

ESTUDIO DEL MECANISMO DE ACCION CODISOLVENTE DEL TIABENDAZOL EN MEZCLAS DISOLVENTES ACUOSAS

Susana Muela, M^a Ángeles Peña, Begoña Escalera, Pilar Bustamante

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 28871 Madrid.

Resumen

Se determina la solubilidad del tiabendazol en mezclas disolventes de etanol-agua a varias temperaturas para estudiar el mecanismo de acción codisolvente. Estas mezclas se utilizan en formulación para incrementar la solubilidad de los fármacos. De estos resultados se obtienen los parámetros termodinámicos del proceso.

La curva que representa la variación de la entalpía de disolución frente a la proporción de codisolvente presenta un máximo. Se obtiene una relación de compensación no lineal entalpía-entropía, a partir de gráficas de la entalpía frente a la energía libre de disolución. El aumento de entalpía obtenido entre el 10-40% etanol se opone al incremento de solubilidad observado, que se atribuye por lo tanto a un incremento de la entropía del sistema. Esto relaciona con la disminución del efecto hidrofóbico del agua que se produce a medida que se añade codisolvente (etanol). A concentraciones mayores del 40% de etanol la tendencia cambia y la entalpía disminuye, siendo ésta responsable del aumento de solubilidad. El máximo (40% de etanol), separa dos mecanismos de disolución, entropía y entalpía que controlan la acción codisolvente del etanol en mezclas acuosas

Abstract

The solubility of thiabendazole in ethanol-water solvent mixtures was determined to study the cosolvent action mechanism. These mixtures are used in drug formulation to enhance the aqueous solubility of drugs. The thermodynamic magnitudes of the process are obtained.

The curve representing the enthalpy change of solution against the cosolvent ratio shows a maximum. A non linear enthalpy-entropy relationship was observed from a plot of the enthalpy versus the free energy changes of solution. The enthalpy increase obtained between 10-40% ethanol opposes

the solubility enhancement. Consequently, a favorable entropy change increases the solubility at these cosolvent ratios. This is related to the decrease of the hydrophobic effect of water on the solute as ethanol is added to water. At ethanol concentrations larger than 40% the trend changes and enthalpy decreases, being responsible for the solubility increase. The maximum of the curve (40% ethanol) separates two different mechanisms, entropy and enthalpy that control the cosolvent action of ethanol in aqueous mixtures.

Introducción

La determinación de la solubilidad de fármacos a varias temperaturas es importante en preformulación, ya que permite obtener los parámetros termodinámicos del proceso, que a su vez se utilizan para evitar la precipitación del principio activo formulado en disoluciones (1). Además, las magnitudes termodinámicas obtenidas se pueden emplear para comprobar si existen relaciones de compensación entalpía-entropía (ΔH - ΔG), que ayudan a dilucidar el mecanismo de acción codisolvente. En estudios previos se han hallado relaciones de compensación no lineales para varios fármacos en mezclas disolventes (2,3,4), que no tenían precedente en estudios de solubilidad, y que han permitido detectar un cambio del mecanismo dominante, entropía o entalpía, en función de la concentración de codisolvente.

Los cambios favorables de entropía se han relacionado con la disminución del efecto hidrofóbico producido por el codisolvente. Al efecto hidrofóbico se atribuye la baja solubilidad de muchos fármacos en agua, y se debe a una mayor ordenación de las moléculas del agua alrededor de los grupos no polares del soluto, que disminuye la entropía del sistema. El efecto hidrofóbico es más acusado en solutos con cadenas alquílicas largas, ya el número

de sitios donde pueden agruparse las moléculas de agua y reforzar sus puentes de hidrógeno es mayor. Para la obtención de las magnitudes termodinámicas, se determina previamente la solubilidad del tiabendazol a las cinco temperaturas propuestas comprendidas entre 15 y 35°C, en la mezcla etanol-agua. A partir de estos datos se obtienen las entalpías, entropías y energías libres de disolución en esta mezcla, necesarias para realizar el análisis de las relaciones de compensación entalpía-entropía (ΔH - ΔG).

Materiales y métodos

Materiales: Tiabendazol (lote 65H0302, Sigma). Etanol (Grado espectrofotométrico. Panreac, Monplet & Esteban, Barcelona) y agua destilada.

