

EFFECTO DE CODISOLVENTES Y DISPERSIONES SOLIDAS DE POLIVINILPIRROLIDONA K-30 EN LA SOLUBILIDAD DEL TIABENDAZOL

Susana Muela Pomedá, Begoña Escalera Izquierdo, Pilar Bustamante Martínez y M^a Angeles Peña Fernández

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá

Introducción

Entre los métodos para aumentar la solubilidad de fármacos se incluyen el uso de codisolventes y las dispersiones sólidas^{1,2}. El objetivo de este trabajo es combinar ambos métodos y comparar el efecto de cada uno de ellos en el incremento de solubilidad del tiabendazol. Las dispersiones sólidas se obtienen por coprecipitación^{3,4,5} con polivinilpirrolidona K-30 (PVP K30).

Se utiliza una modificación del modelo de predicción de solubilidad de Escalera et al.⁶:

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

donde X_2 es la fracción molar del soluto, δ_1 es el parámetro de solubilidad de Hildebrand y δ_{1a} y δ_{1b} son los parámetros de solubilidad parciales ácido y básico propuestos por Karger et al.⁷.

Materiales y Métodos

Materiales:

Tiabendazol (Sigma), PVP K-30 (BASF), Acetato de etilo, etanol (grado espectrofotométrico, Panreac, Monplet y Esteban, Barcelona, España) y agua destilada

Métodos

-Las dispersiones sólidas se preparan en la proporción 1:3. Se disuelven por separado 1g de tiabendazol y 3g de PVP K30 en 400 ml en etanol 96°. Se mezclan ambas disoluciones y el exceso de etanol se elimina en rotavapor a 60°C.

-Se preparan disoluciones saturadas de tiabendazol en mezclas disolventes de etanol-agua y etanol-acetato de etilo. Las disoluciones se introducen previamente en baño de ultrasonido durante tres horas y se transfieren a un baño con agitación a 35°C ± 0,2°C. El equilibrio de saturación se alcanza a las 48 h. Se filtran las

muestras (membranas Durapore, diámetro de poro 0,2 μm) y se analizan en un espectrofotómetro ((Baush & Lomb 2000) a 300 nm, La densidad de las soluciones saturadas se miden en picnómetros de 10 ml. Todas las medidas se realizan por triplicado.

Resultados y Discusión

El perfil de solubilidad del tiabendazol (figura 1) presenta dos máximos, uno en la mezcla etanol-agua (90% de etanol, $\delta_1=28,66 \text{ Mpa}^{1/2}$), y otro en la mezcla de acetato (60% de acetato, $\delta_1=21,70 \text{ Mpa}^{1/2}$). Las dispersiones sólidas aumentan la solubilidad en ambas mezclas, y este efecto es mayor en la mezcla menos polar (etanol-acetato de etilo). La forma de los perfiles de solubilidad es similar, pero el máximo en etanol-acetato de etilo se desplaza desde 60 a 50% $\delta_1=22,50 \text{ Mpa}^{1/2}$) en las dispersiones sólidas.

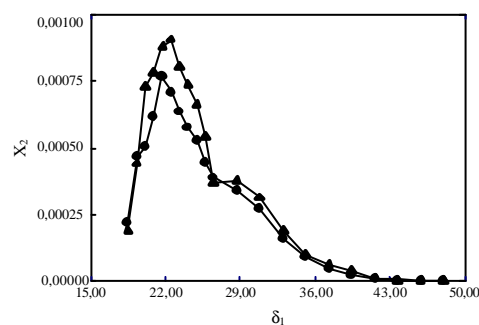


Figura 1. Solubilidad (fracción molar) del tiabendazol (?) y del tiabendazol en dispersión sólida (?) frente al parámetro de solubilidad (δ_1) en mezclas etanol-agua y etanol-acetato de etilo

86 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

Las Tablas II y III incluyen las solubilidades del tiabendazol y la dispersión sólida en las mezclas, el parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente, y el incremento de solubilidad del tiabendazol (%) debido a la dispersión sólida (A), los codisolventes (B) y al efecto combinado de ambos (C).

