

## Incremento de solubilidad de etoricoxib por codisolvenencia

Rojas González Lucia<sup>1</sup>, Santiago Villarreal Oscar<sup>2</sup>, Bernad Bernad María Josefa<sup>2</sup>, Monroy Barreto Minerva<sup>2</sup>,  
Miranda Calderón Jorge Esteban<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos. Calzada del Hueso 1100, Coyoacán, Ciudad de México 04960, México.

<sup>2</sup> Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Circuito Exterior S/N, Cd. Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México 04510, México.

\* Autor para correspondencia: jmiranda@correo.xoc.uam.mx

### Recibido:

28/febrero/2020

### Aceptado:

24/octubre/2020

### Palabras clave:

Etoricoxib,  
cosolvenencia,  
solubilidad

### Keywords:

Etoricoxib,  
cosolvency,  
solubility

### RESUMEN

La baja solubilidad de muchos fármacos es una propiedad fisicoquímica limitante del desarrollo de formas farmacéuticas líquidas. Un método para favorecer la solubilidad es el uso de codisolventes. El comportamiento de solubilidad de un fármaco en estos sistemas se describe mediante modelos que estiman la contribución de cada disolvente, siendo el de Yalkowsky-Roseman el más común. En la presente investigación se analizó la solubilidad de etoricoxib en mezclas acuosas binarias a 298.15K y 310.15K con la finalidad de establecer proporciones capaces de contribuir al desarrollo de una forma farmacéutica líquida. Los codisolventes empleados fueron metanol, etanol, propanol, Transcutol®HP, Labrasol® y NMP. Los resultados demostraron que todos proveen un incremento en la solubilidad del etoricoxib siendo metanol y Transcutol®HP aquellos con mejores resultados. Así mismo el comportamiento de solubilidad se ajustó al modelo de Yalkowsky-Roseman para así estimar proporciones de mezcla capaces de solubilizar dosis requeridas para una forma farmacéutica líquida.

### ABSTRACT

The low solubility of many drugs is a limiting physicochemical property of the development of liquid pharmaceutical forms. One method to enhance solubility is the cosolvency. The solubility behavior of a drug in these systems is described by models that estimate the contribution of each solvent being the Yalkowsky-Roseman model the most common. In this study the solubility of etoricoxib was determined in aqueous mixtures at 298.15K and 310.15K in order to establish proportions capable of contributing to the development of a liquid pharmaceutical form. The cosolvents used were methanol, ethanol, propanol, Transcutol®HP, Labrasol® and NMP. The results showed that all of them provide enhancement in the solubility of etoricoxib being methanol and Transcutol®HP those that showed the greatest increase. Also, the solubility observed fit to the Yalkowsky-Roseman model and is possible to estimate proportions in mixtures capable of solubilizing doses required for a liquid pharmaceutical form.

## Introducción

El etoricoxib (P.M. 358.84 g/mol) presenta baja solubilidad en medio acuoso, Mitra et al., reportó una solubilidad de 0.05mg/mL (Mitra et. al. 2014). El etoricoxib se considera un fármaco de clase II de acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, pues presenta baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad intestinal, parámetros que afectan la absorción de los fármacos administrados por vía oral (Chavda, 2010).

La solubilidad de un fármaco depende tanto de sus propiedades fisicoquímicas como de las del medio de disolución. El agua es el disolvente principal en los sistemas y formas farmacéuticas, por ende, la solubilidad acuosa es una de las propiedades más importantes a evaluar y considerar durante el desarrollo de tecnología farmacéutica.

Para comprender los fenómenos relacionados con la solubilidad acuosa de un compuesto hidrofóbico, como es el etoricoxib, es necesario conocer el carácter polar de la molécula; cuando la polaridad en el soluto es baja, es asociada con hidrofobicidad (Miyako et al., 2008; Bustamante et al., 2002) pues la capacidad de solvatación en agua es baja como resultado de las fuerzas de repulsión entre el soluto y el agua.

Entre los métodos desarrollados para mejorar la solubilidad de esta clase de fármacos, la codisolvenencia que se obtiene al mezclar diferentes proporciones de disolventes miscibles entre sí es el método más común y fácil de usar (Khan y Singh, 2016).

Durante el desarrollo de esta estrategia de mejora de solubilidad acuosa es importante la elección de los codisolventes. Los codisolventes empleados en este estudio presentan un grado de polaridad distinta: un grupo de alcoholes alifáticos que presentan cierto grado de polaridad (*metanol, etanol y propanol*) y un grupo de excipientes lipídicos con menor polaridad (*Labrasol® y Transcutol®HP*) y *N-Metil-2-Pirrolidona (NMP)* para evaluar la influencia de cada uno de ellos.

Por otra parte, para estimar la solubilidad de varias clases de solutos en mezclas de codisolventes se han desarrollado diferentes modelos matemáticos dentro de los cuales se considera al modelo logarítmico lineal de Yalkowsky-Roseman como uno de los más simples (Millard, et al., 2002). Este modelo proporciona una estimación de la solubilidad del fármaco en mezclas de codisolventes en agua usando la solubilidad acuosa del fármaco (Jouyban, 2008). Este modelo indica que la solubilidad de solutos hidrofóbicos en mezclas binarias va a aumentar exponencialmente por la adición de un codisolvente (Yeh et al., 2009), mediante la ec. 1.

$$\ln S_m = f_c \ln S_c + f_w \ln S_w \quad (Ec. 1)$$

donde,

$S_m$ = solubilidad total del soluto en la mezcla de codisolventes.

