavari et ál. (18).

^(b) Tomado de Foster et ál. (19).

es debido a las diferentes clases de interacciones intermoleculares presentes en estas soluciones. Por lo tanto, en este trabajo se utilizaron los volúmenes obtenidos experimentalmente, en lugar del valor calculado por el método de Fedors (21), o sea, 230,0 cm³ mol⁻¹ (Tabla 4). De otro lado, la fracción volumétrica de la mezcla solvente en la solución saturada tradicionalmente se ha calculado según la expresión:

$$\phi_1 = \frac{V_1(1 - X_2)}{V_1(1 - X_2) + V_2X_2} \quad [8]$$

en la cual, el término V_1 es el volumen molar del solvente, que, en el caso de mezclas disolventes, se ha calculado mediante el método de aditividad lineal de volúmenes como: $V_{1mix} = \sum_{i=1}^n V_{1i} \phi_i$. Sin embargo, es bien sabido que en el caso de mezclas con fuerte presencia de enlaces de hidrógeno y grandes diferencias en los volúmenes mo-

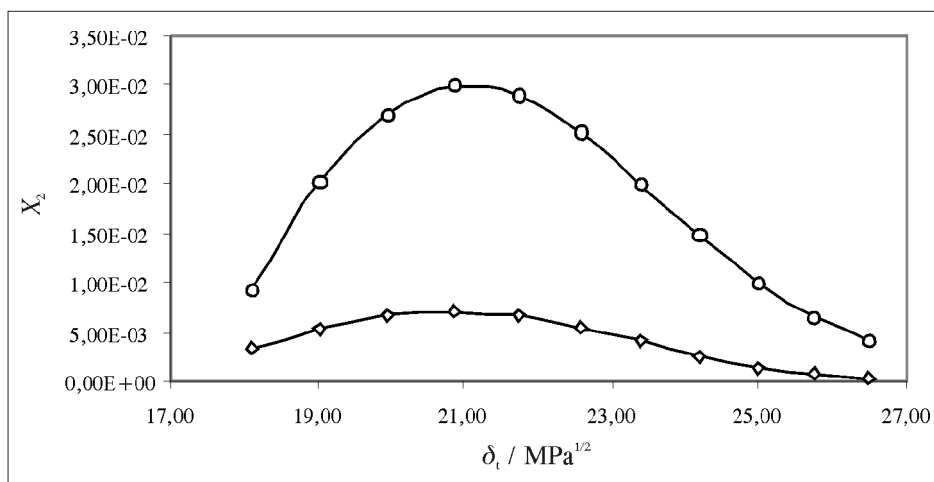


Figura 1. Solubilidad experimental (○) y solubilidad calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de la IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K.

Tabla 3. Densidad de las mezclas saturadas, solubilidad en porcentaje másico y en fracción molar de la IMC en las mezclas, volumen molar de la IMC y fracción volumétrica del solvente en las soluciones saturadas a 298,15 K

$\delta_1 /$ MPa ^{1/2}	$\rho_{\text{soln sat}} /$ g cm ⁻³	IMC		$V_2 /$ cm ³ mol ⁻¹	ϕ_1	$-\log \gamma_2$
		% en masa	X_2			
26,50	0,7966	3,13	$4,15 \times 10^{-3}$	250,6	0,9825	-0,235
25,75	0,8112	4,67	$6,57 \times 10^{-3}$	255,3	0,9730	-0,035
24,99	0,8283	6,74	$1,01 \times 10^{-2}$	252,9	0,9605	0,151
24,20	0,8465	9,24	$1,48 \times 10^{-2}$	256,6	0,9439	0,316
23,40	0,8660	11,70	$1,99 \times 10^{-2}$	254,3	0,9280	0,447
22,57	0,8844	13,95	$2,52 \times 10^{-2}$	256,5	0,9116	0,549
21,73	0,8995	15,25	$2,89 \times 10^{-2}$	257,1	0,9015	0,609
20,86	0,9100	15,25	$3,00 \times 10^{-2}$	258,3	0,8998	0,624
19,96	0,9152	13,45	$2,69 \times 10^{-2}$	256,6	0,9117	0,577
19,04	0,9150	10,14	$2,03 \times 10^{-2}$	257,9	0,9331	0,456
18,10	0,9101	4,69	$9,27 \times 10^{-3}$	252,6	0,9699	0,115

lares de los componentes, los volúmenes de mezcla no son propiamente aditivos, y por esta razón, en este trabajo se usaron las fracciones volumétricas obtenidas experimentalmente (Tabla 3).

