

## INFLUENCIA DE LOS DISOLVENTES EN EL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS HIDROFÓBICOS

*M<sup>a</sup> Ángeles Peña Fernández, Pilar Bustamante Martínez, Aurora Reillo Martín*

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

### Introducción

Para obtener solubilidades experimentales reproducibles de los principios activos, es muy importante asegurar que se alcanza el equilibrio termodinámico entre la fase disuelta y la fase sólida. Si el fármaco es poco soluble, lo que ocurre en la mayoría de los casos, el tiempo necesario para obtener soluciones saturadas puede ser largo, dependiendo de factores tales como condiciones de agitación y propiedades del disolvente y el soluto. Las discrepancias entre solubilidades procedentes de distintos laboratorios se deben a menudo a que no se realiza correctamente el estudio previo de disolución, y se mide la concentración antes de alcanzar el equilibrio.

En las gráficas de concentración frente al tiempo, el equilibrio se alcanza cuando se observa una asíntota. Además, durante los experimentos pueden aparecer formas metaestables cuya solubilidad es mayor que la de la forma estable, dando lugar a errores en la determinación de la solubilidad. Este estudio demuestra la influencia de los disolventes en los perfiles de saturación de los tres principios activos hidrofóbicos, antiinflamatorios no esteroideos estudiados.

La velocidad de disolución es un parámetro que expresa la mayor o menor rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en determinadas condiciones de agitación y temperatura.

### Materiales y Métodos

Materiales:

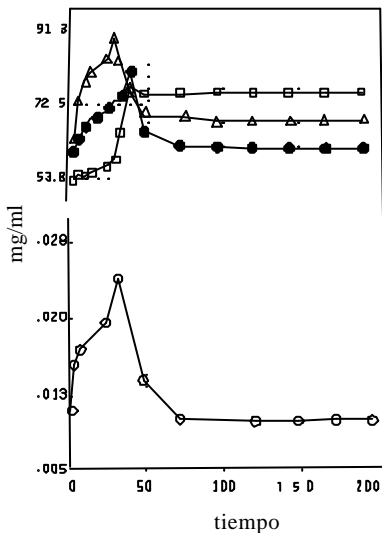
1. -Solutos: naproxeno (UPSA), diclofenaco (Unique pharmaceutical laboratories), ibuprofeno sódico (Sigma).
2. -Disolventes: dioxano, acetato de etilo, etanol, ácido acético, ciclohexano (Panreac) y agua bidestilada.

Métodos:

- La saturación se determina en matraces con 50 ml de disolvente y un ligero exceso del soluto, para prevenir el paso de impurezas a la disolución. Se agitan las suspensiones en baño a temperatura constante ( $25^{\circ}\text{C} \pm 0,2$ ). La concentración disuelta se determina por espectrofotometría UV a intervalos de tiempo prefijados, hasta alcanzar la meseta de saturación, donde la absorbancia es independiente del tiempo de muestreo. Las concentraciones disueltas en función del tiempo son la media de tres determinaciones.

**Resultados y Discusión**

Las curvas de saturación del naproxeno (*Figura 1*) muestran un máximo inicial de concentración disuelta frente al tiempo, antes de alcanzar el equilibrio. El perfil es similar en los cuatro disolventes seleccionados, aunque la posición del máximo en función del tiempo varía con el disolvente. En orden decreciente, acetato de etilo = ácido acético > etanol = agua. La velocidad de disolución es lenta en todos los disolventes, y la asíntota se alcanza antes en etanol y acetato de etilo (unas 45 horas) y más tarde en ácido acético y agua (unas 75 horas). El ascenso de concentración seguido de un descenso antes del periodo de equilibrio puede indicar la presencia de hidratos o solvatos metaestables respecto a la forma más estable, de menor solubilidad, obtenida a partir de las 90 horas.

