

# UTILIDAD DEL MÉTODO EXTENDIDO DE HILDEBRAND EN EL ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DEL ACETAMINOFÉN EN MEZCLAS AGUA-PROPILENOGLICOL

por

Fleming Martínez\*

## Resumen

**Martínez, F.:** Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenglicol. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **29** (112): 429-438. 2005. ISSN 0370-3908.

En este trabajo, el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH), desarrollado por Martín et al., se ha aplicado al estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas binarias agua-propilenglicol a 25.00°C. Para este fin se han utilizado unos desarrollos experimentales y de cálculo, sencillos y útiles para la estimación del volumen molar del soluto y de la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada. Se ha encontrado una adecuada capacidad predictiva del MESH al utilizar un modelo polinómico regular de cuarto orden, relacionando el parámetro de interacción  $W$  con el parámetro de solubilidad de las mezclas solventes.

**Palabras clave:** Acetaminofén, Estimación de solubilidad, Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand, Mezclas cosolventes.

## Abstract

In this work the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHSA) developed by Martin et al., has been applied to evaluate the solubility of acetaminophen in water-propylene glycol cosolvent mixtures at 25.00 °C. Some novel and relatively simple experimental and calculating methods have been used here in order to estimate the molar volume of the solute and the volumetric fraction of the solvent in the saturated solution. A good predictive capacity of EHSA was found using a regular polynomial model in order four, when the  $W$  interaction parameter was related to the solubility parameter of the solvent mixtures.

**Key words:** Acetaminophen, Solubility estimation, Extended Hildebrand Solubility Approach, Cosolvent mixtures.

\* Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A. A. 14490, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: [fmartinezr@unal.edu.co](mailto:fmartinezr@unal.edu.co)

## Introducción

El acetaminofén (ACF) es un analgésico y antipirético ampliamente utilizado en la terapéutica actual con especial indicación en el tratamiento de pacientes pediátricos (Roberts II LJ & Morrow JD, 2001; Lund W, 1994). En el mercado farmacéutico colombiano se dispone comercialmente en forma de tabletas, jarabes y concentrados (gotas), pero no en formulaciones inyectables (Rosenstein-Ster, 2004). Puesto que las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una alta dosis de fármaco en un pequeño volumen de producto, entonces 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. Lo anterior adquiere gran relevancia práctica, ya que el conocimiento, el adecuado manejo y de ser posible, la predicción de estos fenómenos, facilita enormemente la labor de este profesional durante su labor en el desarrollo de medicamentos (Jiménez F & Martínez F., 1995).

Por lo anteriormente expuesto, en este trabajo se presenta un estudio fisicoquímico sobre la predicción de la solubilidad del ACF a 25.00°C en mezclas binarias cosolventes formadas por agua y propilenoglicol (Pérez DC *et al.*, 2003). El estudio está basado en el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) (Martin A *et al.*, 1993), el cual fue desarrollado por el Prof. Alfred N. Martin y otros investigadores para su aplicación práctica en sistemas de interés farmacéutico (Martin A. *et al.*, 1980; Martin A. & Wu PL, 1981; Martin A. & Miralles MJ 1982; Martin A *et al.*, 1982). Para este fin se determinó la solubilidad del fármaco en los solventes puros y en diferentes mezclas cosolventes, utilizando un método refractométrico descrito ampliamente y que está basado en la variación lineal del índice de refracción con la concentración del soluto (Ferro V. & Ávila A 1986; Cárdenas CA & Guevara CC 2003; Pérez DC 2003; Pérez DC *et al.*, 2003). Además, con el fin de aplicar el MESH a este sistema, a partir de medidas de densidad se calcularon las contribuciones volumétricas del soluto y del solvente a las soluciones saturadas, utilizando además algunos datos de la literatura sobre las propiedades relativas a la fusión de este fármaco.

## Aspectos Teóricos

La solubilidad ideal ( $X_2^{id}$ ) de un soluto sólido en un solvente líquido para obtener una solución líquida se calcula mediante la expresión (Ávila CM & Martínez F., 2002):

$$\log X_2^{id} = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus}-T)}{2.303RT_{fus}T} + \left(\frac{\Delta C_p}{2.303R}\right) \left[\frac{(T_{fus}-T)}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{fus}}\right)\right] \quad [\text{Ec. 1}]$$

en la cual,  $\Delta H_{fus}$  es la entalpía de fusión del soluto,  $\Delta C_p$  es la diferencia de capacidades caloríficas entre el soluto sólido y el soluto como líquido sobre-enfriado,  $R$  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. Puesto que la determinación experimental de  $\Delta C_p$  es muy complicada, tradicionalmente se han realizado dos aproximaciones en la estimación de la solubilidad ideal, esto es, asumir que  $\Delta C_p$  es igual a la entropía de fusión o que es igual a cero. Considerando la última aproximación, se llega a:

$$\log X_2^{id} = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus}-T)}{2.303RT_{fus}T} \quad [\text{Ec. 2}]$$

La solubilidad ideal depende exclusivamente de las propiedades del soluto sin considerar en absoluto a las propiedades del solvente, por lo cual en principio este valor es constante y solo depende de la temperatura. En una solución ideal se tiene que los cambios entálpico y volumétrico, durante el proceso de disolución son iguales a cero y por lo tanto el proceso se conduce únicamente de forma entrópica. Naturalmente, las soluciones ideales son inexistentes y solo sirven para explicar el comportamiento de las soluciones reales, en términos de las desviaciones presentadas por estas respecto al comportamiento ideal. Estas desviaciones son debidas principalmente a interacciones intermoleculares soluto-solvente o solvente-solvente y a efectos volumétricos.