$S_c$ = solubilidad en el codisolvente puro.

$S_w$ = solubilidad en agua.

$f$  = Fracción del agua ( $f_w$ ) y codisolvente orgánico ( $f_c$ ) en la mezcla.

Es decir, esta ecuación predice una línea recta para  $\log S_m$  en función de la fracción de los codisolventes y también puede representarse según la ec. 2.

$$\ln S_m = \ln S_w + \sigma f_c \quad (Ec. 2)$$

donde,

$$\sigma = \ln (S_c / S_w)$$

El parámetro  $\sigma$  es referido como el poder de solubilidad del codisolvente ya que relaciona la habilidad de un codisolvente en particular para solubilizar el soluto en relación con su solubilidad en agua y además representa un hipotético coeficiente de partición (Yalkowsky y Roseman, 1981).

En el análisis de solubilidad se debe considerar que cuando un compuesto orgánico cristalino hidrofóbico es solubilizado en agua, ocurren dos procesos:

- 1.- El desprendimiento de una molécula del soluto de la red cristalina y,
- 2.- La creación de un espacio en el disolvente para incluir a la molécula del soluto.

Ambos términos pueden ser representados por la siguiente ecuación (Miyako et. al. 2010):

$$\ln X = \ln X_{id} - \ln \gamma \quad (Ec. 3)$$

donde,

$X$ , Solubilidad en fracción molar (mol/L) de soluto.

$X_{id}$ , solubilidad ideal en fracción molar.

$\gamma$ , Coeficiente de actividad del soluto en un disolvente en particular.

El primer término de la ec. 3 está relacionado con la idealidad de las soluciones, la cual es una propiedad del soluto solo (es lo mismo para cada disolvente) porque depende únicamente de la fuerza de la red cristalina del soluto (Miyako et al., 2010). Esta solubilidad ideal se representa cuantitativamente según la ec. 4.

$$\ln X_{id} = -\Delta S_f(T_f - T)/RT \quad (\text{Ec. 4})$$

donde,

$T_f$ , Punto de fusión del soluto

$\Delta S_f$ , entropía de fusión del soluto

$T$ , temperatura absoluta de interés

$R$ , constante de gases

La ec. 4 es la línea de base, el valor teórico máximo de solubilidad, observado cuando el soluto y el solvente forman una mezcla ideal. Sin embargo, la no idealidad de una solución, es decir; el segundo proceso, resultará de las interacciones moleculares entre sus componentes (agua, soluto y codisolvente). Al respecto, un punto de vista generalmente aceptado es que la desviación de la solubilización log-lineal es causada principalmente por la no idealidad de la mezcla de solventes (Li, 2001).

Por su parte, el coeficiente de actividad ( $\gamma$ ) es una medida de esta desviación y representa una medida del exceso de energía libre que es requerida para solvatar un soluto cuando este se encuentra libre de su energía reticular (Miyako et al. 2008; Li 2001). Por lo tanto, ya que el coeficiente de actividad relaciona tanto al soluto como al disolvente, va a ser este quien determine la variación de la solubilidad real de la ideal (Ec. 3).

El modelo log-lineal asume que las interacciones de soluto-agua y soluto-codisolvente están presentes en la mezcla en proporción directa a la concentración respectiva de agua en codisolvente y que no existen interacciones adicionales. Sin embargo, hay dos fuentes principales de desviaciones al modelo logarítmico lineal: el efecto de las interacciones agua-codisolvente, y la presencia de interacciones del soluto con la mezcla de disolventes (Williams y Amidon, 1984; Pinal, et al., 1991, Ruckenstein y Shulgin, 2003).

Las desviaciones relacionadas con las interacciones de agua-codisolvente reflejan la no idealidad de la mezcla y generalmente son positivas, es decir, proporcionan valores de solubilidad mayores que los predichos por la ec. 1. Por lo tanto, podemos decir que el modelo logarítmico lineal de codisolvenia proporciona estimaciones de la solubilidad, a partir de las cuales, la solubilidad observada se puede desviar en diferentes magnitudes dependiendo del soluto.

En la presente investigación se analizó la solubilidad de etoricoxib en mezclas binarias agua-codisolvente a 298.15 K y 310.15 K con la finalidad de establecer una proporción capaz de contribuir al desarrollo de una forma farmacéutica líquida, además de conocer la

contribución del coeficiente de actividad en la solubilidad observada.

## Metodología

### Materiales y equipo

El *principio activo* etoricoxib lote ETK5ATA4818 con pureza 98.98% fue donado por el distribuidor HELM de México S.A.

