

DESVIACIONES PRESENTADAS POR LA SOLUBILIDAD DEL NAPROXÉN EN MEZCLAS COSOLVENTES ETANOL + AGUA FRENTE AL MODELO LOGARÍTMICO-LINEAL DE YALKOWSKY Y ROSEMAN

Por

Diana P. Pacheco & Fleming Martínez*

Resumen

Pacheco, D. P. & Martínez, F.: Desviaciones presentadas por la solubilidad del naproxén en mezclas cosolventes etanol + agua frente al modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky y Roseman. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **32**(124): 403-410, 2008. ISSN 0370-3908.

En este trabajo se analizaron las desviaciones observadas en la solubilidad del naproxén en mezclas cosolventes etanol + agua a 25,0 °C, respecto a la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta por Yalkowsky y Roseman. Se obtuvieron desviaciones negativas en composiciones cosolventes entre 0,0 y 0,3, expresadas en fracción volumétrica de etanol, y positivas entre 0,3 y 1,0, siendo las desviaciones positivas mayores en magnitud comparadas con las desviaciones negativas. Los resultados se discutieron en términos de las posibles interacciones soluto-solvente y solvente-solvente, especialmente las relacionadas con la estructura del agua y la hidratación hidrofóbica.

Palabras clave: naproxén; mezclas cosolventes; ecuación de solubilidad logarítmica-lineal.

Abstract

“Deviations from Yalkowsky-Roseman log-linear solubility equation for naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures”. The deviations observed in the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures with respect to the logarithmic-linear model proposed by Yalkowsky and Roseman have been analyzed at 25.0 °C. Negative deviations were obtained in cosolvent compositions from 0.0 to 0.3 in volume fraction of ethanol and positive from 0.3 to 1.0, being the positive deviations greater in magnitude than the negative deviations. The results were discussed in terms of solute-solvent and solvent-solvent interactions, especially in terms of water structure and hydrophobic hydration.

Key words: naproxen; cosolvent mixtures; log-linear solubility equation.

* Sección de Farmacotecnia, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: fmartinezr@unal.edu.co

Introducción

El naproxén (NAP) es un fármaco analgésico-anti-inflamatorio, derivado del ácido propiónico, y clasificado como anti-inflamatorio no esteroide (AINE), que es 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 (Roberts II, L.J. & Morrow, J.D., 2001). En el mercado farmacéutico colombiano, el NAP se presenta como tabletas, cápsulas, polvo para suspensión, y además como suspensión preparada, para administración peroral. Así mismo, el NAP se presenta como inyectable en ampollas de 500 mg/5 mL (Rosenstein-Ster, E., 2004).

Relacionado con las diferentes formas de dosificación, es bien sabido que 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 por 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, facilita enormemente la labor de este profesional durante su labor en el desarrollo de medicamentos (Jiménez, F. & Martínez, F., 1995).

Por lo anteriormente expuesto, específicamente en lo relacionado con la predicción de propiedades de los sistemas líquidos, en este trabajo se presenta un estudio fisicoquímico del efecto de la composición cosolvente sobre las desviaciones presentadas por el NAP en mezclas binarias solventes formadas por etanol (EtOH) y agua (W) a 25,0°C, respecto al modelo logarítmico-lineal de solubilidad, desarrollado por Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J. (1981). Este trabajo es una continuación del presentado previamente sobre el estudio del comportamiento del NAP y el ibuprofén (otro fármaco AINE estructuralmente relacionado con el NAP) en el sistema binario propileno-glicol + agua (PG + W) (Vargas E.F. *et al.*, 2007).

