

# Utilidad del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas cosolventes

## The Jouyban-Acree model's usefulness for estimating ibuprofen and naproxen solubility in some cosolvent mixtures

Edgar F. Vargas E.<sup>1</sup>, Helber J. Barbosa B.<sup>2</sup> y Fleming Martínez<sup>3</sup>

### RESUMEN

La predicción de la solubilidad de los fármacos en sistemas cosolventes de uso farmacéutico ha sido una sólida línea de investigación a nivel académico e industrial desde hace varias décadas. Por esta razón, en la presente investigación se evaluó la validez de una adaptación puntual del modelo de Jouyban-Acree (J-A) en comparación con la utilidad de la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta por Yalkowsky y Roseman (Y-R), para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno (IBP) y el naproxeno (NAP) en mezclas cosolventes propilenglicol + agua, en función de la composición cosolvente y de la temperatura, en el intervalo entre 20,0 y 40,0 °C. Los modelos de J-A y Y-R requieren únicamente de los valores experimentales de la solubilidad en equilibrio de los fármacos en los solventes puros a las diferentes temperaturas de interés. Desafiando las ecuaciones frente a valores experimentales presentados en la literatura se encontró que los valores obtenidos con los dos modelos semiempíricos son bastante similares entre sí y que presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales reportados en la literatura, especialmente en la estimación de la solubilidad del IBP. Estos resultados demuestran la necesidad de mejorar las estrategias teóricas disponibles para la estimación de esta propiedad, y así mismo, demuestran la importancia de la determinación experimental de la solubilidad de los fármacos, en función de la temperatura, en todas aquellas mezclas cosolventes que pueden ser útiles durante el proceso de diseño de formulaciones líquidas homogéneas a nivel industrial.

**Palabras clave:** ibuprofeno, naproxeno, mezclas cosolventes, ecuación de Jouyban-Acree, ecuación de Yalkowsky-Roseman.

### ABSTRACT

Estimating drug solubility in cosolvent mixtures has been an important pharmaceutical science research field at theoretical and practical levels for several decades. The validity of an adapted version of the Jouyban-Acree (J-A) model for predicting ibuprofen (IBP) and naproxen (NAP) solubility in propylene glycol + water cosolvent mixtures was thus evaluated. The usefulness of Yalkowsky and Roseman's solubility log-linear equation was also evaluated for the same drugs in such cosolvent system. The solubility estimation was studied as a function of temperature and cosolvent composition. The J-A and Y-R models only require experimental equilibrium solubility values in pure solvents at all temperatures evaluated. Estimated solubility values obtained by using both semi-empiric models were similar but presented notable deviations regarding experimental values presented in the literature, especially for IBP. These results show that currently available theoretical strategies for estimating this property must be improved; they also demonstrate the importance of experimental determination of drug solubility according to temperature in all cosolvent mixtures which could be useful when designing homogeneous liquid dosage at industrial level.

**Keywords:** ibuprofen, naproxen, cosolvent mixture, Jouyban-Acree equation.

Recibido: enero 30 de 2008

Aceptado: junio 27 de 2008

### Introducción

El ibuprofeno (IBP) y el naproxeno (NAP) son fármacos del ti-

po analgésico-antiinflamatorio, derivados del ácido propiónico, y clasificados como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son ampliamente utilizados en la terapéutica actual para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea

<sup>1</sup> Químico, Universidad Nacional de Colombia. D.Sc., Química, Universidad Nacional de Colombia. Profesor Asociado, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Colombia. edvargas@uniandes.edu.co

<sup>2</sup> Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de Colombia. M.Sc., Farmacología, Universidad Nacional de Colombia. Profesor Asociado, Sección de Farmacotecnia, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. hdbarbosab@unal.edu.co

<sup>3</sup> Químico Farmacéutico, Universidad Nacional de Colombia. D.Sc., Química, Universidad Nacional de Colombia. Profesor Asociado, Sección de Farmacotecnia, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. fmartinezr@unal.edu.co

y en general para todo proceso agudo o crónico relacionado con dolor e inflamación (Roberts II y Morrow, 2001).

Por otro lado, las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una alta dosis de fármaco en un pequeño volumen de producto; por lo tanto, algunas propiedades físico-químicas tales como la solubilidad y los volúmenes ocupados por los principios activos y por los otros componentes en la solución, se tornan muy importantes para el diseñador farmacéutico, ya que el conocimiento de estas propiedades, y de ser posible, la predicción de estos fenómenos, facilita enormemente el desarrollo de medicamentos (Jiménez y Martínez, 1995).

