



## Aplicación del Modelo de Jouyban-Acree para la Estimación de la Solubilidad del Naproxeno en Mezclas Cosolventes Etanol + Agua

Edgar VARGAS <sup>1</sup>, Alejandro SOSNIK <sup>2</sup> y Fleming MARTÍNEZ <sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> *Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia.*

<sup>2</sup> *Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.*

<sup>3</sup> *Sección de Farmacotecnia, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia.*

**RESUMEN.** En este trabajo se evaluó la validez de una adaptación puntual del modelo de Jouyban-Acree (J-A) en comparación con la utilidad de la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta por Yalkowsky y Roseman (Y-R), para la estimación de la solubilidad del naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua, en función de la composición cosolvente y de la temperatura, en el intervalo entre 20,0 y 40,0 °C. Los modelos de J-A y Y-R requieren únicamente de los valores experimentales de solubilidad de los fármacos en los solventes puros en función de la temperatura. Se encontró que los valores obtenidos con los dos modelos son bastante similares entre sí y que presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales reportados en la literatura.

**SUMMARY.** "Application of the Jouyban-Acree model for Estimating the Solubility of Naproxen in Ethanol + Water Cosolvent Mixtures". In this work the validity of a trained version of the Jouyban-Acree (J-A) model was evaluated to predict the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures. The usefulness of the solubility log-linear equation proposed by Yalkowsky and Roseman (Y-R) was also evaluated for the same drug in this cosolvent system. The solubility estimation was studied as a function of temperature and cosolvent composition. The J-A and Y-R models require only the experimental solubility values in the pure solvents at all the temperatures evaluated. The calculated values by using both models were similar between them but they notoriously deviated from experimental values presented in the literature.

### INTRODUCCIÓN

El naproxeno (NAP) es un fármaco del tipo analgésico-anti-inflamatorio, derivado del ácido propiónico, y clasificado como anti-inflamatorio no esterooidal (AINES), 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 <sup>1</sup>.

Por otro lado, las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una alta dosis de fármaco en un pequeño volumen de producto; por lo tanto, algunas propiedades 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, y de ser posible, la predicción de estos fenómenos, facilita enormemente el desarrollo de medicamentos <sup>2</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, y específicamente en lo relacionado con la predicción de propiedades fisicoquímicas de los sistemas líquidos, en este trabajo se desafió el modelo de solubilidad propuesto por Jouyban y Acree (J-A) <sup>3</sup> frente a los valores experimentales de solubilidad del NAP en el sistema cosolvente etanol + agua (EtOH + W), los cuales han sido reportados previamente en función de la composición

**PALABRAS CLAVE:** Ecuación de Jouyban-Acree, Ecuación de Yalkowsky-Roseman, Mezclas cosolventes etanol + agua, Naproxeno.

**KEY WORDS:** Ethanol + Water cosolvent mixtures, Naproxen, Jouyban-Acree equation, Yalkowsky-Roseman equation.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. *E-mail:* fmartinezr@unal.edu.co

cosolvente y de la temperatura <sup>4</sup>. Los resultados obtenidos con el modelo J-A también se compararon con los obtenidos con la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta originalmente por Yalkowsky y Roseman (Y-R) <sup>5</sup>. Se encontró que los valores obtenidos con los dos modelos son bastante similares entre sí y además, que presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales reportados en la literatura.

El sistema EtOH + W es uno de los más ampliamente usados en el diseño de formulaciones líquidas destinadas a la administración parenteral <sup>6</sup>, y además, ha sido bien estudiado desde el punto de vista fisicoquímico; en particular, los volúmenes molares parciales y de exceso <sup>7,8</sup> y algunas propiedades reológicas <sup>9</sup>. En estudios previos se han evaluado los aspectos termodinámicos del proceso de disolución de fármacos como acetaminofeno <sup>10,11</sup>, ibuprofeno <sup>12</sup> y NAP <sup>4</sup> en este sistema cosolvente. De otro lado, también se ha estudiado la utilidad del método extendido de solubilidad de Hildebrand en la predicción de la solubilidad los fármacos previamente mencionados <sup>13,14</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Aspectos Teóricos

En la literatura farmacéutica y química se han descrito diferentes métodos para estimar la solubilidad de varias clases de solutos en mezclas cosolventes, algunos de los cuales han sido ampliamente desafiados recientemente frente a la solubilidad experimental de ciertos fármacos <sup>15,16</sup>.