Así mismo, en la Tabla 3 también se presentan los logaritmos de los coeficientes de actividad del fármaco en las diferentes mezclas, calculados utilizando la solubilidad ideal del fármaco a 298,15 K ($X_2 = 7,123 \times 10^{-3}$).

De otro lado, en la Tabla 5 se presentan los factores A , K y W . Para el cálculo del parámetro W se utilizó como valor del parámetro de solubilidad del fármaco, el obtenido en la mezcla solvente donde se consiguió la mayor solubilidad (20,86 MPa^{1/2}), el cual es diferente al calculado combinando los métodos de Fedors (21) y de Van Krevelen, según lo descrito por Barton (22), esto es, 24,5 MPa^{1/2} (Tabla 4). Esta diferencia en los dos valores de δ_2 podría indicar que el cálculo por contri-

bución de grupos no es adecuado en el caso de la IMC, a diferencia de lo encontrado en el caso del acetaminofeno (6, 7).

Como se indicó anteriormente, el factor W responde por las desviaciones presentadas por las soluciones reales respecto a las soluciones regulares, debido principalmente a interacciones específicas de tipo unión de hidrógeno, presentes en estos sistemas estudiados. El fármaco y los dos solventes considerados en este estudio pueden fácilmente establecer estas uniones, ya sea como donores o como aceptores de hidrógeno.

En la Figura 2 se presenta la variación del factor W con respecto al parámetro de solubilidad de las mezclas solventes, donde puede observarse un comportamiento que se desvía ligeramente de la linealidad. En la Tabla 5 se presentan los valores calculados o normalizados del factor W , obtenidos utilizando polinomios regulares de grados 1 a 5, donde es bien claro que estos

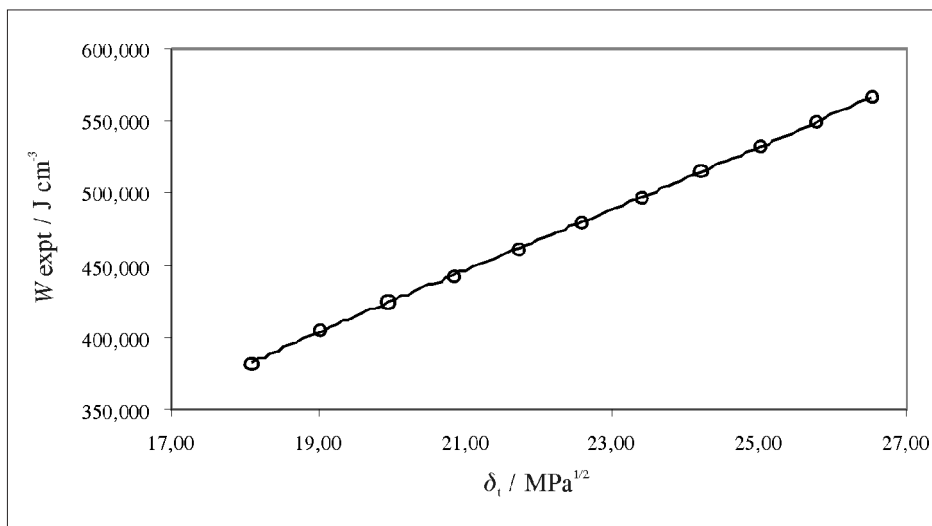


Figura 2. Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K.

valores dependen del tipo de modelo utilizado en la regresión. Comportamientos similares han sido descritos en la literatura para otros fármacos (3, 6-9).

En la Tabla 6 se presentan los valores de solubilidad obtenidos por cálculo reverso utilizando los valores del factor W obtenidos mediante las regresiones polinómicas de diferente orden que han sido presentados en la Tabla 5. Como criterio de comparación, en la Tabla 6 se presentan los porcentajes de diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada, usando los diferentes modelos de regresión.