Por lo anteriormente expuesto, y específicamente en lo relacionado con la predicción de propiedades físico-químicas de los sistemas líquidos, en este trabajo se desafió el modelo semiempírico de estimación de solubilidad propuesto por Jouyban y Acree (J-A) (Jouyban, 2007) frente a los valores experimentales de solubilidad en equilibrio de IBP y NAP en el sistema cosolvente propilenglicol + agua (PG + W), los cuales han sido reportados previamente en función de la composición cosolvente y la temperatura (Manrique *et al.*, 2008). De otro lado, los resultados predictivos obtenidos con el modelo J-A también se compararon con los obtenidos con la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta originalmente por Yalkowsky y Roseman (Y-R) (1981). Los modelos J-A y Y-R se explican en detalle más adelante en el apartado de aspectos teóricos. Se encontró que los valores de solubilidad estimados con los dos modelos son bastante similares entre sí, y además, que presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales reportados en la literatura, especialmente en la estimación de la solubilidad del IBP.

Debe resaltarse que a nivel industrial farmacéutico, el sistema PG + W es uno de los más ampliamente usados en el diseño de formulaciones líquidas destinadas a la administración parenteral (Rubino, 1988), y ha sido bien estudiado desde el punto de vista físico-químico, en particular, en lo relacionado con los volúmenes molares parciales y de exceso (Jiménez y Martínez, 2005). Así mismo, se han evaluado los aspectos termodinámicos del proceso de disolución del acetaminofeno (Jiménez y Martínez, 2006) y del IBP y el NAP (Manrique *et al.*, 2008) en este sistema cosolvente. De otro lado, también se ha estudiado la utilidad del método extendido de solubilidad de Hildebrand en la predicción de esta propiedad para el acetaminofeno (Martínez, 2005) y para el IBP y el NAP en este mismo sistema (Manrique *et al.*, 2006).

## Aspectos teóricos

En la literatura farmacéutica y química se han descrito diferentes métodos para estimar la solubilidad de varias clases de solutos en mezclas cosolventes, algunos de los cuales han sido ampliamente desafiados recientemente frente a la solubilidad experimental de ciertos fármacos (Jouyban-Gharamaleki *et al.*, 1999; Nokhodchi *et al.*, 2002).

Como se ha indicado previamente (Vargas *et al.*, 2007), uno de los modelos más simples para estimar esta propiedad en mezclas cosolvente-agua está basado en la regla de la mezcla algebraica, la cual, para el caso de fármacos no polares en una mezcla binaria, adquiere la forma:

$$\ln X_{2-Mix} = f \ln X_{2-Cosolv} + (1-f) \ln X_{2-Water} \quad (1)$$

donde  $X_{2-Mix}$  es la solubilidad calculada en la mezcla cosolvente considerada,  $X_{2-Cosolv}$  es la solubilidad en el cosolvente puro,  $X_{2-Water}$  es la solubilidad en agua pura, y  $f$  es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto, la cual a su vez, es calculada asumiendo aditividad de volúmenes como:

$$f = V_{Cosolv} / (V_{Cosolv} + V_{Water}) \quad (2)$$

en la cual,  $V_{Cosolv}$  y  $V_{Water}$  son los volúmenes de cosolvente y agua, respectivamente (Connors, 2002). La ecuación 1 es una forma práctica del modelo logarítmico-lineal desarrollado por Yalkowsky y Roseman (1981), y que tiene la forma:

$$\ln S_{2-Mix} = \ln S_{2-Water} + \sigma \cdot f \quad (3)$$

donde  $S_{2-Mix}$  y  $S_{2-Water}$  son las solubilidades (expresadas en molaridad o fracción molar) en la mezcla cosolvente y en el agua, respectivamente, y  $\sigma$  es el factor de potencia cosolvente-solubilizante (disolvente) del respectivo sistema soluto-solvente. El término  $\sigma$  de la ecuación 3 ha sido correlacionado con diferentes índices de polaridad de los solventes, tales como el coeficiente de reparto octanol-agua, el parámetro de solubilidad de Hildebrand, y las tensiones interfaciales, entre otros (Rubino y Yalkowsky, 1987). La ecuación 3 ha sido ampliamente utilizada en el estudio de diversos solutos de interés farmacéutico (Yalkowsky y Roseman, 1981; Yalkowsky, 1999; Millard *et al.*, 2002).

