

# MÉTODO EXTENDIDO DE HILDEBRAND EN LA PREDICCIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE NAPROXENO EN MEZCLAS COSOLVENTES ETANOL + AGUA

## EXTENDED HILDEBRAND SOLUBILITY APPROACH FOR NAPROXEN SOLUBILITY ESTIMATION IN ETHANOL + WATER COSOLVENT MIXTURES

Diana M. ARAGON N.<sup>1</sup>, Diana P. PACHECO A.<sup>1</sup>, Millar A. RUIDIAZ M.<sup>1</sup>, Alejandro D. SOSNIK.<sup>2</sup>,  
Fleming MARTINEZ R.<sup>1\*</sup>

Recibido: Octubre 19 de 2007 Aceptado: Abril 8 de 2008

### RESUMEN

El naproxeno (NAP) es un antiinflamatorio no esterooidal de amplio uso en la actualidad; sin embargo sus propiedades fisicoquímicas aún no han sido totalmente estudiadas. En la presente investigación se aplica el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH), desarrollado por Martin *et al* al estudio de la solubilidad del NAP en mezclas binarias etanol + agua a  $298,15 \text{ K} \pm 0,05 \text{ K}$ . Se utilizan el volumen molar y el parámetro de solubilidad del NAP calculados por los métodos de Fedors y van Krevelen, respectivamente. Se encuentra una adecuada capacidad predictiva del MESH al utilizar un modelo polinómico regular de quinto orden para NAP, relacionando el parámetro de interacción  $W$  con el parámetro de solubilidad de las mezclas solventes. Sin embargo, las desviaciones obtenidas en la solubilidad estimada, respecto a los valores experimentales, fueron de magnitud semejante a las obtenidas al calcular esta propiedad directamente, utilizando una regresión empírica del logaritmo de la solubilidad experimental del fármaco en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes.

**Palabras clave:** naproxeno, estimación de solubilidad, Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand, mezclas cosolventes

### ABSTRACT

Naproxen (NAP) is a widely used non-steroidal anti-inflammatory drug; however their physicochemical properties have not been thoroughly studied. In this work, Extended Hildebrand Solubility Approach (EHSA) developed by Martin *et al* was applied to evaluate the solubility of NAP in ethanol + water cosolvent mixtures at  $298.15 \text{ K} \pm 0.05 \text{ K}$ . Molar volume and solubility parameter values of NAP, were calculated according to Fedors and van Krevelen methods. A good predictive capacity of EHSA was found using regular polynomial models in fifth order for NAP, when the  $W$  interaction parameter is related to the solubility parameter of the cosolvent mixtures. Nevertheless, deviations on estimated solubility obtained respect to experimental solubility values had shown the same order compared with those obtained directly by logarithm empirical regression means of experimental solubilities as a function of cosolvent solubility parameters.

**Keywords:** naproxen, solubility estimation, Extended Hildebrand Solubility Approach, cosolvent mixtures

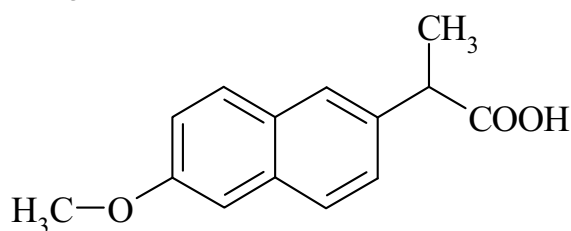
1 Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. A.A. 14490, Bogota D.C. Colombia.

2 Departamento de Tecnología Farmacéutica, Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Buenos Aires, Argentina.

\* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: fmartinezr@unal.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El naproxeno (NAP, Figura 1) es un fármaco analgésico y antiinflamatorio derivado del ácido propiónico, ampliamente utilizado en la terapéutica actual para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea, y en general para todo proceso agudo o crónico relacionado con dolor e inflamación (1). En el mercado farmacéutico colombiano, el NAP se presenta en tabletas, cápsulas, polvo para suspensión, y además como suspensión lista para administración peroral. Así mismo, este fármaco se consigue en forma inyectable en ampollas de 500 mg/5 mL (2).



**Figura 1.** Estructura molecular del naproxeno.

Según reportes de la literatura, las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una alta dosis de fármaco en un pequeño volumen de producto; por lo tanto, algunas propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad y los volúmenes ocupados por los principios activos y los otros componentes en la solución, se tornan muy importantes para el diseñador farmacéutico, ya que el conocimiento de estas propiedades, así como el adecuado manejo, y de ser posible, la predicción de estos fenómenos, facilitan de manera sustancial el desarrollo de los medicamentos (3).

Por lo anteriormente expuesto, en esta investigación se presenta un estudio fisicoquímico sobre la predicción de la solubilidad del NAP a 298, 15 K  $\pm$  0,05 K en mezclas binarias formadas por etanol y agua. El estudio está basado en el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH), el cual fue desarrollado por el Profesor Alfred N. Martin y otros investigadores para su aplicación práctica en sistemas de interés farmacéutico (4-8). Para este fin se determinó la solubilidad del NAP en los solventes puros y en diferentes mezclas cosolventes. Además, con el fin de aplicar el MESH a este sistema binario, a partir de medidas de densidad y de cálculos teóricos basados en contribución de grupos, se calcularon las contribuciones volumétricas de los solutos y de las mezclas solventes a las soluciones saturadas; así mismo se utilizaron

algunos datos de la literatura sobre las propiedades relativas a la fusión de estos fármacos. Esta investigación constituye una ampliación de lo presentado recientemente en la literatura sobre el estudio de la predicción de la solubilidad de este mismo fármaco en los sistemas propilenglicol + agua (9) y propilenglicol + etanol (10), y del acetaminofeno en estos mismos sistemas cosolventes (11,12), en adición a los trabajos del Profesor Martin *et al* desarrollados con otros fármacos (4-8).

