

Modelos de Yalkowsky-Roseman y Jouyban-Acree en la estimación de la solubilidad del ketoprofeno en algunas mezclas cosolventes propilenoglicol + agua

Mauricio Gantiva¹, Édgar F. Vargas², María E. Manzur³, Alicia Yurquina³, Fleming Martínez^{1*}.

¹ Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, A. A. 14490, Bogotá, D. C., Colombia. *Correo electrónico: fmartinezr@unal.edu.co.

² Laboratorio de Termodinámica de Soluciones, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Instituto de Química Inorgánica, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Recibido: 13 de octubre de 2009.

Aceptado: 9 de noviembre de 2009.

RESUMEN

En la presente investigación se evaluó la validez de una adaptación específica del modelo de Jouyban-Acree (J-A), en comparación con la utilidad de la ecuación logarítmica-lineal de solubilidad propuesta por Yalkowsky y Roseman (Y-R), para estimar la solubilidad del ketoprofeno (KTP) en algunas mezclas cosolventes propilenoglicol + agua, en función de la composición cosolvente y de la temperatura, en el intervalo entre 293,15 y 313,15 K. Los modelos de J-A y Y-R requieren únicamente de los valores experimentales de la solubilidad en equilibrio del fármaco en los solventes puros a las diferentes temperaturas de interés. Desafiando las ecuaciones frente a valores experimentales de solubilidad, se encontró que los valores predichos por los dos modelos semiempíricos son bastante similares entre sí (diferiendo en un promedio de 0,05 unidades logarítmicas naturales), y que además, presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales, en particular con el modelo Y-R. Estos resultados demostraron la necesidad de mejorar las estrategias teóricas para la estimación de esta propiedad, y así mismo, demostraron la importancia de la determinación experimental de la solubilidad, en función de la temperatura, en todas aquellas mezclas cosolventes que puedan ser útiles durante el proceso de diseño de productos farmacéuticos.

Palabras clave: ketoprofeno, mezclas cosolventes, solubilidad, ecuación de Jouyban-Acree, ecuación de Yalkowsky-Roseman.

SUMMARY

Yalkowsky-Roseman and Jouyban-Acree models on estimating the solubility of ketoprofen in some propylene glycol + water cosolvent mixtures

The feasibility of a trained version of the Jouyban-Acree (J-A) model was evaluated in this research to predict the solubility of ketoprofen (KTP) in some propylene glycol + 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 equilibrium solubility values in the pure solvents at all the temperatures evaluated. The estimated solubility values obtained by using both semiempiric models were similar between them (differing in 0.05 natural logarithmic units), but they present notorious deviations with respect to the experimental values, in particular the Y-R model. These results demonstrated that it is necessary to improve the theoretical strategies for estimating this property, and on the other hand, they also demonstrated the great importance of the experimental determination of drugs solubility in those cosolvent mixtures useful in dosage forms design.

Key words: ketoprofen, solubility, cosolvent mixtures, Jouyban-Acree equation, Yalkowsky-Roseman equation.

INTRODUCCIÓN

El ketoprofeno (KTP, figura 1) es un fármaco analgésico-antiinflamatorio derivado del ácido propiónico y clasificado como antiinflamatorio no esterooidal. Por tales propiedades, es ampliamente utilizado en la terapéutica actual para el tratamiento sintomático de procesos agudos o crónicos relacionados con dolor e inflamación (1).

Dado que las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una alta dosis de fármaco en un pequeño volumen de producto, algunas propiedades físico-químicas, como la solubilidad y los volúmenes ocupados tanto por los principios activos como por los otros componentes en la solución, se tornan muy importantes

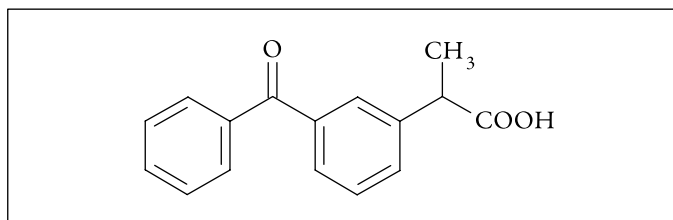


Figura 1. Estructura molecular del ketoprofeno.

para el diseñador farmacéutico. El conocimiento de estas propiedades y de ser posible, la predicción de su comportamiento, facilita enormemente el desarrollo de medicamentos (2).

Por lo anteriormente expuesto, y específicamente en lo relacionado con la predicción de propiedades fisicoquímicas de sistemas líquidos, en este trabajo se desafió el modelo semiempírico de estimación de solubilidad propuesto por Jouyban y Acree (J-A) (3) frente a algunos valores experimentales de solubilidad en equilibrio de KTP en el sistema cosolvente propilenglicol + agua (PG + W). Por otro lado, los resultados predictivos obtenidos con el modelo J-A, también se compararon con los datos obtenidos a partir de la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta originalmente por Yalkowsky y Roseman (Y-R) (4). Se encontró que los valores de solubilidad estimados con los dos modelos son bastante similares entre sí y, además, presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales, en particular, los obtenidos con el modelo Y-R.