Los *codisolventes* grado reactivo: metanol, etanol, y n-propanol, fueron adquiridos con el distribuidor Reactivos Química Meyer. Labrasol® (macrogol-8-glicérido de caprilcaproilo) y Transcutol®HP (monoetil éter de dietilenglicol), de Gattefossé® fueron proporcionados en donación por Químicos Lyontec, S. de R.L. de C.V., N-metil-2-pirrolidona de Merck. El agua desionizada obtenida mediante el sistema Milli-Q (Millipore).

### Métodos

#### Evaluación de Solubilidad

En un tubo de ensayo se colocó una cantidad suficiente de etoricoxib para saturar la solución con los disolventes puros y en mezclas binarias agua-codisolvente, posteriormente fue sellado y colocado en un baño para mantener la temperatura a 298.15 K y 310.15 K, con una agitación constante de 100rpm durante 48h. Las mezclas se prepararon en porciones de 0.1-1.0 con un aumento de 0.1 de codisolvente en cada mezcla. Transcurrido este tiempo, cada solución fue filtrada a través de membranas de nylon Millipore® de 0.45µm y se realizaron las diluciones necesarias para evaluar la concentración de etoricoxib empleando metanol como disolvente y mediante espectrofotometría UV-Visible en una longitud de onda de 284 nm en un espectrofotómetro UV-Vis Shimadzu UV-1201. Para realizar estas mediciones fue desarrollada una curva de calibración de etoricoxib en metanol.

#### Análisis Térmico

Se pesó una muestra de ~3mg de etoricoxib en una balanza analítica para realizar la prueba por calorimetría diferencial de barrido en un calorímetro DSC 321 Mettler Toledo a una velocidad de calentamiento de 10°C/min., bajo purga de nitrógeno (50mL/min).

La entropía de fusión ( $\Delta S_f$ ) fue obtenida de la entalpía ( $\Delta H_f$ ) y de la temperatura absoluta de fusión (Ec. 5).

$$\Delta S_f = \Delta H_f/T_f \quad (\text{Ec. 5})$$

### Criterio de exactitud del método en cálculos de solubilidad

De acuerdo a la ecuación 6, el Porcentaje Medio de Desviación (PMD) fue empleado como medida de comparación entre los valores experimentales y los calculados mediante el modelo logarítmico lineal de Yalkowsky-Roseman. De esta manera se evalúa su validez (Jouyban et al., 2009).

$$PMD = \frac{100}{N} \sum \left( \left| \frac{S_{Teórica} - S_{Experimental}}{S_{Experimental}} \right| \right) \quad (Ec. 6)$$

donde,

S, es la solubilidad molar del soluto.

N, el número de determinaciones utilizadas en la predicción.

### Resultados y discusión

La solubilidad molar de etoricoxib obtenida experimentalmente para cada sistema de codisolventes se muestra en las figuras 1 y 2. Mediante estos gráficos es posible observar que la temperatura de 310.15K presenta una mayor solubilidad del fármaco en comparación con las obtenidas a 298.15K debido al aumento de entropía en los sistemas, provocado por el aumento de la temperatura (Grant y Higuchi, 1990).

En las figuras 1 y 2 se aprecia que el codisolvente con mayor poder de solubilización es NMP siendo relevante sobre todo después de que se alcanza más de 50% de proporción de este en la mezcla.

La inclusión de NMP como codisolvente en este estudio está justificada no sólo por su polaridad sino por ser considerado un disolvente modelo debido a su gran poder de solubilidad (Sanghvi, et al., 2008).

Es por esto por lo que, al comparar el incremento de la solubilidad de etoricoxib con los otros codisolventes se tiene que es posible obtener una solubilidad semejante de fármaco en las proporciones 10-50% de metanol, etanol, propanol, Labrasol® y Transcutol®HP demostrando que este tipo de sistemas favorece la solubilidad acuosa de un soluto poco soluble.

El poder de solubilidad de NMP radica en su carácter polar y que al tratarse de una amida terciaria y de poseer cadena hidrocarbonada favorece la solubilidad de compuestos no polares también. Los disolventes que muestran un mayor poder de solubilización, por debajo de la NMP son el metanol y el Transcutol®HP.

El comportamiento inicial de la solubilidad de etoricoxib (0 a 60-70% de codisolvente) en los sistemas que incluyen los alcoholes alifáticos corresponde con lo esperado con respecto a un soluto lipofílico al aumentar la cadena hidrocarbonada de los alcoholes (metano<etanol<propanol) se favorece la solvatación de un soluto hidrofóbico, sin embargo, cuando la proporción de los codisolventes llega a 70-80% se deja de ver este fenómeno para metanol. Es importante mencionar que el comportamiento de la disminución de solubilidad del soluto al llegar al 100% de los codisolventes metanol y propanol se ha visto en otros estudios (Agha et al., 2020; Barzegar et al., 2018; Cárdenas et al., 2013; Hatefi et al., 2019) en donde la solubilidad máxima del soluto se obtiene en concentraciones menores al 100% de codisolvente, en este estudio y para ambos alcoholes, la solubilidad máxima se obtiene al 90% de codisolvente en la mezcla. Esto puede indicar que la interacción entre los dos disolventes genera una estabilidad superior a la que pudiera existir en cada uno por separado.