## ASPECTOS TEÓRICOS

La solubilidad ideal ( $X_2^{id}$ ) de un soluto sólido en un solvente líquido para obtener una solución líquida (13), se calcula adecuadamente mediante la expresión [1]:

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

en la cual  $\Delta H_{fus}$  es la entalpía de fusión del soluto,  $R$  es la constante de los gases ( $1,987 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ),  $T_{fus}$  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 (Ec. [1]) (10-12), para obtener la siguiente ecuación:

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

El término  $\gamma_2$  es el coeficiente de actividad del soluto en la solución saturada y debe ser determinado experimentalmente para soluciones reales, en las cuales se presentan interacciones de diversa índole, tales como los enlaces de hidrógeno; sin embargo, se han desarrollado diferentes técnicas para hacer estimados razonables de este término. Un ejemplo específico de tales aproximaciones lo constituyen las denominadas soluciones regulares, introducidas por Hildebrand y Scatchard, en las cuales, a diferencia de las soluciones ideales, se permite un ligero cambio entrálpico positivo, esto es, se requiere suministrar una pequeña cantidad de energía para que se conduzca el proceso de solución, mientras que el cambio entrópico es el correspondiente a una solución ideal. La solubilidad en las soluciones regulares (10, 13, 14) se obtiene a partir de:

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

donde  $V_2$  es el volumen molar parcial del soluto ( $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$ ),  $\phi_1$  es la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada y  $\delta_1$  y  $\delta_2$  son los parámetros de solubilidad del solvente y del soluto, respectivamente. El parámetro de solubilidad se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva y se calcula como:  $\delta = ((\Delta H_v - RT)/V_1)^{1/2}$ , donde  $\Delta H_v$  es la entalpía de vaporización y  $V_1$  es el volumen molar del líquido. En la literatura (8, 15) se encuentran disponibles los valores de parámetro de solubilidad para muchos solventes y también para algunos compuestos sólidos, entre ellos varios fármacos.

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 solventes). Así, a comienzos de los años 80 del siglo pasado, Martin *et al* plantearon el MESH, el cual ha resultado muy útil para estimar la solubilidad de varios fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios (4-12). Si se introduce el término volumétrico-energético

$A$ , definido como  $V_2\phi_1^2/(2,303RT)$ , 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  $2K\delta_1\delta_2$ , y en donde  $K$  es el parámetro de Walker, introducido inicialmente para el estudio de soluciones de polímeros (16). 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  $\gamma_2$ , 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 (Ec. [6]).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

Se utilizaron los siguientes materiales: naproxeno USP (17); etanol absoluto R.A. Merck (EtOH); agua destilada (W) conductividad  $< 2 \mu\text{S cm}^{-1}$ ; tamiz molecular Merck (números 3 y 4); filtros Durapore® 0,45  $\mu\text{m}$  Millipore Corp.; material aforado de vidrio.

### Preparación de las mezclas cosolventes

Se prepararon mezclas binarias EtOH + W en composiciones desde 0,00 hasta 100,00 % m/m de EtOH variando de 10,00 en 10,00 % m/m, por pesada, en una balanza digital de platillo externo Mettler Toledo PB302 de sensibilidad  $\pm 0,01 \text{ g}$ .

### Determinación de la solubilidad

Se colocaron cantidades específicas de las diferentes mezclas EtOH + W y de los solventes puros en frascos de vidrio NP (No parenteral: Tipo IV) y en cada uno se adicionó un exceso de NAP, se taparon los frascos, se agitaron mecánicamente en un agitador Burrell® Modelo 75 durante una hora y se colocaron en un baño termostático Magni Whirl Blue M a  $313,15 \text{ K} \pm 0,05 \text{ K}$  con agitación manual esporádica durante al menos 72 horas. Posteriormente se ajustó la temperatura en  $298,15 \text{ K} \pm 0,05 \text{ K}$  dejando las muestras durante al menos 24 horas para permitir la precipitación del exceso de fármaco disuelto. Se tomaron muestras de las soluciones sobrenadantes, las cuales fueron filtradas para eliminar partículas sólidas no disueltas, determinando su densidad con un densímetro digital DMA 45 Anton Paar conectado a un termostato Magni Whirl Blue M a  $298,15 \text{ K} \pm 0,05 \text{ K}$ , siguiendo un procedimiento descrito previamente (18), para facilitar la interconversión de unidades máscas y volumétricas. Las muestras fueron diluidas gravimétricamente con alcohol USP (17) y analizadas por espectrofotometría UV en un equipo BioMate 3 Thermo Electron Corp. 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 a la solución saturada, en este trabajo inicialmente se utilizó el volumen específico aparente del soluto ( $VEA_2$ ) para calcular estas contribuciones. El valor de  $VEA_2$  en cualquier solución (10) se puede calcular 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 (calculado como el recíproco de la densidad) y  $\rho_{\text{soln}}$  es la densidad de la solución. El volumen molar aparente se