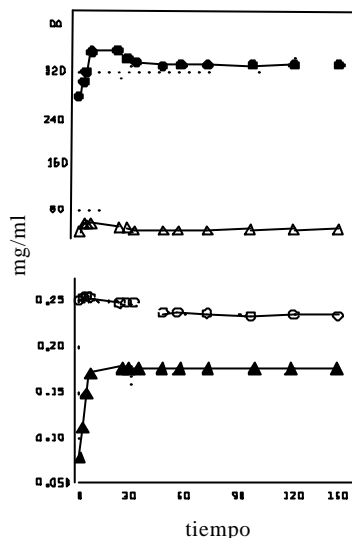


*Figura 1.* Curva de saturación del naproxeno en etanol (Δ), acetato de etilo (□), agua (O) y ácido acético (●).

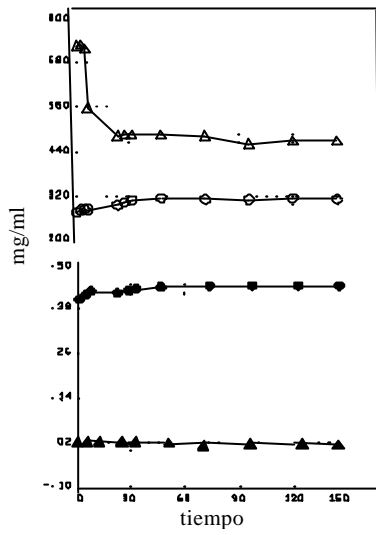
El diclofenaco (*Figura 2*) presenta un pico inicial de concentración en etanol, dioxano y agua, que en el caso del agua se observa antes de 1 hora. En orden decreciente de tiempos, etanol = dioxano > agua. El equilibrio se

produce a las 50 horas en dioxano y etanol, y a las 60 horas en agua. La curva de saturación en ciclohexano es diferente. No hay máximo inicial y la concentración aumenta continuamente hasta alcanzar el equilibrio entre 40-50 horas.

La *Figura 3* muestra la curva de saturación del ibuprofeno sódico. La concentración decrece inicialmente en etanol, debido a que se alcanza el máximo en un tiempo muy corto (menos de una hora), y se equilibra a partir de las 30 horas. Sin embargo, en agua, dioxano y ciclohexano la concentración se incrementa continuamente hasta la región asíntótica, que se obtiene alrededor de las 60 horas en los dos primeros disolventes y en unas 30 horas en el tercero. La saturación en ciclohexano es más rápida, a pesar de su bajo poder disolvente. Una posible explicación es que el gradiente de concentraciones entre las fases sólida y disuelta sea mayor en ciclohexano, lo que facilitaría la difusión de las partículas al medio. El ibuprofeno sódico es el compuesto que necesita menos tiempo de saturación, entre 20 y 30 horas, según el disolvente empleado.



*Figura 2.* Curva de saturación del diclofenaco en etanol (Δ), ciclohexano (■), agua (O) y dioxano (●).



**Figura 3.** Curva de saturación del ibuprofeno sódico en etanol (Δ), ciclohexano (◻), agua (○) y dioxano (●).

## 216 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

Se pueden observar dos tipos de perfiles de saturación (1,2):

- En el primer tipo la concentración se incrementa con el tiempo hasta alcanzar una asíntota, donde la concentración se mantiene constante durante varios días (diclofenaco en ciclohexano; ibuprofeno sódico en agua, dioxano y ciclohexano).
- En el segundo tipo la concentración primero aumenta y después disminuye de acuerdo con una cinética de primer orden, dando lugar a un pico antes de alcanzar la meseta de saturación (naproxeno en agua, etanol, ácido acético y acetato de etilo; diclofenaco en dioxano y etanol).

Pese a que el primer tipo de perfil es más común, el segundo también aparece descrito en la literatura. Las curvas de las Formas III y IV de la fenilbutazona en agua son del primer tipo mientras que las Formas I y II son del segundo tipo de perfil (3). Las Formas I, III, IV y V de la sulfametoxidiazina muestran el primer perfil y las Formas II y amorfas el segundo tipo de perfil (4).

