TEORIA Y PARAMETROS NECESARIOS PARA UNA APROXIMACION AL DISEÑO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACEUTICAS SEMISOLIDAS

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA

Curso de 19 87 a 19 88 Folio Número

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.ª Mª DOLORES CONTRERAS Casanovate, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "TEORIA Y PARAMETROS NECESARIOS PARA UNA APROXIMACIÓN AL DISEÑO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACEUTICAS SEMISOLIDAS"

Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, éste le calificó de APTO CUM LAUDE.

Granada, 8 de Septiembre de 19 88

El Secretario del Tribunal,

EL PRESIDENTE,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

Firma del Graduado,

INVESTIDURA. En el día de la fecha se ha conferido a D. el Grado de Doctor en la Facultad de, conforme a lo prevenido en las disposiciones vigentes.

Granada, de de 19

EL DECANO,

CERTIFICO: Que el Acta que antecede concuerda con la del expediente del interesado remitida a la Secretaría de la Universidad.

Granada, de de 19

El Catedrático Secretario,

V.º B.º
EL DECANO,

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

PROF. DR. A. CEREZO

Ilmo. Sr.

Vista la autorización de los directores y examinada la Tesis doctoral de la Licenciada en Farmacia Dª Mª DOLORES CONTRERAS CLARAMONTE, realizada en éste Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y en la Estación Experimental del Zaidín (C.S.I.C.), de acuerdo con los artículos 31 y 32 de las Normas Reguladoras de los estudios de tercer ciclo de la Universidad de Granada, en nombre del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica doy la conformidad para su tramitación y elevación a la Comisión de doctorado.

Granada, 8 de Julio de 1988.
El Director del Departamento.

Fdo: Prof. Dr. Antonio Cerezo Galán.

ILMO. SR. DECANO DE LA FACULTAD DE FARMACIA. Granada

ILMO. SR.

Los que suscriben, Dr. D. Antonio Parera Vialard, Catedrático de Farmacia Galénica y Dr. D. Francisco Girela Vilchez, Profesor de Investigación del - Consejo Superior de Investigaciones Científicas, tienen el honor de AUTORIZAR la presentación de la Memoria para aspirar al grado de doctor, elaborada por Dª Mª Dolores Contreras Claramonte, dando fe de que la labor de investigación ha sido realizada en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo nuestra dirección.

De acuerdo con la legislación vigente, procede la presentación de la mencionada Memoria a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada para su evaluación.

Dios guarde a V.I. muchos años.
Granada, 8 de Julio de 1988.

Fdo. A. Parera Vialard.

Fdo. F. Girela Vilchez.

ILMO. SR. DECANO DE LA FACULTAD DE FARMACIA. GRANADA.

TEORIA Y PARAMETROS NECESARIOS PARA UNA APROXIMACION AL DISEÑO EXPERIMENTAL DE UN EXCIPIENTE PARA FORMAS FARMACEUTICAS SEMISOLIDAS

Memoria presentada para aspirar al grado de doctora en Farmacia

por

Mª Dolores Contreras Claramonte

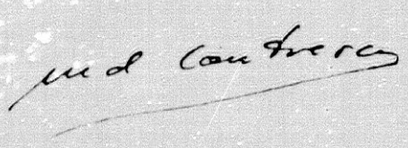
Granada, 8 de Julio de 1988

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. D. Antonio Parera Vialard.
Catedrático en Farmacia Galénica
Facultad de Farmacia

Dr. D. Francisco Girela Vilchez.
Profesor de Investigación
Consejo Superior de Investigaciones Cientificas.

DOCTORANDA



Mª. Dolores Contreras Claramonte
Licenciada en Farmacia

INDICE

Pág.

Cap. 1.- INTRODUCCION.

1.- Absorción percutánea. 6

2.- Difusión en un medio isotropico. 10

2.1.- Proceso de difusión a traves de la piel. 13

3. - Factores que influyen sobre la absorción percutánea. 15

3.1.- Fisiológicos. 15

3.2.- Físico-químicos. 16

3.2.1.- Del fármaco. 16

3.2.2.- La piel regula la velocidad de absorción. 20

3.2.3.- El vehículo rige la velocidad de absorción. 26

3.2.3.1.- Sistemas solución. 26

3.2.3.2.- Sistemas suspensión. 28

Pág.

4.- Optimización de medicamentos bajo formas farmacéuticas tópicas. 29

4.1.- Selección del principio activo. 30

4.2.- Modificación del grado de interacción entre el principio activo y el vehículo. Biodisponibilidad. 31

4.2.1.- Codisolventes. 33

4.2.2.- Modificación del pH. 35

4.2.3.- Tensioactivos. 36

4.3.- Disponibilidad galénica. 36

5- Determinación de la solubilidad y actividad termodinámica en sistemas semisolidos. 42

6.- Soluciones. 43

6.1- Métodos para determinar la solubilidad. 48

7.- Parámetro de solubilidad. 49

7.1.- Aplicaciones del parámetro de solubilidad. 51

7.2.- Otros parámetros de cohesión. 52

8- Métodos empleados en la determinación del parámetro de solubilidad de Hildebrand. 55

8.1.- Directos. 56

8.2.- Indirectos. 62

8.3.- Contribución de grupos. 66

8.4.- Parámetros de solubilidad parciales. 67

9.- Importancia e influencia de los parámetros de solubilidad de soluto y vehículo sobre la permeabilidad de la membrana. 69

Cap. 2.- **OBJETO Y PLAN DE TRABAJO.** 73

Cap. 3.- **MATERIAL.**

1.- Naproxeno: descripción. 79

Pág.

