

MECANISMO DE ACCIÓN CODISOLVENTE DEL ÁCIDO OXOLÍNICO EN EL SISTEMA DISOLVENTE ETANOL-AGUA.

Begoña Escalera Izquierdo, Susana Romero García y Pilar Bustamante Martínez.

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

Introducción

Las mezclas disolventes tienen gran importancia en Tecnología Farmacéutica para incrementar la solubilidad de principios activos poco solubles en agua. En el presente trabajo se estudia el efecto de un codisolvente farmacéutico, el etanol, en la solubilidad del ácido oxolínico. Para entender mejor el proceso de disolución, se determina la solubilidad del principio activo en mezclas de etanol y agua a varias temperaturas y se calculan las entalpías molares parciales aparentes de disolución, ΔH_{dis} . El etanol es uno de los codisolventes utilizados en formulación de medicamentos.

Las gráficas de van't Hoff, en las que se representa el logaritmo neperiano de la solubilidad frente a la inversa de la temperatura, son herramientas importantes para conocer los factores termodinámicos que controlan el aumento de solubilidad y para prevenir la precipitación de fármacos poco solubles formulados en forma de disoluciones. Generalmente, estas gráficas son lineales cuando el intervalo de temperatura estudiado es pequeño. Sin embargo, algunos principios activos presentan importantes desviaciones de esta conducta ideal, que se expresan en gráficas de van't Hoff no lineales o con cambios en la pendiente (1). Es necesario tener precaución al interpretar las causas de este comportamiento, ya que puede deberse a la formación de polimorfos o solvatos (2) o a la interacción hidrofóbica del agua (3).

En gráficas no lineales, el calor de disolución, ΔH_{dis} , se obtiene mediante análisis de regresión lineal múltiple del logaritmo neperiano de la solubilidad en fracción molar, $\ln X_2$, frente a la inversa de la temperatura, $1/T$, y al logaritmo

neperiano de la temperatura $\ln T$, expresada en ambos casos en grados Kelvin (4).

$$\ln X_2 = -a/R \cdot 1/T + b/R \cdot \ln T + c \quad \text{ec.1}$$

$$\Delta H_{dis} = a + b T \quad \text{ec.2}$$

en la que "a" se considera el valor hipotético de ΔH_{dis} a la temperatura del cero absoluto, "b" representa el cambio de la capacidad calorífica molar parcial del soluto a presión constante, y "c" es la constante de integración.

En mezclas no acuosas, las relaciones lineales entre la entalpía de disolución y la proporción de codisolvente se atribuyen a la ausencia de interacciones específicas (5). Por su parte, en mezclas acuosas las relaciones no lineales se relacionan con interacciones específicas como los enlaces de hidrógeno (6, 7).

Materiales y Métodos

-Solutos: Ácido Oxolínico (Sigma)

-Disolventes: Etanol (Panreac) y agua bidestilada.

-La solubilidad se determina en mezclas etanol-agua a seis temperaturas (10 - 40°C), en intervalos de concentración del 10% de etanol. Las solubilidades se obtienen a partir de medidas espectrofotométricas en la región del ultravioleta a 260 nm. Se utiliza un baño termostatizado con agitación constante, y las muestras contienen un exceso del soluto en suspensión, para establecer la condición de equilibrio. Se miden las densidades de las disoluciones saturadas en un picnómetro calibrado a las diferentes temperaturas para expresar la solubilidad en fracción molar. El calor de fusión y temperatura de fusión se determinan mediante la técnica de calorimetría diferencial de barrido (6).

Resultados y Discusión

La Tabla 1 recoge la solubilidad del ácido oxolínico, expresada en fracción molar, X_2 , en el sistema etanol-agua a las temperaturas de estudio. Se observa que la solubilidad aumenta con la temperatura en todas las proporciones de la mezcla, y consecuentemente el proceso de disolución es endotérmico.

Tabla 1. Solubilidad del ácido oxolínico ($\times 10^6$) en las mezclas etanol-agua en el intervalo de temperatura de 40-10°C.