calcula multiplicando  $VEA_2$  por la masa molar del fármaco considerado.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se presenta la composición másica y volumétrica de las mezclas solventes EtOH + W junto con las respectivas densidades y parámetros de solubilidad a 298,15 K (19). La fracción volumétrica ( $\varphi$ ) se halló simplemente como el cociente entre el volumen de EtOH y la suma de los volúmenes de EtOH y W suponiendo aditividad de volúmenes (20). El parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes ( $\delta_{\text{mix}}$ ) se calculó mediante aditividad en términos volumétricos de acuerdo a:  $\delta_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n \delta_i \varphi_i$ , en la cual  $\delta_i$  es el parámetro de solubilidad de cada componente, en este caso 13,0 cal<sup>1/2</sup> cm<sup>-3/2</sup> para el EtOH y 23,4 cal<sup>1/2</sup> cm<sup>-3/2</sup> para el W a 298,15 K (8).

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

EtOH / % m/m	$\rho_1$ / g cm <sup>-3</sup> (a)	$\varphi$ EtOH	$\delta_1$ / cal <sup>1/2</sup> cm <sup>-3/2</sup>
0,00	0,9970	0,0000	23,40
10,00	0,9802	0,1236	22,11
20,00	0,9666	0,2409	20,89
30,00	0,9509	0,3524	19,74
40,00	0,9321	0,4584	18,63
50,00	0,9100	0,5594	17,58
60,00	0,8872	0,6557	16,58
70,00	0,8637	0,7476	15,62
80,00	0,8392	0,8355	14,71
90,00	0,8132	0,9195	13,84
100,00	0,7853	1,0000	13,00

(a) Tomados de Jiménez *et al* (19)

En la Tabla 2 se aprecian algunas propiedades fisicoquímicas del fármaco en estudio, tomadas de la literatura (21-23), mientras que en la Tabla 3 se presenta la densidad de las soluciones saturadas de NAP, además la solubilidad del fármaco, expresada en % masa/volumen (g/100 mL) y en fracción molar; observándose que la solubilidad experimental varía de forma no lineal con la composición cosolvente (24). En la Figura 2 aparecen la solubilidad experimental y la solubilidad calculada usando el modelo de soluciones regulares (Ec. [3])

en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes.

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 % p/v (Tabla 3), se calcularon las fracciones volumétricas del solvente ( $\phi_1$ ) y los volúmenes molares aparentes del soluto ( $V_2$ ) en las soluciones saturadas, mediante la Ec. [7] y la masa molar del fármaco (Tabla 2). Estos valores también se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 2.** Algunas propiedades físicas y químicas del NAP.

M / g mol <sup>-1</sup> (a)	$\Delta H_{\text{fus}}$ / kcal mol <sup>-1</sup> (b)	$T_{\text{fus}}$ / K (b)	pK <sub>a</sub> (c)	$\lambda_{\text{máx}}$ / nm (d)
230,26	7,53	427,6	4,2	271

(a) Tomado de Budavari *et al* (21).

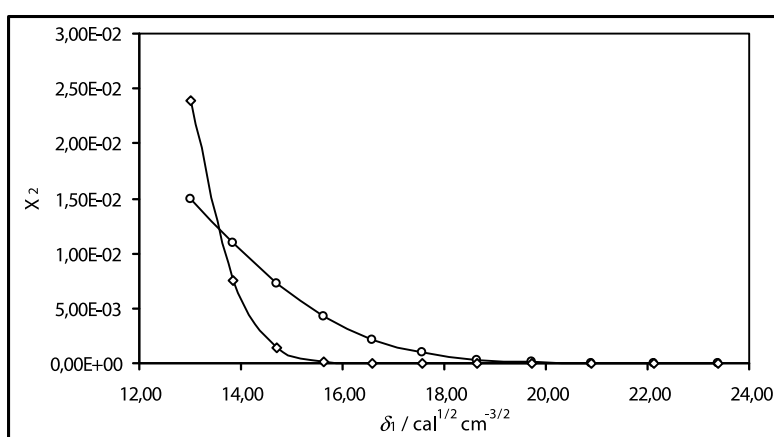
(b) Tomado de Perlovich *et al* (22).

(c) Tomado de Betageri *et al* (23).

(d) Determinado en alcohol USP (17).

**Tabla 3.** Densidad de las mezclas saturadas, solubilidad en % m/v y en fracción molar del NAP en las mezclas, volumen molar del NAP y fracción volumétrica del solvente en la solución saturada en las mezclas a 298,15 K.

$\delta_1$	$\rho_{\text{soln sat}} / \text{g cm}^{-3}$	NAP/ g/100 mL	$X_2$	$V_2 / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$\phi_1$
23,40	0,9977	$6,54 \times 10^{-3}$	$5,13 \times 10^{-6}$	-2095,5	1,0000
22,11	0,9800	$8,24 \times 10^{-3}$	$7,01 \times 10^{-6}$	748,8	0,9999
20,89	0,9665	$1,98 \times 10^{-2}$	$1,82 \times 10^{-5}$	373,2	0,9999
19,74	0,9500	$8,77 \times 10^{-2}$	$8,84 \times 10^{-5}$	477,7	0,9994
18,63	0,9330	0,295	$3,28 \times 10^{-4}$	172,3	0,9978
17,58	0,9139	0,767	$9,51 \times 10^{-4}$	122,7	0,9943
16,58	0,8915	1,54	$2,16 \times 10^{-3}$	186,4	0,9886
15,62	0,8714	2,63	$4,22 \times 10^{-3}$	188,4	0,9805
14,71	0,8518	3,92	$7,30 \times 10^{-3}$	185,9	0,9710
13,84	0,8323	5,02	$1,10 \times 10^{-2}$	175,4	0,9628
13,00	0,8091	5,70	$1,49 \times 10^{-2}$	170,7	0,9577

**Figura 2.** Solubilidad experimental (o) y solubilidad calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◊) del NAP en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K.