La solubilidad real ( $X_2$ ) se calcula adicionando el término de no-idealidad ( $\log \gamma_2$ ) a la expresión anterior [Ec. 2], para obtener (Martin A *et al.*, 1993; Ávila CM & Martínez F., 2002):

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus}-T)}{2.303RT_{fus}T} + \log \gamma_2 \quad [\text{Ec. 3}]$$

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 como se indicó previamente, se presentan interacciones de diversa índole, sin embargo se han desarrollado diferentes técnicas para hacer estimados razonables de este término. Un ejemplo específico de esto lo constituyen las soluciones regulares (Yalkowsky SH., 1999) introducidas por Hildebrand y Scatchard, en las cuales, a diferencia de las soluciones ideales, se permite un ligero cambio entálpico 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 (Hildebrand JH *et al.*, 1970; Martin A. *et al.*, 1993; Yalkowsky SH., 1999) se obtiene a partir de:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2.303RT_{fus}T} + \frac{V_2\phi_1^2}{2.303RT}(\delta_1 - \delta_2)^2 \quad [\text{Ec. 4}]$$

en la que,  $V_2$  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:

$$\delta = \left( \frac{\Delta H_v - RT}{V_l} \right)^{0.5} \quad [\text{Ec. 5}]$$

donde,  $\Delta H_v$  es la entalpía de vaporización y  $V_l$  es el volumen molar del líquido. En la literatura (Hansen CM & Beerbower A., 1971; Martin A. *et al.*, 1993) se encuentran disponibles los valores de parámetro de solubilidad para muchos solventes y también para algunos compuestos sólidos, entre ellos varios fármacos.

Puesto que 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 a la diferencia en los volúmenes molares entre solutos y solventes) Martin *et al.*, plantearon a comienzos de los años 80 la Aproximación Extendida de Solubilidad de Hildebrand, la cual ha resultado muy útil para estimar la solubilidad de varios fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios (Martin A. *et al.*, 1980; Martin A. & Wu PL 1981; Martin A. & Miralles MJ., 1982; Martin A. *et al.*, 1982).

Si se define el término volumétrico-energético,  $A$ , como:

$$A = \frac{V_2\phi_1^2}{2.303RT} \quad [\text{Ec. 6}]$$

entonces, la solubilidad real de un soluto en cualquier sistema solvente se puede calcular a partir de:

$$-\log X_2 = -\log X_2^{id} + A(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad [\text{Ec. 7}]$$

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

$$W = 0.5 \left( \delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\log \gamma_2}{A} \right) \quad [\text{Ec. 8}]$$

donde,  $\gamma_2$  como se indicó anteriormente, es el coeficiente de actividad del soluto en la solución y se calcula de acuerdo con:

$$\gamma_2 = \frac{X_2^{id}}{X_2} \quad [\text{Ec. 9}]$$

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:

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 \dots + C_n\delta_1^n \quad [\text{Ec. 10}]$$

Estos modelos polinómicos pueden ser utilizados para estimar la solubilidad por retro-cálculo (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 [Ec. 10].

## Materiales y Métodos

En esta investigación se utilizaron los siguientes materiales: acetaminofén USP (ACF) (USP23-NF18 1994); agua destilada de conductividad  $< 2 \mu\text{S}$ ; propilenglicol USP deshidratado (PG); tamiz molecular Merck (números 3 y 4); filtros Durapore® 0.45  $\mu\text{m}$  Millipore Corp.; bureta con chaqueta para circulación de agua; material aforado de vidrio (Pérez DC *et al.*, 2003).

### Preparación de las mezclas cosolventes

Se prepararon mezclas binarias agua-PG de composición desde 0.00 hasta 100.00 % p/p de PG variando de 10.00 en 10.00 % p/p, por pesada en una balanza digital de platillo externo, Mettler Toledo PB302 de sensibilidad  $\pm 0.01 \text{ g}$ , estudiando así las propiedades en los dos solventes puros y de nueve mezclas solventes.

### Determinación del índice de refracción y la densidad

El índice de refracción se determinó utilizando un refractómetro Abbe Carlzeiss Jena con recirculación de agua, conectado a un termostato Magni Whirl Blue M a  $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$ . La muestra se colocó sobre la superficie de los prismas, por medio de un agitador de vidrio y leyendo el ángulo crítico en la escala del instrumento. La densidad de las soluciones se determinó utilizando un

densímetro digital DMA 45 Anton Paar conectado a un termostato a  $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$  según procedimiento descrito previamente (Martínez F. & Rojas JH., 1999; Martínez F *et al.*, 2002). El densímetro se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo a  $25.00^\circ\text{C}$  (Anton Paar KG., 1980). Las soluciones se introdujeron en el tubo de vibración del equipo utilizando una jeringa plástica de 2 mL esperando hasta la estabilización de la lectura de densidad en la pantalla digital (expresada en  $\text{g cm}^{-3}$ ).