%	40°C	35°C	30°C	25°C	20°C	10°C
0	2,024	1,626	1,340	1,079	0,869	0,647
10	4,043	3,693	3,307	2,921	2,644	2,237
20	7,622	6,926	6,033	5,399	4,779	4,178
30	1,109	9,632	8,538	7,410	6,615	5,790
40	1,587	1,348	1,164	9,969	8,841	7,303
50	2,213	1,830	1,541	1,266	1,070	9,207
60	2,934	2,390	1,971	1,634	1,412	1,216
70	3,549	2,952	2,325	2,017	1,713	1,438
80	4,094	3,284	2,584	2,099	1,738	1,317
90	3,212	2,654	2,111	1,688	1,407	1,089
100	1,630	1,291	1,056	8,236	6,833	5,517

Las Figuras 1 y 2 muestran las gráficas de van't Hoff correspondientes a las proporciones de mezcla estudiadas. En todos los casos se aprecian desviaciones de la linealidad en el intervalo de temperatura comprendido entre 40-10°C.

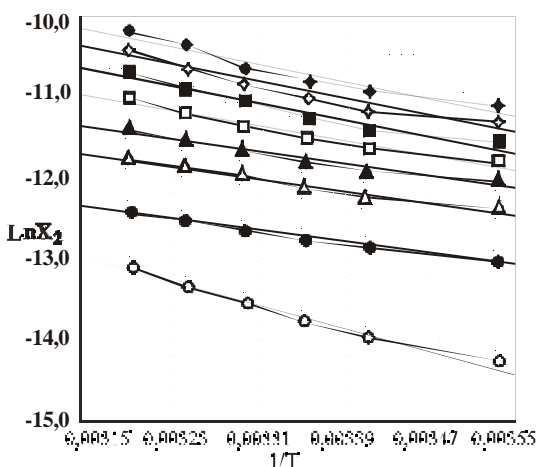


Figura 1. Representación de van't Hoff del ácido oxolínico en las proporciones 100% de de agua (?), 10 (?), 20 (D), 30 (?), 40 (?), 50 (■), 60 (\diamond) y 70% (\blacklozenge) de etanol en agua

El grado de curvatura varía de unas a otras, aunque en general no es muy pronunciado.

La Tabla 2 recoge las entalpías de disolución del ácido oxolínico en cada proporción de mezcla disolvente, aplicando la ecuación 2. Se puede apreciar que el signo de las pendientes es negativo, lo que significa que los valores de disolución son positivos (endotérmicos), es decir, se absorbe calor en el proceso de disolución.

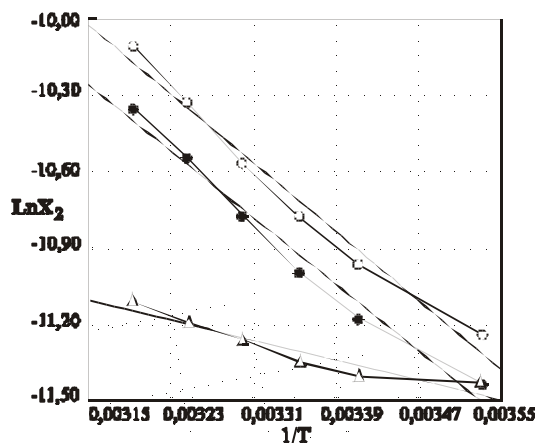


Figura 2. Representación de van't Hoff del ácido oxolínico en las proporciones 80 (?), 90% (?) y 100% (D) de etanol en agua.

El grado de curvatura varía de unas a otras, pero en general estas desviaciones son suaves.

La Tabla 2 recoge las entalpías de disolución del ácido oxolínico en cada proporción de mezcla disolvente, aplicando la ecuación 2. En esta tabla se puede apreciar que el signo de las pendientes es negativo, lo que significa que los valores de disolución son positivos (endotérmicos), es decir, se absorbe calor en el proceso de disolución.

Tabla 2. Entalpías molares aparentes de disolución, DH_{dis} , del ácido oxolínico en el sistema disolvente etanol-agua entre 40 y 10°C que se ajustan a un modelo no lineal ($\ln X_2$ frente $1/T$ y $\ln T$).

%	a	b	r^2	DH_{dis}
0	-152933	609,24	0,9987	29,5279
10	-62230	259,18	0,9976	15,3926
20	-116648	443,31	0,9958	16,1198
30	-163404	603,64	0,9979	17,3797
40	-158958	598,55	0,9996	20,3016
50	-258332	942,44	0,9960	23,9203
60	-301383	1086,59	0,9988	24,0401
70	-274312	997,46	0,9977	24,4177
80	-229251	864,96	0,9995	29,7946
90	-218547	825,81	0,9978	28,7746
100	-286103	1025,68	0,9971	29,1642

Para estudiar el efecto del codisolvente en la solubilidad, se representan las variaciones de la entalpía molar aparente de disolución del ácido oxolínico obtenidas en la Tabla 1 frente a la proporción de codisolvente. Se observan en todos los casos relaciones no lineales (Fig. 3).