El sistema EtOH+W es el que presenta el más amplio uso en el diseño de formulaciones líquidas destinadas a la administración parenteral (Rubino, J.T., 1988), y además, ha sido bien estudiado desde el punto de vista fisicoquímico; en particular, los volúmenes molares parciales y de exceso (Jiménez, J. *et al.*, 2004; Resa, J.M. *et al.*, 2004) y algunas propiedades reológicas (Belda, R. *et al.*, 2004). Así mismo, los aspectos termodinámicos de solución del NAP (Pacheco, D.P. & Martínez, F., 2007) y de otros fármacos (Bustamante, P. *et al.*, 1995; Jiménez, J.A. & Martínez, F., 2006), así como

la predicción de la solubilidad de algunos otros fármacos, en este sistema binario cosolvente, han sido estudiados previamente (Romero, S. *et al.*, 1996).

Aspectos teóricos

En la literatura farmacéutica 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, A. *et al.*, 1999; Nokhodchi, A. *et al.*, 2002).

Como se ha indicado previamente (Vargas E.F. *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:

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

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, la cual a su vez, es calculada asumiendo aditividad de volúmenes como:

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

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

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

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 σ es el factor de potencia cosolvente-solubilizante (disolvente) del respectivo sistema soluto-solvente. El término σ 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, J.T. & Yalkowsky, S.H., 1987). La ecuación 3 ha sido ampliamente utilizada en el estudio de diversos solutos de interés farmacéutico (Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J., 1981; Yalkowsky, S.H., 1999; Millard, J.W. *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, J.T. & Obeng, E.K.** (1991) estudiando la solubilidad de algunas series homólogas de *p*-hidroxibenzoatos y *p*-aminobenzoatos 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.

De acuerdo con esto, se planteó que los cosolventes pueden interactuar con el agua principalmente mediante dos 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 “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 F. 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 calor de disolución en estos sistemas (**Kimura, F. 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.

Parte experimental

Los materiales, equipos y aspectos procedimentales utilizados y seguidos en el presente trabajo fueron

presentados previamente en la literatura (**Pacheco, D.P. & Martínez, F.**, 2007), y correspondieron básicamente a lo siguiente:

Reactivos

Naproxén USP (**US Pharmacopeia**, 2005); etanol absoluto R.A. Merck; agua destilada, conductividad $< 2 \mu\text{Scm}^{-1}$; alcohol USP (**US Pharmacopeia**, 2005); tamiz molecular Merck (números 3 y 4); filtros Durapore® 0,45 mm Millipore Corp.; material aforado de vidrio.

Preparación de las mezclas cosolventes

Se prepararon mezclas binarias EtOH + W de composición 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 $\pm 0,01$ g, estudiando así la solubilidad en los dos solventes puros y en nueve mezclas solventes.

Determinación de la densidad

La densidad de las mezclas cosolventes y de las soluciones saturadas se determinó utilizando un densímetro digital DMA 45 Anton Paar conectado a un termostato Magni Whirl Blue M a $25,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$ según procedimiento descrito previamente (**Martínez, F. et al.**, 2002). El densímetro se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo (**Anton Paar, K.G.**, 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 (precisión $\pm 0,0001 \text{ g cm}^{-3}$).

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 (**US Pharmacopeia**, 2005) y en cada uno se adicionó un exceso de NAP; se taparon los frascos, se agitaron mecánicamente en un agitador Burell® Modelo 75 durante una hora y se colocaron en el baño termostatado a $40,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$ con agitación manual esporádica durante al menos 72 horas para acelerar el proceso de saturación. Posteriormente la temperatura se ajustó en $25,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$ 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, determinándose la densidad siguiendo el

procedimiento mencionado anteriormente, para realizar la interconversión entre unidades másicas y volumétricas. Las muestras fueron diluidas gravimétricamente con alcohol USP (**US Pharmacopeia**, 2005) y analizadas por espectrofotometría UV en un equipo BioMate 3 Thermo Electron Corp. siguiendo una metodología analítica validada (**Pacheco, D.P.**, 2006). Todos los procedimientos indicados se realizaron al menos tres veces y los respectivos resultados fueron promediados.