Puede observarse que en la medida en que los polinomios se van haciendo más complejos, se van obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales, lo que se confirma al verificar los porcentajes de desviación promedios (0,9 % y 0,7%, para los órdenes 4 y 5, respectivamente). De forma diferente a lo encontrado en otros es-

tudios (6-9), en este caso el incremento más notable en la concordancia obtenida se presenta al pasar del orden 2 al 3, si bien en el siguiente paso también se encuentra un incremento significativo, mientras que en el paso del orden 4 al 5, aparentemente no hay cambio; sin embargo, para los cálculos siguientes se utilizó el modelo con menor desviación general, esto es, el orden 5 (Ec. [9]).

$$W = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 + f\delta^5 \quad [9]$$

en la cual, $a = -5,362146 \times 10^3$, $b = +1,160953 \times 10^3$, $c = -96,93783$, $d = +4,130963$, $e = -8,834996 \times 10^{-2}$, $f = +7,599881 \times 10^{-4}$ y $r^2 = 0,9999992$.

Una reflexión que podría surgir respecto a la concordancia obtenida al comparar la solubilidad experimental con la calculada a partir de modelos de regresión construidos sobre datos experimentales directos o procesados, es la relativa a la justificación de cálculos complejos involucrando otras variables del sistema (Ec. [4] y Tablas 5 y 6), en lugar de la

Tabla 4. Aplicación de los métodos de Fedors y Van Krevelen para la estimación del volumen molar y los parámetros de solubilidad parciales de Hansen y total de Hildebrand para la IMC

Grupo o átomo	Cantidad	Fedors ^(a)	Van Krevelen ^(b)		
		V $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$F_d /$ $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2} \text{mol}^{-1(\text{c})}$	$F_p^2 /$ $\text{J cm}^3 \text{mol}^{-2(\text{d})}$	$U_h /$ $\text{J mol}^{-1(\text{e})}$
-Cl	1	1 × 24,0	1 × 450	(1 × 550) ²	1 × 400
>N-	1	1 × 5,0	1 × 20	(1 × 800) ²	1 × 5 000
-O-	1	1 × 3,8	1 × 100	(1 × 400) ²	1 × 3 000
>C=O	1	1 × 10,8	1 × 290	(1 × 770) ²	1 × 2 000
-COOH	1	1 × 28,5	1 × 530	(1 × 420) ²	1 × 10 000
-CH ₃	2	2 × 33,5	2 × 420	(2 × 0) ²	2 × 0
-CH ₂	1	1 × 16,1	1 × 270	(1 × 0) ²	1 × 0
>C=	2	2 × -5,5	2 × 70	(2 × 0) ²	2 × 0
Fenilo disustituido	1	1 × 52,4	1 × 1270	(1 × 110) ²	1 × 0
Fenilo trisustituido	1	1 × 33,4	1 × 1110 ^(c)	(1 × 110) ²	1 × 0
		230,0	3 330	34 8500	13 000
			5 020	1 896 000	20 400
			$\delta d^{(\text{d})}$	$\delta p^{(\text{e})}$	$\delta h^{(\text{f})}$
			$(5\,020/230,0) = 21,8 \text{ MPa}^{1/2}$	$((1\,896\,000)^{1/2}/230,0) = 6,0 \text{ MPa}^{1/2}$	$(20\,400/230,0)^{1/2} = 9,4 \text{ MPa}^{1/2}$
			$\delta_t^{(\text{g})}$		
			$(21,8^2 + 6,0^2 + 9,4^2)^{1/2} = 24,5 \text{ MPa}^{1/2}$		

^(a) Calculados de acuerdo a los valores presentados por Fedors (21). ^(b) Calculados de acuerdo a los valores y procedimientos descritos por Barton (22). ^(c) Calculado restando al disustituido la diferencia existente entre el di y el monosustituido. ^(d) Parámetro parcial por fuerzas de dispersión. ^(e) Parámetro parcial por fuerzas dipolares. ^(f) Parámetro parcial por enlaces de hidrógeno. ^(g) Parámetro de solubilidad total.

simple regresión de solubilidad en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes (Tabla 3 y Figura 1). Por lo tanto, en la Tabla 7 se comparan las solubilidades experimentales, las calculadas directamente como un polinomio regular de grado 5 de X_2 en función del parámetro de solubilidad de las mezclas (Figura 1, Ec. [10]), y las calculadas indirectamente involucrando los parámetros W obtenidos del polinomio de quinto grado (Tabla 6, Ec. [9]). Así mismo, en esta

tabla se presentan los porcentajes de diferencia respecto a los valores experimentales.

$$X_2 = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 + f\delta^5 \quad [10]$$

en la cual, $a = +23,77672$, $b = -5,579632$, $c = +0,5134071$, $d = -2,318533 \times 10^{-2}$, $e = +5,149850 \times 10^{-4}$, $f = -4,510777 \times 10^{-6}$ y $r^2 = 0,9995831$.