Cap. 4.- METODOS.

1.- Técnicas calorimétricas diferenciales. 85
1.1.- Determinación de la temperatura de fusión. 86
1.2.- Determinación de la presión de vapor. 87
1.3.- Determinación de la capacidad calorífica de un líquido. 90
2.- Determinación de la solubilidad de un solido. 92
3.- Métodos para la valoración de formas tópicas. 93
3.1.- Métodos "in- vitro" 94
3.1.1.- Membranas. 96
3.1.2- Celúlas de difusión. 99
3.2.- Estudio de la disponibilidad galénica. 100
3.2.- Estudio de la absorción percutánea "in-vitro". 103

Cap. 5.- PARTE EXPERIMENTAL.

1.- Identificación y determinación del grado de pureza. 111
1.1.- Temperatura de fusión: estudios termicos. 112
1.2.- Espectro en el infrarrojo. 115
1.3.- Rotación optica. 115

Parte I.- Parámetro de solubilidad del Naproxeno.

1.- Por métodos de contribución de grupos. 117
2.- Experimentalmente. 120
2.1.- En diferentes disolventes. 120
2.1.1.- Selección de disolventes. 120
2.1.2.- Condiciones experimentales. 120
2.1.3.- Resultados experimentales y consideraciones. 122
2.1.4.- Parámetro de solubilidad del Naproxeno. 142

Pág.

2.2.- Mezcla de disolventes. 148
2.2.1.- Selección de disolventes. 148
2.2.2.- Condiciones experimentales. 150
2.2.3.- Resultados experimentales y consideraciones. 151
2.2.4.- Parámetro de solubilidad. 161
2.2.4.1.- Método solubilidad/parámetro. 161
2.2.4.2.- Método diferencial. 167
2.2.4.3.- Método polinómico. 173
3.- Conclusiones. 182

Parte II.- Parámetro de solubilidad de líquidos.

1.- Selección de los componentes del vehículo. 185
2.- Determinación del parámetro por métodos de contribución de grupos. 187
3.- Determinación experimental. 192
3.1.- Determinación de la entalpía de vaporización. 193
3.1.1.- Selección del método. Ensayos previos. 193
3.1.2.- Estudio de la función presión de vapor/temperatura. 213
3.1.2.1.- Condiciones experimentales. 213
3.1.2.2.- Resultados experimentales. 219
3.2.- Capacidad calorífica de líquidos. 229
3.2.1.- Selección del método. 229
3.2.1.- Condiciones experimentales. 231
3.2.2.- Resultados experimentales. 244
3.3.- Entalpía de vaporización a 25 °C. 255
3.4.- Determinación del volumen molar. 255
3.5- Parámetros de solubilidad de líquidos. Discusión de resultados. 258

Pág.

Parte III.- Solubilidad del Naproxeno.

1.- Determinación experimental. 263
1.2.- Resultados experimentales y discusión. 264
2.- Solubilidad en mezclas. 276
2.1.- Preparación de las muestras. 279
2.2.- Resultados experimentales y discusión. 281

Parte IV.- Formas semisolidas.

1.- Selección de la sustancia gelificante. 299
2.- Lipogeles. 301
3.- Disponibilidad galenica. 302
3.1.- Condiciones experimentales. 304
3.2.- Resultados experimentales y discusión. 308
3.3.- Coeficiente de difusión. 323
3.4.- Viscosidad. 324
3.5.- Relaciones entre los diferentes parámetros. 339
4.- Absorción percutánea "in-vitro". 340
4.1- Resultados experimentales y discusión. 341

Cap. 6.- CONCLUSIONES. 353

Cap. 7.- BIBLIOGRAFIA. 363

1.- INTRODUCCION.

La larga y amplia tradición en la elaboración de formas farmacéuticas destinadas a su aplicación sobre la piel, ha repercutido en la evolución del excipiente especialmente desde el punto de vista de su aceptabilidad, pero no ha ocurrido otro tanto en su vertiente biofarmacéutica, si se compara con la que han experimentado otras formas de dosificación.

Quizá a ello han contribuido, entre otros factores, el hecho de que hasta finales del siglo XIX (SCHEUPLEIN y BLANK, 1971), la piel se consideraba impermeable para cualquier tipo de sustancia y a que la cantidad absorbida por ella, suele ser tan pequeña, que son necesarios métodos analíticos de gran sensibilidad (GRASSO y LANSDOWNS, 1972), para poder comparar la influencia que las diferentes formulaciones de excipientes, pueden determinar sobre ella.