### Determinación de la solubilidad del ACF

Se colocaron cantidades específicas de las diferentes mezclas agua-PG y de los solventes puros en frascos de vidrio NP (No parenteral: Tipo IV) y en cada uno se adicionó un exceso de acetaminofén, se taparon los frascos, se agitaron mecánicamente en un agitador Burrell ® Modelo 75 durante una hora y se colocaron en el baño termostatado a  $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$  durante al menos 48 horas (tiempo de equilibrio previamente establecido para este fármaco en estos solventes a  $20.0^\circ\text{C}$  por Fonseca JC & Coronado YP., 1998). Se tomaron muestras de las soluciones sobrenadantes y se filtraron aquellas soluciones en las cuales el acetaminofén se ubicó en la superficie de la solución. Se determinó el índice de refracción y la densidad del filtrado siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente.

A partir de los valores obtenidos de índice de refracción para soluciones de diferentes concentraciones de ACF (soluciones preparadas por volumen usando material aforado y una balanza analítica digital Mettler AE 160 de sensibilidad  $\pm 0.1$  mg) en cada una de las mezclas agua-PG, se elaboraron curvas de calibración, obteniéndose ecuaciones lineales, a partir de las cuales se calculó la concentración molar de ACF en las soluciones saturadas, esto es la solubilidad a  $25.00^\circ\text{C}$  (Cárdenas CA & Guevara CC., 2003; Pérez DC *et al.*, 2003). Todos los procedimientos indicados se realizaron al menos tres veces y los respectivos resultados fueron promediados.

### Cálculo de las contribuciones volumétricas

Puesto que en el modelo de soluciones regulares de Hildebrand y Scatchard [Ec. 4] y en el modelo extendido por Martin *et al.* a soluciones reales [Ec. 7], se requieren las contribuciones volumétricas de cada componente (soluto y solvente) a la solución saturada, aquí se indica un método aproximado bastante sencillo para su estimación, basado en la densidad y la composición de la solución saturada.

La densidad de una solución ( $\rho_{sol}$ ) depende de la masa total de los componentes y del volumen total de los mis-

mos, lo que permite plantear la siguiente expresión (Pérez DC *et al.*, 2003):

$$\rho_{sol} = \frac{m_2 + m_1}{v_2^p + v_1^p} \quad [\text{Ec. 11}]$$

en la cual,  $m_2$  y  $m_1$  son las masas de soluto y solvente respectivamente,  $v_2^p$  y  $v_1^p$  son los volúmenes parciales del soluto y del solvente en la solución. Suponiendo que el volumen ocupado por el solvente en la solución (es decir el volumen parcial), es igual al volumen del solvente puro (esto es,  $v_1^p = v_1$ ), puede entonces plantearse el concepto de volumen de desplazamiento  $D$ , como el volumen que ocupa un gramo del compuesto en la solución. Por lo tanto se tiene que  $v = m D$ , llegando a la siguiente expresión:

$$\rho_{sol} = \frac{m_2 + m_1}{m_2 D_2 + m_1 D_1} \quad [\text{Ec. 12}]$$

donde los subíndices 2 y 1 nuevamente se refieren al soluto y al solvente respectivamente.  $D_1$  corresponde al volumen específico del solvente (el cual puede ser multicomponente) y se calcula como el recíproco de la densidad. Despejando  $D_2$  algebraicamente de la Ec. 12, se tiene que el volumen de desplazamiento de un soluto en cualquier solución se puede calcular como:

$$D_2 = \frac{m_2 + m_1(1 - D_1 \rho_{sol})}{m_2 \rho_{sol}} \quad [\text{Ec. 13}]$$

Multiplicando  $D_2$  por la masa molar del soluto se obtiene el volumen molar desplazado, el cual es una buena aproximación del volumen molar parcial de este componente en la solución, puesto que es coincidente con el volumen molar aparente del soluto ( $\phi_v$ ). Debe aclararse que el volumen de desplazamiento (volumen específico aparente) es solo una aproximación ya que la condición inicial ( $v_1^p = v_1$ ), solo se cumple en el caso de soluciones ideales. Sin embargo este concepto ha resultado muy útil en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, en especial para aquellas destinadas a la administración parenteral, aun cuando los solventes utilizados en estos productos no se comportan de manera ideal (Parrot EL & Sasaki W., 1977; Vargas RA *et al.*, 2000; Rodríguez S *et al.*, 2002). La fracción volumétrica del solvente en la solución se puede obtener como la diferencia debida al soluto respecto al volumen total de la solución, asumiendo nuevamente que el volumen parcial del solvente es el correspondiente al solvente puro.

### Resultados y Discusión

En la Tabla 1 se presenta la composición másica y volumétrica de las mezclas solventes agua-PG junto con

**Tabla 1.** Composición de las mezclas solventes agua-PG, densidad de las mezclas ( $\text{g cm}^{-3}$ ), fracción volumétrica de PG en las mezclas y parámetros de solubilidad ( $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ ) de las mezclas a  $25.00^\circ\text{C}$ .