En el caso de Labrasol®, un excipiente lipídico de naturaleza anfifílica, el incremento de solubilidad puede explicarse por la formación de micelas en medio acuoso. El Transcutol®HP por su parte favorece la solubilización gracias a su capacidad de donar un protón y aceptar tres (Javadzadeh et al., 2015) y que además tanto el grupo hidroxilo como los oxígenos aceptores de protones se encuentran distribuidos de manera proporcional entre la cadena hidrocarbonada del éter.

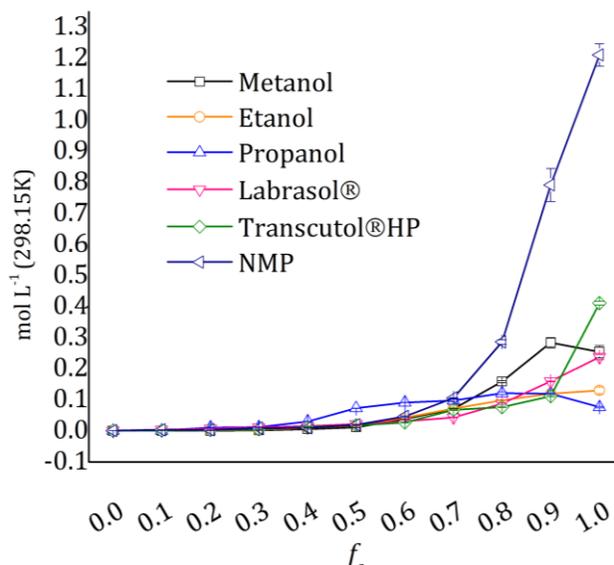
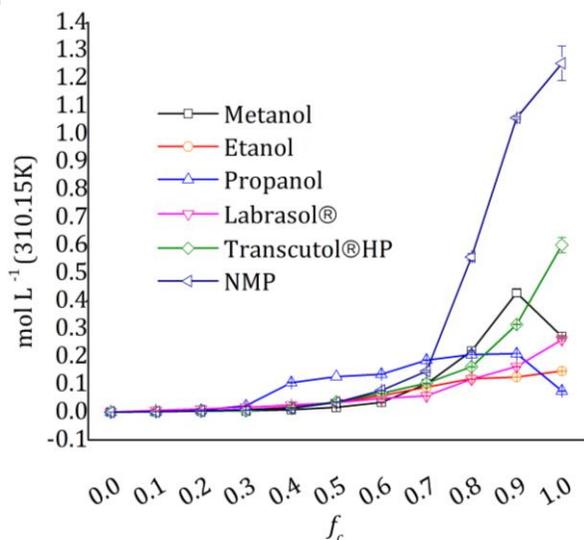


Figura 1. Solubilidad de Etoricoxib (mol·L<sup>-1</sup>) en sistemas de codisolventes agua/metanol, etanol, propanol, labrasol, transcutol y NMP a 298.15 K.



**Figura 2.** Solubilidad de Etoricoxib ( $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) en sistemas de codisolvenencia agua/metanol, etanol, propanol, labrasol, transcutoHP y NMP a 310.15 K.

Por lo tanto, una vez analizados los resultados de solubilidad, se eligen los codisolventes metanol, por parte de los que poseen mayor grado de polaridad y el Transcutol®HP de entre los menos polares para la aplicación del modelo matemático de codisolvenencia y para el análisis del comportamiento del coeficiente de actividad.

Para la aplicación de la ec. 4 y el análisis del impacto del coeficiente de actividad en sistemas de codisolvenencia se obtuvo el valor de la entropía de fusión del fármaco etoricoxib a partir de los resultados generados en el análisis térmico (DSC) (Tabla 1).

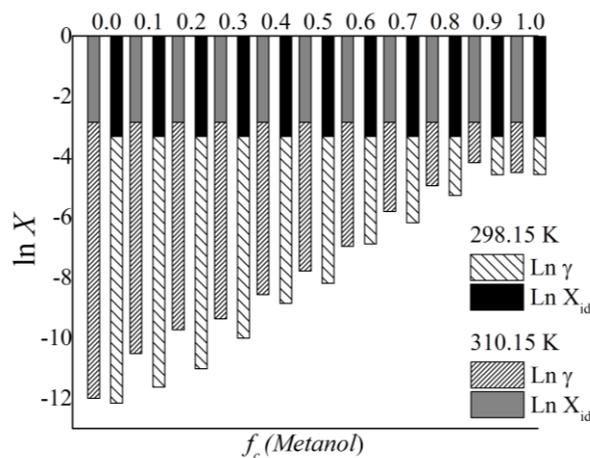
**Tabla 1.** Cálculo de entropía de fusión.

| $T_f$    | $\Delta H_f$   | $\Delta S_f = \Delta H_f/T_f$ (Ec. 5) |
|----------|----------------|---------------------------------------|
| 410.42 K | 30142.56 J/mol | 73.4432 J/mol K                       |