Sin embargo, experimentalmente se ha encontrado que el comportamiento de diferentes solutos lipofílicos se desvía de esta sencilla regla aditiva, en particular si los cosolventes son anfipróticos. Específicamente, en el caso del sistema PG + W, Rubino y Obeng (1991), estudiando la solubilidad de algunas series homólogas de *p*-hidroxibenzoatos y *p*-amino-benzoatos de alquilo, encontraron desviaciones negativas a la ecuación 1 en mezclas ricas en agua, esto es, a bajas fracciones volumétricas de PG, y desviaciones positivas en las mezclas ricas de cosolvente. Puesto que estos investigadores encontraron cierta similitud en las desviaciones encontradas por los diferentes solutos, sugirieron que las interacciones cosolvente-agua son las principales responsables de estos comportamientos. Por dicha razón, se planteó que los cosolventes pueden interactuar con el agua principalmente mediante los siguientes mecanismos:

a. La naturaleza orgánica de los cosolventes conduce a un tipo particular de interacción con el agua, la cual ha sido descrita como la formación de "icebergs", *clusters* o "témpanos" de agua alrededor de las porciones apolares del cosolvente, esto es, el efecto de la hidratación hidrofóbica. Puesto que este fenómeno depende de la capacidad del agua de formar

uniones cohesivas con otras moléculas de agua, es de esperar que este tipo de interacción sea predominante a bajas concentraciones de cosolvente, en las cuales se tiene presente un exceso de moléculas de agua. Este fenómeno ha sido descrito por Kimura *et al.* (1975) en el estudio de las entalpías de transferencia de la 1-metil-2-pirrolidinona desde el agua hasta algunos alcoholes de cadena corta.

b. En adición a los efectos hidrofóbicos, los grupos hidroxilo del PG pueden interactuar con el agua mediante enlaces de hidrógeno, por lo que se ha sugerido que a bajas concentraciones de los alcoholes de cadena corta, estos pueden aumentar la estructuración del agua a través de enlaces de hidrógeno, en adición a lo conseguido por el efecto hidrofóbico. Por lo tanto, los dos tipos de interacciones mencionadas anteriormente, que llevan a un aumento en la estructuración de agua, conducen a su vez a una disminución en las interacciones soluto-solvente, según se ha demostrado mediante estudios de entalpías de disolución en estos sistemas (Kimura *et al.*, 1975). De otro lado, cuando la fracción de PG es alta, los enlaces de hidrógeno entre el cosolvente y el agua siguen estando presentes, pero la estructuración del agua ha disminuido significativamente o ha desaparecido.

En un intento de considerar estas desviaciones no tenidas en cuenta por el modelo de Y-R, Jouyban y Acree propusieron la ecuación 4 como extensión de la ecuación 1 y en la cual  $T$  es la temperatura absoluta y  $J_i$  son los respectivos coeficientes, los cuales presentan significado teórico puesto que cada coeficiente es una función de las energías de interacción entre dos y tres cuerpos que describen las atracciones entre las diferentes moléculas en solución. La ecuación 4, es así mismo, una derivación de la ecuación originalmente propuesta por Redlich y Kister (1948), y su desarrollo, así como su significado, han sido descritos previamente en la literatura (Acree, 1992; Jouyban *et al.*, 2006).

$$\ln X_{2-Mix} = f \ln X_{2-Cosolv} + (1-f) \ln X_{2-Water} + f(1-f) \sum_{i=0}^n \frac{J_i (f - (1-f))^i}{T} \quad (4)$$

Recientemente, Jouyban (2007) mediante análisis de regresión procesó los valores de solubilidad de diferentes fármacos presentados en la literatura frente a la ecuación 4, obteniendo la ecuación 5, en la cual el significado de las constantes del modelo fueron evaluadas mediante la prueba t de Student, siendo estas estadísticamente significativas con  $p < 0,05$ .

$$\ln X_{2-Mix} = f \ln X_{2-Cosolv} + (1-f) \ln X_{2-Water} + f(1-f) \left[ \frac{85,254}{T} + \frac{735,662(f - (1-f))}{T} \right] \quad (5)$$

## Parte experimental y de cálculo

Los materiales, equipos y aspectos procedimentales utilizados para la determinación de la solubilidad de los dos fármacos en el sistema cosolvente considerado fueron presentados

previamente en la literatura (Manrique *et al.*, 2008); por lo tanto, en este trabajo se utilizaron los valores allí reportados para desafiar las ecuaciones 1 y 5.