El presente estudio es una continuación de los trabajos publicados previamente sobre la validez de los modelos de Y-R y J-A para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno (IBP) y el naproxeno (NAP) en el mismo sistema cosolvente, PG + W (5).

Debe resaltarse que en el campo industrial farmacéutico, el sistema PG + W es uno de los más ampliamente usados en el diseño de formulaciones líquidas destinadas a la administración parenteral (6), y además, ha sido bien estudiado desde el punto de vista fisicoquímico, en particular, en lo relacionado con los volúmenes molares parciales y de exceso (7). En publicaciones previas sobre el mismo sistema PG + W, se han evaluado tanto los aspectos termodinámicos del proceso de disolución del acetaminofeno (8), del IBP y del NAP (9), así como la utilidad del método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad para el acetaminofeno (10), el IBP y el NAP (11). Además, recientemente Marcus (12) explicó el efecto de la composición cosolvente sobre la solubilidad de estos últimos dos fármacos mediante la teoría de solvatación preferencial, usando el mismo sistema cosolvente.

ASPECTOS TEÓRICOS

Desde hace bastante tiempo, 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 estos métodos han sido ampliamente desafiados recientemente frente a la solubilidad experimental de ciertos fármacos (13, 14).

Como se ha indicado previamente (5, 15), uno de los modelos más simples para estimar la solubilidad en mezclas cosolvente-agua está basado en la regla de la mezcla algebraica, el cual, para el caso de fármacos no polares en una mezcla binaria, adquiere la forma:

$$\ln X_{2-\text{Mix}} = f \ln X_{2-\text{Cosolv}} + (1-f) \ln X_{2-\text{Water}} \quad (\text{ecuación 1})$$

donde $X_{2-\text{Mix}}$ es la solubilidad del fármaco calculada en la mezcla cosolvente considerada; $X_{2-\text{Cosolv}}$ es la solubilidad del fármaco en el cosolvente puro; $X_{2-\text{Water}}$ es la solubilidad del fármaco 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:

$$f = V_{\text{Cosolv}} / (V_{\text{Cosolv}} + V_{\text{Water}}) \quad (\text{ecuación 2})$$

en la cual, V_{Cosolv} y V_{Water} son los volúmenes de cosolvente y agua, respectivamente (16).

La ecuación 1 es una forma práctica del modelo logarítmico-lineal desarrollado por Yalkowsky y Roseman (4), que tiene la forma:

$$\ln S_{2-\text{Mix}} = \ln S_{2-\text{Water}} + \sigma \cdot f \quad (\text{ecuación 3})$$

donde $S_{2-\text{Mix}}$ y $S_{2-\text{Water}}$ son las solubilidades del fármaco (expresadas en molaridad o fracción molar) en la mezcla cosolvente y en el agua, respectivamente, y σ es el factor de potencia cosolvente-solubilizante (disolvente) del respectivo sistema soluto-solvente. El término σ 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 (17). La ecuación 3 se ha utilizado ampliamente en el estudio de diversos solutos de interés farmacéutico (4, 18, 19).

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 PG + W, Rubino y Obeng (20) al estudiar 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 similitud en las desviaciones encontradas por los diferentes solutos, sugirieron que las interacciones cosolvente-agua son las principales responsables de estos comportamientos. Por esta razón, se planteó que los cosolventes pueden interactuar con el agua principalmente mediante los dos siguientes 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 “icebergs”, “clústeres” o “témpanos” de agua alrededor de las porciones apolares del cosolvente, es decir, 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. Kimura *et al.* (21) describieron este fenómeno en el estudio de las entalpías de transferencia de la 1-metil-2-pirrolidinona desde el agua hasta a algunos alcoholes de cadena corta, y b) Además, los grupos hidróxilo 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, éstos pueden aumentar la estructuración del agua a través de enlaces de hidrógeno. Tal comportamiento refuerza lo ya conseguido por el efecto hidrofóbico. Por tanto, los dos tipos de interacciones antes mencionadas, 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 entalpías de disolución en estos sistemas (21). Por otro lado, cuando la fracción de PG es alta, los enlaces de hidrógeno entre el cosolvente y el agua siguen estando presentes, pero la estructuración del agua ha disminuido significativamente o ha desaparecido, por lo cual, la solubilidad de los fármacos es mayor que la esperada según el modelo de aditividad logarítmica.

En un intento de considerar estas desviaciones no tenidas en cuenta 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, así mismo, una derivación de la ecuación originalmente propuesta por Redlich y Kister (22), y su desarrollo, así como su significado, han sido descrito previamente en la literatura (23, 24).

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

Recientemente, Jouyban (3), mediante análisis de regresión, procesó los valores de solubilidad de diferentes fármacos presentados en la literatura frente a la ecuación 4, obte-

niendo la ecuación 5, en la cual el significado de las constantes del modelo se evaluaron mediante la prueba *t* de Student, siendo éstas estadísticamente significativas con $p < 0,05$.

$$\ln X_{2-Mix} = f \ln X_{2-Cosolv} + (1-f) \ln X_{2-Water} + f(1-f) \left[\frac{85,254}{T} + \frac{735,662[f-(1-f)]}{T} \right]$$

(ecuación 5)

Parte experimental y de cálculo

Materiales

En esta investigación se utilizaron ketoprofeno USP (25), propilenoglicol USP (25), agua destilada (W), conductividad $< 2 \mu\text{S cm}^{-1}$, tamiz molecular Merck (números 3 y 4, diámetros de poro: 3 y 4 nm, respectivamente), y unidades de filtración Swinnex®-13 Millipore Corp.