Métodos: El tiabendazol (Panreac, España) es muy poco soluble en agua y tarda varios días en alcanzar la saturación. Para acelerar el proceso de disolución, se prepara una suspensión del principio activo, con un ligero exceso de soluto, que se introduce en un baño de ultrasonidos durante tres horas y posteriormente se transfiere a un baño con agitación constante (Heto SB22) a $35 \pm 0,01^\circ\text{C}$. Tras alcanzar la saturación a las 48 horas, las suspensiones se filtran por membranas Durapore ($0,22\mu\text{m}$), compatibles con la mezcla hidroalcohólica.

La concentración disuelta se mide en un espectrofotómetro Bausch & Lomb a la longitud de onda de máxima absorción obtenida, $\lambda = 300\text{ nm}$. Las densidades de las disoluciones saturadas se determinan en picnómetros calibrados, para transformar las unidades de molaridad en fracción molar.

Los resultados experimentales se determinan, al menos, por triplicado y el coeficiente de variación (CV), expresado en porcentaje, es inferior al 2 %, en todos los casos.

Resultados y discusión

La solubilidad del tiabendazol (fracción molar) aumenta de forma continua entre 0-100% de etanol. Se observa además, un cambio de pendiente en el 70% de etanol. La solubilidad también aumenta con la temperatura en todas las proporciones de mezcla. Los resultados indican que la acción combinada de

la temperatura y el codisolvente favorecen la solubilidad.

Las *magnitudes termodinámicas* de disolución del tiabendazol (entalpía y energía libre de disolución) se determinan por el método de Krug et al. (5). Para ello se representa el logaritmo neperiano de la solubilidad (fracción molar, $\ln X_2$) frente a $(1/T - 1/T_m)$, siendo T (K) la temperatura y T_m (K) la media armónica de la temperatura experimental (15-35°C). Las gráficas resultantes son lineales en todas las proporciones de la mezcla estudiada.

Se calculan las ecuaciones de estas rectas por regresión lineal. La pendiente se relaciona con la entalpía de disolución, ΔH_{dis} , y la ordenada en el origen con la energía libre de disolución, ΔG_{dis} , correspondiente a la media armónica de la temperatura experimental:

$$\Delta H_{dis} = -8,3143 \times \text{pendiente}(1/T) \quad \text{ec.1}$$

$$\Delta S_{dis} = 8,3143 \times \text{ordenada} \quad \text{ec.2}$$

donde R, es la constante de los gases (8,3143 J/Kmol).

Tabla 1. Entalpía de disolución y energía libre de disolución en mezclas etanol-agua.

%	Pendiente	Ordenada	r ²	ΔH_{disol} (kJ/mol)	ΔG_{disol} (kJ/mol)
0	-3600,80 ($\pm 268,19$)	-2,8639 ($\pm 0,90$)	0,9836	29,938	37,035
10	-3829,088 ($\pm 413,48$)	-0,7653 ($\pm 1,39$)	0,9662	31,836	33,733
20	-4211,775 ($\pm 303,33$)	1,4239 ($\pm 1,02$)	0,9847	35,018	31,489
30	-4305,862 ($\pm 438,90$)	2,6952 ($\pm 1,47$)	0,9698	35,800	29,121
40	-3533,912 ($\pm 188,41$)	1,0660 ($\pm 0,63$)	0,9915	29,382	26,740
50	-4031,632 ($\pm 281,40$)	3,6357 ($\pm 0,94$)	0,9856	33,520	24,511
60	-3396,347 ($\pm 352,37$)	2,0437 ($\pm 1,18$)	0,9687	28,238	23,174
70	-2273,169 ($\pm 254,90$)	-1,1076 ($\pm 0,85$)	0,9636	18,899	21,644
80	-2610,576 ($\pm 56,68$)	0,5350 ($\pm 0,19$)	0,9986	21,705	20,379
90	-2676,781 ($\pm 271,09$)	0,9714 ($\pm 0,91$)	0,9701	22,256	19,848
100	-1376,568 ($\pm 82,23$)	-3,2501 ($\pm 0,28$)	0,9894	11,445	19,499

(*) Los valores entre paréntesis corresponden a las desviaciones estándar de las pendientes y ordenadas en el origen

Estos resultados se recogen en la **Tabla 1**, junto a los coeficientes de determinación de las rectas de regresión (r^2). Como se aprecia en la **Tabla 1** todas las pendientes son negativas debido a que la solubilidad aumenta con la temperatura. Por lo tanto el calor de disolución es endotérmico.