Como medida de comparación entre los valores individuales experimentales y calculados mediante los modelos Y-R y J-A (Jouyban, 2007), se calcularon los porcentajes individuales de desviación (PID), sobre la base de la solubilidad logarítmica, según la ecuación 6.

$$PID = 100 \left| \frac{\text{Calc} - \text{Exp}}{\text{Expt}} \right| \quad (6)$$

Así mismo, como medida general de la validez de los dos modelos (Jouyban, 2007), se calcularon los valores de porcentaje medio de desviación según la ecuación 7, en la cual  $n$  es el número de puntos de composición cosolvente considerados.

$$PDM = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\text{Calc} - \text{Exp}}{\text{Exp}} \right| \quad (7)$$

## Resultados y discusión

Como se indicó previamente, la estructura molecular y algunas de las propiedades físico-químicas de los fármacos en estudio han sido presentadas anteriormente en la literatura (Manrique *et al.*, 2008). De otro lado, puesto que las expresiones volumétricas de concentración son dependientes de la temperatura, ya que dependen de los coeficientes de expansión térmica-volumétrica ( $\alpha$ ) de los componentes, en la Tabla 1 se presenta la variación de la fracción volumétrica de las mezclas PG + W en función de la temperatura, y cuya composición porcentual másica varía de 20,0 en 20,0 %, junto con su respectiva descripción estadística.

Tabla 1. Fracción volumétrica de PG en función de la composición y la temperatura

PG / % m/m	F					Promedio (SD) <sup>(a)</sup>	CV / % <sup>(b)</sup>
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C		
20	0,1941	0,1944	0,1948	0,1951	0,1954	0,1948 (0,0005)	0,27
40	0,3910	0,3916	0,3922	0,3926	0,3930	0,3921 (0,0008)	0,20
60	0,5910	0,5915	0,5921	0,5926	0,5930	0,5920 (0,0008)	0,14
80	0,7939	0,7943	0,7947	0,7950	0,7953	0,7946 (0,0005)	0,07

(a) SD: desviación estándar.

(b) CV: coeficiente de variación porcentual.

Puede observarse que, si bien los valores  $\alpha$  de PG y W ( $7,313 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$  y  $2,517 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ , respectivamente (Jiménez y Martínez, 2005)), son significativamente diferentes, la variación de  $f$  con la temperatura es relativamente pequeña, siendo en los cuatro casos menor del 0,30%, la cual para fines prácticos se considera despreciable. Además, el promedio obtenido es prácticamente el corres-

pendiente al valor obtenido a 30,0 °C. Por esta razón, en el desafío de las ecuaciones 1 y 5 se utilizaron las fracciones volumétricas calculadas a esta temperatura.

En la Tabla 2 se reportan los valores experimentales de solubilidad en equilibrio de los dos fármacos en forma de logaritmo natural, los cuales, como se indicó previamente, fueron tomados de una investigación realizada por Manrique *et al.* (2008). Los valores utilizados como entrada en las ecuaciones 1 y 5 fueron los de los solventes puros, esto es, los correspondientes a las fracciones volumétricas 0,00 y 1,00 de PG.

Tabla 2. Logaritmo natural de la solubilidad del IBP y el NAP en función de la composición cosolvente y la temperatura (Manrique *et al.*, 2008)

IBP						
PG		20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
% m/m	f					
0	0,0000	-11,40	-11,21	-11,07	-10,87	-10,71
20	0,1948	-10,93	-10,73	-10,44	-10,23	-9,99
40	0,3922	-9,34	-9,15	-8,99	-8,67	-8,40
60	0,5921	-7,61	-7,47	-7,14	-6,83	-6,60
80	0,7947	-5,03	-4,86	-4,44	-4,03	-3,60
100	1,0000	-2,59	-2,32	-1,96	-1,67	-1,53

NAP						
PG		20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
% m/m	f					
0	0,0000	-12,35	-12,19	-12,04	-11,93	-11,78
20	0,1948	-11,62	-11,36	-11,19	-11,04	-10,85
40	0,3922	-10,33	-10,07	-9,93	-9,63	-9,50
60	0,5921	-8,73	-8,39	-8,21	-8,02	-7,89
80	0,7947	-6,78	-6,64	-6,44	-6,28	-6,14
100	1,0000	-5,09	-4,93	-4,75	-4,55	-4,38

En las Tablas 3 y 4 se presentan los valores de solubilidad logarítmica calculados mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición cosolvente y la temperatura para IBP y NAP, respectivamente, junto con los respectivos porcentajes de desviación obtenidos respecto a los valores experimentales. Esta misma información se puede observar de forma gráfica en las figuras 1 y 2 a 25,0 °C.