Preparación de las mezclas cosolvente

Todas las mezclas propilenoglicol + agua se prepararon por pesada en cantidades cercanas a 40,00 g en una balanza analítica Ohaus Pioneer TM PA214 (sensibilidad $\pm 0,1$ mg), en concentraciones desde 10% m/m hasta 90% m/m variando en 10% m/m, con lo cual se estudiaron nueve mezclas binarias y los dos solventes puros.

Determinación de la solubilidad

Se adicionó un exceso de KTP a 20 cm³ de cada mezcla cosolvente, en frascos ámbar con tapa de rosca. Las mezclas sólido-líquido se colocaron en un baño de ultrasonido (Elmasonic E 60 H) durante 15 minutos, y posteriormente se colocaron en un baño termostático con agitación (Julabo SW23) ajustado a $313,15 \pm 0,05$ K durante al menos cinco días hasta alcanzar la saturación. Este tiempo se estableció determinando la concentración del fármaco hasta obtener el valor constante. Luego, se filtraron las soluciones a temperatura constante para remover partículas no disueltas antes de tomar alícuotas, con las cuales se realizaron las diluciones requeridas para determinar las concentraciones del fármaco mediante espectrofotometría UV (UV/VIS BioMate 3 Thermo Electron Company spectrophotometer). Después se disminuyó en 5,0 K la temperatura de las diluciones para estabilizarla en 308,15 K durante al menos dos días, a fin de permitir la precipitación del exceso de fármaco, seguido de la cuantificación del activo en saturación. Este procedimiento se repitió hasta alcanzar los 293,15 K. Para permitir la interconversión entre expresiones de concentración, gravimétricas y volumétricas, se determinó la densidad de las soluciones saturadas utilizando un densímetro digital (DMA 45 Anton Paar) conectado a un baño termostático de recirculación

(Neslab RTE 10 Digital One Thermo Electron Company). Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

Cálculo de errores

Como medida de comparación entre los valores individuales experimentales y calculados mediante los modelos Y-R y J-A (3), se calcularon los porcentajes individuales de desviación (PID), sobre la base de la solubilidad logarítmica, según la ecuación 6.

$$\text{PID} = 100 \left| \frac{\text{Calc} - \text{Exp}}{\text{Exp}} \right| \quad (\text{ecuación 6})$$

Así mismo, como medida general de la validez de los dos modelos (3), se calcularon los valores de porcentaje medio de desviación según la ecuación 7, en la cual n es el número de puntos de composición cosolvente considerados.

$$\text{PDM} = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\text{Calc} - \text{Exp}}{\text{Exp}} \right| \quad (\text{ecuación 7})$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estructura molecular y algunas de las propiedades fisicoquímicas del KTP se presentan en la literatura (26). Las expresiones volumétricas de concentración son dependientes de la temperatura, ya que dependen de los coeficientes de expansión térmica volumétrica (α) de los componentes; en la tabla 1 se puede observar la variación de la fracción volumétrica de las mezclas PG + W en función de la temperatura, cuya composición porcentual másica varía de 10,0 en 10,0% m/m, junto con su respectiva descripción estadística.

Tabla 1. Fracción volumétrica de PG en función de la composición y la temperatura.

PG / % m/m	f						CV/% ^(b)
	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	Promedio (SD) ^(a)	
10,00	0,0967	0,0969	0,0971	0,0973	0,0974	0,0971 (0,0003)	0,30
20,00	0,1941	0,1944	0,1948	0,1951	0,1954	0,1948 (0,0005)	0,27
30,00	0,2922	0,2926	0,2932	0,2936	0,2939	0,2931 (0,0007)	0,24
40,00	0,3910	0,3916	0,3922	0,3926	0,3930	0,3921 (0,0008)	0,20

(Continúa...)

Tabla 1. Fracción volumétrica de PG en función de la composición y la temperatura (continuación).

PG / % m/m	<i>f</i>						CV/% ^(b)
	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	Promedio (SD) ^(a)	
50,00	0,4906	0,4912	0,4918	0,4923	0,4927	0,4917 (0,0008)	0,17
60,00	0,5910	0,5915	0,5921	0,5926	0,5930	0,5920 (0,0008)	0,14
70,00	0,6921	0,6925	0,6931	0,6935	0,6938	0,6930 (0,0007)	0,10
80,00	0,7939	0,7943	0,7947	0,7950	0,7953	0,7946 (0,0005)	0,07
90,00	0,8966	0,8968	0,8970	0,8972	0,8973	0,8970 (0,0003)	0,03

^(a) SD: desviación estándar.

^(b) CV: coeficiente de variación porcentual.