En la literatura para este tipo de tratamientos predictivos de la solubilidad, tradicionalmente se ha asumido como constante el valor del volumen molar del soluto en la solución (8, 16), valor que en el caso de solutos sólidos (a causa de la gran dificultad en su determinación experimental), en la mayoría de los casos es calculado por métodos de contribución de grupos, dentro de los cuales el más popular es el propuesto por Fedors (25). Sin embargo, como se aprecia en la Tabla 3, esta propiedad no es constante sino que depende de la composición del medio solvente debido a las diferentes clases de interacciones intermoleculares presentes en estas soluciones, aunque los valores son bastante desproporcionados en el caso de las mezclas polares y, por lo tanto, de muy baja solubilidad, en particular en el agua pura (valor negativo enorme:  $-2095,5 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ ). Debe aclararse, sin embargo, que los valores de  $V_2$  obtenidos en las mezclas de composición hasta el 30 % de EtOH no son confiables debido a la cercanía entre los valores de densidad de la solución saturada y la

mezcla cosolvente. Por lo tanto, en este trabajo se utilizó el valor calculado por el método de Fedors, esto es  $166,7 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$  (Tabla 4), cercano al valor experimental obtenido en EtOH puro. En segundo lugar, la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada se calculó según la expresión:

$$\phi_1 = \frac{V_1(1 - X_2)}{V_1(1 - X_2) + V_2 X_2} \quad [8]$$

donde el término  $V_1$  es el volumen molar del solvente. En el caso de la mezclas EtOH + W esta última propiedad se calculó mediante el método de aditividad lineal de volúmenes como:  $V_{1mix} = \sum_{i=1}^n V_{1i} \phi_i$ . Sin embargo, aunque es bien sabido que en el caso de mezclas cosolventes con fuerte presencia de enlaces de hidrógeno y grandes diferencias en los volúmenes molares de los componentes, los volúmenes de mezcla no son propiamente aditivos, este tratamiento ha sido ampliamente usado en este tipo de investigaciones (4-8).

**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 el NAP.

Grupo o átomo	Cantidad	Fedors <sup>(a)</sup>	Van Krevelen <sup>(b)</sup>		
		$V / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$F_d / \text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2} \text{mol}^{-1} \text{(c)}$	$F_p^2 / \text{J cm}^3 \text{mol}^{-2} \text{(d)}$	$U_h / \text{J mol}^{-1} \text{(e)}$
-O-	1	1 × 3,8	1 × 100	(1 × 400) <sup>2</sup>	1 × 3000
-COOH	1	1 × 28,5	1 × 530	(1 × 420) <sup>2</sup>	1 × 10000
-CH <sub>3</sub>	2	2 × 33,5	2 × 420	(2 × 0) <sup>2</sup>	2 × 0
>CH-	1	1 × -1,0	1 × 80	(1 × 0) <sup>2</sup>	1 × 0
-CH=	3	3 × 13,5	3 × 200	(3 × 0) <sup>2</sup>	3 × 0
>C=	1	1 × -5,5	1 × 70	(1 × 0) <sup>2</sup>	1 × 0
Fenilo trisustituido	1	1 × 33,4	1 × 1110 <sup>(f)</sup>	(1 × 110) <sup>2</sup>	1 × 0
		166,7	3330	348500	13000
			$\delta_d = (3330/166,7)$ = 20,0 MPa <sup>1/2</sup>	$\delta_p = ((348500)^{1/2}/166,7)$ = 3,5 MPa <sup>1/2</sup>	$\delta_h = (13000/166,7)^{1/2}$ = 8,8 MPa <sup>1/2</sup>
			$\delta_t = (20,0^2 + 3,5^2 + 8,8^2)^{1/2}$ = 22,1 MPa <sup>1/2</sup> = 10,8 cal <sup>1/2</sup> cm <sup>-3/2</sup> <sup>(g)</sup>		

<sup>(a)</sup> Calculados de acuerdo a los valores presentados por Fedors (25).

<sup>(b)</sup> Calculados de acuerdo a los valores y procedimientos descritos por Barton (26).

<sup>(c)</sup> Parámetro parcial por fuerzas de dispersión.

<sup>(d)</sup> Parámetro parcial por fuerzas dipolares.

<sup>(e)</sup> Parámetro parcial por enlaces de hidrógeno.

<sup>(f)</sup> Calculado restando al disustituido la diferencia existente entre el di y el monosustituido.

<sup>(g)</sup> Parámetro de solubilidad total (1,0 cal<sup>1/2</sup> cm<sup>-3/2</sup> = 2,0455MPa<sup>1/2</sup>).