PG / % p/p	$\rho_i$	$\phi$ PG	$\delta_i$
0.00	0.9970	0.0000	23.40
10.00	1.0043	0.0972	22.56
20.00	1.0128	0.1961	21.71
30.00	1.0213	0.2967	20.85
40.00	1.0290	0.3985	19.97
50.00	1.0348	0.5010	19.09
60.00	1.0388	0.6035	18.21
70.00	1.0404	0.7052	17.34
80.00	1.0401	0.8057	16.47
90.00	1.0375	0.9041	15.62
100.00	1.0328	1.0000	14.80

las respectivas densidades y parámetros de solubilidad a  $25.00^\circ\text{C}$ . La fracción volumétrica ( $\phi$ ) se halla simplemente como el cociente entre el volumen de PG y la suma de los volúmenes de agua y PG suponiendo aditividad de volúmenes (Connors KA., 2002). El parámetro de solubilidad de las mezclas solventes ( $\delta_{mix}$ ) se calcula mediante aligación de acuerdo a:

$$\delta_{mix} = \sum_{i=1}^n \delta_i(\phi)_i \quad [\text{Ec. 14}]$$

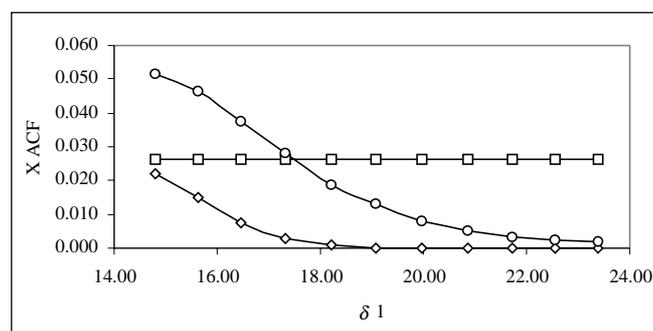
en la cual,  $\delta_i$  es el parámetro de solubilidad de cada componente, en este caso  $23.4 \text{ cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$  (unidades Hildebrand) para el agua y  $14.8 \text{ cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$  para el PG a  $25.00^\circ\text{C}$  (Martín A et al., 1993).

En la Tabla 2 se presenta la densidad de las soluciones saturadas de ACF y la solubilidad de este fármaco expresada en gramaridad y en fracción molar, mientras que en la Figura 1 se presentan, la solubilidad experimental, la

solubilidad ideal [Ec. 9] y la solubilidad calculada usando el modelo de soluciones regulares [Ec. 4], expresadas en fracción molar, en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes. En el caso de la solubilidad experimental, la tendencia puede ser ajustada a un polinomio regular de cuarto grado con un coeficiente de determinación de 0.9993 (Figura 1).

A partir de los valores de densidad de las mezclas solventes (Tabla 1) y de las soluciones saturadas (Tabla 2), junto con la solubilidad gramar (Tabla 2), se calcularon la fracción volumétrica del solvente ( $\phi_1$ ) y el volumen molar del soluto ( $V_2$ ) en las soluciones saturadas por medio de la Ec. 13, usando la masa molar del ACF:  $151.16 \text{ g mol}^{-1}$  (Budavari S et al., 2001). Estos valores se presentan también en la Tabla 2.

Tradicionalmente en la literatura se ha asumido como una constante al valor del volumen molar del soluto en la solución (Martín A & Bustamante P., 1989; Martín A et al., 1993). Valor que en el caso de solutos sólidos (a causa



**Figura 1.** Solubilidad experimental (círculos), ideal (cuadrados) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (rombos) del ACF en función del parámetro de solubilidad ( $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ ) de las mezclas solventes agua-PG a  $25.00^\circ\text{C}$ .

**Tabla 2.** Densidad de las mezclas agua-PG saturadas de ACF ( $\text{g cm}^{-3}$ ), solubilidad gramar y en fracción molar de ACF en las mezclas, fracción volumétrica del solvente en la solución saturada y volumen molar de ACF en las mezclas ( $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$ ) a  $25.00^\circ\text{C}$ .

$\delta_i$	$\rho_{\text{soln sat}}$	ACF/ g/100 mL	$X_2$	$\phi_1$	$V_2$
23.40	0.9998	1.53	0.00185	0.98746	123.87
22.56	1.0080	1.82	0.00237	0.98556	119.91
21.71	1.0172	2.46	0.00347	0.98006	122.55
20.85	1.0271	3.37	0.00522	0.97268	122.53
19.97	1.0362	4.67	0.00803	0.96161	124.25
19.09	1.0441	6.65	0.01294	0.94472	125.65
18.21	1.0508	8.33	0.01858	0.93136	124.55
17.34	1.0555	10.69	0.02803	0.91176	124.77
16.47	1.0576	11.91	0.03739	0.90232	123.98
15.62	1.0564	11.98	0.04643	0.90275	122.71
14.80	1.0516	10.26	0.05161	0.91886	119.54

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 desarrollado por Fedors (**Fedors RF.**, 1974; **Reillo A et al.**, 1993). Sin embargo como se aprecia en la Tabla 2, esta propiedad para el ACF no es constante sino que depende de la composición del medio solvente. En segundo lugar, la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada tradicionalmente se ha calculado según la expresión:

$$\phi_1 = \frac{V_1(1-X_2)}{V_1(1-X_2)+V_2X_2} \quad [\text{Ec. 15}]$$

donde el término  $V_1$  es el volumen molar del solvente. En el caso de mezclas solventes esta última propiedad se ha calculado por el método de aditividad lineal de volúmenes como:

$$V_{i,mix} = \sum_{i=1}^n V_{i,i} \phi_i \quad [\text{Ec. 16}]$$

Sin embargo como es bien sabido, 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 aditivos. Por lo tanto resulta más práctico hallar las fracciones volumétricas a partir de lo indicado previamente en la metodología, usando las Ecs. 11 a 13, para lo cual como se indicó anteriormente, solo se requiere de las densidades de las mezclas disolventes puras y saturadas de ACF y de las composiciones.