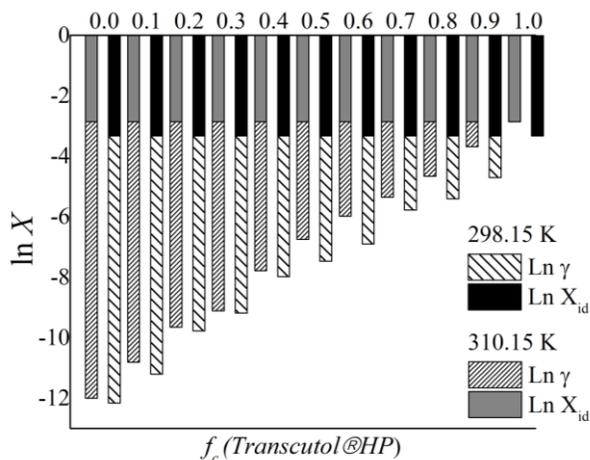
La solubilidad acuosa observada de etoricoxib a 298.15K y 310.15K en los sistemas agua-metanol y agua-Transcutol®HP es presentada en las figuras 3 y 4 de acuerdo con la ec. 3. La solubilidad real es la suma de las contribuciones de la solubilidad ideal ( $\ln X_{id}$ ) y la solubilidad que está definida por el coeficiente de actividad ( $\ln \gamma$ ). Esta última corresponde a aquellas variaciones originadas a partir de las interacciones entre soluto-mezcla de disolventes, y agua-codisolvente y representan la no idealidad de las mezclas.

En los gráficos de ambos codisolventes se observa que en un medio 100% acuoso la solubilidad total está limitada en mayor proporción por el coeficiente de actividad, así como en las mezclas con menor cantidad de codisolvente.

Este fenómeno se modifica a medida que aumenta la cantidad de codisolvente pues se observa que la aportación del coeficiente de actividad en la solubilidad total disminuye. La diferencia entre metanol y Transcutol®HP radica en que, en el segundo, se llega al valor de solubilidad ideal una vez que se evalúa el codisolvente puro. Se puede decir que a mayor concentración de codisolvente, la solubilidad total es más cercana a la ideal.



**Figura 3.** Solubilidad molar acuosa ( $\ln X$ ) de etoricoxib en el sistema de codisolvenencia agua-metanol para cada proporción de codisolvente a 298.15 K y 310.15 K. Cada barra presenta los dos factores independientes que determinan la solubilidad (solubilidad ideal,  $\ln X_{id}$  y coeficiente de actividad,  $\ln \gamma$ ).



**Figura 4.** Solubilidad molar acuosa ( $\ln X$ ) de etoricoxib en el sistema de codisolvenencia agua-Transcutol®HP para cada proporción de codisolvente a 298.15 K y 310.15 K. Cada barra presenta los dos factores independientes que determinan la solubilidad (la solubilidad ideal,  $X_{id}$  y el coeficiente de actividad,  $\ln \gamma$ ).

El valor del coeficiente de actividad disminuye más con el disolvente de baja polaridad (Transcutol®HP) por ser más parecida a la del soluto, por lo tanto, favorece su

solvatación además de disminuir el grado de polaridad del agua en mayor cantidad que el metanol. También es posible observar que la solubilidad ideal es mayor cuando se evalúa este parámetro a 310.15K y que la solubilidad total incrementa conforme se aumenta el porcentaje de codisolvente sin verse afectado por la polaridad de este. Como se explica inicialmente, la solubilidad ideal es una propiedad que solo depende del soluto, en este caso, al haber evaluado dos temperaturas diferentes se observa cómo solamente existe una diferencia al variar la temperatura y no así por las proporciones de codisolvente en la mezcla.

De acuerdo con la interpretación de la solubilidad ideal, en donde no interviene la interacción que tiene el soluto con los disolventes o con la mezcla entre ellos, el valor de la solubilidad ideal es el mismo para todos los disolventes mientras la temperatura no varíe (Miyako et al., 2010). Es posible analizar también el exceso de energía libre que se requiere para solvatar el soluto una vez que éste se ha liberado de su red cristalina a través del coeficiente de actividad. Entre más cantidad del componente acuoso en la mezcla de disolventes, mayor es esta energía requerida ya que al no ser una molécula polar, el etoricoxib no será favorecido por la polaridad del agua para ser solvatado, en cambio, con una mayor cantidad de codisolvente esta energía se verá disminuida. El requerimiento de una energía mayor conlleva a una solubilidad menor. Los resultados de la solubilidad experimental de etoricoxib en los diferentes sistemas de codisolventes fueron evaluados con la ec. 1 para aplicar el modelo logarítmico de Yalkowsky-Roseman. Los valores de solubilidad obtenidos experimentalmente y los calculados mediante el modelo, así como los valores de PMD y de ajuste al modelo ( $R^2$ ) se muestran en las tablas 2 y 3.