Las Tablas II y III incluyen las solubilidades del tiabendazol y la dispersión sólida en las mezclas, el parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente, y el incremento de solubilidad del tiabendazol (%). Estos incrementos de solubilidad se calculan con las ecuaciones 2-4:

$$A = \frac{(X_{2d} - X_2)}{X_2} \times 100 \quad \text{Ec.2}$$

$$B = \frac{(X_2 - X_{2H_2O})}{X_{2H_2O}} \times 100 \quad \text{Ec.3}$$

$$C = \frac{(X_{2d} - X_{2H_2O})}{X_{2H_2O}} \times 100 \quad \text{Ec.4}$$

X_{2d} es la fracción molar del tiabendazol (dispersión sólida) en las mezclas; X_{H₂O} es la fracción molar del tiabendazol en agua y X₂ es la fracción molar del tiabendazol en las mezclas disolventes.

Tabla I. Parámetros físico-químicos del sistema disolvente etanol-agua y acetato de etilo-etanol.

%Etanol	δ ₁ ¹⁾	δ ₁₂ ²⁾
Etanol-agua		
0	47,97	65,46
10	45,82	60,04
20	43,68	54,62
30	41,53	49,20
40	39,39	43,78
50	37,24	38,35
60	35,09	32,93
70	32,95	27,52
80	30,80	22,09
90	28,66	16,67
100	26,51	11,25
Acetato de etilo-etanol		
10	25,71	10,51
20	24,91	9,78
30	24,10	9,04
40	23,30	8,31
50	22,50	7,57
60	21,70	6,83
70	20,90	6,10
80	20,09	5,36
90	19,29	4,63
100	18,49	3,89

¹⁾Parámetro de solubilidad total de las mezclas disolventes. ²⁾Parámetro de solubilidad ácido de las mezclas disolventes

En las tablas se aprecia que el incremento de solubilidad del tiabendazol debido al efecto de los codisolventes (B) es mayor que el de la dispersión sólida (A). A su vez, el efecto combinado de ambos factores produce un mayor incremento de solubilidad (C)

Tabla II. Solubilidad Experimental del tiabendazol como polvo puro y en dispersiones sólidas en mezclas disolventes etanol-agua

EtOH	X ₂ ¹⁾	X ₂ ²⁾	A ³⁾	B ⁴⁾	C ⁵⁾
0	3,28 10 ⁻⁷	2,3710 ⁻⁶	621	0	621
10	1,28 10 ⁻⁶	2,9910 ⁻⁶	134	289	812
20	3,23 10 ⁻⁶	5,9010 ⁻⁶	83	882	1697
30	8,22 10 ⁻⁶	1,2810 ⁻⁵	56	2401	3792
40	2,15 10 ⁻⁵	3,7810 ⁻⁵	76	6443	11395
50	4,88 10 ⁻⁵	6,1510 ⁻⁵	26	14762	18625
60	9,45 10 ⁻⁵	1,0210 ⁻⁴	8	28680	30979
70	1,62 10 ⁻⁴	1,8710 ⁻⁴	16	49141	56901
80	2,71 10 ⁻⁴	3,1510 ⁻⁴	16	82349	95680
90	3,42 10 ⁻⁴	3,7910 ⁻⁴	11	103927	115328
100	3,89 10 ⁻⁴	3,6810 ⁻⁴	-5	118375	112087

¹⁾Fracción molar del tiabendazol. ²⁾Fracción molar del tiabendazol como dispersión sólida. ³⁾Ec.2. ⁴⁾ Ec.3. ⁵⁾ Ec.4.

Tabla III. Solubilidad Experimental del tiabendazol como polvo puro y en dispersiones sólidas en mezclas disolventes etanol-acetato de etilo.

% EtOH	X ₂ ¹⁾	X ₂ ²⁾	A ³⁾	B ⁴⁾	C ⁵⁾
100	3,89 10 ⁻⁴	3,68 10 ⁻⁴	-5	118375	112087
90	4,44 10 ⁻⁴	5,42 10 ⁻⁴	22	135153	164847
80	5,30 10 ⁻⁴	6,64 10 ⁻⁴	25	161229	202184
70	5,78 10 ⁻⁴	4,37 10 ⁻⁴	27	175789	224148
60	6,37 10 ⁻⁴	8,03 10 ⁻⁴	26	193712	244365
50	7,11 10 ⁻⁴	9,06 10 ⁻⁴	27	216519	275833
40	7,66 10 ⁻⁴	8,81 10 ⁻⁴	15	233162	268143
30	6,15 10 ⁻⁴	7,86 10 ⁻⁴	28	187103	239182
20	5,04 10 ⁻⁴	7,29 10 ⁻⁴	45	153371	221973
10	4,66 10 ⁻⁴	4,41 10 ⁻⁴	-5	141645	134287
0	2,23 10 ⁻⁴	1,92 10 ⁻⁴	-14	67724	58341

¹⁾Fracción molar del tiabendazol. ²⁾Fracción molar del tiabendazol como dispersión sólida. ³⁾ Ec.2. ⁴⁾ Ec.3 ⁵⁾ Ec.4.

