

Parámetros de solubilidad de Hildebrand y de Karger para predecir la solubilidad de la fenacetina en mezclas disolventes a varias temperaturas

M^a Ángeles Peña, Pilar Bustamante, Aurora Reillo

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

Resumen

Los objetivos de este trabajo son estudiar el incremento de solubilidad de un fármaco modelo, fenacetina, en dos mezclas disolventes con diferentes características donadoras-aceptoras de protones, y proponer un modelo que reproduzca el perfil de solubilidad en esas mezclas.

Se determina la solubilidad de la fenacetina en mezclas binarias de etanol-agua y etanol-acetato de etilo a varias temperaturas. Estas mezclas abarcan un amplio intervalo de parámetros de solubilidad (18,49-47,97 MPa^{1/2}).

La fenacetina presenta dos picos de solubilidad, uno en cada mezcla. Estos máximos no se atribuyen a cambios de fase sólida, porque los termogramas obtenidos por calorimetría diferencial de barrido (DSC) no varían tras el equilibrio de fase sólida con las mezclas disolventes. El modelo propuesto reproduce, en una única ecuación, el perfil de solubilidad en ambas mezclas.

Abstract

The aims of this work are to compare the behaviour of phenacetin, a model drug, in two solvent mixtures of different proton donor-acceptor capability, and to test a model to reproduce the solubility profile in both solvent mixtures.

The solubility of phenacetin was determined in pharmaceutical binary mixtures, ethanol-water and ethanol-ethyl acetate, at several temperatures. These mixtures cover wide solubility parameter range (18.49 MPa^{1/2} to 47.97 MPa^{1/2}).

Phenacetin shows two solubility peaks, one in each solvent mixture. These maxima are not attributed to solid phase changes because the thermograms obtained from differential scanning calorimetry (DSC) do not change after equilibration of the solid phase with the solvent mixtures used. The model reproduces the solubility profile in both mixtures using a single equation.

Introducción

La solubilidad es uno de los problemas clave en formulación de formas farmacéuticas líquidas. Su predicción en mezclas disolventes permite escoger la óptima proporción de codisolvente, y en consecuencia, disminuir el número de experimentos (1). El parámetro de solubilidad, δ , y la teoría de las disoluciones regulares (2-3) ofrecen criterios cualitativos útiles para la selección de disolventes. Las curvas de solubilidad sin máximo o con un único máximo de solubilidad se ajustan utilizando el método de Hildebrand ampliado (3), que relaciona el logaritmo de la solubilidad $\ln X_2$ (fracción molar) con un polinomio de grado n respecto al parámetro de solubilidad de Hildebrand δ_1 :

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{ec. 1}$$

En otros casos se observan dos máximos de solubilidad, respectivamente, en una mezcla más polar y en otra menos polar. Hoy (4) describió por primera vez este “comportamiento camaleónico”, y Bustamante y cols. (5-7) propusieron un modelo que se ajusta a este tipo de curvas:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_{1a} + C_4\delta_{1b} + C_5\delta_{1a}\delta_{1b} \quad \text{ec.2}$$

En esta ecuación, las interacciones de enlace de hidrógeno, representadas por los parámetros de solubilidad parciales ácido δ_a y básico δ_b de Karger (8), explican la aparición de dos máximos de solubilidad. Los coeficientes $C_0 \dots C_n$ se obtienen por regresión lineal múltiple, y los subíndices 1 y 2 se refieren al disolvente y soluto, respectivamente.

En este trabajo se prueba una modificación de estas ecuaciones para predecir la solubilidad de la fenacetina a diferentes temperaturas:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + C_4\delta_{1a}^3 + C_5T \quad \text{ec.3}$$

La ecuación relaciona la solubilidad del fármaco ($\ln X_2$) con el parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ_1) y el parámetro ácido (δ_{1a}) de las mezclas disolventes y con la temperatura (T). La ecuación 3 se ajusta con las solubilidades experimentales obtenidas a dos temperaturas, y se utiliza para predecir la solubilidad a otra temperatura.