**Tabla 2.** Valores de  $\ln S_m$  experimentales y calculados mediante el modelo Yalkowsky-Roseman en el sistema agua-metanol a 298.15K y 310.15K, valores de PMD y  $R^2$ .

| $f_c$ | 298.15K |         | 310.15K |         |
|-------|---------|---------|---------|---------|
|       | Exp.    | Calc.   | Exp.    | Calc.   |
| 0.0   | -3.5356 | -3.5356 | -3.4692 | -3.4692 |
| 0.1   | -3.3293 | -3.2415 | -2.8477 | -3.1789 |
| 0.2   | -3.0945 | -2.9474 | -2.5302 | -2.8887 |
| 0.3   | -2.6819 | -2.6533 | -2.4012 | -2.5984 |
| 0.4   | -2.2097 | -2.3591 | -2.0814 | -2.3082 |
| 0.5   | -1.9535 | -2.0650 | -1.7768 | -2.0180 |
| 0.6   | -1.4194 | -1.7709 | -1.4563 | -1.7277 |
| 0.7   | -1.1533 | -1.4767 | -0.9935 | -1.4375 |
| 0.8   | -0.8002 | -1.1826 | -0.6604 | -1.1472 |
| 0.9   | -0.5468 | -0.8885 | -0.3688 | -0.8570 |
| 1.0   | -0.5943 | -0.5943 | -0.5667 | -0.5667 |
| PMD   | 31.12%  |         | 43.16%  |         |
| $R^2$ | 0.9824  |         | 0.9744  |         |

**Tabla 3.** Valores de  $\ln S_m$  experimentales y calculados mediante el modelo Yalkowsky-Roseman en el sistema agua-Transcutol®HP a 298.15K y 310.15K, valores de PMD y  $R^2$ .

| $f_c$ | 298.15K |         | 310.15K |         |
|-------|---------|---------|---------|---------|
|       | Exp.    | Calc.   | Exp.    | Calc.   |
| 0.0   | -3.5357 | -3.5357 | -3.4692 | -3.4692 |
| 0.1   | -3.1626 | -3.2207 | -2.9894 | -3.1444 |
| 0.2   | -2.5849 | -2.9058 | -2.5283 | -2.8197 |
| 0.3   | -2.3739 | -2.5908 | -2.3430 | -2.4949 |
| 0.4   | -1.9039 | -2.2758 | -1.8218 | -2.1702 |
| 0.5   | -1.7438 | -1.9608 | -1.4313 | -1.8454 |
| 0.6   | -1.5708 | -1.6459 | -1.1713 | -1.5207 |
| 0.7   | -1.1685 | -1.3310 | -0.9830 | -1.1959 |
| 0.8   | -1.1158 | -1.0159 | -0.7880 | -0.8711 |
| 0.9   | -0.9521 | -0.7010 | -0.5023 | -0.5464 |
| 1.0   | -0.3860 | -0.3860 | -0.2216 | -0.2216 |
| PMD   | 32.01%  |         | 31.47%  |         |
| $R^2$ | 0.9721  |         | 0.9812  |         |

Los valores obtenidos de  $R^2$  para ambos codisolventes muestran un buen ajuste al modelo matemático para ambas temperaturas. Con respecto a la evaluación de la validez del modelo, idealmente se esperaría obtener un valor de PMD igual a cero, son embargo, esto no es posible debido a las variaciones en los resultados experimentales que pueden estar ligadas a diferentes factores. Como criterio de aceptación, un método de estimación de solubilidad se considera aceptable si los cálculos de solubilidad están dentro del 30% de los valores determinados experimentalmente (Dickhut et al., 1991). En este caso, los valores obtenidos corroboran que es posible la aplicación del modelo para predecir la solubilidad de etoricoxib en sistemas de codisolventes.

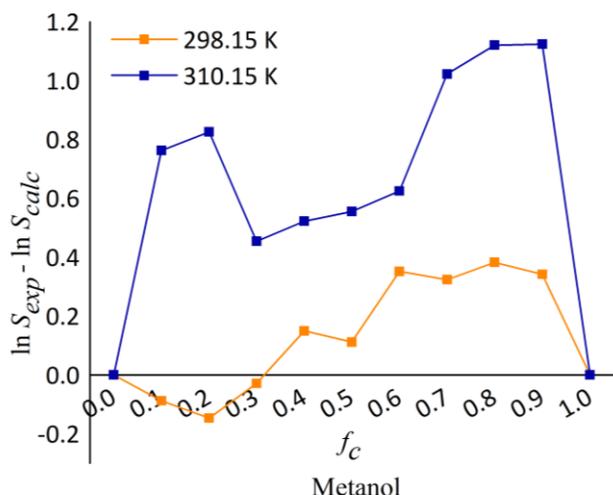
La diferencia entre los valores calculados y los obtenidos de manera experimental nos habla de las diferencias en las interacciones del soluto con la mezcla de disolventes y de la interacción entre agua-codisolvente y como se mencionó anteriormente, reflejan la no idealidad de la mezcla. Las figuras 5 y 6 representan estas diferencias gráficamente.

De manera general se observa que existe una tendencia con respecto a las temperaturas evaluadas ya que la desviación al modelo es mayor en 310.15K y se trata de una desviación positiva, es decir, que ocurre un aumento de solubilidad cuando se aumenta la temperatura con respecto a lo que se calcula con el modelo matemático.

Se sugiere que las interacciones agua-codisolvente son las principales responsables de este comportamiento, por ejemplo, cuando la naturaleza orgánica de los codisolventes conduce a un tipo particular de interacción con el agua que se describe como formación de "icebergs", clusters o "témpanos" de agua alrededor de

las porciones apolares del codisolvente, esto es, el efecto de la hidratación hidrofóbica (Vargas et al., 2008). Este fenómeno depende de la capacidad del agua de formar uniones cohesivas con otras moléculas de agua.