Resultados y Discusión

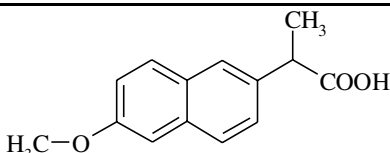
En la Tabla 1 se presentan los valores de algunas propiedades fisicoquímicas del fármaco en estudio, tomados de la literatura, mientras que en la Tabla 2 se presenta la solubilidad del mismo, expresada en molaridad y en fracción molar (en la mayoría de los casos el coeficiente de variación en solubilidad fue menor del 3,0%) en función de la proporción de EtOH en las mezclas, expresada en % masa/masa, fracción volumétrica y parámetro de solubilidad de Hildebrand, δ_{mix} . El valor δ está definido como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva y por lo tanto es una medida de la polaridad de los compuestos (**Martínez, F.**, 2005).

En la Tabla 2 se observa claramente que la solubilidad experimental se incrementa de forma no lineal con el incremento en la proporción de EtOH en las mezclas cosolventes. Además, la solubilidad del NAP en este sistema cosolvente es mayor que la obtenida en el sistema PG + W (**Vargas E.F. et al.**, 2007).

En la Figura 1 se presenta la solubilidad experimental del NAP expresada como el cociente logarítmico respecto a la solubilidad en agua. Los valores se suelen presentar de esta forma para poder evaluar el efecto relativo de la hidrofobicidad de los solutos sobre las tendencias respectivas. En este caso se obtiene un polinomio regular de tercer orden con coeficiente de determinación r^2 de 0,9963 considerando todos los puntos; sin embargo, si se consideran únicamente los valores obtenidos hasta la fracción 0,65 de EtOH (60% m/m), mejora notablemente la concordancia entre los valores experimentales y los calculados a partir del modelo polinómico regular de tercer orden así obtenido (en este caso el valor r^2 es 0,9987).

Modelos similares han sido presentados previamente en la literatura (**Machatha, S.G. et al.**, 2004) y han sido explicados en términos de la no concordancia entre los

Tabla 1. Algunas propiedades físicas y químicas del NAP.

Fármaco	Estructura molecular ^(a)	M / g mol ⁻¹ ^(a)	ΔH_{fus} / kcal mol ⁻¹ ^(b)	T_{fus} / K ^(b)	pK _a ^(c)	$\lambda_{\text{máx}}$ / nm ^(d)
NAP		230,26	7,53	427,6	4,2	271

^(a) Tomados de Budavari, S. *et al.* (2001); ^(b) Tomados de Perlovich, G.L. *et al.* (2004); ^(c) Tomado de Betageri, G.V. *et al.* (1996);

^(d) Determinado en alcohol USP (US Pharmacopeia, 2005).

Tabla 2. Solubilidad del NAP a 25,0°C expresada en molaridad y en fracción molar.

EtOH		δ_{mix} / cal ^{1/2} cm ^{-3/2}	NAP	
% m/m	<i>f</i>		Mol L ⁻¹	X_2
0,00	0,0000	23,4	$2.84 (0.06) \times 10^{-4}$	$5.13 (0.11) \times 10^{-6}$
10,00	0,1236	22,1	$3.58 (0.12) \times 10^{-4}$	$7.01 (0.23) \times 10^{-6}$
20,00	0,2409	20,9	$8.59 (0.10) \times 10^{-4}$	$1.824 (0.021) \times 10^{-5}$
30,00	0,3524	19,7	$3.807 (0.011) \times 10^{-3}$	$8.842 (0.026) \times 10^{-5}$
40,00	0,4584	18,6	$1.281 (0.015) \times 10^{-2}$	$3.28 (0.04) \times 10^{-4}$
50,00	0,5594	17,6	$3.33 (0.05) \times 10^{-2}$	$9.51 (0.13) \times 10^{-4}$
60,00	0,6557	16,6	$6.68 (0.04) \times 10^{-2}$	$2.160 (0.012) \times 10^{-3}$
70,00	0,7476	15,6	0.1141 (0.0011)	$4.222 (0.022) \times 10^{-3}$
80,00	0,8355	14,7	0.1701 (0.0010)	$7.30 (0.05) \times 10^{-3}$
90,00	0,9195	13,8	0.2182 (0.0018)	$1.100 (0.009) \times 10^{-2}$
100,00	1,0000	13,0	0.2476 (0.0019)	$1.494 (0.012) \times 10^{-2}$