Puede observarse que si bien los valores α de PG y W ($7,313 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$ y $2,517 \times 10^{-4} \text{ K}^{-1}$, respectivamente) (7) son significativamente diferentes, la variación de f con la temperatura es relativamente pequeña, pues en los nueve casos es menor del 0,30%, la cual para fines prácticos se considera despreciable. Además, el promedio obtenido corresponde al valor de 303,15 K. Por esta razón, en el desafío de las ecuaciones 1 y 5, se utilizaron las fracciones volumétricas calculadas a esta temperatura.

En la tabla 2 se reportan los valores experimentales de solubilidad en equilibrio del fármaco en forma de logaritmo natural. En las ecuaciones 1 y 5 se utilizaron como valores de entrada los solventes puros, esto es, los correspondientes a las fracciones volumétricas 0,00 y 1,00 de PG.

En la tabla 3 se presentan los valores de solubilidad logarítmica de KTP calculados mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición cosolvente y de la temperatura, junto con los respectivos porcentajes de desviación obtenidos respecto a los valores experimentales. Esta misma información se muestra en forma gráfica en la figura 2, con datos correspondientes a 298,15 K.

Tabla 2. Logaritmo natural de la solubilidad del KTP en función de la composición cosolvente y la temperatura^(a).

PG		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
% m/m	<i>f</i>					
0,00	0,0000	-12,06 (0,8)	-11,77 (1,0)	-11,53 (1,4)	-11,36 (1,5)	-11,20 (0,8)
10,00	0,0971	-11,65 (1,7)	-11,44 (1,6)	-11,23 (1,1)	-11,01 (0,1)	-10,73 (0,2)
20,00	0,1948	-11,05 (1,4)	-10,77 (0,5)	-10,59 (1,0)	-10,33 (1,0)	-10,05 (0,3)

(Continúa...)

Tabla 2. Logaritmo natural de la solubilidad del KTP en función de la composición cosolvente y la temperatura^(a) (*continuación*).

PG		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
% m/m	<i>f</i>					
30,00	0,2932	-10,25 (1,8)	-9,92 (1,8)	-9,65 (1,1)	-9,42 (1,3)	-9,14 (1,8)
40,00	0,3922	-9,39 (1,0)	-9,05 (1,1)	-8,80 (1,0)	-8,49 (1,9)	-8,16 (1,3)
50,00	0,4918	-8,21 (1,8)	-7,89 (1,3)	-7,57 (1,6)	-7,29 (1,9)	-7,00 (1,4)
60,00	0,5921	-6,99 (1,9)	-6,69 (2,8)	-6,47 (2,2)	-6,24 (1,6)	-6,01 (2,5)
70,00	0,6931	-6,01 (1,4)	-5,81 (2,7)	-5,61 (1,1)	-5,44 (1,6)	-5,26 (0,8)
80,00	0,7947	-5,31 (1,7)	-5,16 (1,5)	-5,00 (0,7)	-4,86 (2,3)	-4,71 (1,5)
90,00	0,8970	-4,67 (1,6)	-4,54 (2,9)	-4,41 (2,2)	-4,30 (1,1)	-4,17 (2,7)
100,00	1,0000	-4,39 (0,7)	-4,28 (1,2)	-4,17 (1,9)	-4,05 (2,1)	-3,96 (0,8)

^(a) Valores entre paréntesis: coeficiente de variación porcentual experimental.

Tabla 3. Valores calculados de solubilidad logarítmica del KTP mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición y la temperatura.

Yalkowsky-Roseman ^(a)						
PG/ <i>f</i>	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	PMD mix ^(b)
0,0971	-11,32 (2,8)	-11,04 (3,4)	-10,81 (3,7)	-10,65 (3,3)	-10,50 (2,2)	3,1 ± 0,6
0,1948	-10,57 (4,3)	-10,31 (4,2)	-10,09 (4,7)	-9,93 (3,8)	-9,79 (2,6)	3,9 ± 0,8
0,2932	-9,81 (4,3)	-9,57 (3,4)	-9,37 (2,9)	-9,22 (2,2)	-9,08 (0,7)	2,7 ± 1,4
0,3922	-9,05 (3,6)	-8,83 (2,4)	-8,64 (1,8)	-8,49 (0,0)	-8,36 (2,5)	2,1 ± 1,3
0,4918	-8,29 (1,0)	-8,09 (2,5)	-7,91 (4,5)	-7,76 (6,5)	-7,64 (9,2)	4,7 ± 3,2
0,5921	-7,52 (7,6)	-7,34 (9,7)	-7,17 (10,9)	-7,03 (12,7)	-6,91 (15,0)	11,2 ± 2,8
0,6931	-6,75 (12,3)	-6,58 (13,2)	-6,43 (14,5)	-6,29 (15,8)	-6,18 (17,6)	14,7 ± 2,1
0,7947	-5,97 (12,3)	-5,82 (12,7)	-5,68 (13,7)	-5,55 (14,2)	-5,45 (15,6)	13,7 ± 1,3
0,8970	-5,18 (11,0)	-5,05 (11,3)	-4,93 (11,7)	-4,80 (11,9)	-4,71 (12,9)	11,7 ± 0,7
PMD total ^(c)						7,5 ± 5,2