Comparando globalmente los resultados obtenidos con los dos modelos para cada uno de los fármacos se tiene que no hay diferencia estadística entre los dos, dados los valores PMD totales obtenidos, esto es, en el caso del IBP, 14,7 ( $\pm 4,1$ )% y 16,3 ( $\pm 5,1$ )% para Y-R y J-A, respectivamente, y en el caso del NAP, 5,5 ( $\pm 1,6$ )% y 6,5 ( $\pm 2,0$ )% para Y-R y J-A, respectivamente; lo cual demostraría que en los casos bajo estudio, el modelo de Jouyban-Acree no presenta ventajas prácticas sobre el de Yalkowsky-Roseman, ya que los dos métodos arrojan resultados muy similares. De otro lado, debe considerarse que el modelo J-A implica cálculos más complejos.

Tabla 3. Valores calculados de solubilidad logarítmica del IBP mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición y la temperatura

Yalkowsky-Roseman <sup>(a)</sup>						
PG / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix <sup>(b)</sup>
0,1948	-9,68 (11,4)	-9,47 (11,7)	-9,30 (10,9)	-9,08 (11,3)	-8,92 (10,8)	11,2 $\pm$ 0,4
0,3922	-7,95 (14,9)	-7,72 (15,6)	-7,50 (16,5)	-7,26 (16,3)	-7,11 (15,4)	15,8 $\pm$ 0,7
0,5921	-6,19 (18,7)	-5,94 (20,5)	-5,68 (20,4)	-5,42 (20,6)	-5,27 (20,1)	20,1 $\pm$ 0,8
0,7947	-4,40 (12,6)	-4,14 (14,7)	-3,83 (13,7)	-3,56 (11,6)	-3,41 (5,2)	11,6 $\pm$ 3,7
PMD total <sup>(c)</sup>						14,7 $\pm$ 4,1

Jouyban-Acree <sup>(a)</sup>						
PG / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix <sup>(b)</sup>
0,1948	-9,88 (9,6)	-9,67 (10,0)	-9,49 (9,1)	-9,26 (9,5)	-9,10 (8,9)	9,4 $\pm$ 0,4
0,3922	-8,01 (14,3)	-7,78 (15,0)	-7,56 (15,9)	-7,32 (15,6)	-7,16 (14,7)	15,1 $\pm$ 0,7
0,5921	-6,00 (21,1)	-5,76 (22,9)	-5,50 (22,9)	-5,25 (23,1)	-5,10 (22,7)	22,5 $\pm$ 0,8
0,7947	-4,11 (18,3)	-3,86 (20,6)	-3,55 (20,0)	-3,29 (18,4)	-3,14 (12,7)	18,0 $\pm$ 3,1
PMD total <sup>(c)</sup>						16,3 $\pm$ 5,1

(a) Valores entre paréntesis: porcentajes individuales de desviación. (b) PMD mix: porcentajes medios de desviación ( $\pm$  SD) a cada composición cosolvente. (c) PMD total: porcentaje medio de desviación total ( $\pm$  SD) en función de composición y temperatura.

Tabla 4. Valores calculados de solubilidad logarítmica del NAP mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición y la temperatura

Yalkowsky-Roseman <sup>(a)</sup>						
PG / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix <sup>(b)</sup>
0,1948	-10,94 (5,8)	-10,77 (5,2)	-10,62 (5,1)	-10,49 (4,9)	-10,34 (4,7)	5,2 $\pm$ 0,4
0,3922	-9,51 (8,0)	-9,34 (7,2)	-9,18 (7,5)	-9,03 (6,2)	-8,88 (6,5)	7,1 $\pm$ 0,7
0,5921	-8,05 (7,7)	-7,89 (6,1)	-7,73 (5,9)	-7,56 (5,8)	-7,40 (6,2)	6,3 $\pm$ 0,8
0,7947	-6,58 (2,8)	-6,42 (3,3)	-6,25 (3,0)	-6,06 (3,5)	-5,90 (3,9)	3,3 $\pm$ 0,4
PMD total <sup>(c)</sup>						5,5 $\pm$ 1,6

Jouyban-Acree <sup>(a)</sup>						
PG / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix <sup>(b)</sup>
0,1948	-11,13 (4,2)	-10,96 (3,5)	-10,81 (3,4)	-10,68 (3,3)	-10,52 (3,0)	3,5 $\pm$ 0,4
0,3922	-9,57 (7,4)	-9,40 (6,7)	-9,24 (6,9)	-9,09 (5,6)	-8,93 (5,9)	6,5 $\pm$ 0,7
0,5921	-7,87 (9,8)	-7,71 (8,2)	-7,55 (8,1)	-7,38 (7,9)	-7,23 (8,4)	8,5 $\pm$ 0,8
0,7947	-6,29 (7,1)	-6,13 (7,6)	-5,97 (7,3)	-5,79 (7,9)	-5,63 (8,3)	7,7 $\pm$ 0,5
PMD total <sup>(c)</sup>						6,5 $\pm$ 2,0

(a) Valores entre paréntesis: porcentajes individuales de desviación. (b) PMD mix: porcentajes medios de desviación ( $\pm$  SD) a cada composición cosolvente. (c) PMD total: porcentaje medio de desviación total ( $\pm$  SD) en función de composición y temperatura.