Como se ha indicado previamente <sup>17</sup>, 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 en la mezcla libre de soluto, la cual a su vez, es calculada asumiendo aditividad de volúmenes como:

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

en la que  $V_{Cosolv}$  y  $V_{Water}$  son los volúmenes de cosolvente y agua, respectivamente <sup>18</sup>. La ecuación [1] es una forma práctica del modelo logarítmico-lineal desarrollado por Yalkowsky y Roseman <sup>5</sup>, 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  $\sigma$  es el factor de potencia cosolvente-solubilizante (disolvente) del respectivo sistema soluto-solvente. El término  $\sigma$  de la ecuación [3] ha sido correlacionado con diferentes índices de polaridad de los solventes, tales como el coeficiente de reparto octanol-agua, el parámetro de solubilidad de Hildebrand, y las tensiones interfaciales, entre otros <sup>19</sup>. La ecuación [3] ha sido ampliamente utilizada en el estudio de diversos solutos de interés farmacéutico <sup>5,20,21</sup>.

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 propilenoglicol + agua (PG + W), Rubino & Obeng <sup>22</sup> 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 similaridad 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 *et al.* <sup>23</sup> 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 efec-

tos 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 <sup>23</sup>. De otro lado, cuando la fracción de PG es alta, los enlaces de hidrógeno entre el cosolvente y el agua siguen estando

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

Recientemente, Jouyban y Acree <sup>3</sup> mediante análisis de regresión procesaron los valores de solubilidad de diferentes fármacos presentados en la literatura (expresados en fracción molar) frente a la ecuación [4] obteniendo la ecuación

$$\log X_{2-\text{Mix}} = f \log X_{2-\text{Cosolv}} + (1-f) \log X_{2-\text{Water}} + \text{Factor JA} \quad [5]$$

donde el Factor de Jouyban-Acree está definido de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\text{Factor JA} = f(1-f) \left[ \frac{724,21}{T} + \frac{485,17 (f - (1-f))}{T} + \frac{194,41 (f - (1-f))^2}{T} \right]$$

### Parte Experimental y Cálculos

Los materiales, equipos y aspectos procedimentales utilizados para la determinación de la solubilidad de los dos fármacos en el sistema cosolvente considerado fueron presentados previamente en la literatura <sup>4</sup>; por lo tanto en este trabajo se utilizan los valores ahí reportados para desafiar las ecuaciones [1] y [5].

Como medida de comparación entre los valores individuales experimentales y calculados mediante los modelos Y-R y J-A <sup>3</sup>, se calcularon los errores absolutos (EA), sobre la base de la solubilidad logarítmica, según la ecuación [6].

$$\text{EA} = |\log X_{2-\text{Calc}} - \log X_{2-\text{Expt}}| \quad [6]$$

Así mismo, como medida general de la validez de los dos modelos <sup>3</sup>, se calcularon los errores absolutos promedio según la ecuación [7], en la cual  $n$  es el número de puntos de composición cosolvente considerados.

$$\text{EAP} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\log X_{2-\text{Calc}} - \log X_{2-\text{Expt}}| \quad [7]$$

presentes pero la estructuración del agua ha disminuido significativamente o ha desaparecido.

En un intento de considerar estas desviaciones no contempladas por el modelo de Y-R, Jouyban y Acree propusieron la ecuación [4] como extensión de la ecuación [1] y en la cual  $T$  es la temperatura absoluta y  $J_i$  son los respectivos coeficientes, los cuales presentan significado teórico puesto que cada coeficiente es una función de las energías de interacción entre dos y tres cuerpos que describen las atracciones entre las diferentes moléculas en solución. La ecuación [4] es asimismo, una derivación de la ecuación originalmente propuesta por Redlich y Kister <sup>24</sup> y su desarrollo, así como su significado, han sido descritos previamente en la literatura <sup>25,26</sup>.

[5], en la cual el significado de las constantes del modelo fueron evaluadas mediante la prueba  $t$  de Student siendo éstas estadísticamente significativas con  $p < 0,05$ :

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estructura molecular y las propiedades fisicoquímicas del fármaco en estudio han sido presentadas previamente en la literatura <sup>4</sup>. Puesto que las expresiones volumétricas de concentración son dependientes de la temperatura, ya que dependen de los coeficientes de expansión térmica-volumétrica ( $\alpha$ ) de los componentes, en la Tabla 1 se presenta la variación de la fracción volumétrica de las mezclas EtOH + W cuya composición porcentual másica varía de 10,0 en 10,0%, junto con su respectiva descripción estadística.