Jouyban-Acree ^(a)						
PG/ <i>f</i>	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	PMD mix ^(b)
0,0971	-11,47 (1,5)	-11,19 (2,1)	-10,96 (2,4)	-10,79 (2,0)	-10,64 (0,8)	1,8 ± 0,6
0,1948	-10,76 (2,6)	-10,50 (2,5)	-10,28 (2,9)	-10,12 (2,0)	-9,97 (0,8)	2,2 ± 0,8
0,2932	-9,97 (2,8)	-9,73 (1,9)	-9,52 (1,3)	-9,36 (0,6)	-9,22 (0,9)	1,5 ± 0,8

(Continúa...)

Tabla 3. Valores calculados de solubilidad logarítmica del KTP mediante los modelos Y-R y J-A en función de la composición y la temperatura (*continuación*).

PG/f	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	PMD mix ^(b)
0,3922	-9,11 (2,9)	-8,89 (1,8)	-8,70 (1,1)	-8,55 (0,7)	-8,42 (3,2)	1,9 ± 1,1
0,4918	-8,23 (0,2)	-8,03 (1,7)	-7,85 (3,7)	-7,71 (5,7)	-7,58 (8,3)	3,9 ± 3,2
0,5921	-7,34 (5,0)	-7,16 (7,0)	-6,99 (8,2)	-6,86 (9,9)	-6,74 (12,1)	8,4 ± 2,7
0,6931	-6,48 (7,9)	-6,32 (8,7)	-6,17 (9,9)	-6,04 (11,1)	-5,93 (12,8)	10,1 ± 2,0
0,7947	-5,68 (6,9)	-5,53 (7,2)	-5,40 (8,1)	-5,28 (8,5)	-5,18 (9,9)	8,1 ± 1,2
0,8970	-4,97 (6,5)	-4,84 (6,7)	-4,72 (7,1)	-4,60 (7,2)	-4,51 (8,2)	7,1 ± 0,6
					PMD total^(c)	5,0 ± 3,6

^(a) Valores entre paréntesis: porcentajes individuales de desviación.

^(b) PMD mix: porcentajes medios de desviación (\pm SD) a cada composición cosolvente.

^(c) PMD total: porcentaje medio de desviación total (\pm SD) en función de composición y temperatura.

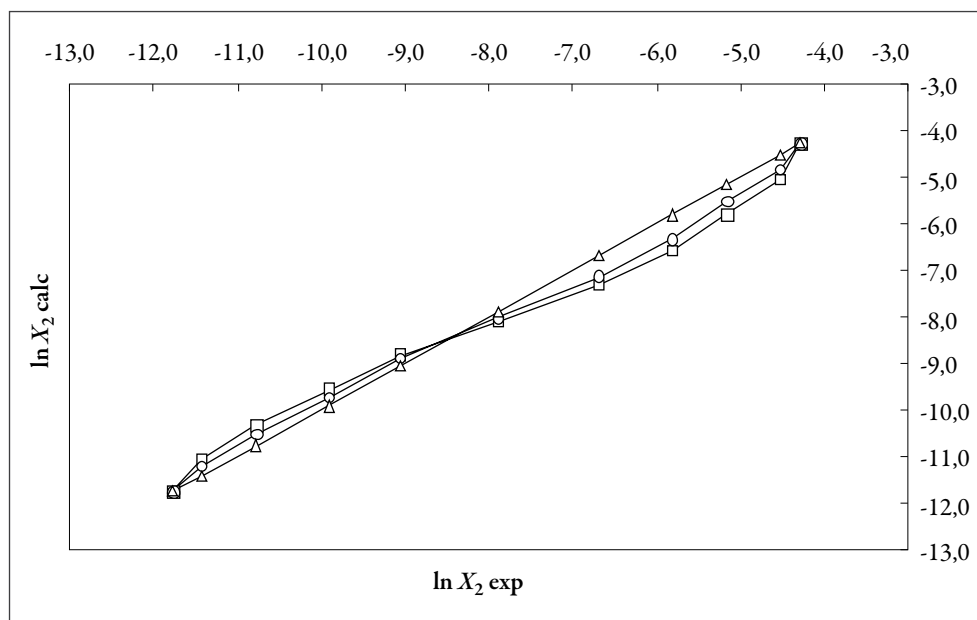


Figura 2. Solubilidad logarítmica calculada del KTP usando el modelo de Jouyban-Acree (o) y el modelo de Yalkowsky-Roseman (\square), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (Δ) a 298,15 K.

Comparando globalmente los resultados obtenidos para KTP con los dos modelos, se observa que prácticamente no hay diferencia significativa en los valores de PMD totales obtenidos, esto es, 7,5% ($\pm 5,2$) y 5,0% ($\pm 3,6$) para Y-R y J-A, respectivamente. Esta similitud demostraría que para el sistema en estudio, el modelo de Jouyban-Acree no presenta ventajas prácticas sobre el modelo de Yalkowsky-Roseman. Por otro lado, debe considerarse que el modelo J-A implica cálculos más complejos. Así mismo, en las dos estimaciones se puede observar que las desviaciones obtenidas respecto a los valores experimentales presentados en la tabla 2, son muy superiores a las respectivas incertidumbres experimentales. Un comportamiento similar se observó en el caso del IBP y del NAP en el mismo sistema cosolvente (5).