En la Tabla 7 puede observarse que aparentemente no hay diferencias signifi-

Tabla 5. Logaritmo del coeficiente de actividad de la IMC, factor A , factor K , factor W experimental y calculado utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5 a 298,15 K

$\delta_1 / \text{MPa}^{1/2}$	$A / \text{cm}^3 \text{ J}^{-1}$	$K / \text{J cm}^{-3(a)}$	$W_{\text{expt}} / \text{J cm}^{-3(a)}$	$W_{\text{calculado}} / \text{J cm}^{-3(a)}$				
				1	2	3	4	5
26,50	0,04237	0,51188	565,924	564,766	565,045	566,031	565,897	565,947
25,75	0,04234	0,51075	548,770	548,664	548,790	548,696	548,802	548,738
24,99	0,04087	0,50995	531,624	532,160	532,159	531,511	531,643	531,624
24,20	0,04005	0,50945	514,419	515,238	515,141	514,375	514,421	514,467
23,40	0,03836	0,50926	497,137	497,882	497,720	497,170	497,108	497,169
22,57	0,03733	0,50936	479,684	480,075	479,884	479,756	479,632	479,652
21,73	0,03660	0,50959	461,881	461,799	461,617	461,973	461,867	461,830
20,86	0,03664	0,50979	443,560	443,036	442,903	443,632	443,624	443,569
19,96	0,03737	0,50975	424,524	423,765	423,726	424,518	424,633	424,634
19,04	0,03933	0,50937	404,694	403,967	404,069	404,379	404,524	404,605
18,10	0,04162	0,50687	382,751	383,618	383,914	382,928	382,806	382,775

^(a) $1 \text{ J cm}^{-3} = 1 \text{ MPa}$

Tabla 6. Solubilidad de la IMC calculada utilizando el factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K

$\delta_1 / \text{MPa}^{1/2}$	X_2 calculado					% desv. ^(a)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
26,50	$3,31 \times 10^{-3}$	$3,49 \times 10^{-3}$	$4,24 \times 10^{-3}$	$4,13 \times 10^{-3}$	$4,17 \times 10^{-3}$	20,2	15,8	2,1	0,5	0,5
25,75	$6,43 \times 10^{-3}$	$6,59 \times 10^{-3}$	$6,47 \times 10^{-3}$	$6,61 \times 10^{-3}$	$6,53 \times 10^{-3}$	2,0	0,4	1,4	0,6	0,6
24,99	$1,12 \times 10^{-2}$	$1,12 \times 10^{-2}$	$9,88 \times 10^{-3}$	$1,01 \times 10^{-2}$	$1,01 \times 10^{-2}$	10,6	10,6	2,1	0,4	0,0
24,20	$1,72 \times 10^{-2}$	$1,69 \times 10^{-2}$	$1,46 \times 10^{-2}$	$1,48 \times 10^{-2}$	$1,49 \times 10^{-2}$	16,3	14,2	0,8	0,0	0,9
23,40	$2,27 \times 10^{-2}$	$2,21 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	$1,98 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	14,1	10,8	0,6	0,5	0,6
22,57	$2,69 \times 10^{-2}$	$2,61 \times 10^{-2}$	$2,55 \times 10^{-2}$	$2,50 \times 10^{-2}$	$2,51 \times 10^{-2}$	6,9	3,5	1,2	0,9	0,6
21,73	$2,85 \times 10^{-2}$	$2,77 \times 10^{-2}$	$2,94 \times 10^{-2}$	$2,89 \times 10^{-2}$	$2,87 \times 10^{-2}$	1,4	4,4	1,6	0,2	0,9
20,86	$2,74 \times 10^{-2}$	$2,68 \times 10^{-2}$	$3,04 \times 10^{-2}$	$3,03 \times 10^{-2}$	$3,00 \times 10^{-2}$	8,5	10,5	1,2	1,1	0,2
19,96	$2,36 \times 10^{-2}$	$2,34 \times 10^{-2}$	$2,69 \times 10^{-2}$	$2,74 \times 10^{-2}$	$2,74 \times 10^{-2}$	12,2	12,8	0,1	1,9	1,9
19,04	$1,78 \times 10^{-2}$	$1,82 \times 10^{-2}$	$1,92 \times 10^{-2}$	$1,97 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	12,3	10,7	5,6	3,0	1,6
18,10	$1,09 \times 10^{-2}$	$1,16 \times 10^{-2}$	$9,59 \times 10^{-3}$	$9,37 \times 10^{-3}$	$9,31 \times 10^{-3}$	18,1	25,0	3,5	1,1	0,5
	Promedio ^(b)					11	11	1,8	0,9	0,7
	Error típico ^(b)					2	2	0,5	0,3	0,2
	Desviación estándar ^(b)					6	7	1,5	0,9	0,6

^(a) Calculado como $100 \times |X_2 \text{ expt} - X_2 \text{ calc}| / X_2 \text{ expt}$.