Puede observarse que si bien los valores  $\alpha$  de EtOH y W ( $11,21 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$  y  $2,517 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ , respectivamente <sup>7</sup>), son significativamente diferentes, la variación de  $f$  con la temperatura es relativamente pequeña, siendo en los nueve casos menor del 0,60 %, la cual para fines prácticos se considera despreciable. Además, el promedio obtenido es prácticamente el correspondiente al valor obtenido a 30,0 °C. Por esta razón en el desafío de las ecuaciones [1] y [5] se

EtOH / % m/m	<i>f</i>						CV / % <sup>(b)</sup>
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	Promedio (SD) <sup>(a)</sup>	
10	0,1232	0,1236	0,1241	0,1245	0,1249	0,1241 (0,0007)	0,56
20	0,2402	0,2409	0,2417	0,2424	0,2431	0,2417 (0,0012)	0,48
30	0,3514	0,3524	0,3533	0,3542	0,3551	0,3533 (0,0015)	0,41
40	0,4574	0,4584	0,4594	0,4604	0,4614	0,4594 (0,0016)	0,35
50	0,5584	0,5594	0,5604	0,5614	0,5624	0,5604 (0,0016)	0,28
60	0,6548	0,6557	0,6566	0,6575	0,6584	0,6566 (0,0014)	0,22
70	0,7468	0,7476	0,7484	0,7491	0,7499	0,7484 (0,0012)	0,16
80	0,8349	0,8355	0,8360	0,8366	0,8371	0,8360 (0,0009)	0,10
90	0,9192	0,9195	0,9198	0,9201	0,9204	0,9198 (0,0005)	0,05

**Tabla 1.** Fracción volumétrica de EtOH en función de la composición y la temperatura. <sup>(a)</sup> SD: desviación estándar. <sup>(b)</sup> CV: coeficiente de variación porcentual.

EtOH / % m/m	EtOH / <i>f</i>	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0	0,0000	-5,37	-5,29	-5,23	-5,18	-5,11
10	0,1241	-5,28	-5,15	-5,03	-4,91	-4,84
20	0,2417	-4,89	-4,74	-4,61	-4,47	-4,36
30	0,3533	-4,25	-4,05	-3,91	-3,80	-3,68
40	0,4594	-3,60	-3,48	-3,36	-3,23	-3,18
50	0,5604	-3,13	-3,02	-2,92	-2,81	-2,73
60	0,6566	-2,76	-2,67	-2,55	-2,46	-2,35
70	0,7484	-2,46	-2,37	-2,28	-2,19	-2,11
80	0,8360	-2,24	-2,14	-2,04	-1,94	-1,88
90	0,9198	-2,05	-1,96	-1,87	-1,77	-1,70
100	1,0000	-1,91	-1,83	-1,70	-1,63	-1,55

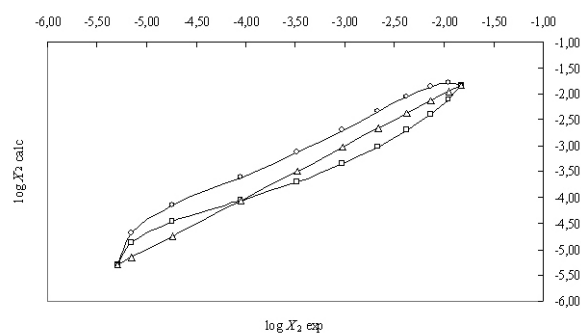
**Tabla 2.** Solubilidad logarítmica del NAP en función de la composición cosolvente y la temperatura <sup>4</sup>.

utilizaron las fracciones volumétricas calculadas a esta temperatura.

En la Tabla 2 se presentan los valores experimentales de solubilidad en equilibrio del fármaco en forma de logaritmo decimal, los cuales como se indicó previamente, fueron tomados de la literatura <sup>4</sup>. Los valores utilizados como entrada en las ecuaciones [1] y [5] fueron los correspondientes a los solventes puros, esto es, los correspondientes a las fracciones volumétricas 0,00 y 1,00 de EtOH.