En la Tabla 3 se presenta el coeficiente de actividad del ACF en las diferentes mezclas, calculado mediante la Ec. 9, utilizando un valor de solubilidad ideal igual a 0.02602 a 25.00 °C (**Baena Y et al.**, 2004). En todos los casos por debajo del 60 % p/p de PG  $g_2$  es mayor que la

unidad puesto que la solubilidad experimental es menor que la ideal, mientras que a mayores proporciones de PG en la mezcla solvente, el comportamiento es inverso.

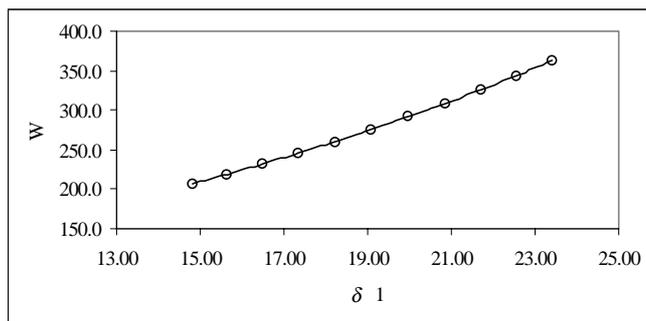
**Romero S et al.**, (2004) han demostrado recientemente mediante técnicas calorimétricas, espectroscópicas y cristalográficas que el acetaminofén como sólido en exceso mantiene sus propiedades cristalinas originales en soluciones saturadas en mezclas solventes de diferentes polaridades y diferentes características ácido-base de Lewis, por lo cual se puede considerar que la solubilidad ideal del fármaco [Ec. 2] es invariante con la composición disolvente en el sistema agua-PG ya que las propiedades de fusión permanecen inalteradas.

Adicionalmente en la Tabla 3 se presentan los factores  $A$  y  $W$  calculados usando las Ecs. 6 y 8, respectivamente. Para el cálculo del parámetro  $W$  se utilizó como valor del parámetro de solubilidad del ACF, el correspondiente a la mezcla solvente en la cual se obtuvo la máxima solubilidad en el sistema agua-etanol, esto es, 14.8 cal<sup>1/2</sup> cm<sup>-3/2</sup> (**Bustamante P et al.**, 1995; **Romero S et al.**, 1996). Esto se hizo así ya que en el sistema agua-PG no se obtiene un máximo de solubilidad en mezcla solvente sino que este valor se obtiene en PG puro (expresando la solubilidad en la escala de fracción molar).

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 pueden fácilmente establecer estas uniones, ya sea como donores o como aceptores de hidrógeno, debido a los grupos OH, si bien en el caso el ACF, también por el grupo amido.

**Tabla 3.** Coeficiente de actividad del ACF, factor  $A$  (cm<sup>3</sup> cal<sup>-1</sup>), factor  $W$  experimental y calculado (cal cm<sup>-3</sup>) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas agua-PG a 25.00°C.

$\delta_1$	$-\log \gamma_2$	$A$	$W_{\text{expt}}$	$W_{\text{calculado}}$			
				Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4
23.40	1.14832	0.088527	362.514	356.792	362.095	362.450	362.457
22.56	1.04102	0.085371	343.684	341.725	343.899	343.835	343.827
21.71	0.87441	0.086279	325.887	326.403	326.086	325.827	325.819
20.85	0.69784	0.084971	308.448	310.826	308.690	308.414	308.413
19.97	0.51041	0.084212	291.643	295.042	291.798	291.629	291.634
19.09	0.30326	0.082194	275.621	279.169	275.556	275.558	275.565
18.21	0.14622	0.079188	260.099	263.284	260.051	260.222	260.227
17.34	-0.03238	0.076022	245.696	247.531	245.414	245.690	245.688
16.47	-0.15747	0.073984	231.937	231.959	231.667	231.924	231.916
15.62	-0.25152	0.073297	219.003	216.706	218.901	218.961	218.954
14.80	-0.29745	0.073976	206.750	201.846	207.128	206.773	206.781



**Figura 2.** Variación del factor  $W$  ( $\text{cal cm}^{-3}$ ) en función del parámetro de solubilidad ( $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ ) de las mezclas solventes agua-PG a  $25.00^\circ\text{C}$ .

En la Figura 2 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 3 se presentan los valores calculados o normalizados del factor  $W$ , obtenidos utilizando modelos de primer, segundo, tercer y cuarto grado. Donde es bien claro que estos valores dependen del tipo de modelo polinómico regular utilizado en la regresión. Una situación similar ha sido descrita por **Martín A et al.**, (1993) en el estudio de la solubilidad de la cafeína en mezclas agua-dioxano al comparar los resultados obtenidos con polinomios de segundo y de cuarto orden. En este punto es de resaltar que se debe considerar un adecuado número de cifras significativas en los coeficientes de los polinomios (en particular aquellos que implican altas potencias, esto es, de orden tres o cuatro), ya que se pueden presentar diferencias bastante significativas en el resultado final de los valores  $W$  por un manejo numérico inadecuado en el planteamiento de los correspondientes polinomios (especialmente, cuando se usa menos de seis cifras significativas).