Las desviaciones negativas al modelo ocurren para los dos sistemas de codisolvente a 298.15K. En el caso de metanol (Figura 5) se da en fracciones de codisolvente menores a 0.5. Esto puede deberse a la influencia del grupo metilo sobre la estructuración del agua lo que implicaría que, a bajas concentraciones de metanol, el agua retenga su habilidad para formar estructuras ordenadas (Vargas et al., 2008).



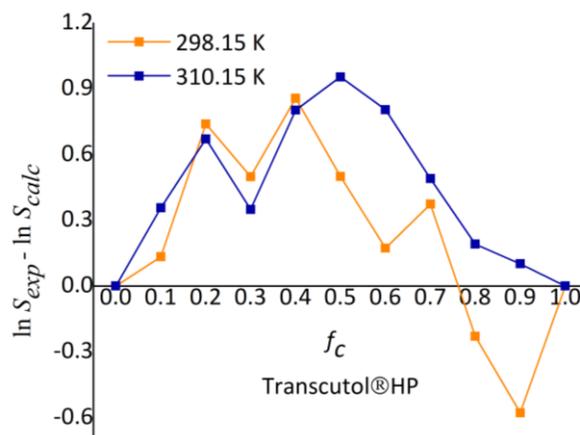
**Figura 5.** Desviaciones en la solubilidad molar de etoricoxib de acuerdo con el modelo Yalkowsky-Roseman en el sistema agua-metanol a 298.15K y 310.15K.

Las desviaciones negativas en el sistema agua-Transcutol®HP en  $f_c$  0.8 y 0.9 pueden deberse a que al mostrar tendencia de un significativo incremento de la solubilidad del fármaco al aumentar la concentración del codisolvente, el modelo prediga altas solubilidades, sin embargo como se ha visto, el límite de esta se encuentra establecido como solubilidad ideal. Valor que es alcanzado en este codisolvente puro.

Adicional a lo que se ha comentado, se obtuvieron los valores del poder de solubilidad ( $\sigma$ ) de ambos codisolventes (Tabla 4) de acuerdo con la ec. 2.

**Tabla 4.** Poder de solubilidad ( $\sigma$ ) relacionado con cada codisolvente a 298.15K y 310.15K.

| Codisolvente  | 298.15K | 310.15K |
|---------------|---------|---------|
| Metanol       | 7.65    | 7.01    |
| Transcutol®HP | 6.64    | 7.28    |



**Figura 6.** Desviaciones en la solubilidad molar de etoricoxib de acuerdo con el modelo Yalkowsky-Roseman en el sistema agua-metanol a 298.15K y 310.15K.

Como puede observarse, el poder de solubilidad se puede ver modificado por las variaciones de la temperatura, por ejemplo, en este caso, si se evalúa la solubilidad a 298.15K, metanol será el codisolvente con mayor poder de solubilidad pero a 310.15K, se favorece Transcutol®HP. Este tipo de evaluaciones son importantes a considerar al momento de desarrollar tecnología farmacéutica pues dependerá del objetivo buscado para la elección de algún codisolvente.

### Conclusiones

El uso de codisolventes es una técnica efectiva para incrementar la solubilidad acuosa de etoricoxib y el modelo logarítmico lineal es útil para estimar un valor de solubilidad de etoricoxib en mezclas de disolventes y para determinar las variaciones de este parámetro relacionadas con el coeficiente de actividad.

En el caso de los disolventes polares, el alcohol que muestra una mayor mejora en la solubilidad de etoricoxib es metanol. Este disolvente es ampliamente usado en los procesos de purificación de fármacos o como disolvente en algunos métodos de microencapsulación además de que se utiliza en técnicas analíticas cromatográficas (Chen y Wang, 2010; Chen et al., 2017; Sanghvi et al., 2008).

Para los disolventes menos polares fue Transcutol®HP quien presentó un mayor incremento de solubilidad de etoricoxib después de NMP que para este estudio se emplea como un codisolvente modelo. Transcutol®HP es un excipiente empleado en formulaciones basadas en lípidos y se ha demostrado su poder de solubilidad y su potencial uso para incrementar biodisponibilidad y absorción de fármacos clase II SCB (Li et al., 2013; Lin et al., 2007).

## Agradecimientos

Agradecemos a CONACYT por la beca otorgada para los estudios de posgrado con número de apoyo 723227 inscrito en el PNPC No. 001546. Así mismo, a la Universidad Autónoma Metropolitana por el apoyo económico.

Un agradecimiento especial a Químicos Lyontec S. de R.L. de C.V de México quien donó parte de la materia prima esencial para el desarrollo de este proyecto y a Helm S.A. de México por la donación del activo etoricoxib.

## Referencias

Agha E.M.H., Barzegar-Jalali M., Adibkia K., Hemmati S., Kuentz M., Martínez F., Jouyban A. (2020). Solubility of mesalazine in 1-propanol/water mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 301, 112436.