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

Comparando globalmente los resultados obtenidos con los dos modelos para el fármaco se tiene que no son muy diferentes, dados los valores EAP totales obtenidos, esto es, 0,25 (± 0,10) % y 0,33 (± 0,12) % para Y-R y J-A, respec-



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

tivamente; lo cual aparentemente demostraría que en el caso bajo estudio, el modelo de Jouyban-Acree no presenta ventajas prácticas sobre el modelo de Yalkowsky-Roseman, ya que los dos métodos arrojan resultados similares. De otro lado, debe considerarse que el modelo J-A implica cálculos más complejos.

Yalkowsky-Roseman <sup>(a)</sup>						
EtOH / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	EAP mix <sup>(b)</sup>
0,1241	-4,94 (0,35)	-4,86 (0,29)	-4,79 (0,24)	-4,74 (0,17)	-4,67 (0,17)	0,24 ± 0,08
0,2417	-4,53 (0,36)	-4,45 (0,29)	-4,38 (0,24)	-4,32 (0,15)	-4,25 (0,11)	0,23 ± 0,10
0,3533	-4,14 (0,18)	-4,07 (0,01)	-3,98 (0,07)	-3,93 (0,13)	-3,85 (0,18)	0,10 ± 0,06
0,4594	-3,78 (0,11)	-3,70 (0,21)	-3,61 (0,25)	-3,55 (0,32)	-3,48 (0,30)	0,25 ± 0,06
0,5604	-3,43 (0,29)	-3,35 (0,33)	-3,25 (0,34)	-3,19 (0,38)	-3,12 (0,39)	0,34 ± 0,04
0,6566	-3,09 (0,34)	-3,02 (0,35)	-2,91 (0,37)	-2,85 (0,39)	-2,77 (0,43)	0,38 ± 0,04
0,7484	-2,78 (0,31)	-2,70 (0,32)	-2,59 (0,31)	-2,53 (0,34)	-2,44 (0,33)	0,32 ± 0,01
0,8360	-2,47 (0,23)	-2,39 (0,26)	-2,28 (0,24)	-2,22 (0,27)	-2,13 (0,26)	0,25 ± 0,02
0,9198	-2,18 (0,13)	-2,10 (0,14)	-1,99 (0,12)	-1,92 (0,15)	-1,83 (0,13)	0,14 ± 0,01
					EAP total <sup>(c)</sup>	0,25 ± 0,10

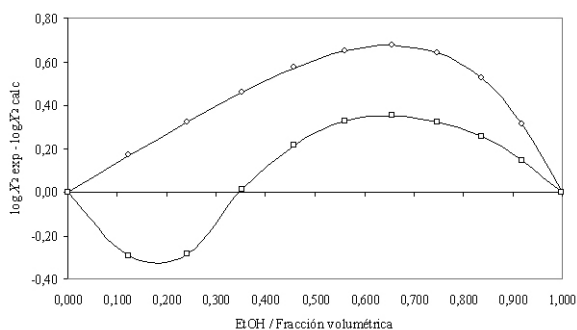
Jouyban-Acree <sup>(a)</sup>						
EtOH / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	EAP mix <sup>(b)</sup>
0,1241	-4,76 (0,52)	-4,69 (0,47)	-4,62 (0,41)	-4,58 (0,33)	-4,51 (0,33)	0,41 ± 0,08
0,2417	-4,20 (0,68)	-4,13 (0,61)	-4,06 (0,55)	-4,01 (0,46)	-3,94 (0,42)	0,54 ± 0,11
0,3533	-3,68 (0,57)	-3,61 (0,45)	-3,53 (0,38)	-3,48 (0,32)	-3,42 (0,26)	0,39 ± 0,12
0,4594	-3,19 (0,41)	-3,13 (0,36)	-3,05 (0,31)	-3,00 (0,23)	-2,93 (0,25)	0,31 ± 0,07
0,5604	-2,77 (0,37)	-2,70 (0,32)	-2,61 (0,30)	-2,57 (0,25)	-2,50 (0,23)	0,29 ± 0,05
0,6566	-2,41 (0,35)	-2,34 (0,33)	-2,25 (0,30)	-2,20 (0,26)	-2,13 (0,22)	0,29 ± 0,05
0,7484	-2,13 (0,34)	-2,06 (0,32)	-1,96 (0,32)	-1,91 (0,28)	-1,84 (0,28)	0,31 ± 0,03
0,8360	-1,94 (0,30)	-1,87 (0,27)	-1,77 (0,28)	-1,71 (0,23)	-1,63 (0,24)	0,26 ± 0,03
0,9198	-1,86 (0,18)	-1,79 (0,17)	-1,68 (0,19)	-1,61 (0,15)	-1,53 (0,17)	0,17 ± 0,01
					EAP total <sup>(c)</sup>	0,33 ± 0,12