La forma de las curvas también se puede relacionar con transformaciones de fase de los fármacos inducidas por el disolvente, como ocurre con las Formas II del ácido mefenámico, que cambian a la Forma I (menos soluble y más estable), a los 120 minutos, aproximadamente en alcohol octodecílico (5).

Se pueden citar otros ejemplos, como la indometacina (6), cloranfenicol (5) y etinilestradiol (7).

Aunque durante los experimentos de equilibrio pueden ocurrir transformaciones de fase, la situación no es tan complicada como parece

porque frecuentemente sólo un polimorfo o solvato es estable en presencia de un disolvente particular (8, 9,10).

Shefter e Higuchi (9) atribuyen el pico inicial y descenso de concentración característicos del segundo tipo de perfil a la supersaturación de formas metaestables con respecto a la forma estable. Estos investigadores explican que el pico probablemente representa una corta fase de transición entre la forma metaestable y la estable.

La velocidad de transformación de una forma a otra depende de la movilidad de las moléculas del sólido, del tipo de cambio estructural que tenga lugar y de factores relacionados con el medio disolvente empleado. De este modo, según Yalkowsky y Roseman, la velocidad de conversión de la forma metaestable a la forma estable será menor cuanto mayor sea la diferencia entre el empaquetamiento molecular de ambas formas (11).

Como se observa, el tiempo requerido para conseguir la saturación depende del disolvente utilizado y de cada principio activo. En este estudio, comparando los principios activos, el que requiere mayor tiempo de saturación (naproxeno) es el más hidrofóbico, mientras que el tiempo más corto corresponde al fármaco más polar (ibuprofeno sódico).

Comparando el efecto de los disolventes, la velocidad de saturación no muestra diferencias importantes de unos a otros en el compuesto más polar, y es más lenta en agua en el caso del diclofenaco y el naproxeno.

Estos fármacos son menos solubles en agua que en los otros disolventes, lo que indica que la

velocidad de disolución se relaciona con la polaridad del disolvente y la del soluto. Los fármacos menos polares saturan la disolución mas rápidamente en los disolventes menos polares, es decir, los que poseen con parámetros de solubilidad mas bajos.

Los resultados demuestran la influencia de la polaridad del soluto y del disolvente en las determinaciones de solubilidad. Si se desean obtener solubilidades con precisión y reproducibles es imprescindible realizar un estudio previo y riguroso de las curvas de saturación, para establecer el tiempo mínimo necesario para alcanzar el equilibrio y para detectar posibles transformaciones de fase inducidas por el disolvente durante los experimentos, que de otra forma conducen a errores en la determinación.

### Bibliografía

1. James, K. C. Solubility and related properties. Marcel Dekker, N. York, 1986.
2. Haleblan, J. K. J. Pharm. Sci. 64, 1269, (1975).
3. Ibrahim, H. G., Pisano, F., Bruno, A. J. Pharm. Sci. 66, 669, (1977).
4. Moustafa, M. A., Ebian, A. R., Khalil, S. A., Motawi, M. M. J. Pharm. Pharmacol. 23, 868, (1971).
5. Aguiar, A. J., Zelmer, J. E. J. Pharm. Sci. 58, 983, (1969).
6. Borka, L. Acta Pharm. Sue. 11, 295, (1974).
7. Ebian., A. R., Khalil, S. A., Moustafa, M. A. Gouda, M. W. Pharm. Acta Helv. 545, 111, (1979).
8. Pfeiffer, R. R. Yang, K. S. Tucker, M. A. J. Pharm. Sci. 59, 1809, (1970).
9. Shefter, E., Higuchi, T. J. Pharm. Sci. 52, 781, (1963).
10. Chang, B. B. J. Ph. D. Thesis, University of Texas, Austin, (1989).
11. Yalkowsky, S. H., Roseman, T. J. Techniques of solubilization of drugs. Marcel Dekker, N. York, 1981.

### Agradecimientos

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