Material y métodos

Material: Fenacetina (Sigma), acetato de etilo y etanol (Grado espectrofotométrico. Panreac, Monplet & Esteban, Barcelona), y agua destilada.

Métodos: *Determinación de la solubilidad.* Se realiza a 30, 35 y 40°C, utilizando un baño termostato con agitación (Heto SB22, AT 110 ± 0,01). El equilibrio de saturación se alcanza a los tres días. La fase sólida se separa filtrando las suspensiones por filtros Durapore (0,22 micras), compatibles con los disolventes empleados. Las disoluciones así obtenidas se diluyen con etanol 96° y se miden su absorbancia en un espectrofotómetro Bausch & Lomb 2000, a λ_{\max} = 247 nm. Previamente se comprueba que los disolventes no interfieren con las lecturas espectrofotométricas. El coeficiente de variación (CV), expresado en porcentaje, fue inferior al 2 %, en todos los casos.

Las densidades de las disoluciones saturadas se determinan en picnómetros calibrados, para convertir la molaridad en fracción molar.

Los resultados experimentales se determinan, al menos, por triplicado en todos los casos.

Determinación del calor y temperatura de fusión. El calor y temperatura de fusión del polvo original se determinan por DSC (Mettler DSC TA 4000), a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Este experimento se realiza también con la fase sólida en equilibrio con los disolventes y mezclas, con objeto de comprobar si los disolventes inducen cambios de fase. Todas las determinaciones se realizan por triplicado.

Determinación del contenido de agua. Se realiza en el polvo original, por triplicado, utilizando el test rápido de Karl Fischer (KF) (análisis volumétrico). El método determina el contenido total de agua, y no diferencia entre humedad absorbida y agua de cristalización. Dicho contenido se expresa como porcentaje en gramos por miligramo de compuesto. Previamente, se valora el contenido de agua del disolvente de Karl Fischer con objeto de no

enmascarar los resultados finales. Después se añade la muestra de polvo exactamente medida, se valora de nuevo, y se calcula su contenido de agua a partir de los mililitros gastados de reactivo gastados.

Tabla 1. Parámetros de solubilidad. Calor (J/g) y temperatura (°C) de fusión de la fase sólida en equilibrio con las mezclas disolventes.

% Etanol	δ_1 ^{a)}	Δ_{1a} ^{b)}	ΔH^F ^{c)}	T ^F ^{d)}
<u>Etanol-agua</u>				
0	47,97	13,70	162,20	135,2
10	45,82	14,03	167,13	135,2
20	43,67	14,36	166,36	135,1
30	41,52	14,68	164,56	135,1
40	39,40	15,01	171,96	135,2
50	37,25	15,34	167,46	135,1
60	35,10	15,66	171,33	135,1
70	32,95	15,99	160,30	135,1
80	30,81	16,32	166,96	135,2
90	28,66	16,65	166,33	135,3
100	26,51	16,97	164,80	135,3
<u>Etanol-acetato de etilo</u>				
60	23,35	13,29	170,80	135,2
50	22,50	13,91	163,63	135,2
30	20,91	12,68	162,00	135,2
20	20,09	12,07	166,83	135,0
0	18,49	10,84	168,06	135,1

^{a)}Parámetro de solubilidad de Hildebrand, ^{b)}Parámetro parcial ácido ^{c)}Calor de fusión y ^{d)}Temperatura de fusión.

Resultados y discusión

El polvo original contiene 2,5% de agua. La temperatura y calor molar de fusión son: T^F = 408,25 K y ΔH^F = 28,75 kJ/mol, respectivamente (*Tabla 1*). No se observa descomposición ni cambios polimórficos en el intervalo de temperatura estudiado (30-400°C).