**Tabla 3.** Valores calculados de solubilidad logarítmica del NAP mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición y la temperatura. <sup>(a)</sup> Valores entre paréntesis: errores absolutos según la ecuación 6. <sup>(b)</sup> EAP mix: errores absolutos promedio según la ecuación 7 ( $\pm$  SD) a cada composición cosolvente. <sup>(c)</sup> EAP total: error absoluto promedio total según la ecuación 7 ( $\pm$  SD) en función de composición y temperatura.

Para ver más claramente estos efectos, en la Figura 2 se presentan las diferencias logarítmicas obtenidas entre las solubilidades experimentales y las calculadas mediante el modelo log-lineal de Y-R y así mismo, entre las calculadas mediante el modelo J-A y las calculadas mediante el modelo Y-R para el fármaco a 25,0 °C.

Como se puede observar en esta figura, las diferencias obtenidas entre los dos modelos y los valores experimentales son dependientes de la composición cosolvente, esto es, en las fracciones volumétricas de EtOH inferiores a 0,35 el modelo J-A arroja resultados más distantes comparado con el modelo Y-R (alrededor de  $f$  0,35 el valor estimado mediante el modelo Y-R es casi coincidente con el experimental), mientras que a fracción superiores a 0,50 las desviaciones obtenidas en los dos modelos son muy similares, solo que el modelo Y-R predice valores inferiores mientras que el modelo J-A predice valores superiores a los experimentales.

Puesto que la ecuación [5] (modelo J-A) es una extensión de la ecuación [1] (modelo Y-R), en la misma Figura 2 se puede observar el de-



**Figura 2.** Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental - valor según el modelo Y-R] para el NAP (□), y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor J-A - valor Y-R] (○) en función de la proporción de EtOH a 25,0 °C.

nominado factor de exceso de Jouyban-Acree (Factor JA), el cual es equivalente a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas, esto es, el valor J-A menos el valor Y-R.

De otro lado, la forma de asumida por la solubilidad experimental en la Figura 2 es similar a la adoptada por las desviaciones encontradas

por Rubino & Obeng <sup>22</sup> en el estudio de la solubilidad de series homólogas de *p*-hidroxibenzoatos y *p*-aminobenzoatos de alquilo en mezclas PG + W, las cuales fueron negativas respecto a la ecuación [1] en las mezclas ricas en agua, esto es, a bajas fracciones volumétricas de PG, y positivas en las mezclas ricas en cosolvente.

Como se indicó previamente, una explicación posible para las desviaciones negativas presentadas a bajas proporciones de cosolvente, podría hallarse en el trabajo de Kimura *et al.* <sup>23</sup>, 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 molar generalmente han sido considerados como compuestos polares, Matsumoto *et al.* <sup>27</sup> han presentado evidencia de la influencia del grupo metilo terminal de estos cosolventes sobre la estructuración del agua, mediante el estudio de las entalpías molares de exceso. Estas interacciones existentes entre los alcoholes y el agua podrían reducir la interacción entre el agua y los fármacos estudiados, llevando a una solubilidad inferior a la esperada según las ecuaciones [1] y [5], en particular a bajas proporciones del cosolvente.

En la literatura se ha presentado evidencia de tipo termodinámico para explicar el comportamiento del sistema bajo estudio en el presente trabajo, en términos del cambio de la conduc-

ción para el proceso de solución del fármaco, al pasar de una conducción entrópica en las mezclas pobres en EtOH (ricas en agua) a una conducción entálpica en concentraciones mayores del cosolvente <sup>4</sup>. Siendo explicados estos resultados como una consecuencia de la pérdida de estructura del agua presente alrededor de los grupos no polares de los fármacos, la cual se encontraba inicialmente asociada entre sí por el efecto de hidratación hidrofóbica. Esta desestructuración se va produciendo en la medida en que se va reemplazando el agua por cosolvente.