De otro lado, en la Tabla 5 se presentan los logaritmos de los coeficientes de actividad del fármaco en las diferentes mezclas, calculados utilizando la solubilidad ideal de 0,0833 para NAP a 298,15 K (22). En todos los casos,  $\gamma_2$  es mayor que la unidad, debido a que la solubilidad experimental es menor que la ideal.

Adicionalmente, en la Tabla 5 pueden apreciarse los factores  $A$ ,  $K$  y  $W$ . Para el cálculo del parámetro

$W$  se utilizó como valor del parámetro de solubilidad del fármaco, el obtenido mediante los métodos de Fedors (25) y de van Krevelen (26), esto es, 10,8 cal<sup>1/2</sup> cm<sup>-3/2</sup> (Tabla 4). Esto se hizo así ya que en este sistema no se obtiene el máximo de solubilidad en alguna mezcla cosolvente sino que este valor se obtiene en EtOH puro, a diferencia de lo encontrado en el caso de la solubilidad del acetaminofeno en otros sistemas cosolventes (11, 12).

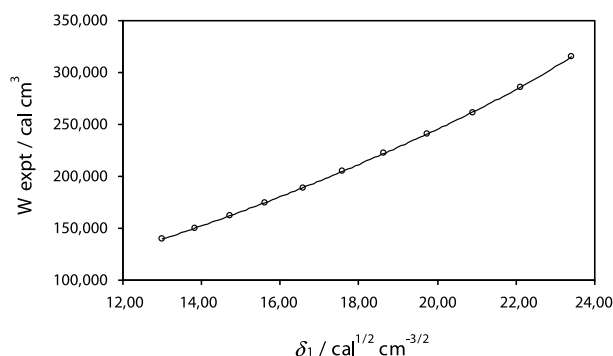
**Tabla 5.** Logaritmo de coeficiente de actividad, factor  $A$ , factor  $K$ , factor  $W$  experimental y calculado utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5 a 298,15 K.

$\delta_1$	$\log \gamma_2$	$A / \text{cm}^3 \text{cal}^{-1}$	$K$	$W_{\text{expt}} / \text{cm}^3 \text{cal}^{-1}$	$W_{\text{calculado}} / \text{cm}^3 \text{cal}^{-1}$				
					1	2	3	4	5
23,40	4,211	0,12217	0,62296	314,868	305,936	313,729	314,543	314,866	314,897
22,11	4,075	0,12217	0,59908	286,164	284,554	286,889	286,549	286,100	286,019
20,89	3,660	0,12215	0,57969	261,627	264,266	262,821	262,126	261,836	261,850
19,74	2,974	0,12203	0,56506	240,875	244,990	241,216	240,643	240,732	240,794
18,63	2,405	0,12166	0,55166	222,024	226,652	221,803	221,588	221,920	221,951
17,58	1,942	0,12083	0,53940	204,851	209,185	204,348	204,540	204,865	204,836
16,58	1,586	0,11948	0,52812	189,144	192,529	188,642	189,150	189,259	189,201
15,62	1,295	0,11758	0,51817	174,878	176,628	174,506	175,136	174,949	174,919
14,71	1,057	0,11535	0,50965	161,944	161,433	161,778	162,260	161,882	161,917
13,84	0,879	0,11346	0,50246	150,176	146,897	150,317	150,329	150,070	150,138
13,00	0,746	0,11230	0,49679	139,497	132,978	139,999	139,183	139,564	139,519

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, debido a los grupos hidroxilo en los dos cosolventes, e hidroxilo, carbonilo y metoxilo en el fármaco (Figura 1).

En la Figura 3 se presenta la variación del factor  $W$  con el 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 modelos de grados 1 a 5, donde es bien claro que estos valores dependen del tipo de modelo polinómico regular utilizado en la regresión. Situaciones similares han sido descritas por Martin *et al* (4, 8), al estudiar la caféina en mezclas agua-dioxano, y por Martínez (11, 12), estudiando el acetaminofeno en mezclas propilenoglicol +  $W$  y propilenoglicol +

EtOH, al comparar los resultados obtenidos con polinomios de segundo y de cuarto orden.