La *Figura 1* representa la solubilidad de la fenacetina en función del parámetro de solubilidad de ambas mezclas disolventes. Se observa que la solubilidad aumenta hasta el 90% de etanol en agua (δ =28,66 MPa^{1/2}), alcanza un mínimo en el 100% de etanol (δ =26,51 MPa^{1/2}) y posteriormente aumenta en la mezcla de acetato de etilo-etanol, produciendo un segundo máximo (40% de acetato de etilo, δ =23,35 MPa^{1/2}). Los cambios de pendiente y máximos de solubilidad no se deben a cambios térmicos de la fase sólida, ya que las temperaturas y calores molares de fusión de la fase sólida en equilibrio con los disolventes y mezclas son muy similares a los de el polvo original (*Tabla 1*).

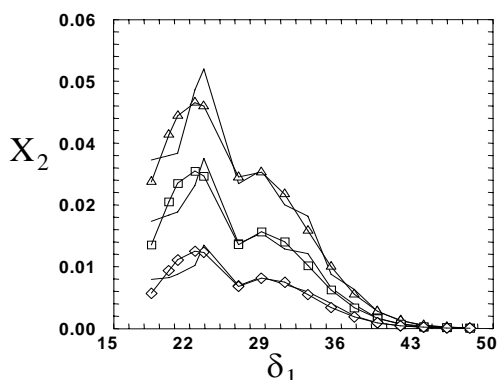


Figura 1. Solubilidad experimental (X_2) a 20, 30 y 40°C (línea continua) y calculada con las ecuaciones 3 (\diamond), 4 (\square) y 5 (Δ), frente al parámetro de solubilidad total (δ_1).

La fenacetina presenta un máximo (85% de etanol en agua) a 25°C frente a la constante dieléctrica (9) similar al obtenido aquí (Figura 1, curva derecha). En mezclas dioxano-agua, cuyo intervalo de polaridad de es algo menos amplio que el de la Figura 1, el perfil de la fenacetina es mas regular y sólo aparece un máximo (10).

La curva de la fenacetina es asimétrica a las tres temperaturas estudiadas, y la diferencia entre las magnitudes de ambos máximos se incrementa con la temperatura. Las sulfamidas también presentan dos picos asimétricos en estas mezclas (6), pero el máximo en etanol-agua es mayor que el obtenido para la fenacetina. Por su parte, los dos máximos de la curva del paracetamol son simétricos (7).

El método ampliado de Hildebrand (ec.1) no se ajusta bien a las curvas (Fig. 1) porque sólo predice un máximo. Aunque la ecuación 2 reproduce bien los dos máximos de solubilidad de otros compuestos, tampoco se ajusta bien a la fenacetina, ya que algunos coeficientes no son estadísticamente significativos. Esto se debe posiblemente a que el máximo de la fenacetina en etanol-agua es poco pronunciado, de modo que este compuesto muestra un comportamiento intermedio entre los dos modelos (ecs. 1 y 2). Se prueba la ecuación 3, que combina un polinomio de tercer grado respecto a δ_1 con el parámetro ácido, δ_{1a} , con los datos de la fenacetina a cada temperatura. (ecs. 4, 5 y 6):

A 20°C:

$$\ln X_2 = -37,0499 (\pm 7,8) + 3,54 (\pm 0,8)\delta_1 - 0,096 (\pm 0,02)\delta_1^2 + 7,811 \cdot 10^{-4} (\pm 0,0002)\delta_1^3 - 0,496 (\pm 0,1)\delta_{1a} \quad \text{ec.4}$$

$r^2=0,989$, $n=16$, $t>2$

A 30°C:

$$\ln X_2 = -32,047 (\pm 6,2) + 3,094 (\pm 0,7)\delta_1 - 0,0831 (\pm 0,01)\delta_1^2 + 0,651 \cdot 10^{-3} (\pm 10^{-4})\delta_1^3 - 0,459 (\pm 0,1)\delta_{1a} \quad \text{ec.5}$$