En la Tabla 4 se presentan los valores de solubilidad obtenidos por retro-cálculo utilizando los diferentes valores del factor  $W$  obtenidos mediante las regresiones polinómicas de diferente orden que han sido presentados en la Tabla 3. Adicionalmente, en la Tabla 4 se presentan los porcentajes de diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada usando los diferentes modelos de regresión para el factor  $W$ . Puede observarse que en la medida en que se va haciendo más complejo el polinomio se van obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales, lo que se confirma plenamente al verificar los porcentajes de desviación promedio, los cuales son: 120.0, 8.03, 2.06 y 2.09%, para los órdenes, 1, 2, 3 y 4, respectivamente. Es de resaltar que la mejoría más notable se presenta al pasar del orden 1 al 2, mientras que en el paso del orden 3 al 4 no hay cambios significativos; sin embargo para los cálculos siguientes se utilizará el modelo de cuarto grado como se ha hecho tradicionalmente en la literatura (**Martín A et al.**, 1993) y además para poder comparar con los valores obtenidos directamente al relacionar  $X_2$  en función de  $d_1$  (Tabla 2 y Figura 1).

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. 7 y Tablas 3 y 4), en lugar de la simple regresión de solubilidad en función del parámetro de solubilidad de la mezcla solvente (Tabla 2 y Figura 1). Por lo tanto, en la Tabla 5 se comparan las solubilidades experimentales, las calculadas directamente por regresión en el polinomio regular de cuarto grado de la Figura 1 [Ec. 17], y las calculadas indi-

**Tabla 4.** Solubilidad calculada utilizando factor  $W$  obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3 y 4 y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental en mezclas agua-PG a  $25.00^\circ\text{C}$ .

$\delta_1$	$X_2$ calculado				% desv. (a)			
	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4
23.40	0.00018	0.00156	0.00180	0.00181	90.30	15.72	2.60	2.29
22.56	0.00110	0.00258	0.00251	0.00250	53.70	8.81	6.10	5.79
21.71	0.00427	0.00376	0.00339	0.00338	22.78	8.23	2.34	2.64
20.85	0.01323	0.00573	0.00515	0.00515	153.53	9.91	1.33	1.38
19.97	0.03001	0.00853	0.00799	0.00801	273.60	6.18	0.55	0.35
19.09	0.04957	0.01263	0.01264	0.01267	283.00	2.43	2.38	2.09
18.21	0.05936	0.01826	0.01943	0.01947	219.46	1.76	4.58	4.78
17.34	0.05330	0.02539	0.02797	0.02796	90.12	9.42	0.22	0.27
16.47	0.03767	0.03411	0.03723	0.03713	0.73	8.78	0.45	0.71
15.62	0.02138	0.04487	0.04579	0.04568	53.95	3.37	1.39	1.63
14.80	0.00971	0.05869	0.05201	0.05215	81.19	13.71	0.77	1.04

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

rectamente involucrando el parámetro  $W$  obtenido del polinomio de cuarto grado (Ec. 18 y Tabla 4). En los dos casos se utilizó notación científica y se consideraron siete cifras significativas en los coeficientes de los polinomios. Se presentan adicionalmente en esta tabla los respectivos porcentajes de diferencia, respecto al valor experimental.

$$X_{ACF} = -3.319577 \cdot 10^{-5} \delta_1^4 + 2.584345 \cdot 10^{-3} \delta_1^3 - 7.403771 \cdot 10^{-2} \delta_1^2 + 9.183199 \cdot 10^{-1} \delta_1 - 4.107202 \cdot 10^0 \quad r^2 = 9.993259 \cdot 10^{-1} \text{ [Ec. 17]}$$

$$W = 1.943569 \cdot 10^{-4} \delta_1^4 + 7.088163 \cdot 10^{-4} \delta_1^3 + 1.200375 \cdot 10^{-2} \delta_1^2 + 1.116296 \cdot 10^1 \delta_1 + 2.731688 \cdot 10^1 \quad r^2 = 9.999980 \cdot 10^{-1} \text{ [Ec. 18]}$$

En principio, en la Tabla 5 puede observarse que si hay diferencias significativas entre los valores calculados por los dos métodos, lo que se verifica mediante los promedios de desviación, los cuales son 6.80 y 2.09 % para los cálculos directo y por el Método Extendido de Hildebrand. Este resultado demuestra la practicidad de este último método, el cual si bien implica experimentación adicional (entre la que se destaca la determinación de densidades y de algunas propiedades relativas a la fusión del soluto), considera a la solubilidad desde un enfoque fisicoquímico sistemático y muy racional. Además, en un tratamiento más detallado presentado por **Hansen CM. & Beerbower A.** (1971), el parámetro de solubilidad se ha dividido en tres sub-parámetros, debidos a interacciones débiles o de dispersión ( $\delta_D$ ), a interacciones polares ( $\delta_P$ ) y a unión de hidrógeno ( $\delta_H$ ), las cuales se relacionan al parámetro de Hildebrand mediante la expresión:

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2 \text{ [Ec. 19]}$$

Este tratamiento permite observar la influencia de los diferentes tipos de interacciones intermoleculares presen-

tes en el proceso de solución, en particular sobre las interacciones soluto-solvente. De otro lado, un tratamiento más completo ha sido realizado recientemente por la Prof. Pilar Bustamante y otros investigadores (**Escalera JB et al.**, 1994; **Reillo A et al.**, 1995; **Romero S et al.** 1996; **Bustamante P et al.**, 1998a y 1998b; **Bustamante P et al.**, 2000). En este método, el sub-parámetro por unión de hidrógeno ( $\delta_H$ ), a su vez se ha subdividido en dos términos, uno debido al carácter ácido ( $\delta_{Ha}$  donador de hidrógeno) y otro, debido al carácter básico ( $\delta_{Hb}$  aceptor de hidrógeno), lo que a su vez permite un análisis mucho más completo puesto que permite evaluar el carácter ácido o básico de Lewis en las interacciones intermoleculares presentes.