## CONCLUSIONES

De todo lo discutido anteriormente se tiene que el NAP en el sistema binario EtOH + W presenta desviaciones negativas frente al modelo de Jouyban-Acree en todo el intervalo de composición cosolvente y desviaciones negativas y positivas frente al modelo de Yalkowsky-Roseman variando según la composición cosolvente; 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, en el caso de este fármaco en este sistema cosolvente, desafortunadamente no se hace muy práctico el uso de estos dos modelos para la estimación de esta propiedad fisicoquímica; lo cual a su vez conduce a la necesidad de determinar experimentalmente la solubilidad de los fármacos en función de la temperatura, en todas aquellas mezclas cosolventes que puedan ser útiles durante el proceso de diseño de formulaciones líquidas homogéneas.

**Agradecimientos.** Muy formalmente agradecemos al Prof. A. Jouyban, University of Medical Sciences (Tabriz, Irán), por la donación del material bibliográfico requerido para el desarrollo de esta investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts II, L.J. & J.D. Morrow (2001) "Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout", en "Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*", 10<sup>th</sup> edition (J.G. Hardman, L.E. Limbird & A.G. Gilman, eds.) McGraw-Hill, New York, págs. 703-5.
2. Jiménez, F. & F. Martínez (1995) *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **24**: 19-23.
3. Jouyban, A. & W.E. Acree Jr. (2006) *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **9**: 262-9.
4. Pacheco D.P. & F. Martínez (2007) *Phys. Chem. Liquids* **45**: 581-95.
5. Yalkowsky, S.H. & T.J. Roseman (1981) "Solubilization of drugs by cosolvents", en "*Techniques of Solubilization of Drugs*", (S.H. Yalkowsky, ed.), Marcel Dekker, New York, págs. 91-134.
6. Rubino, J.T. (1988) "Cosolvents and cosolvency", en "*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*", (J. Swarbrick & J.C. Boylan, eds.) Marcel Dekker, New York, Vol 3, págs. 375-98.
7. Jiménez, J., J. Manrique & F. Martínez (2004) *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **33**: 145-55.
8. Resa, J.M., C. González, J.M. Goenaga & M. Iglesias (2004) *J. Solution Chem.* **33**: 169-98.

9. Belda, R., J.V. Herraéz & O. Díez (2004) *Phys. Chem. Liquids* **42**: 467-76.
10. Bustamante, P., S. Romero & A. Reillo (1995) *Pharm. Sci.* **1**: 505-7.
11. Jiménez J.A. & F. Martínez (2006) *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* **30**: 87-99.
12. Manrique, J. & F. Martínez (2007) *Lat. Am. J. Pharm.* **26**: 344-54.
13. Romero, S., A. Reillo, B. Escalera & P. Bustamante (1996) *Chem. Pharm. Bull.* **44**: 1061-4.
14. Aragón, D.M., D.P. Pacheco, M.A. Ruidiaz, A.D. Sosnik & F. Martínez (2008) *Vitae U de A* **15**: 113-22..
15. Jouyban-Gharamaleki, A.L. Valaee, M. Barzegar-Jalali, B.J. Clark & W.E. Acree Jr. (1999) *Int. J. Pharm.* **177**: 93-101.
16. Nokhodchi, A., J. Shokri, M. Barzegar-Jalali & T. Ghafourian (2002) *Farmaco* **57**: 555-7.
17. Vargas, E.F., Y.J. Manrique, D.P. Pacheco, N.S. Torres & F. Martínez (2007) *Quím. Nova* **30**: 1945-50.
18. Connors, K.A. (2002) *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., págs. 61-6.
19. Rubino, J.T. & S.H. Yalkowsky (1987) *Pharm. Res.* **4**: 220-30.
20. Yalkowsky, S.H. (1999) *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, American Chemical Society and Oxford University Press, New York, págs. 180-235.
21. Millard, J.W., F.A. Alvarez-Nuñez & S.H. Yalkowsky (2002) *Int. J. Pharm.* **245**: 153-66.
22. Rubino, J.T. & y E.K. Obeng (1991) *J. Pharm. Sci.* **80**: 479-83.
23. Kimura, F., S. Murakami & R. Fujishiro (1975) *J. Solution Chem.* **4**: 241-7.
24. Redlich, O. & A.T. Kister (1948) *Ind. Eng. Chem.* **40**: 345-8.
25. Acree Jr, W.E. (1992) *Thermochim. Acta* **198**: 71-9.
26. Jouyban, A., N.Y.K. Chew, H.K. Chan, M. Khoubnasabjafari & W.E. Acree Jr. (2006) *Pharmazie* **61**: 318-31.
27. Matsumoto, Y., H. Touhara, K. Nakanishi & N. Watanabe (1977) *J. Chem. Thermodyn.* **9**: 801-5.