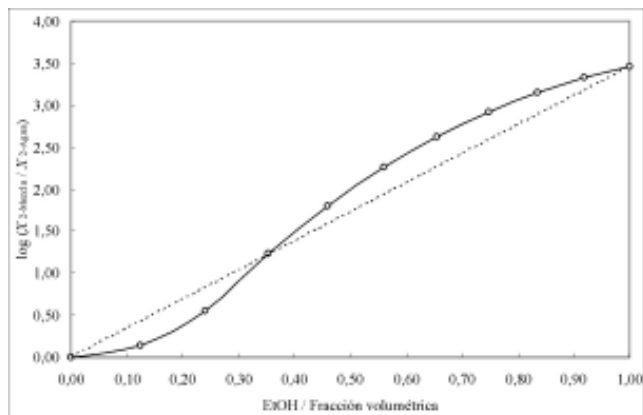


Figura 1. Variación del logaritmo decimal de la relación ($X_{2-Cosolv} / X_{2-Water}$) para el NAP en función de la proporción de EtOH a 25,0 °C.

valores de polaridad del fármaco y de las mezclas cosolventes. En el caso del NAP en mezclas EtOH + W se tiene que el valor δ del fármaco está muy por debajo del intervalo obtenido con las mezclas cosolventes (entre 13,0 cal^{1/2} cm^{-3/2} y 23,4 cal^{1/2} cm^{-3/2}), ya que el valor calculado por el método de contribución de grupos de **Fedors, R.F.** (1974) es 10,9 cal^{1/2} cm^{-3/2} (Tabla 3), lo que lo hace un compuesto relativamente poco polar. Con base en lo anterior podría pensarse que el comportamiento no lineal se debe a la gran diferencia existente entre los valores δ del fármaco y de las mezclas solventes.

De otro lado, en la Figura 2 se presentan las desviaciones presentadas en la solubilidad del fármaco respecto a lo estimado mediante la ecuación 1, encontrándose desviaciones negativas para composiciones que van desde el agua pura hasta la fracción volumétrica 0,30 de EtOH y positivas por encima de esta proporción de EtOH. Según la Figura 2, las máximas desviaciones se encuentran en fracciones 0,15 y 0,65 de EtOH para las negativas y las positivas, respectivamente.

Este comportamiento es diferente al encontrado con este mismo fármaco en el sistema PG + W, en el cual se

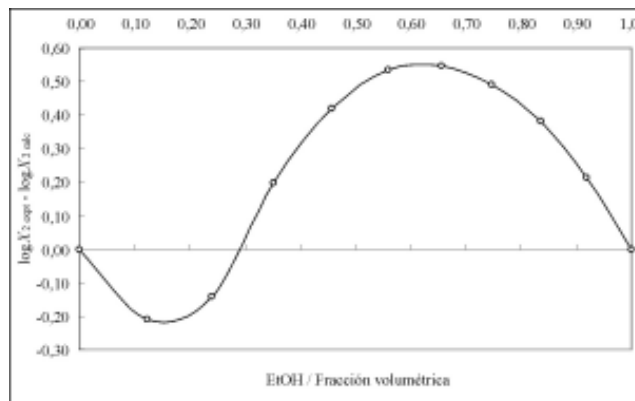


Figura 2. Desviaciones de la solubilidad experimental del NAP respecto a la linealidad en el sistema EtOH + W en función de la proporción de EtOH a 25,0 °C.