Para observar más claramente estos efectos, en la figura 3 se presentan las diferencias logarítmicas obtenidas entre las solubilidades experimentales de KTP, IBP (5) y NAP (5) y las calculadas mediante el modelo log-lineal de Y-R, y así mismo, entre las calculadas por medio de los modelos J-A y Y-R para los tres fármacos a 298,15 K.

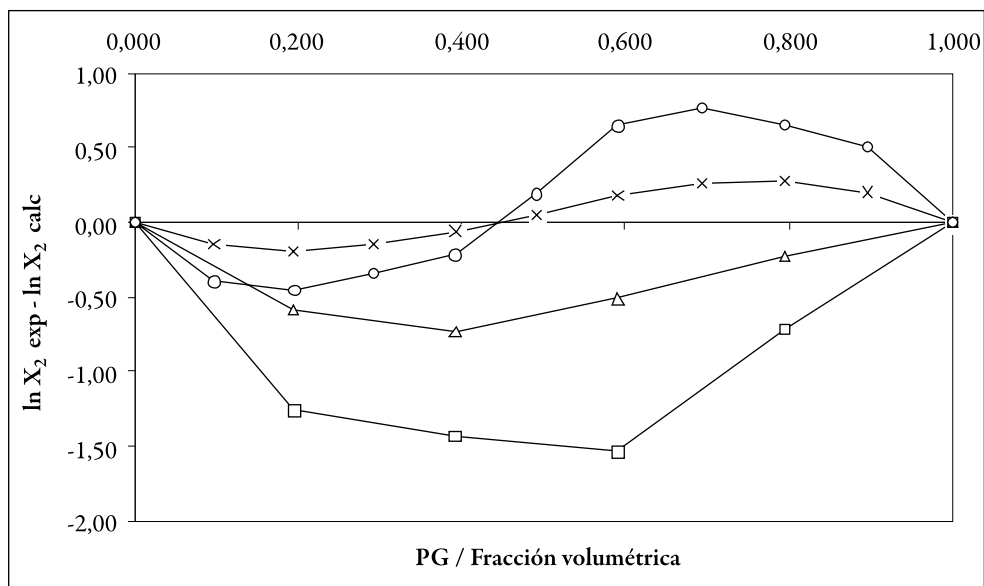


Figura 3. Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental – valor según el modelo Y-R] para KTP (o), IBP (□) y NAP (Δ), y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor según el modelo J-A – valor según el modelo Y-R] (x) para todos los fármacos en función de la proporción de PG a 298,15 K.

Puede percibirse que el KTP presenta desviaciones negativas y positivas frente a los dos modelos evaluados, mientras que el IBP y el NAP únicamente presentan desviaciones negativas. Igualmente, puede observarse que el KTP sigue un comportamiento similar al descrito por el modelo J-A, que asume desviaciones negativas respecto a la aditividad logarítmica en mezclas ricas en agua y desviaciones positivas en mezclas ricas en PG. Sin embargo, las desviaciones encontradas experimentalmente para este fármaco son mucho más pronunciadas que las descritas por el modelo J-A, indistintamente de que sean negativas o positivas. Por tanto, se puede afirmar que, a diferencia de lo descrito previamente para el IBP y el NAP (5), en el caso del KTP, el modelo J-A resulta más adecuado que el modelo Y-R para estimar la solubilidad, si bien, los valores obtenidos no son tan próximos como sería deseable desde un punto de vista práctico.

Puesto que la ecuación 5 (modelo J-A) es una extensión de la ecuación 1 (modelo Y-R), en la figura 4 se observa el denominado factor de exceso de Jouyban-Acree (factor JA), el cual se calculó directamente de acuerdo con la expresión 8:

$$\text{Factor JA} = f(1-f) \left[\frac{85,254}{T} + \frac{735,662[f-(1-f)]}{T} \right] \quad (\text{ecuación 8})$$