El tratamiento matemático realizado en estos dos métodos más detallados, es similar al realizado en este trabajo, solo que se evalúa simultáneamente el efecto de cada uno de los sub-parámetros de solubilidad del solvente (obtenidos individualmente por aligación) sobre la solubilidad del soluto. Esto lleva necesariamente a la obtención de modelos de regresión de la solubilidad u otro parámetro dependiente de esta propiedad, en función de tres o cuatro variables (sub-parámetros de solubilidad), según el caso; lo cual a su vez permite verificar el efecto de cada tipo de interacción intermolecular en particular, con base en los valores obtenidos para los coeficientes de los diferentes términos de los polinomios multivariados obtenidos. Además, el método de Bustamante et al. (utilizado principalmente en el estudio de analgésicos no esteroideos y sulfonamidas), ha demostrado poseer un carácter mucho más predictivo que los anteriores, requiriendo de un menor número de experimentos, en particular, en lo relativo a los ensayos de solubilidad.

**Tabla 5.** Comparación de los valores de solubilidad del ACF calculados directamente y mediante el método extendido de Hildebrand en mezclas agua-PG a 25.00°C.

$\delta_1$	$X_2$			% desv.	
	Expt	Calc. direct.	Calc. W	Calc. direct.	Calc. W (a)
13.00	0.00185	0.00154	0.00181	16.78	2.29
13.14	0.00237	0.00294	0.00250	24.13	5.79
13.29	0.00347	0.00361	0.00338	3.99	2.64
13.44	0.00522	0.00486	0.00515	6.76	1.38
13.61	0.00803	0.00767	0.00801	4.58	0.35
13.78	0.01294	0.01255	0.01267	3.06	2.09
13.97	0.01858	0.01954	0.01947	5.16	4.78
14.16	0.02803	0.02812	0.02796	0.32	0.27
14.36	0.03739	0.03734	0.03713	0.13	0.71
14.57	0.04643	0.04581	0.04568	1.35	1.63
14.80	0.05161	0.05194	0.05215	0.63	1.04

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

## Conclusiones

De lo descrito anteriormente se puede concluir que en el sistema solvente agua-propilenglicol no se puede obtener un valor para el parámetro de solubilidad del ACF ya que a diferencia del sistema agua-etanol, aquí no se obtiene un máximo de solubilidad en ninguna mezcla sino que este es obtenido en el PG puro. La solubilidad experimental de este fármaco es mayor o menor que la solubilidad ideal, lo que a su vez conduce a coeficientes de actividad menores o mayores que la unidad, dependiendo de la composición del medio solvente; lo anterior está en concordancia con lo encontrado para este fármaco en el sistema agua-etanol y en el estudio del comportamiento de otros fármacos. Adicionalmente, en esta investigación se ha aplicado satisfactoriamente el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand al estudio de la solubilidad del ACF en mezclas agua-PG, utilizando para este fin, un desarrollo experimental y de cálculo sencillos para la estimación del volumen molar del soluto y de la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada. Este desarrollo implica conocer adicionalmente la densidad de la solución saturada y de la mezcla solvente. En particular, se ha encontrado una buena capacidad predictiva utilizando un modelo polinómico de cuarto orden del parámetro de interacción *W* en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes.

## Agradecimientos

Muy formalmente agradezco a la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de la República y a la DIB-DINAIN de la Universidad Nacional de Colombia (UNC) por el apoyo financiero, a Industria Química Andina de Colombia por la donación del acetaminofén USP y al Departamento de Farmacia de la UNC por facilitar los equipos e instalaciones requeridos para el desarrollo de esta investigación.