$r^2=0,994$, $n=16$, $t>2$

A 40°C:

$$\ln X_2 = -20,736 (\pm 5,4) + 1,857 (\pm 0,6)\delta_1 - 0,0473 (\pm 0,01)\delta_1^2 + 0,317 \cdot 10^{-3} (\pm 10^{-4})\delta_1^3 - 0,276 (\pm 0,1)\delta_{1a} \quad \text{ec.6}$$

$r^2=0,996$, $n=16$, $t>2$

Se ha de notar que cuando se aplica la ec. 3 a una misma temperatura, el término T no se incluye, por ser constante. Todos los coeficientes de regresión son estadísticamente significativos. La Tabla 2 refleja los logaritmos de las solubilidades experimentales y las calculadas a 20, 30 y 40°C con estas ecuaciones. La ecuación 3 es el mejor modelo para calcular la curva de la fenacetina, con dos picos, pero uno de ellos de pequeña magnitud (Figura 1). La fenacetina tiene un grupo básico -NH unido a un anillo bencénico. El hecho de que δ_{1a} es el único de los parámetros parciales expresados en la ecuación 2 estadísticamente significativo a las tres temperaturas estudiadas (ecs. 4-6), sugiere que este fármaco se comporta preferentemente como aceptor de protones (base de Lewis) frente a ambas mezclas disolventes.

Tabla 2. Solubilidad experimental y calculada a 40°C, 30 y 20°C, utilizando δ_1 y δ_{1a} .

%	$\ln X_2^a$	$\ln X_2^b$	$\ln X_2^c$	$\ln X_2^d$	$\ln X_2^e$	$\ln X_2^f$
<u>Etanol-agua</u>						
0	-9,0392	-9,2021	-9,3070	-9,3186	-9,3503	9,5224
10	-8,2582	-8,2613	-8,4878	-8,5971	-9,2103	8,9494
20	-7,6209	-7,3498	-8,0697	-7,8154	-8,5172	8,2743
30	-6,6127	-6,4956	-7,1474	-7,0202	-7,6009	7,5503
40	-5,7288	-5,7056	-6,2189	-6,2360	-6,8124	6,8101
50	-4,8796	-5,0120	-5,3833	-5,5187	-5,9915	6,1172
60	-4,5530	-4,4233	-4,8440	-4,8935	-5,3185	5,5046
70	-3,8255	-3,9644	-4,2338	-4,4057	-4,9476	5,0249
80	-3,7309	-3,6459	-4,1719	-4,0826	-4,7560	4,7128
90	-3,4845	-3,4950	-3,9904	-3,9752	-4,6052	4,6277
100	-3,5718	-3,5273	-4,1054	-4,1165	-4,7915	4,8096
<u>Etanol-acetato de etilo</u>						
60	-2,9886	-3,1432	-3,4127	-3,5200	-4,1227	4,2156
50	-3,0734	-3,1264	-3,5842	-3,4885	-4,3982	4,1971
30	-3,3814	-3,1876	-3,7889	-3,5687	-4,5564	4,3195
20	-3,3940	-3,2795	-3,8160	-3,7039	-4,6152	4,4872
0	-3,4206	-3,5579	-3,8726	-4,1213	-4,6565	4,9878

^{a)}experimental a 40°C, ^{b)}calculada a 40°C (ec. 6) ^{c)}experimental a 30°C ^{d)}calculada a 30°C (ec. 5) ^{e)}experimental a 20°C, ^{f)}calculada a 20°C (ec. 4).

La Figura 1 muestra las solubilidades (fracción molar, X_2) experimentales y calculadas (ecs 3, 4 y

5), frente al parámetro de solubilidad (δ_1) de las mezclas disolventes.