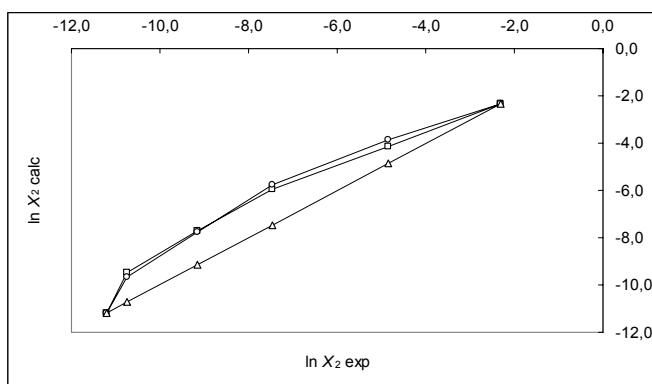


Figura 1. Solubilidad logarítmica calculada del IBP usando el modelo de Jouyban-Acree (○) y el de Yalkowsky-Roseman (□), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (Δ) a 25,0 °C

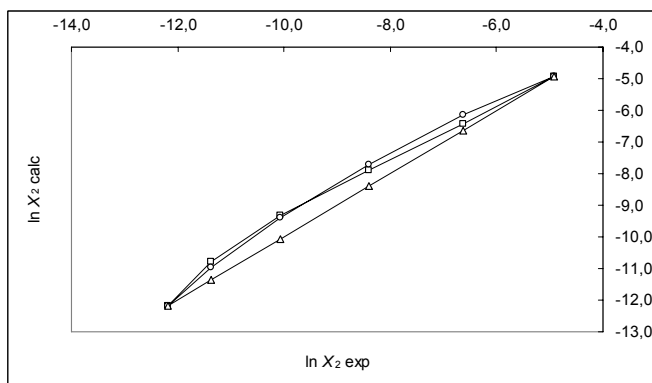


Figura 2. Solubilidad logarítmica calculada del NAP usando el modelo de Jouyban-Acree (○) y el de Yalkowsky-Roseman (□), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (Δ) a 25,0 °C

Para observar más claramente estos efectos, en la Figura 3 se presentan las diferencias logarítmicas obtenidas entre las solubilidades experimentales y las calculadas mediante el modelo *log*-lineal de Y-R y así mismo, entre las calculadas mediante el modelo J-A y las calculadas mediante el modelo Y-R para los dos fármacos a 25,0 °C.

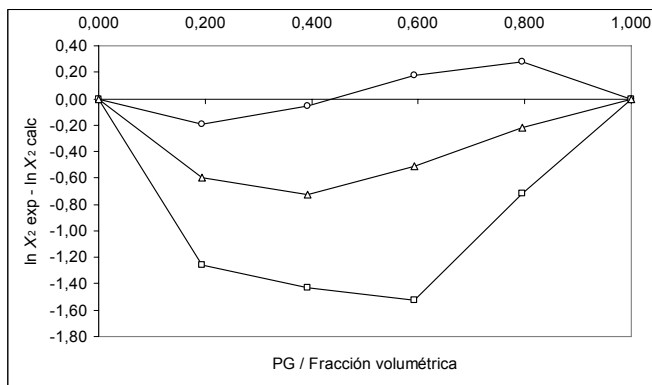


Figura 3. Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental-valor según el modelo Y-R] para IBP (○) y NAP (Δ), y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor J-A - valor Y-R] (□) en función de la proporción de PG a 25,0 °C

Como se puede observar en esta Figura, las desviaciones respecto a los dos modelos son mayores para el IBP comparado con el NAP, lo cual ya se había visto con base en los porcentajes globales de desviación (tablas 3 y 4); de otro lado, se tiene que las diferencias obtenidas entre los dos modelos y los valores experimentales son dependientes de la composición cosolvente, esto es, en la fracción volumétrica de PG cercana a 0,20 el modelo J-A arroja resultados menos distantes comparado con el modelo Y-R, mientras que a fracción cercana a 0,40 las desviaciones obtenidas en los dos modelos son muy similares, y finalmente, a fracciones próximas a 0,60 y 0,80 el modelo J-A arroja las mayores diferencias comparado con el modelo Y-R. Puesto que la ecuación 5 (modelo J-A) es una extensión de la ecuación 1 (modelo Y-R), en la Figura 4 se observa el denominado factor de exceso de Jouyban-Acree (Factor JA), el cual se calculó directamente de acuerdo a la expresión 8:

$$\text{Factor JA} = f(1-f) \left[ \frac{85,254}{T} + \frac{735,662(f - (1-f))}{T} \right] \quad (8)$$