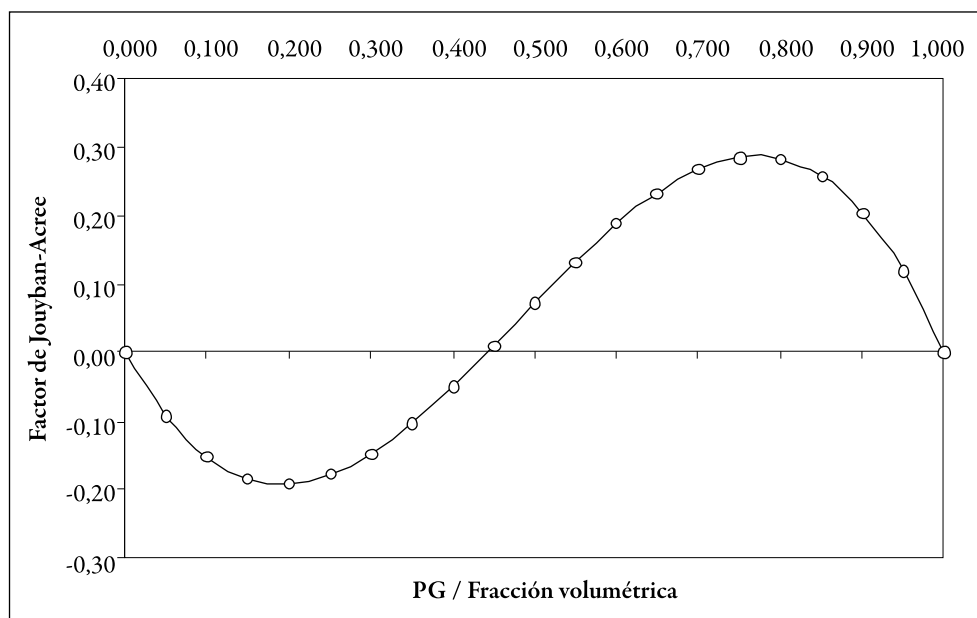


Figura 4. Factor de Jouyban-Acree en función de la proporción de PG a 298,15 K.

Como puede notarse, la figura 4 equivale a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas mediante los dos modelos, es decir, el valor J-A menos el valor Y-R, sólo que está resuelta con variaciones de 0,05 en fracción volumétrica de PG. La forma de la figura 4 es similar a la adoptada por las desviaciones encontradas por Rubino y Obeng (20) en el estudio de la solubilidad de series homólogas de *p*-hidroxibenzoatos y *p*-aminobenzoatos de alquilo, las cuales resultaron 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. Este comportamiento es análogo a lo observado con el KTP en el mismo sistema cosolvente.

Una posible explicación para las desviaciones negativas presentadas a bajas proporciones de cosolvente, podría hallarse en el trabajo de Kimura *et al.* (21), quienes obtuvieron comportamientos similares en las entalpías de disolución de 1-metil-2-pirrolidinona en mezclas de 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 tanto, es de esperar que la hidratación hidrofóbica ocurra alrededor de las partes no polares del compuesto, mientras que los enlaces de hidrógeno se formen entre los grupos polares y el agua. Aunque los alcoholes de pequeña masa molar generalmente son considerados como compuestos polares, Matsumoto *et al.* (27) han presentado pruebas de la influencia del grupo metilo terminal de estos cosolventes sobre la estructuración del agua, mediante el estudio de entalpías molares de exceso. Estas interacciones entre los alcoholes y el agua podrían reducir la interacción entre el agua y el fármaco estudiado, y producir 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 de algunos de los sistemas considerados en el presente trabajo, en cuanto al cambio de la conducción para el proceso de solución del IBP y del NAP, al pasar de una conducción entrópica en las mezclas pobres en PG (ricas en agua) a una conducción entálpica en concentraciones mayores del cosolvente (9). En forma casi análoga, la termodinámica de solución del KTP en mezclas etanol + agua presentó un comportamiento similar, siendo el proceso conducido por la entropía en mezclas ricas en agua, y por la entalpía en mezclas ricas en etanol (26). Estos resultados se explicaron como una consecuencia de la pérdida de estructura que forma el agua alrededor de los grupos no polares de los fármacos, la cual se encontraba inicialmente asociada entre sí por el efecto de hidratación hidrofóbica. Tal desestructuración se va produciendo a medida que se va reemplazando el agua por el cosolvente.

A partir de los resultados obtenidos y de todo lo discutido anteriormente, se tiene que la solubilidad experimental del ketoprofeno presenta desviaciones negativas y positivas frente a lo calculado según los modelos Yalkowsky-Roseman y Jouyban-Acree en el sistema binario PG + W. Estas desviaciones pueden, en principio, ser atribuidas a efectos de interacción solvente-solvente en las diferentes mezclas de solventes evaluadas; así como a las diferencias en la hidratación hidrofóbica del compuesto debidas a la variación en la proporción de agua disponible en las mezclas. Así mismo, respecto a la solubilidad del KTP en este sistema cosolvente, se asume que no resulta muy adecuado el uso de los dos modelos semiempíricos para estimar esta propiedad fisicoquímica. El comportamiento encontrado para nuestro sistema en estudio, resultó análogo al informado para el IBP y el NAP en trabajos previos. Todo lo anteriormente expuesto, conduce a la necesidad de optimizar las estrategias de estimación de la solubilidad desde el punto de vista teórico, así como a la determinación experimental de la solubilidad en equilibrio del fármaco en estudio en función de la temperatura y de la composición en todas aquellas mezclas cosolventes útiles para el diseño de formulaciones líquidas homogéneas.