^(b) Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

Tabla 7. Comparación de los valores de solubilidad de la IMC calculados directamente y mediante el método extendido de Hildebrand

$\delta_1 /$ MPa ^{1/2}	X_2			% desv. ^(a)	
	Expt	Calc. direct. ^(b)	Calc. W ^(c)	Calc. direct.	Calc. W
26,50	$4,15 \times 10^{-3}$	$4,19 \times 10^{-3}$	$4,17 \times 10^{-3}$	1,0	0,5
25,75	$6,57 \times 10^{-3}$	$6,57 \times 10^{-3}$	$6,53 \times 10^{-3}$	0,0	0,6
24,99	$1,01 \times 10^{-2}$	$1,01 \times 10^{-2}$	$1,01 \times 10^{-2}$	0,0	0,0
24,20	$1,48 \times 10^{-2}$	$1,48 \times 10^{-2}$	$1,49 \times 10^{-2}$	0,0	0,9
23,40	$1,99 \times 10^{-2}$	$2,01 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	0,8	0,6
22,57	$2,52 \times 10^{-2}$	$2,52 \times 10^{-2}$	$2,51 \times 10^{-2}$	0,1	0,6
21,73	$2,89 \times 10^{-2}$	$2,89 \times 10^{-2}$	$2,87 \times 10^{-2}$	0,2	0,9
20,86	$3,00 \times 10^{-2}$	$2,99 \times 10^{-2}$	$3,00 \times 10^{-2}$	0,3	0,2
19,96	$2,69 \times 10^{-2}$	$2,72 \times 10^{-2}$	$2,74 \times 10^{-2}$	1,1	1,9
19,04	$2,03 \times 10^{-2}$	$2,02 \times 10^{-2}$	$2,00 \times 10^{-2}$	0,9	1,6
18,10	$9,27 \times 10^{-3}$	$9,32 \times 10^{-3}$	$9,31 \times 10^{-3}$	0,5	0,5
			Promedio ^(d)	0,5	0,7
			Error típico ^(d)	0,1	0,2
			Desviación estándar ^(d)	0,4	0,6

^(a) Calculado como $100 \times |X_2 \text{ expt} - X_2 \text{ calc}| / X_2 \text{ expt}$.

^(b) Calculado usando la Ec. [10].

^(c) Calculado usando la Ec. [9].

^(d) Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

cativas entre los valores calculados por los dos métodos, lo que se verifica mediante los promedios de desviación, para los cálculos directo (0,5%) y por el método extendido de Hildebrand (0,7%), respectivamente. A diferencia de lo encontrado en el estudio del acetaminofeno (6, 7), y en concordancia con lo observado en el caso del ibuprofeno y el naproxeno en otros sistemas solventes (8, 9), en el caso de la IMC, los resultados previos estarían demostrando una escasa practicidad del MESH, método que a su vez implica experimentación adicional (entre la que se destaca la determinación de densidades y de algunas propiedades relativas a la fusión del soluto). Sin embargo, debe tener-

se presente que este método considera la solubilidad desde un enfoque fisicoquímico sistemático muy racional, y además, únicamente haría falta encontrar un método efectivo para calcular el parámetro K de Walker, con el cual se calcularía el término W , según la expresión $2K\delta_1\delta_2$, mencionada anteriormente, ya que los términos δ_1 y δ_2 serían conocidos, con lo cual, a su vez, podría calcularse directamente la solubilidad del fármaco en cualquier composición disolvente.