Barzegar-J.M., Mirheydari S.N., Rahimpour E., Shekaari H., Martínez F., Jouyban A. (2019). Measurement and modelling of solubility data for bosentan in 1-propanol+ water mixtures at various temperatures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 57(5), 640-649.

Bustamante P., Navarro J., Romero S., Escalera B. (2002) 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. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91 (3), 874-883.

Cárdenas Z.J., Jiménez D.M., Rodríguez G.A., Delgado D.R., Martínez F., Khoubnasabjafari M., Jouyban A. (2013). Solubility of methocarbamol in some cosolvent+ water mixtures at 298.15 K and correlation with the

Chavda H.V. (2010). Biopharmaceutics Classification System. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1,62-69.

Chen B., Du, Y., Wang H. (2010). Study on enantiomeric separation of basic drugs by NACE in methanol-based medium using erythromycin lactobionate as a chiral selector. *Electrophoresis*, 31(2), 371-377.

Chen G., Chen J., Cheng C., Cong Y., Du C., Zhao H. (2017). Solubility and preferential solvation of econazole nitrate in binary solvent mixtures of methanol, ethanol and 1, 4-dioxane in water. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 111, 228-237.

Dickhut R.M., Armstrong D.E., Andren A.W. (1991). The solubility of hydrophobic aromatic chemicals in organic solvent/water mixtures: Evaluation of four mixed solvent solubility estimation methods. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 10(7), 881-889.

Grant D.J.W., Higuchi T. (1990). Solubility behavior of organic compounds. John Wiley & Sons, p. 600.

Hatefi A., Rahimpour E., Martínez F., Barzegar-Jalali M., Jouyban A. (2019). Ketoconazole solubility in aqueous binary mixtures of 1-propanol at various temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 292, 111382.

Javadzadeh Y., Adibkia K., Hamishekar H., (2015) Transcutol® (Diethylene Glycol Monoethyl Ether): a potential penetration enhancer. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum*, Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p. 195-205.

Jouyban A. (2008). Review of the cosolvency models for predicting solubility of drugs in water-cosolvent mixtures. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 11 (1), 32-58.

Jouyban A., (2009) Handbook of Solubility data for Pharmaceuticals, EUA: CRC Press Taylor & Francis Group.

Khan A.D., Singh L. (2016). Various techniques of bioavailability enhancement: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6(3), 34-41.

Li A. (2001) Predicting cosolvency, Evaluation of the extended log-linear model. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 40, 5029-5035.

Li L., Yi T., Lam C.W.K. (2013). Effects of spray-drying and choice of solid carriers on concentrations of Labrasol® and Transcutol® in solid self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). *Molecules*, 18(1), 545-560.

Lin Y., Shen Q., Katsumi H., Okada N., Fujita T., Jiang X., Yamamoto A. (2007). Effects of Labrasol and other pharmaceutical excipients on the intestinal transport and absorption of rhodamine123, a P-glycoprotein substrate, in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(7), 1301-1307.

Millard J.W., Alvarez-Nunez F A., Yalkowsky S.H. (2002). Solubilization by cosolvents: Establishing useful constants for the log-linear model. *International Journal of Pharmaceutics*, 245(1-2), 153-166.

Mitra A., Kesisoglou F., Dogterom P., (2014) Application of absorption modeling to predict bioequivalence outcome of two batches of etoricoxib tablets. *AAPS PharmSciTech* 16 (1), 76-84.

Miyako Y., Khalef N., Matsuzaki K., Pinal R. (2010) Solubility enhancement of hydrophobic compounds by cosolvents: Role of solute hydrophobicity on the solubilization effect. *International Journal of Pharmaceutics*. 393, 40-54.

Miyako Y. Tai H., Ikeda K., Pinal R.K. (2008) Solubility screening on a series of structurally related compounds. Cosolvent-induced changes on the activity coefficient of hydrophobic solutes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 34, 499-505.

Pinal R., Lee L.S., Rao P.S.C. (1991). Prediction of the solubility of hydrophobic compounds in nonideal solvent mixtures. *Chemosphere*, 22(9-10), 939-951.

Ruckenstein E., Shulgin I. (2003). Solubility of drugs in aqueous solutions: Part 1. Ideal mixed solvent approximation. *International journal of pharmaceuticals*, 258(1-2), 193-201.

Sanghvi R., Narazaki R., Machatha S.G., Yalkowsky S.H. (2008). Solubility improvement of drugs using N-methyl pyrrolidone. *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 366-376.

Vargas E.F., Barbosa H.J., Martínez F. (2008). Utilidad del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas cosolventes. *Ingeniería e Investigación*, 28(2), 30-36.

Williams N.A., Amidon G.L. (1984). Excess free-energy approach to the estimation of solubility in mixed-solvent systems. *Theory. J. Pharm. Sci.* 73, 9-13.

Yalkowsky S.H., Roseman T.J. (1981) Solubilization of drugs by cosolvents In: Yalkowsky, S.H. (Ed.), *Techniques of Solubilization of Drugs*. Marcel Dekker, Inc., New York.

Yeh MK, Chang LC, Chiou AH. (2009) Improving tenoxicam solubility and bioavailability by cosolvent system. *AAPS PharmSciTech*. 10, 166-171.