En la **Figura 1** se representa la variación de entalpía de disolución (ΔH_{disol}) frente al porcentaje de etanol (F) en la mezcla disolvente empleada, etanol-agua. Se observa un aumento de la entalpía entre el 0-30% de etanol, que se opone al incremento de solubilidad observado. Esto indica que en estas proporciones el aumento de entropía favorece la solubilidad. Este efecto se debe a que, al añadir etanol al agua, el efecto hidrofóbico del agua va desapareciendo. El etanol rompe la estructura ordenada del agua alrededor de las partes no polares del soluto. La rotura de los enlaces de hidrógeno del agua incrementa la entalpía del sistema y el grado de desorden y este aumento de entropía favorece la solubilidad. El efecto hidrofóbico se detecta claramente en las mezclas con mayor proporción de agua, más del 70%.

A partir del 30% de etanol en agua la tendencia general es una disminución de entalpía que es responsable del aumento de solubilidad en estas proporciones (30-100% etanol).

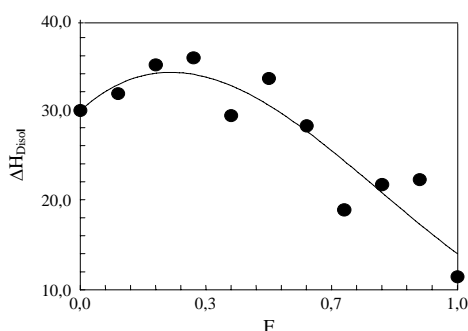


Figura 1. Relación entre la composición de la mezcla y el calor de disolución en etanol-agua

La **Figura 2** representa las relaciones de compensación entalpía-entropía, utilizando las coordenadas $\Delta H_{\text{disol}}-\Delta G_{\text{disol}}$, de acuerdo con el criterio de Krug et al. (5). Se observa una relación no lineal con un máximo en el 30% de etanol en agua. El máximo separa dos mecanismos de disolución

que controlan las variaciones de solubilidad, entropía a bajas concentraciones de etanol (a la derecha del máximo) y entalpía a altas concentraciones de etanol (a la izquierda del máximo), que favorecen el incremento de solubilidad por acción codisolvente.

Se ha encontrado este mismo cambio de mecanismo en otros principios activos hidrofóbicos de diferente naturaleza, aunque se produce a diferentes concentraciones de codisolvente y además siendo éste el dioxano en algunos casos, como fenacetina, acetanilida, paracetamol, ácido nalidixico, ácido niflúmico o cafeína (2,3,4).

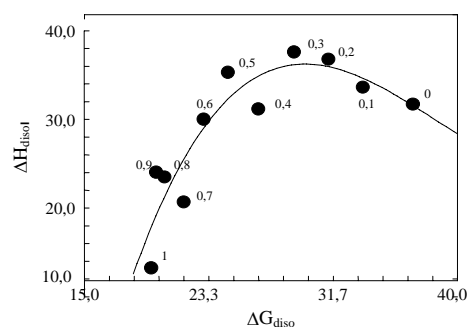


Figura 2. Relación de compensación entalpía-entropía ($\Delta H-\Delta G$) de disolución en etanol-agua.

Se puede concluir que el mecanismo de entropía se relaciona con la disminución del efecto hidrofóbico producido por el codisolvente, etanol en este caso, que debilita la estructura del agua. Este cambio de mecanismo no produce ninguna variación de pendiente en la curva de solubilidad, ya que ésta aumenta continuamente desde 0-100% de etanol.

Agradecimientos

Esta investigación se ha realizado dentro del Proyecto de investigación: CICYT PM 99-0127; UAH 2002/068.

Bibliografía

- 1.- Yalkowsky SH, Roseman TJ, Solubilization of drugs by cosolvents. En: Techniques of solubilization of Drugs, Marcel Dekker, New York, 1981.
- 2.- Bustamante C, Bustamante P, Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water mixtures, J Pharm Sci, 85, 1109, 1996.
- 3.- Bustamante P, Navarro J, Romero S, Escalera B, Thermodynamic Origin of the Solubility Profile of Drugs Showing One or Two Maxima Against the Polarity of

Aqueous and Non-aqueous Mixtures: Niflumic Acid and Caffeine, *J Pharm Sci*, 91 (3), 874, 2002.

4.- Bustamante P, Romero S, Peña A, Escalera B, Reillo A, Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water, *J. Pharm. Sci.*, 40, 265, 1998.

5.- Krug RR, Hunter WG, Grieger RA, Enthalpy-entropy compensation. 2 separation of the chemical from the stadistical effect, *J Phys Chem.*, 80(21), 2341, 1976.

Pilar Bustamante Martínez

pilar.bustamante@uah.es

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,

Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá,

Alcalá de Henares, 28871 Madrid.