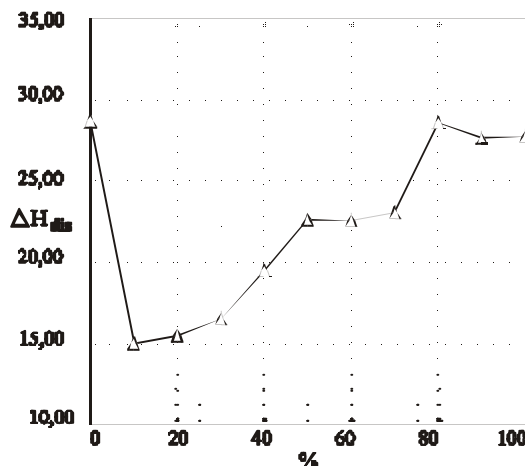


Figura 3. Entalpía molar aparente de disolución del ácido oxolínico, DH_{dis} , en función de la proporción (%) de etanol en la mezcla disolvente.

Las variaciones en el calor de disolución de este compuesto no se pueden explicar por cambios de la fase sólida en equilibrio con las disoluciones saturadas, puesto que el ácido oxolínico no presenta modificaciones en el comportamiento térmico con respecto al polvo original (Figura 4).

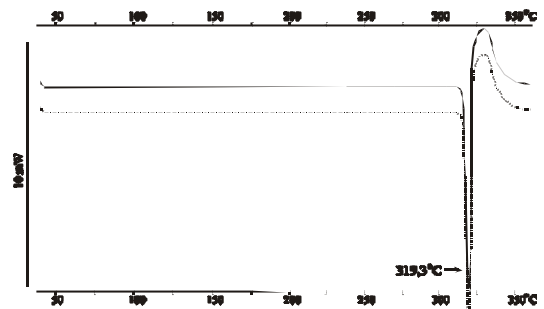


Figura 4. Termograma del ácido oxolínico. (—) polvo original, (x) polvo después del equilibrio con las diferentes proporciones de mezcla disolvente.

El calor de disolución es mayor en agua que en etanol y disminuye significativamente al añadir una pequeña cantidad de etanol (10%) al agua. El máximo de entalpía que se observa en la Figura 4 se relaciona con el efecto hidrofóbico del agua, ya que ΔH_{dis} se incrementa continuamente entre el 10 y el 50% de etanol, a pesar de que la solubilidad aumenta. Esto indica que el etanol disminuye el efecto de solvatación hidrofóbica del agua, dando lugar a un aumento de entropía. Entre las proporciones del 50 y 70% de etanol en agua se produce una meseta (el calor de disolución no varía), y por encima del 80% de etanol ΔH_{dis} desciende ligeramente. Los grupos CO y COOH de este compuesto pueden formar enlaces de hidrógeno con el etanol y contribuyen a disminuir el calor de disolución en las mayores concentraciones de etanol.

Estos resultados demuestran que la acción codisolvente del etanol se basa en dos mecanismos distintos: a bajas concentraciones de codisolvente el cambio favorable de entropía incrementa la solubilidad, mientras que a concentraciones más altas, el proceso está gobernado por los cambios de entalpía.

Bibliografía

1. Prankerd, R.J., Int. J. Pharm., 62, 233 (1992)
2. Prankerd, R.J. y McKeown R.H., Int. J. Pharm., 62, 37 (1990)
3. Tanford, C., The hydrophobic effect: Formation of micelles and biological membranes, 2 Ed., John Wiley and Sons, New York, 1980.

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

4. Grant D.J.W., Mehdizadeh, M., Chow, A.H.L., Int. J. Pharm., 18, 25 (1984).
5. Rouw, A.C. y Somsen, G., J. Solution Chem., 10, 533 (1981).
6. Bustamante, P., Romero, S., Peña, A., Escalera, B., Reillo, A. J. Pharm. Sci., 87, 1950 (1998)
7. Bustamante, C., y Bustamante, P., J. Pharm. Sci., 85, 1109 (1996)

Agradecimientos

Esta investigación ha sido realizada en la Universidad de Alcalá (proyectos CICYT PM 99-0127 y UAH 2002/ 068, y a la Comunidad de Madrid por la beca 683/96)