obtuvieron desviaciones negativas en todo el intervalo de composiciones (**Vargas E.F. et al.**, 2007). El comportamiento observado en la Figura 2 es similar al descrito por **Rubino, J.T. & Obeng, E.K.** (1991) en el estudio de series homólogas de *p*-hidroxi- y *p*-aminobenzatos de alquilo, en los cuales se encontraron desviaciones negativas a bajas proporciones de PG y desviaciones positivas a altas proporciones 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, F. et al.** (1975), 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, mientras que los enlaces de hidrógeno se forman entre los grupos polares y el agua. Aunque los alcoholes de pequeña masa

Tabla 3. Aplicación del método de Fedors para la estimación de la energía interna, el volumen molar y el parámetro de solubilidad de Hildebrand del NAP.

Grupo o átomo	Cantidad	E / cal mol ⁻¹	V / cm ³ mol ⁻¹
O	1	800	3,8
COOH	1	6600	28,5
CH ₃	2	2 × 1125 = 2250	2 × 33,5 = 67,0
CH	1	820	-1,0
-C=	4	4 × 1030 = 4120	4 × 13,5 = 54,0
Fenilo trisustituido	1	7630	33,4
Total		22220	185,7
$\delta = (22220/185,7)^{1/2} = 10,94 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$			

molar generalmente han sido considerados como compuestos polares, **Matsumoto, Y. 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 la ecuación 1.

De otro lado, 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 más altas que las esperadas según la ecuación 1. De acuerdo con la literatura, otra explicación plausible para esta desviación a la ecuación 1 estaría dada en función de un posible fenómeno de asociación del fármaco en la solución saturada (**Rubino, J.T. & Obeng, E.K.**, 1991), 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.

Rubino J.T. & Yalkowsky, S.H. (1987) indicaron previamente que, en el caso de mezclas binarias cosolvente + agua, las desviaciones obtenidas en altas proporciones de cosolvente correspondían al punto de máxima densidad del solvente. Esta indicación se cumple muy bien en el caso de la solubilidad del NAP en el sistema EtOH + W puesto que la máxima desviación a la ecuación 1 se obtiene en el 60 % m/m de EtOH, y precisamente, en esta composición cosolvente **Jiménez, J. et al.** (2004) obtuvieron el máximo valor del volumen molar de exceso ($-1,082 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$), esto es, la máxima contracción de volumen en el sistema EtOH + W a $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Esta observación también podría soportar el papel desempeñado por la ruptura de la estructura del agua en regiones de composición con alta proporción de cosolvente.

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 NAP, al pasar de una conducción entrópica por debajo del 30 % m/m de EtOH a una conducción entálpica en concentraciones mayores del cosolvente (**Pacheco, D.P. & Martínez, F.**, 2007). Siendo explicados 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), la cual se encontraba inicialmente asociada entre sí por hidratación hidrofóbica. Esta

desestructuración se va produciendo en la medida en que se reemplaza el agua por etanol.

Una observación adicional a todo lo anterior, es la relacionada con los valores de parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes en las que se obtienen las máximas desviaciones al modelo logarítmico-lineal (Ecuación 1). Por esta razón en la Figura 3 se presentan estas desviaciones en los sistemas cosolventes EtOH + W y PG + W, en la que puede observarse que la máxima desviación positiva se obtiene alrededor de $17,0 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$, mientras que las máximas desviaciones negativas se alcanzan alrededor de $22,0 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$ y $20,0 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$, para los sistemas EtOH + W y PG + W (**Vargas E.F. et al.**, 2007), respectivamente; siendo mayores las desviaciones obtenidas en el sistema PG + W.

