

## ESTIMACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LA CAFEÍNA MEDIANTE DISEÑOS DE MEZCLAS

G. Hurtado Guevara<sup>a</sup>, M.D. Mingorance<sup>b</sup> y M.D. Contreras<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Estación Experimental del Zaidín (CSIC), Prof. Albareda 1, 18008 Granada, España

<sup>c</sup> Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, (España)

### Introducción

La cafeína es un buen ejemplo de las dificultades tecnológicas que entraña el desarrollo galénico de una formulación tópica. Es escasamente soluble en agua, soluble en mezclas codisolventes y se aplica sobre la piel en concentraciones muy diferentes: del 2 al 5 % (m/m) como anticelulítico y al 10 % (m/m) como antivirásico. Por tanto, el objetivo de este trabajo es evaluar la solubilidad de la cafeína en mezclas de glicerina, etanol y agua para su posterior uso en geles tópicos. En la planificación del trabajo experimental, el diseño de experimentos es una herramienta (Vojnovic y col., 1996, Campisi y col. 1998) que nos permite utilizar el mínimo número de experimentos posibles con la consiguiente reducción en el coste y tiempo de experimentación y obteniéndose la máxima información sobre el sistema. Los niveles de los componentes de la mezcla se varían dentro de los límites establecidos hasta alcanzar una composición óptima con respecto a su solubilidad.

### Materiales y Métodos

Se utilizó cafeína, que a través de análisis diferencial de barrido, se identifica como cafeína anhidra en forma estable  $\beta$ .

Se preparan 50 g de diferentes mezclas de cafeína (0,02% p/p), glicerina, etanol y agua de acuerdo a las Tabla 1. Se determina la solubilidad de la cafeína mediante un método espectrofotométrico ( $\lambda = 272$  nm). Basándose en experiencias previas y en los datos que se conocen a cerca de la solubilidad, definimos el

siguiente intervalo de concentración de los componentes de la mezclas: Alcohol (alc, 0-40%), glicerina (gli, 0-40%) y agua (hasta completar el 100%).

El valor del pH considerado como variable de proceso se ajustó entre 4 y 8.

**Tabla 1.** Matriz experimental y resultados obtenidos.

Experimento	pH	glicerina	alcohol	agua	Solubilidad % p/p
1a	4	0	0	1	1,82
2a	8	0	0	1	1,99
3a	4	0,40	0	0,60	1,37
4a	8	0,40	0	0,60	1,39
5a	4	0	0,40	0,60	5,36
6a	8	0	0,40	0,60	6,17
7a	4	0,40	0,40	0,20	3,08
8a	8	0,40	0,40	0,20	2,95
9b	-	0	0,27	0,73	4,50
10b	-	0,40	0,27	0,33	3,25
11b	-	0,13	0	0,87	1,71
12b	-	0,13	0,40	0,47	7,82
13c	6	0,20	0,20	0,60	3,75
14c	6	0,20	0,20	0,60	3,53
15c	6	0,20	0,20	0,60	3,27
16c	6	0,20	0,20	0,60	3,46

### Resultados y Discusión

Se identificaron las variables que dominaban en la solubilidad utilizando un diseño de mezclas D-optimal cuya matriz experimental se presenta en

la Tabla 1 (exptos a y c). Como puede verse, se obtienen valores de solubilidad entre 1,3 a 6% con las mezclas ensayadas. De la evaluación estadística del diseño se obtiene que el valor del pH no modifica significativamente la solubilidad ( $p > 0.05$ ), mientras que la presencia de alcohol la favorece y la de glicerina la disminuye ( $p < 0.05$  para ambos factores) (Figura 1).

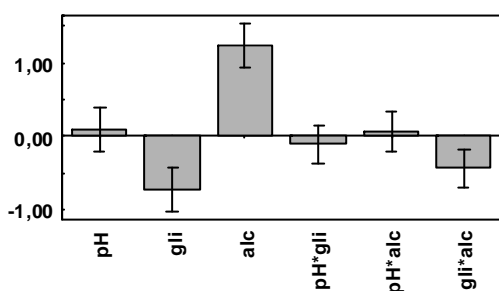


Figura 1. Efecto de los codisolventes y el pH en la solubilidad de la cafeína.

Por tanto, se elimina el pH del diseño y se ajustan los resultados a un modelo lineal para obtener la relación entre los componentes de la mezcla y la solubilidad. La gráfica de nivel presenta líneas curvas indicando que la relación no es lineal por lo que se amplía el diseño (Tabla 1, todos los experimentos). Los resultados obtenidos se ajustan a un modelo cuadrático ( $R^2=0,985$ ;  $Q^2=0,953$ ; falta de ajuste  $p = 0,217$ ) en el que se pone de manifiesto que el efecto de la glicerina y del alcohol sobre la solubilidad son independientes ya que el término de interacción ( $gli*alc$ ) no es significativo (Figura 2)

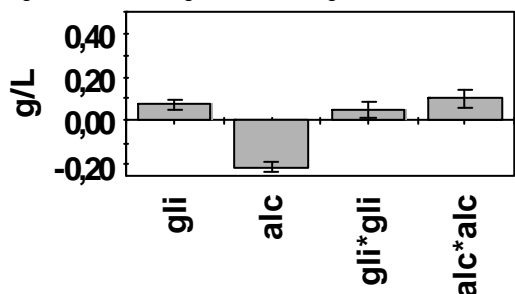


Figura 2. Efecto de los codisolventes en la solubilidad de la cafeína (modelo cuadrático).

La relación lineal entre los valores experimentales y los predichos por el modelo (Figura 3), y la distribución al azar de los valores

residuales confirman que este modelo es válido para describir la solubilidad de la cafeína.