Las ecuaciones de predicción de solubilidad obtenidas para el tiabendazol y en dispersión sólida con la ecuación 1 son:

Tiabendazol (polvo puro):

$$\ln X_2 = -30,7536 (\pm 4,13) + 2,4251 (\pm 0,46) \delta_1 - 0,0781 (\pm 1,63 \cdot 10^{-2}) \delta_1^2 + 5,931 \cdot 10^{-4} (\pm 1,45 \cdot 10^{-4}) \delta_1^3 + 0,2140 (\pm 0,06) \delta_{1b} \quad \text{Ec.5}$$

$$r^2 = 0,9964 \quad n=21 \quad sd = \pm 0,15 \quad PME = -0,95$$

Tiabendazol (dispersiones sólidas):

$$\ln X_2 = -46,3225 (\pm 5,06) + 4,1786 (\pm 0,56) \delta_1 - 0,1406 (\pm 1,99 \cdot 10^{-2}) \delta_1^2 + 1,208 \cdot 10^{-3} (\pm 1,78 \cdot 10^{-4}) \delta_1^3 + 0,3598 (\pm 0,07) \delta_{1b} \quad \text{Ec.6}$$

$$r^2 = 0,9925 \quad n=21 \quad sd = \pm 0,19 \quad PME = -1,39$$

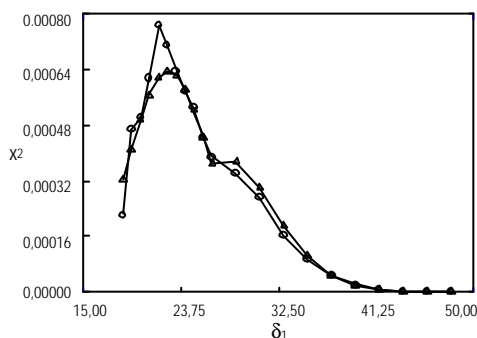


Figura 4. Perfil de solubilidad del tiabendazol, experimental (o) y calculada (D) obtenido con la ec.5

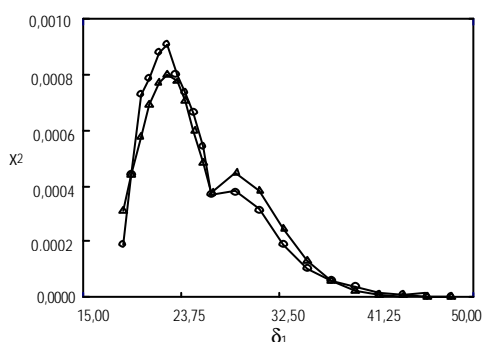


Figura 5. Perfil de solubilidad del tiabendazol en dispersiones sólidas, experimental (o) y calculada (D) obtenido con la ec.6

Las figuras 4 y 5 muestran los perfiles de solubilidad experimentales y los calculados con las ecuaciones 5 y 6, para el tiabendazol y en dispersión sólida, respectivamente. La presencia del parámetro básico en ambas ecuaciones de predicción de solubilidad, sugiere que el tiabendazol se comporta mejor como aceptor de protones en ambas mezclas disolventes. En ambos casos se observa una excelente correlación.

Bibliografía

- 1- Sekiguchi, K., Obi, N. Y Veda, Y.; Chem.Pharm.Bull., 9, 866 (1961)
- 2- Tachibana, T y Nakamura, A.; Kolloid-Z+Zpolym., 302, 103 (1965)
- 3- Chiba, Y., Kohri, N., Iseki, K. y col.; Chem.Pharm.Bull, 39, (8), 2158 (1981)
- 4- Yuasa, H., Ozeki, t., Kanaya, Y. Y Oishi, K.; Chem.Pharm.Bull., 41 (5), 933 (1993 a)
- 5- Yuasa, H., Takahashi, H., Ozeki, T. Y col.; Chem.Pharm.Bull., 41 (2), 397 (1993 b)
- 6- Escalera, J.B., Bustamante, P. and Martin, A.; J.Pharm.Pharmacol., 46, 172 (1994)
- 7- Karger B.L., Snyder, L.R. and Eon, C.; J.Chromatogr. 125, 71 (1976)

Agradecimientos

Este proyecto ha sido realizado en la Universidad de Alcalá (CICYT PM 99-0127; UAH 2002/068).