**Figura 3.** Variación del factor  $W$  en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K.

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

**Tabla 6.** Solubilidad calculada utilizando 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.

$\delta_1$	$X_2$ calculado					% desv. <sup>(a)</sup>				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
23,40	$3,37 \times 10^{-8}$	$2,70 \times 10^{-6}$	$4,27 \times 10^{-6}$	$5,13 \times 10^{-6}$	$5,21 \times 10^{-6}$	99	47,3	16,7	0,1	1,6
22,11	$2,83 \times 10^{-6}$	$1,05 \times 10^{-5}$	$8,71 \times 10^{-6}$	$6,76 \times 10^{-6}$	$6,46 \times 10^{-6}$	60	50,4	24,2	3,5	7,8
20,89	$8,05 \times 10^{-5}$	$3,57 \times 10^{-5}$	$2,41 \times 10^{-6}$	$2,05 \times 10^{-5}$	$2,07 \times 10^{-5}$	341	95,8	32,4	12,5	13,4
19,74	$8,93 \times 10^{-4}$	$1,07 \times 10^{-4}$	$7,76 \times 10^{-5}$	$8,16 \times 10^{-5}$	$8,45 \times 10^{-5}$	910	21,1	12,2	7,7	4,4
18,63	$4,38 \times 10^{-3}$	$2,90 \times 10^{-4}$	$2,57 \times 10^{-4}$	$3,09 \times 10^{-4}$	$3,15 \times 10^{-4}$	1236	11,6	21,7	5,7	4,0
17,58	$1,06 \times 10^{-2}$	$7,18 \times 10^{-4}$	$7,99 \times 10^{-4}$	$9,58 \times 10^{-4}$	$9,43 \times 10^{-4}$	1015	24,5	15,9	0,8	0,8
16,58	$1,39 \times 10^{-2}$	$1,64 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$	$2,30 \times 10^{-3}$	$2,23 \times 10^{-3}$	544	24,1	0,4	6,6	3,2
15,62	$1,09 \times 10^{-2}$	$3,45 \times 10^{-3}$	$4,85 \times 10^{-3}$	$4,39 \times 10^{-3}$	$4,32 \times 10^{-3}$	158	18,3	15,0	3,9	2,2
14,71	$5,57 \times 10^{-3}$	$6,68 \times 10^{-3}$	$8,64 \times 10^{-3}$	$7,06 \times 10^{-3}$	$7,20 \times 10^{-3}$	24	8,4	18,3	3,2	1,4
13,84	$1,98 \times 10^{-3}$	$1,18 \times 10^{-2}$	$1,19 \times 10^{-2}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,08 \times 10^{-2}$	82	7,7	8,4	5,4	1,9
13,00	$5,13 \times 10^{-4}$	$1,94 \times 10^{-2}$	$1,27 \times 10^{-2}$	$1,55 \times 10^{-2}$	$1,51 \times 10^{-2}$	97	29,6	15,0	3,5	1,1
				Promedio <sup>(b)</sup>		415	30,8	16,4	4,8	3,8
				Error típico <sup>(b)</sup>		133	7,8	2,5	1,0	1,1
				Desviación estándar <sup>(b)</sup>		443	25,7	8,3	3,4	3,8

<sup>(a)</sup> Calculado como  $100 \times |X_2 \text{ expt} - X_2 \text{ calc}| / X_2 \text{ expt}$

<sup>(b)</sup> Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

Puede observarse que en la medida que se van haciendo más complejos los polinomios, se van obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales, lo que se confirma al verificar los porcentajes de desviación promedio (3,8 % para orden 5). De manera similar

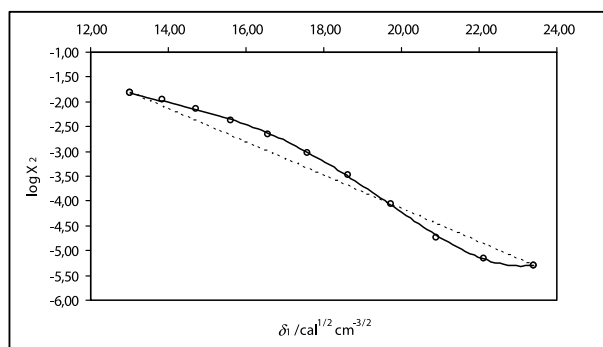
a lo encontrado en otros estudios (4-12), en este caso el incremento más notable en la concordancia obtenida se presenta al pasar del orden 1 al 2, si bien en los siguientes pasos también se encuentran incrementos visibles, incluyendo el paso del orden 3 al 4, mientras que en el paso del orden 4 al 5,

aparentemente no hay cambios significativos; 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,  $a = -999,53366$ ,  $b = +57,97131$ ,  $c = -7,827849$ ,  $d = +0,5829208$ ,  $e = -2,001395 \times 10^{-2}$ ,  $f = +2,673712 \times 10^{-4}$ , y  $r^2 = 0,9999972$

Si bien la desviación general en la Ec. [9] es de 3,8 %, los valores más altos se encuentran en las mezclas cosolventes más polares, que contienen alrededor del 20 % de EtOH, en las cuales aún puede presentarse agua voluminosa estructurada por enlaces de hidrógeno. Para verificar este posible efecto, en la Figura 4 se presenta el logaritmo decimal de la solubilidad en función de la polaridad de las mezclas. Así mismo se presenta la línea de solubilidad aditiva logarítmica según lo esperado de acuerdo al tratamiento de Yalkowsky y Valvani (27). Según esta figura se tiene que en las mezclas más polares la solubilidad es menor que la esperada según el modelo log-lineal y que en la mezcla cercana al 30 % de EtOH ( $19,7 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$ ) se pasa de desviaciones negativas a positivas.



**Figura 4.** Logaritmo decimal de la solubilidad experimental (—) y comportamiento aditivo logarítmico (-----) de la solubilidad del NAP en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K.

Una explicación posible para las desviaciones negativas presentadas a bajas proporciones de cosolvente, podría hallarse en el trabajo de Kimura *et al* (28), quienes obtuvieron comportamientos similares en los calores de disolución de 1-metil-2-pirrolidinona en mezclas alcohol-agua, y según el cual, a bajas concentraciones de cosolvente, el agua retiene su habilidad para formar estructuras ordenadas.

Como es bien sabido, los cosolventes poseen grupos polares y no polares en su estructura molecular, y por lo tanto, se espera que la hidratación hidrofóbica ocurra alrededor de las partes no polares del compuesto (estructuración del agua formando agregados del tipo “témpano”), mientras que los enlaces de hidrógeno se forman entre los grupos polares y el agua. Aunque los alcoholes de pequeña masa molar generalmente han sido considerados como compuestos polares, Matsumoto *et al* (29) han ofrecido evidencia de la influencia del grupo metilo terminal de estos cosolventes sobre la estructuración del agua, mediante el estudio de las entalpías molares de exceso. Estas interacciones existentes entre los alcoholes y el agua podrían reducir la interacción entre el agua y el NAP, llevando a una solubilidad inferior a la esperada según la línea de aditividad.