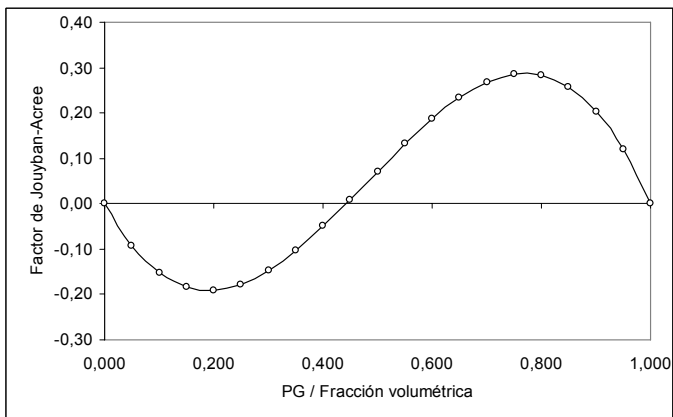


Figura 4. Factor de Jouyban-Acree en función de la proporción de PG a 25,0 °C

Como puede observarse, la Figura 4 es equivalente a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas, esto es, el valor J-A menos el valor Y-R, solo que está resuelta con variaciones de 0,05 en fracción volumétrica de PG. La forma de la gráfica 4 es similar a la adoptada por las desviaciones encontradas por Rubino y Obeng (1991) en el estudio de la solubilidad de series homólogas de *p*-hidroxibenzoatos y *p*-aminobenzoatos de alquilo, las cuales fueron negativas respecto a la ecuación 1 en las mezclas ricas en agua, esto es, a bajas fracciones volumétricas de PG, y positivas en las mezclas ricas del cosolvente.

Como se indicó previamente, una explicación posible para las desviaciones negativas presentadas a bajas proporciones de cosolvente podría hallarse en el trabajo de Kimura *et al.* (1975), quienes obtuvieron comportamientos similares en las entalpías de disolución de 1-metil-2-pirrolidina 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, 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.* (1977) han presentado 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 los fármacos estudiados, llevando a una solubilidad inferior a la esperada según las ecuaciones 1 y 5, en particular a bajas proporciones del cosolvente.

En la literatura se ha presentado evidencia de tipo termodinámico para explicar el comportamiento de los dos sistemas considerados en el presente trabajo, en términos del cambio de la conducción para el proceso de solución del IBP y el NAP, al pasar de una conducción entrópica en las mezclas pobres en PG (ricas en agua) a una conducción entálpica en concentraciones mayores del cosolvente (Manrique *et al.*, 2008), siendo explicados estos resultados como una consecuencia de la pérdida de estructura del agua presente alrededor de los grupos no polares de los fármacos, la cual se encontraba inicialmente asociada entre sí por el efecto de hidratación hidrofóbica. Esta desestructuración se va produciendo en la medida en que se va reemplazando el agua por cosolvente.

## Conclusiones

De todo lo discutido anteriormente se tiene que la solubilidad experimental del IBP y el NAP presentan desviaciones negativas frente a lo calculado según los modelos Yalkowsky-Roseman y Jouyban-Acree en el sistema binario PG + W. Estas desviaciones pueden en principio ser atribuidas a efectos de interacción solvente-solvente en las diferentes mezclas solventes evaluadas, así como a las diferencias en la hidratación hidrofóbica del compuesto debidas a la variación en la proporción de agua disponible en las mezclas. Por lo anterior, en el caso de la solubilidad de los dos fármacos en este sistema cosolvente, desafortunadamente no resulta muy adecuado el uso de estos dos modelos semiempíricos para la estimación de dicha propiedad físico-química. Esto a su vez conduce necesariamente al esfuerzo de optimización de las estrategias teóricas de estimación de esta propiedad, y así mismo, a la determinación experimental de la solubilidad en equilibrio de los fármacos en función de la temperatura, en todas aquellas mezclas cosolventes que puedan ser útiles durante el proceso de diseño de formulaciones líquidas homogéneas. La información experimental así generada tendría un gran impacto a nivel fármaco-técnico básico y al de la producción industrial de medicamentos, puesto que disminuiría el tiempo, así como los recursos invertidos en el diseño y desarrollo de este tipo de formulaciones, al reducir enorme-

mente el número de mezclas cosolventes a ensayar en los estudios de preformación.