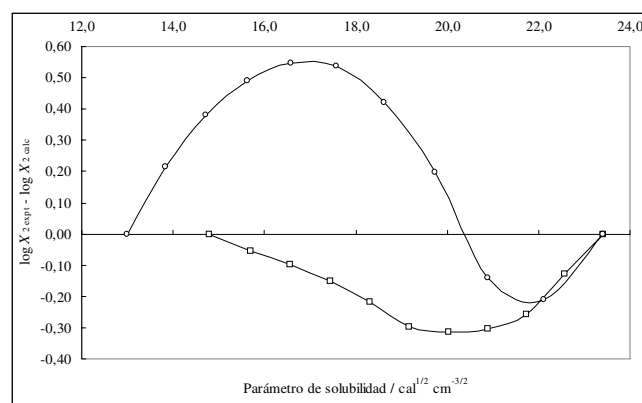


Figura 3. Desviaciones de la solubilidad experimental del NAP respecto a la linealidad en los sistemas EtOH + W (o) y PG + W (□) en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes a $25,0^\circ\text{C}$.

Las razones fisicoquímicas para estos valores no son claras y por lo tanto se requeriría de experimentos adicionales para dar una posible explicación a estos resultados. Como puede analizarse de lo anterior, se tiene que la solubilidad de compuestos orgánicos es un evento fisicoquímico muy complejo que, en adición a los descriptores de polaridad, estaría implicando a otras propiedades de los medios disolventes.

Conclusiones

De todo lo discutido anteriormente se tiene que el NAP presenta desviaciones negativas y positivas al modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky & Roseman en el sistema binario EtOH + W; desviaciones que pueden en principio ser atribuidas a efectos de interacción solvente-solvente en las mezclas solventes, así como a las diferencias en la

hidratación hidrofóbica del compuesto. Por lo anterior se hace impráctico el uso del modelo de aditividad de solubilidades para la estimación de esta propiedad fisicoquímica en el caso del NAP en este sistema cosolvente, lo cual conduciría a su vez, a la necesidad de determinar experimentalmente la solubilidad del fármaco en función de la temperatura, en las mezclas solventes que puedan ser útiles durante el proceso de diseño de formulaciones líquidas homogéneas.

Agradecimientos

Muy formalmente agradecemos a la DIB-DINAIN 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