## Bibliografía

- Anton Paar KG.** 1980. "DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual", Graz, Austria, pp. 1-12.
- Ávila CM, & F. Martínez.** 2002. Thermodynamic study of the solubility of benzocaine in some organic and aqueous solvents. *J. Solution Chem.* **31** (12): 975-85.
- Baena Y, Pinzón JA, Barbosa H. & F. Martínez.** 2004. Temperature dependence of the solubility of some acetanilide derivatives in several organic and aqueous solvents. *Phys. Chem. Liquids* **42** (6): 603-13.
- Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Obenchain Jr. JR, Gallepeau JAR & MA. D'Arecea.** 2001. "The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals," 13th edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, p. 10.
- Bustamante P, Romero S. & A. Reillo.** 1995. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharm. Sci.* **1**: 505-7.
- Bustamante P, Peña MA. & J. Barra.** 1998a. Partial-solubility parameters of naproxen and sodium diclofenac. *J. Pharm. Pharmacol.* **50**: 975-82.
- . 1998b. Partial solubility parameters of piroxicam and niflumic acid. *Int. J. Pharm.* **174**: 141-50.
- . 2000. The modified extended Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing a single hydrogen bonding group and their sodium derivatives: benzoic acid/Na and ibuprofen/Na. *Int. J. Pharm.* **194**: 117-24.
- Cárdenas CA, & CC. Guevara.** 2003. "Solubilidad y volúmenes de desplazamiento de acetaminofén en mezclas agua-propilenglicol y etanol-propilenglicol a 25.0°C", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2003.
- Connors KA.** 2002. "Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy", Wiley-Interscience, Hoboken NJ, p. 61-6.
- Escalera JB, Bustamante P, & A. Martin.** 1994. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: Multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J. Pharm. Pharmacol.* **46**: 172-76.
- Fedors RF.** 1974. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym. Eng. Sci.* **14**: 147-54.
- Ferro V, & A. Ávila.** 1986. "Perfiles de solubilidad en diferentes sistemas solventes para algunos derivados de la anilina con acción antipirética-analgésica", Tesis de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia.
- Fonseca JC, & YP. Coronado.** 1998. "Determinación de la solubilidad de acetaminofén en sistemas ternarios. Parte II: Sistemas agua-alcohol-poliol", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia.
- Hansen CM, & A. Beerbower.** 1971. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Suppl. 2nd edition, Editado por Standen A. John Wiley & Sons, New York, p. 889-910.
- Hildebrand JH, Prausnitz JM, & RL. Scott.** 1970. "Regular and Related Solutions", Van Nostrand Reinhold, New York.
- Jiménez F, & F. Martínez.** 1995. Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **24**: 19-23.
- Lund W.** 1994. "The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics", 12th edition, The Pharmaceutical Press, London, pp. 987-93.
- Martin A, Newburger J, & A. Adjei.** 1980. Extended Hildebrand approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *J. Pharm. Sci.* **69** (6): 659-61.

- \_\_\_\_\_, **Wu PL.** 1981. Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxibenzoic acid in mixtures of dioxane and water. *J. Pharm. Sci.* **72**(6), 587-92.
- \_\_\_\_\_, **Miralles MJ.** 1982. Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of tolbutamide, acetohexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures. *J. Pharm. Sci.* **71** (4), 439-42.
- \_\_\_\_\_, **Wu PL, Adjei A, Mehdizadeh M, James KC, & C. Metzler.** 1982. Extended Hildebrand solubility approach: Testosterone and testosterone propionate in binary solvents. *J. Pharm. Sci.* **71** (12): 1334-40.
- Martín A, & P. Bustamante.** 1989. El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. *Anal. Real Acad. Farm.* **55**: 175-202.
- \_\_\_\_\_, **Chun AHC.** 1993. "Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences", 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 221-9.
- Martínez F, & JH. Rojas.** 1999. Un método refracto-densimétrico para el análisis de mezclas líquidas ternarias homogéneas. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **28**: 45-51.
- \_\_\_\_\_, **Gómez A, & CM. Ávila.** 2002. Volúmenes molales parciales de transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol (X = 0.5). *Acta Farm. Bonaerense* **21** (2): 107-18.
- Parrot EL, & W. Sasaki.** 1977. "Experimental Pharmaceutics", 4th edition, Burgess Publishing Company, Minnesota, pp. 97-9.
- Pérez DC.** 2003. "Volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas agua-etanol a 25 °C", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia.
- \_\_\_\_\_, **Guevara CC, Cárdenas CA, Pinzón JA, Barbosa HJ, & F. Martínez.** 2003. Solubilidad y volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas binarias formadas por agua, etanol y propilenglicol a 25.0°C. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **32** (2): 116-36.
- Reillo A, Escalera JB, & E. Selles.** 1993. Utilidad del método de Fedors en el cálculo del parámetro de solubilidad de la sulfanilamida. *Ciencia Pharmaceutica* **3**: 249-52.
- \_\_\_\_\_, **Bustamante P, Escalera B, Jimenez MM, & E. Selles.** 1995. Solubility parameter-based methods for predicting the solubility of sulfapyridine in solvent mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21** (18): 2073-84.
- Roberts II LJ, & JD. Morrow.** 2001. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: "Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10th edition, International Edition, Editado por Hardman JG, Limbird LE y Gilman AG, McGraw-Hill, New York, pp. 703-5.
- Rodríguez S, Vargas RA, Pinzón JA, Barbosa HJ, & F. Martínez.** 2002. Aplicación del método de Bakhuis-Rooseboom para el cálculo de volúmenes específicos parciales en sistemas ternarios. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **31**: 11-8.
- Romero S, Reillo A, Escalera B, & P. Bustamante.** 1996. The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents: Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. *Chem. Pharm. Bull.* **44**(5): 1061-64.
- \_\_\_\_\_, **Bustamante P, Escalera B, Cirri M, & P. Mura.** 2004. Characterization of the solid phases of paracetamol and phenamates at equilibrium in saturated solutions. *J. Thermal Anal. Calorimetry* **77**: 541-54.
- Rosenstein-Ster E.** 2004. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", 32ª edición, Thompson P.L.M., S.A., Bogotá.
- USP23-NF18.** 1994. "The United States Pharmacopeia", 23rd edition, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, pp. 16-7.
- Vargas RA, Pinzón JA, Barbosa HJ, & F. Martínez.** 2000. Uso de los volúmenes específicos parciales en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **29**: 57-64.
- Yalkowsky SH.** 1999. "Solubility and Solubilization in Aqueous Media", American Chemical Society and Oxford University Press, New York, pp. 20-80.

Recibido el 20 de septiembre de 2004

Aceptado para su publicación el 18 de junio de 2005