En cambio, a altas concentraciones de cosolvente en las mezclas, 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 solubilidades relativamente altas. Otra explicación plausible para las altas desviaciones encontradas estaría dada en función de un posible fenómeno de autoasociación del fármaco en la solución saturada (30); sin embargo, para verificar esto en el presente caso se requeriría de otro tipo de evidencia experimental, tal como el estudio de los coeficientes de distribución del NAP en función de la concentración, en diferentes sistemas solvente orgánico/agua.

En la literatura se ha presentado evidencia de tipo termodinámico para explicar el comportamiento de este sistema, en términos del cambio de conducción para el proceso de solución del fármaco, al pasar de una conducción entrópica por debajo del 30 % de EtOH a una conducción entálpica en concentraciones mayores del cosolvente (24). Se han explicado estos resultados como una consecuencia de la pérdida de estructura del agua presente alrededor de los grupos no polares del fármaco (dos grupos metilo y un naftilo, Figura 1), la cual se encontraba inicialmente asociada entre sí por hidratación hidrofóbica. Esta desestructuración se va produciendo en la medida que se reemplaza el agua por etanol.

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 simple regresión de solubilidad en función del parámetro de solubilidad de la mezcla solvente (Tabla 3 y Figuras 2 y 4). Por lo tanto, en la Tabla 7 se comparan las solubilidades experimentales, las calculadas directamente como logaritmo decimal de  $X_2$  mediante regresión polinómica regular de cuarto grado (Figura 4, Ec. [10]), y las calculadas indirectamente

involucrando los parámetros  $W$  obtenidos del polinomio de quinto grado (Tabla 6, Ec. [9]). Así mismo, se presentan en esta tabla los respectivos porcentajes de diferencia, con respecto al valor experimental.

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

en la cual,  $a = +71,08555$ ,  $b = -17,97061$ ,  $c = +1,657028$ ,  $d = -6,724986 \times 10^{-2}$ ,  $e = +9,955247 \times 10^{-4}$ , y  $r^2 = 0,9995831$

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

$\delta_1$	$X_2$			% desv. <sup>(a)</sup>	
	Expt	Calc. direct. <sup>(b)</sup>	Calc. $W$ <sup>(c)</sup>	Calc. direct.	Calc. $W$
23,40	$5,13 \times 10^{-6}$	$5,12 \times 10^{-6}$	$5,21 \times 10^{-6}$	0,1	1,6
22,11	$7,01 \times 10^{-6}$	$6,78 \times 10^{-6}$	$6,46 \times 10^{-6}$	3,3	7,8
20,89	$1,82 \times 10^{-5}$	$2,05 \times 10^{-5}$	$2,07 \times 10^{-5}$	12,4	13,4
19,74	$8,84 \times 10^{-5}$	$8,15 \times 10^{-5}$	$8,45 \times 10^{-5}$	7,8	4,4
18,63	$3,28 \times 10^{-4}$	$3,10 \times 10^{-4}$	$3,15 \times 10^{-4}$	5,6	4,0
17,58	$9,51 \times 10^{-4}$	$9,59 \times 10^{-4}$	$9,43 \times 10^{-4}$	0,9	0,8
16,58	$2,16 \times 10^{-3}$	$2,31 \times 10^{-3}$	$2,23 \times 10^{-3}$	6,8	3,2
15,62	$4,22 \times 10^{-3}$	$4,39 \times 10^{-3}$	$4,32 \times 10^{-3}$	4,0	2,2
14,71	$7,30 \times 10^{-3}$	$7,04 \times 10^{-3}$	$7,20 \times 10^{-3}$	3,5	1,4
13,84	$1,10 \times 10^{-2}$	$1,04 \times 10^{-2}$	$1,08 \times 10^{-2}$	5,7	1,9
13,00	$1,49 \times 10^{-2}$	$1,55 \times 10^{-2}$	$1,51 \times 10^{-2}$	3,8	1,1
		Promedio <sup>(d)</sup>		4,9	3,8
		Error típico <sup>(d)</sup>		1,0	1,1
		Desviación estándar <sup>(d)</sup>		3,4	3,8

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

<sup>(b)</sup> Calculado usando la Ec. [10]

<sup>(c)</sup> Calculado usando la Ec. [9]

<sup>(d)</sup> Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

En la Tabla 7 puede observarse que aparentemente no hay diferencias significativas entre los valores calculados por los dos métodos, lo que se verifica mediante los promedios de desviación, para los cálculos directo (4,9%) y por el Método Extendido de Hildebrand (3,8%), respectivamente. A diferencia de lo encontrado en el estudio del acetaminofén (10, 11), en el caso de NAP 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 tenerse presente que este método considera la solubilidad desde un enfoque fisicoquímico sistemático muy racional, y además porque 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  $\delta_1$  y  $\delta_2$  serían conocidos, con lo que podría calcularse directamente la solubilidad del fármaco en cualquier composición cosolvente.