AGRADECIMIENTOS

Muy formalmente agradecemos a la DIB de la Universidad Nacional de Colombia (UNC) por el apoyo financiero y al Departamento de Farmacia de la UNC por el préstamo de los equipos e instalaciones utilizados en el desarrollo de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. L.J. Roberts II, J.D. Morrow, Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, en "Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics", 10th ed., Ed. por J.G. Hardman, L.E. Limbird, A.G. Gilman, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 703-705.
2. F. Jiménez, F. Martínez, Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **24**, 19-23 (1995).
3. A. Jouyban, Prediction of drug solubility in water-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model, *Pharmazie*, **62**, 365-367 (2007).
4. S.H. Yalkowsky, T.J. Roseman, Solubilization of drugs by cosolvents, en "Techniques of solubilization of drugs", Ed. por S.H. Yalkowsky, Marcel Dekker, Inc., New York, 1981, pp. 91-134.

5. E.F. Vargas, H. Barbosa, F. Martínez, Utilidad del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas cosolventes, *Rev. Ing. Invest.*, **28**, 30-36 (2008).
6. J.T. Rubino, Cosolvents and cosolvency, en "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Ed. por J. Swarbrick, J.C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988, Vol. 3, pp. 375-398.
7. J. Jiménez, F. Martínez, Study of some volumetric properties of 1,2-propanediol + water mixtures at several temperatures, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **34**, 46-57 (2005).
8. J.A. Jiménez, F. Martínez, Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures, *J. Braz. Chem. Soc.*, **17**, 125-134 (2006).
9. Y.J. Manrique, D.P. Pacheco, F. Martínez, Thermodynamics of mixing and solvation of ibuprofen and naproxen in propylene glycol + water cosolvent mixtures, *J. Solution Chem.*, **37**, 165-181 (2008).
10. F. Martínez, Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenoglicol, *Rev. Acad. Colomb. Cienc.*, **29**, 429-438 (2005).
11. Y.J. Manrique, D.P. Pacheco, F. Martínez, Estimación de la solubilidad de ibuprofeno y naproxeno en mezclas propilenoglicol + agua, Póster presentado en: XVII Congreso Farmacéutico Argentino, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina, 2006.
12. Y. Marcus, Preferential solvation of ibuprofen and naproxen in aqueous 1,2-propanediol, *Acta Chim. Slov.*, **56**, 40-44 (2009).
13. A. Jouyban-Gharamaleki, L. Valaee, M. Barzegar-Jalali, B.J. Clark, W.E. Acree Jr., Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures, *Int. J. Pharm.*, **177**, 93-101 (1999).
14. A. Nokhodchi, J. Shokri, M. Barzegar-Jalali, T. Ghafourian, Prediction of benzodiazepines solubility using different cosolvency models, *Fármaco*, **57**, 555-557 (2002).
15. E.F. Vargas, Y.J. Manrique, D.P. Pacheco, N.S. Torres, F. Martínez, Desviaciones al modelo logarítmico-lineal en la solubilidad de ibuprofén y naproxén en mezclas cosolventes propilenoglicol-agua, *Quím. Nova*, **30**, 1945-1950 (2007).

16. K.A. Connors, "Thermodynamics of pharmaceutical systems: An introduction for students of pharmacy", Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., 2002, pp. 61-66.
17. J.T. Rubino, S.H. Yalkowsky, Cosolvency and cosolvent polarity, *Pharm. Res.*, **4**, 220-230 (1987).
18. S.H. Yalkowsky, "Solubility and solubilization in aqueous media", American Chemical Society and Oxford University Press, New York, 1999, pp. 180-235.
19. J.W. Millard, F.A. Álvarez-Núñez, S.H. Yalkowsky, Solubilization by cosolvents: Establishing useful constants for the log-linear model, *Int. J. Pharm.*, **245**, 153-166 (2002).
20. J.T. Rubino, E.K. Obeng, Influence of solute structure on deviations from the log-linear solubility equation in propylene glycol: water mixtures, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 479-483 (1991).
21. F. Kimura, S. Murakami, R. Fujishiro, Thermodynamics of aqueous solutions of nonelectrolytes. II. Enthalpies of transfer of 1-methyl-2-pyrrolidinone from water to many aqueous alcohols, *J. Solution Chem.*, **4**, 241-247 (1975).
22. O. Redlich, A.T. Kister, Algebraic representation of thermodynamic properties and the classification of solutions, *Ind. Eng. Chem.*, **40**, 345-348 (1948).
23. W.E. Acree Jr., Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing mode, *Thermochim. Acta*, **198**, 71-79 (1992).
24. A. Jouyban, N.Y.K. Chew, H.K. Chan, M. Khoubnasabjafari, W.E. Acree Jr., Solubility prediction of salicylic acid in water-ethanol-propylene glycol mixtures using Jouyban-Acree model, *Pharmazie*, **61**, 318-331 (2006).
25. US Pharmacopeia, 28th edition, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2005.
26. M. Gantiva, A. Yurquina, F. Martínez, Solution thermodynamics of ketoprofen in ethanol + water cosolvent mixtures, *J. Chem. Eng. Data*, DOI: 10.1021/je9002866, June 22 (2009).
27. Y. Matsumoto, H. Touhara, K. Nakanishi, N. Watanabe, Molar excess enthalpies for water + ethanediol, + 1,2-propanediol, and + 1,3-propanediol at 298.15 K, *J. Chem. Thermodyn.*, **9**, 801-805 (1977).