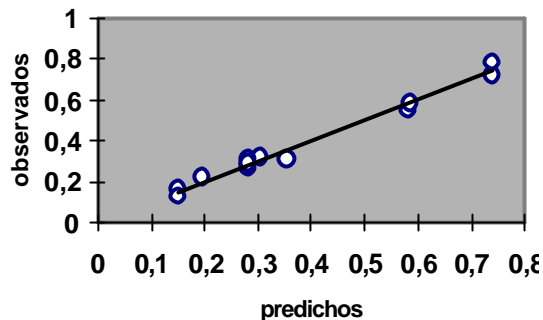


Figura 3. Valores experimentales y valores estimados por el modelo

La correspondiente curva de nivel (Figura 3) muestra la presencia de un óptimo cuya región cae ligeramente fuera del campo experimental estudiado ya que como puede observarse se encuentra entre el 0,35 y 0,45 % de alcohol.

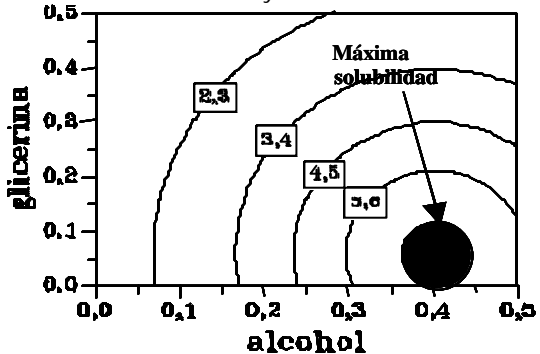


Figura 4. Gráfico de niveles para el modelo cuadrático.

Extrapolando el modelo a una región más amplia, se localiza el máximo para una concentración de glicerina de 0,058 y una de alcohol de 0,409. Para confirmar que efectivamente el modelo es válido se realizaron 4 mezclas cuya composición en alcohol está fuera de los límites establecidos. El error entre el valor observado y el estimado cuando las mezclas no contienen glicerina es bastante alto, mientras que en los demás casos el modelo predice muy bien el valor de la solubilidad (Tabla 2).

Tabla 2. Estimación de la solubilidad extrapolando el modelo cuadrático.

glicerina	alcohol	agua	Solubilidad observada, % p/p	Solubilidad estimada, % p/p	Error relativo %
0	0,3	0,7	4,75	5,61	15,4
0,2	0,3	0,5	4,66	5,00	6,8
0	0,6	0,4	6,87	3,90	76,2
0,2	0,6	0,2	3,83	3,58	7,0
0,1	0,45	0,45	6,36	6,51	2,3
0,1	0,45	0,45	6,27	6,51	3,7
0,1	0,45	0,45	6,42	6,51	1,4

La precisión en el punto central del diseño es 1,2% y la función que relaciona la solubilidad con los componentes de la mezcla es

$$Y^{-1} = 0,573 - 0,148 * gli - 2,075 * alc + 1,271 * gli^2 + 2,571 * alc^2$$

Esta ecuación puede utilizarse para calcular las solubilidades para cualquier combinación de los componentes dentro de la región definida. Por ejemplo: la solubilidad estimada de la cafeína en agua sería de 1,74 g/L; en una mezcla del 40% de glicerina y 60% de agua sería de 1,39 g/L y en una mezcla del 40% de alcohol y 60% de agua sería de 6,46 g/L.

A partir de este modelo también puede deducirse el cambio que se produce en la solubilidad al cambiar la concentración de los componentes de la mezcla (Figura 5).

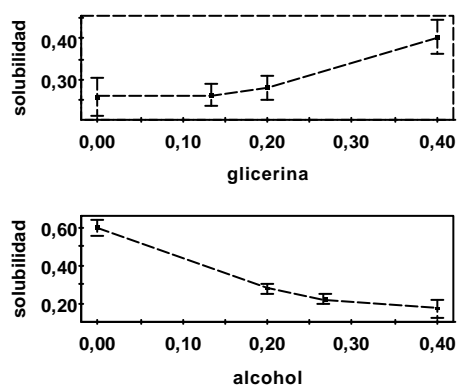


Figura 5. Efecto de los componentes de la mezcla.

## Conclusiones

La solubilidad de la cafeína en un sistema compuesto de agua, glicerina y alcohol se ajusta a un modelo cuadrático que permite elegir un valor de la solubilidad y determinar la correspondiente composición de la mezcla. Otro hecho muy importante es que la gráfica de niveles proporciona una visión completa de la variación de la solubilidad en función de los componentes. Esto a su vez puede utilizarse para diseñar una formulación más robusta eligiendo una región de las mezclas donde la solubilidad no varíe mucho con pequeñas variaciones de la concentración de las mezclas. Dado que el trabajo experimental está, la mayoría de las veces, controlado por los problemas económicos, tecnológicos y de tiempo, el diseño de experimentos es una estrategia experimental que conduce a un buen conocimiento de fenómeno que se estudia con el menor gasto de tiempo y material.

## Bibliografía

1. Campisi B, Chicco D, Vojnovic D, Phan-Tan-Luu R, J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 18, 57 (1998)
2. Vojnovic D, Moneghini M y Chicco D, Drug Development and Industrial Pharmacy, 22, 997, (1996)

Autor de contacto:

M<sup>a</sup> D. Contreras Claramonte

mdcontre@ugr.es

Dept. Farmacia y Tecnología Farmacéutica Fac. de Farmacia

Campus de Cartuja

Granada 18071

Tel.: 958 24 39 00

Fax: 958 24 89 70