## Agradecimientos

Muy formalmente agradecemos a la DIB de la Universidad Nacional de Colombia por el apoyo financiero, y al Prof. Dr. A. Jouyban, de Tabriz University of Medical Sciences (Irán), por la donación del material bibliográfico requerido para el desarrollo de esta investigación.

## Bibliografía

- Acree Jr, W. E., Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing mode., *Thermochimica Acta*, Vol. 198, No. 1, 1992, pp. 71-79.
- Connors, K. A., *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy.*, Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, 2002, pp. 61-66.
- Jiménez, F., Martínez, F., Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas., *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, Vol. 24, 1995, pp. 19-23.
- Jiménez, J., Martínez, F., Study of some volumetric properties of 1,2-propanediol + water mixtures at several temperatures., *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, Vol. 34, No. 1, 2005, pp. 46-57.
- Jiménez, J. A., Martínez, F., Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures., *Journal of the Brazilian Chemical Society*, Vol. 17, No. 1, 2006, pp. 125-134.
- Jouyban-Gharamaleki, A., Valaee, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B. J., Acree Jr., W. E., Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures., *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 177, No. 1, 1999, pp. 93-101.
- Jouyban, A., Chew, N. Y. K., Chan, H. K., Khoubnasabjafari, M., Acree Jr, W.E., Solubility prediction of salicylic acid in water-ethanol-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model., *Pharmazie*, Vol. 61, No. 4, 2006, pp. 318-331.
- Jouyban, A., Prediction of drug solubility in water-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model., *Pharmazie*, Vol. 62, No. 5, 2007, pp. 365-367.
- 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., *Journal of Solution Chemistry*, Vol. 4, No. 3, 1975, pp. 241-247.
- Manrique, Y. J., Pacheco D. P., Martínez, F., Estimación de la solubilidad de ibuprofeno y naproxeno en mezclas propilenglicol + agua., Póster presentado en: XVII Congreso Farmacéutico Argentino, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina, 2006.

- Manrique, Y. J., Pacheco, D. P., Martínez, F., Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol + water cosolvent mixtures., *Journal of Solution Chemistry*, Vol. 37, No. 2, 2008, pp. 165-181.
- Martínez, F., Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenglicol., *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias*, Vol. 29, No. 112, 2005, pp. 429-438.
- 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., *Journal of Chemical Thermodynamics*, Vol. 9, No. 8, 1977, pp. 801-805.
- Millard, J. W., Alvarez-Nuñez, F. A., Yalkowsky, S. H., Solubilization by cosolvents: Establishing useful constants for the log-linear model., *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 245, 2002, pp. 153-166.
- Nokhodchi, A., Shokri, J., Barzegar-Jalali, M., Ghafourian, T., Prediction of benzodiazepines solubility using different cosolvency models., *Farmaco*, Vol. 57, No. 7, 2002, pp. 555-557.
- Redlich, O., Kister, A. T., Algebraic representation of thermodynamic properties and the classification of solutions., *Industrial & Engineering Chemistry*, Vol. 40, No. 2, 1948, pp. 345-348.
- Roberts II, L. J., Morrow, J. D., Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout., *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., J.G. Hardman, L.E. Limbird y A.G. Gilman (eds), Nueva York, McGraw-Hill, 2001, pp. 703-705.
- Rubino, J. T., Yalkowsky, S. H., Cosolvency and cosolvent polarity., *Pharmaceutical Research*, Vol. 4, No. 3, 1987, pp. 220-230.
- Rubino, J. T., Cosolvents and cosolvency., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol 3, J. Swarbrick y J.C. Boylan (eds), Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1988. pp. 375-398.
- Rubino, J. T., Obeng, E. K., Influence of solute structure on deviations from the log-linear solubility equation in propylene glycol: water mixtures., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 80, No. 5, 1991, pp. 479-483.
- Vargas, E. F., Manrique, Y. J., Pacheco, D. P., Torres, N. S., Martínez, F., Desviaciones al modelo logarítmico-lineal en la solubilidad de ibuprofén y naproxén en mezclas cosolventes propilenglicol-agua., *Química Nova*, Vol. 30, No. 8, 2007, pp. 1945-1950.
- Yalkowsky, S. H., Roseman, T. J., Solubilization of drugs by cosolvents., *Techniques of Solubilization of Drugs*, S.H. Yalkowsky (ed), Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1981, pp. 91-134.
- Yalkowsky, S. H., Solubility and Solubilization in Aqueous Media., Nueva York, American Chemical Society and Oxford University Press, 1999, pp. 180-235.