## CONCLUSIONES

De lo descrito anteriormente se verifica que en este sistema solvente no se obtiene la máxima solubilidad de NAP en alguna mezcla cosolvente, por lo que el parámetro de solubilidad de este fármaco es inferior al correspondiente al solvente menos polar, esto es, el EtOH. La solubilidad experimental del fármaco en mezclas con menos del 80% de EtOH es menor que la respectiva solubilidad ideal, lo que a su vez conduce a coeficientes de actividad mayores

que la unidad. Adicionalmente, en esta investigación se ha utilizado satisfactoriamente el MESH en el estudio de la solubilidad de NAP en mezclas EtOH + W, utilizando para este fin el volumen molar y el parámetro de solubilidad calculados por contribución de grupos. 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 en apariencia no hay mejoría significativa en el carácter predictivo al pasar desde el método estrictamente empírico hasta el método propuesto por Martin *et al*, a diferencia de lo encontrado en el estudio de otros fármacos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos muy formalmente a la DIB-DI-NAIN 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

- Roberts II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipiretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editores. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 703-705.
- Rosenstein-Ster E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 31 ed. Bogotá: Thompson P.L.M., S.A.; 2003.
- 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.
- Martin A, Newburger J, Adjei A. Extended Hildebrand approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. J Pharm Sci 1980; 69(6): 659-661.
- Martin A, Wu PL. Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxybenzoic acid in mixtures of dioxane and water. J Pharm Sci 1981; 72(6): 587-592.
- 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.
- Martin A, Wu PL, Adjei A, Mehdizadeh M, James KC, Metzler C. Extended Hildebrand solubility approach: testosterone and testosterone propionate in binary solvents. J Pharm Sci 1982; 71(12): 1334-1340.
- Sinko PJ. Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 247-250.
- Manrique YJ, Pacheco DP, Martínez F. Estimación de la solubilidad de ibuprofeno y naproxeno en mezclas propileno glicol + agua. Póster presentado en: XVII Congreso Farmacéutico Argentino, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina, 2006.
- Pacheco DP, Manrique YJ, Vargas EF, Barbosa HJ, Martínez F. Validez del método extendido de Hildebrand en la predicción de las solubilidades de ibuprofén y naproxén en mezclas propileno glicol-etanol. Rev Colomb Quím 2007; 36(1): 55-72.
- Martínez F. Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propileno glicol. Rev Acad Colomb Cienc 2005; 29(112): 429-438.
- Martínez F. Aplicación del método extendido de Hildebrand al estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas etanol-propileno glicol. Acta Farm Bonaerense 2005; 24(2): 215-224.
- Ávila CM, Martínez F. Thermodynamic study of the solubility of benzocaine in some organic and aqueous solvents. J Solution Chem 2002; 31(12): 975-985.
- Hildebrand JH, Prausnitz JM, Scott RL. Regular and Related Solutions. New York: Van Nostrand Reinhold; 1970.
- Hansen CM, Beerbower A. Solubility parameters. En: Kirk & Othmer: Encyclopedia of chemical technology, Suppl. 2 ed. New York: John Wiley & Sons; 1971. pp. 889-910.
- Martin A, Bustamante P. El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. Anal Real Acad Farm 1989; 55(2): 175-202.
- US Pharmacopeia 23 ed. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 1994.
- Martínez F, Gómez A, Ávila CM. Volúmenes molales parciales de transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol ( $X = 0.5$ ). Acta Farm Bonaerense 2002; 21(2): 107-118.
- Jiménez J, Manrique J, Martínez F. Effect of temperature on some volumetric properties for ethanol + water mixtures. Rev Colomb Cienc Quím Farm 2004; 33(2): 145-155.
- Connors KA. Thermodynamics of pharmaceutical systems: an introduction for students of pharmacy. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience; 2002. pp. 61-66.
- Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain Jr. JR, Gallipeau JAR, D'Arececa MA. The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station (NJ): Merck; 2001. p. 1149.
- Perlovich GL, Kurkov SV, Kinchin AN, Bauer-Brandl A. Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. Eur J Pharm Biopharm 2004; 57(2): 411-420.
- Betageri GV, Nayernama A, Habib MJ. Thermodynamics of partitioning of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the n-octanol/buffer and liposome systems. Int J Pharm Adv 1996; 1(3): 310-319.
- Pacheco DP, Martínez F. Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures. Phys Chem Liquids 2007; 45(5): 581-595.
- Fedors RF. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. Polym Eng Sci 1974; 14(2): 147-154.
- Barton A. Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters. 2 ed. New York: CRC Press; 1991. pp. 157-193.
- Yalkowsky SH. Solubility and solubilization in aqueous media. New York: American Chemical Society and Oxford University Press; 1999. pp. 180-235.
- Kimura F, Murakami S, Fujishiro R. Thermodynamics of aqueous solutions of nonelectrolytes. II. Enthalpies of transfer of 1-methyl-2-pyrrolidinone from water to many aqueous alcohols. J Solution Chem 1975; 4(3): 241-247.
- Matsumoto Y, Touhara H, Nakanishi K, Watanabe N. Molar excess enthalpies for water + ethanediol, + 1,2-propanediol, and + 1,3-propanediol at 298.15 K. J Chem Thermodyn 1977; 9(8): 801-805.
- Rubino JT, Obeng EK. Influence of solute structure on deviations from the log-linear solubility equation in propylene glycol: water mixtures. J Pharm Sci 1991; 80(5): 479-483.