CONCLUSIONES

En esta investigación se ha utilizado satisfactoriamente el MESH en el estudio de la

solubilidad de la IMC en mezclas AcOEt + EtOH, utilizando para este fin, valores experimentales del volumen molar y del parámetro de solubilidad del fármaco. En particular, se ha encontrado una buena capacidad predictiva, utilizando un modelo polinómico de quinto orden del parámetro de interacción W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes. Sin embargo, al comparar los resultados obtenidos directamente y aquellos obtenidos con el MESH, se encuentra que no hay mejoría significativa en el carácter predictivo al pasar desde el método estrictamente empírico hasta el método propuesto por Martin et ál., lo cual pondría en tela de juicio el valor predictivo de este método.

AGRADECIMIENTOS

A la DIB de la Universidad Nacional de Colombia (UNC) por el apoyo financiero, y al Departamento de Farmacia de la UNC por facilitar los equipos e instalaciones requeridos para el desarrollo de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raffa, R. B. Analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory drugs. En: Remington: the science and practice of pharmacy. 21 ed. A. Gennaro (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. pp. 1524-1542.
2. Jiménez, F.; Martínez, F. Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 1995. **24** (1): 19-23.
3. Martin, A.; Newburger, J.; Adjei, A. Extended Hildebrand approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *J. Pharm. Sci.* 1980. **69** (6): 659-661.
4. Martin, A.; Wu, P. L. Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxibenzoic acid in mixtures of dioxane and water. *J. Pharm. Sci.* 1981. **72** (6): 587-592.
5. Martin, A.; Miralles, M. J. Extended Hildebrand solubility approach: solubility of tolbutamide, acetohexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures. *J. Pharm. Sci.* 1982. **71** (4): 439-442.
6. Martínez, F. Aplicación del método extendido de Hildebrand al estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas etanol-propilenoglicol. *Acta Farm. Bonaerense.* 2005. **24** (2): 215-224.
7. Martínez, F. Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenoglicol. *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* 2005. **29** (112): 429-438.
8. Pacheco, D. P.; Manrique, Y. J.; Vargas, E. F.; Barbosa, H. J.; Martínez F. Validez del método extendido de Hildebrand en la predicción de las solubilidades de ibuprofén y naproxén en mezclas propilenoglicol-etanol. *Rev. Colomb. Quím.* 2007. **36** (1): 55-72.
9. Aragón, D. M.; Pacheco, D. P.; Ruidiaz, M. A.; Sosnik, A. D.; Martínez, F. Método extendido de Hilde-

- brand en la predicción de la solubilidad de naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua. *Vitae, Rev. Fac. Quím. Farm.* 2008. **15** (1): 113-122.
10. Martin, A.; Bustamante, P. El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. *Anal. Real Acad. Farm.* 1989. **55** (2): 175-202.
 11. Hildebrand, J. H.; Prausnitz, J. M.; Scott, R. L. Regular and related solutions. New York: Van Nostrand Reinhold. 1970.
 12. BP 1988. The British Pharmacopoeia, Vol. I. Her Majesty's Stationery Office. London. 1988. p. 310.
 13. Resa, J. M.; González, C.; Goenaga, J. M.; Iglesias, M. Temperature dependence of excess molar volumes of ethanol + water + ethyl acetate. *J. Solution Chem.* 2004. **33** (2): 169-198.
 14. Belda, R.; Herraiz, J. V.; Diez, O. Rheological study and thermodynamic analysis of the binary system (water/ethanol): influence of concentration. *Phys. Chem. Liq.* 2004. **42** (5): 467-476.
 15. US Pharmacopoeia. 23. ed. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention. 1994.
 16. Jiménez, J. A.; Martínez, F. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. *J. Braz. Chem. Soc.* 2006. **17** (1): 125-134.
 17. Connors, K. A. Thermodynamics of pharmaceutical systems: an introduction for students of pharmacy. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience. 2002. pp. 61-66.
 18. Budavari, S.; O'Neil, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Obenchain, Jr. J. R.; Gallipeau, J. A. R.; D'Arecea, M. A. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co., Inc. 2001. p. 892.
 19. Forster, A.; Hempenstall, J.; Tucker, I.; Rades, T. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *Int. J. Pharm.* 2001. **226** (1, 2): 147-161.
 20. Ojanen, S. Drug loading of mesoporous silicon particles. M.Sc. Thesis. Department of Chemical Technology, Faculty of Technology, Lappeenranta University of Technology, Lappeenranta, Finland, 2008, pp. 1-125.
 21. Fedors, R. F. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Eng. Sci.* 1974. **14** (2): 147-154.
 22. Barton, A. Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. 2nd ed. New York: CRC Press. 1991. pp. 157-193.