- Anton Paar, K.G.** 1980. "DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual", Graz, Austria. pp. 1-12.
- Belda, R., Herrera, J.V., Diez, O.** 2004. Rheological study and thermodynamic analysis of the binary system (water/ethanol): Influence of concentration. *Phys. Chem. Liquids* **42**: 467-476.
- Betageri, G.V., Nayernama, A., Habib, M.J.** 1996. Thermodynamics of partitioning of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the *n*-octanol/buffer and liposome systems. *Int. J. Pharm. Adv.* **1**: 310-319.
- Budavari, S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E., Obenchain Jr, J.R., Gallipeau, J.A.R., D'Arecea, M.A.** 2001. "The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", 13th edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J. p. 1149.
- Bustamante, P., Romero, S., Reillo, A.** 1995. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharm. Sci.* **1**: 505-507.
- Connors, K.A.** 2002. "Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy", Wiley-Interscience, Hoboken, N.J. pp. 61-66.
- Fedors, R.F.** 1974. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym. Eng. Sci.* **14**: 147-154.
- Jiménez, F., Martínez, F.** 1995. Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **24**: 19-23.
- Jiménez, J., Manrique, J., Martínez, F.** 2004. Effect of temperature on some volumetric properties for ethanol + water mixtures. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **33**: 145-155.
- Jiménez, J.A., Martínez, F.** 2006. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. *J. Braz. Chem. Soc.* **17**: 125-134.
- Jouyban-Gharamaleki, A., Valaee, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B.J., Acree Jr, W.E.** 1999. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. *Int. J. Pharm.* **177**: 93-101.
- Kimura, F., Murakami, S., Fujishiro, R.** 1975. Thermodynamics of aqueous solutions of nonelectrolytes. II. Enthalpies of transfer of 1-methyl-2-pyrrolidinone from water to many aqueous alcohols. *J. Solution Chem.* **4**: 241-247.
- Machatha, S.G., Bustamante, P., Yalkowsky, S.H.** 2004. Deviation from linearity of drug solubility in ethanol/water mixtures. *Int. J. Pharm.* **283**: 83-88.
- Martínez, F., Gómez, A., Ávila, C.M.** 2002. Volúmenes molales parciales de transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol ($X = 0.5$). *Acta Farm. Bonaerense* **21**: 107-118.
- Martínez, F.** 2005. Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenglicol. *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* **29**: 429-438.
- Matsumoto, Y., Touhara, H., Nakanishi, K., Watanabe, N.** 1977. Molar excess enthalpies for water + ethanediol, + 1,2-propanediol, and + 1,3-propanediol at 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* **9**: 801-805.
- Millard, J.W., Alvarez-Nuñez, F.A., Yalkowsky, S.H.** 2002. Solubilization by cosolvents: Establishing useful constants for the log-linear model. *Int. J. Pharm.* **245**: 153-166.
- Nokhodchi, A., Shokri, J., Barzegar-Jalali, M., Ghafourian, T.** 2002. Prediction of benzodiazepines solubility using different cosolvency models. *Farmaco* **57**: 555-557.
- Pacheco, D.P.** 2006. "Aspectos Termodinámicos de la Solubilidad del Naproxén en Mezclas Cosolventes", Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.
- Pacheco, D.P., Martínez, F.** 2007. Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures. *Phys. Chem. Liquids* **45**: 581-595.
- Perlovich, G.L., Kurkov, S.V., Kinchin, A.N., Bauer-Brandl, A.** 2004. Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **57**: 411-420.
- Resa, J.M., González, C., Goenaga, J.M., Iglesias, M.** 2004. Temperature dependence of excess molar volumes of ethanol + water + ethyl acetate. *J. Solution Chem.* **33**: 169-198.
- Roberts II, L.J., Morrow, J.D.** 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, Edited by Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G. McGraw-Hill, New York. pp. 703-705.
- Romero, S., Reillo, A., Escalera, B., Bustamante, P.** 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**: 1061-1064.
- Rosenstein-Ster, E.** 2004. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", 32^a edición, Thompson P.L.M., S.A., Bogotá.

- Rubino, J.T., Yalkowsky, S.H.** 1987. Cosolvency and cosolvent polarity. *Pharm. Res.* **4**: 220-230.
- Rubino, J.T.** 1988. Cosolvents and cosolvency, en: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Edited by Swarbrick, J., Boylan, J.C. Marcel Dekker, Inc., New York. Vol. 3, pp. 375-398.
- Rubino, J.T., Obeng, E.K.** 1991. Influence of solute structure on deviations from the log-linear solubility equation in propylene glycol: water mixtures. *J. Pharm. Sci.* **80**: 479-483.
- US Pharmacopeia.** 2005. 28th edition, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD.
- Vargas, E.F., Manrique, Y.J., Pacheco, D.P., Torres, N.S., Martínez, F.** 2007. Desviaciones al modelo logarítmico-lineal en la solubilidad de ibuprofén y naproxén en mezclas cosolventes propilenoglicol-agua. *Quím. Nova* **30**: 1945-1950.
- Yalkowsky, S.H., Roseman, T.J.** 1981. Solubilization of drugs by cosolvents, en "Techniques of Solubilization of Drugs", Edited by Yalkowsky, S.H. Marcel Dekker, Inc., New York. pp. 91-134.
- Yalkowsky, S.H.** 1999. "Solubility and Solubilization in Aqueous Media", American Chemical Society and Oxford University Press, New York. pp. 180-235.

Recibido: mayo 4 de 2007.

Aceptado para su publicación: octubre 13 de 2008.