Para comprobar la capacidad de predicción del modelo propuesto para varias temperaturas, la ec. 3 se ajusta con las solubilidades experimentales a dos temperaturas (30°C y 40°C) para obtener una ecuación común:

$$\ln X_2 = -39,882(\pm 4,4) + 2,475(\pm 0,46)\delta_1 - 6,522(\pm 0,001)\delta_1^2 + 4,84(\pm 10^{-4})\delta_1^3 - 0,367(\pm 0,08)\delta_{1a} + 0,043(\pm 0,005)T \quad \text{ec.7}$$

$r^2=0,994$, $n=32$, $t>2$

La ec. 7 se utiliza para predecir la curva de solubilidad, con dos máximos, a otra temperatura (35°C) que no se ha utilizado en el ajuste del modelo. La *Tabla 3* recoge las solubilidades experimentales y calculadas.

Tabla 3. Solubilidad experimental y calculada a 35°C, utilizando δ_1 , δ_{1a} y T.

%	$\ln X_2^a$	$\ln X_2^b$
<u>Etolol-agua</u>		
0	-9.2103	-9.0414
10	-8.5172	-8.2103
20	-7.8240	-7.3637
30	-6.8124	-6.5390
40	-5.9145	-5.7519
50	-5.0995	-5.0464
60	-4.6886	-4.4395
70	-3.9792	-3.9661
80	-3.9021	-3.6454
90	-3.7173	-3.5162
<u>Etolol-acetato de etilo</u>		
100	-3.7766	-3.6030
60	-3.2189	-3.1127
50	-3.2941	-3.0886
30	-3.5439	-3.1592
20	-3.5684	-3.2728
0	-3.6382	-3.6207

^{a)} experimental ^{b)} calculada (ec. 7)

Se aprecia que las solubilidades calculadas son muy similares a las experimentales. Se comprueba además que la ecuación también reproduce los dos máximos que aparecen en el perfil experimental de solubilidad a 35°C. Por lo tanto, es posible utilizar una única ecuación, obtenida con los datos experimentales a dos temperaturas, para predecir la solubilidad a temperaturas intermedias. Se **concluye** que el modelo propuesto (ec. 3), que combina el parámetro de solubilidad de Hildebrand, el parámetro parcial ácido, y la temperatura, puede ser muy útil en preformulación

para predecir el incremento de solubilidad en mezclas disolventes, ahorrando determinaciones experimentales, que consumen tiempo y esfuerzo económico.

Agradecimientos

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

Bibliografía

- 1 Yalkowsky SH: Techniques of solubilization the drugs. Ed. M.Dekker, N.York, (1981).
- 2 Hildebrand JH, Prausnitz JM, Scott RL: Regular and related solutions. Van Nostrand Reimhold. N. York, 1970.
- 3 Martin A, Newburguer J, Adjei A, Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents, J Pharm Sci, 69, 487, (1980).
- 4 Hoy K, New values of the solubility parameters from vapor pressure data, J Paint Tech, 42, 76, (1970).
- 5 Bustamante P, Escalera B, Martin A, et al., A modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures, J Pharm Pamacol, 45,253 (1993).
- 6 Escalera JB, Bustamante P, Martin A, Predicting the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chamaleonic effect, J Pharm Pharmacol, 46, 172, (1994).
- 7 Romero S, Reillo A, Escalera B, et al., The behaviour of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents. Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions, Chem Pharm Bull, 44, 1061, (1996).
- 8 Karger BL, Snyder LR, Eon C, An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents. Parameters for dispersion, dipole and hydrogen bonding interactions, J Chromatogr, 125, 71, (1976).
- 9 Paruta A N, Sciarone B J, Lordi N G, Dielectric solubility profiles of acetanilide and several derivatives in dioxane-water mixtures, J Pharm Sci, 53, 1325, (1965).
- 10 Bustamante, P, Bustamante, C: Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water mixtures, J Pharm Sci, 85, 1109, (1996).

Pilar Bustamante Martínez

pilar.bustamante@uah.es

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