El desarrollo tecnológico de forma general, ha repercutido en la evolución de las ciencias aplicadas, y ha permitido fijar los objetivos que deben cubrir los excipientes.

En efecto, aspectos tradicionales, tales como: compatibilidad entre los componentes, estabilidad física de la

formulación, inercia fisiológica, resistencia al crecimiento bacteriano y aceptabilidad, aunque no deben ser ignorados (IDSON, 1975, a; DELATTRE, 1981), sin embargo, actualmente se considera como primordial, su capacidad para ceder facilmente el fármaco que vehicula.

Hoy existe experiencia clínica suficiente para poder afirmar, que el hecho de que un fármaco se absorba a través de la piel, no sólo va a depender de sus caracteristicas físico-químicas, sino también, el vehículo que lo transporta puede afectar significantemente la biodisponibilidad del mismo.

Por otra parte, se han establecido bases físico-químicas suficientes para poder efectuar un diseño racional de ellos. En este sentido el principal objetivo del galénico, debe ser, a más de elegir la molécula más idónea a los fines que se persiguen, seleccionar los componentes del vehículo, de tal manera que mejoren la liberación del principio activo, pasando a un segundo lugar, sin desdeñarlas en modo alguno, las técnicas de elaboración.

A pesar del interés en la búsqueda de nuevas materias primas, especialmente disolventes y codisolventes, su número puede estimarse limitado; existen algunos que podrían utilizarse, sin embargo su empleo no se ha generalizado al no poseer de ellos información suficiente acerca de su toxicidad SAUDEMON (1982). En su conjunto, los componentes de los excipientes son muy clásicos y la mayoría de ellos, están recogidos en todas las Farmacopeas y Formularios.

Actualmente, con las posibilidades y ventajas que ofrecen las formas transdérmicas para algunos principios activos, como insulina, estrógenos (GOODS y cols., 1986), testosterona (CHIEN, 1984), y sobre todo después del éxito en la administración de la nitroglicerina por vía tópica (SCHALLA, 1982), el concepto de vehículo y el tipo de materias primas empleadas, se distancia del tradicionalmente utilizado. Se elaboran películas (MERKLE y cols., 1984), intervienen membranas porosas (SHAW, 1981), sustancias adhesivas (JOSSE-AUZELLE y cols., 1977); incluyen liposomas (GANESEN y cols., 1984; HO y cols., 1986), etc. . Hasta ahora los

resultados prácticos son escasos y la mayoría de ellas se encuentran en fase de investigación.

Cualquiera que sea la forma definitiva elaborada, cuando se aplica una preparación medicamentosa sobre la piel, la finalidad es, esencialmente, la misma que para cualquier otra vía: conseguir una concentración suficiente de fármaco o metabolito en un lugar receptor, para producir la respuesta biológica adecuada (POULSEN, 1973); ahora bien, dicha acción puede manifestarse sobre la superficie de la piel (tratamiento superficial), en una zona dérmica (tratamiento dérmico) o bien en algún lugar alejado al de aplicación (tratamiento transdérmico).

Pero se diferencia esencialmente de la administración por otras vías, en que el fármaco, aunque puede ser metabolizado por la piel, no esta sometido a la acción de los tejidos fundamentalmente metabolizantes, ni tiene que ser distribuido por todo el organismo antes de alcanzar su lugar de acción, excepto en las escasas aplicaciones de terapia transdérmica.

Sea cual fuere el caso que consideremos, la cantidad total de principio activo aplicado, suele ser generalmente pequeña, aunque suficiente, la más de las veces, para conseguir concentraciones adecuadas para obtener un efecto terapeútico, evitandose con ello la aparición de fenómenos tóxicos o efectos secundarios no deseados (POULSEN, 1973; WEPIERRE y MARTY, 1981; STOUGHTON, 1982).

Sin embargo, la aplicación externa de medicamentos es probablemente la forma peor interpretada y empleada de la terapia medicamentosa (KATZ, 1973). La alta incidencia de desordenes epidérmicos, su visibilidad, accesibilidad y la facilidad del paciente para aplicarse cualquier tipo de producto, puede determinar en numerosas ocasiones un agravamiento del proceso. Unamos a lo anteriormente expuesto, la arbitraria y poco precisa forma de dosificar empleada para este tipo de preparados; díganlo si no la frecuencia con que aparecen indicaciones tales como: "Extiéndase una pequeña cantidad de la preparación, dos veces al día" o "Extender sobre la superficie cutánea", que contrasta

enormente con la exactitud en la dosificación de otras formas farmacéuticas. Este hecho repercute, lógicamente, sobre los resultados esperados lo que unido a las variaciones individuales y a que, frecuentemente, parte de la preparación, es eliminada rápidamente por rozamiento con elementos externos, justifican sobradamentemente lo que anteriormente señalábamos.

Finalmente, para que el fármaco pueda ejercer su acción ha de seguir una secuencia de procesos que abreviadamente podemos resumir en los siguientes:

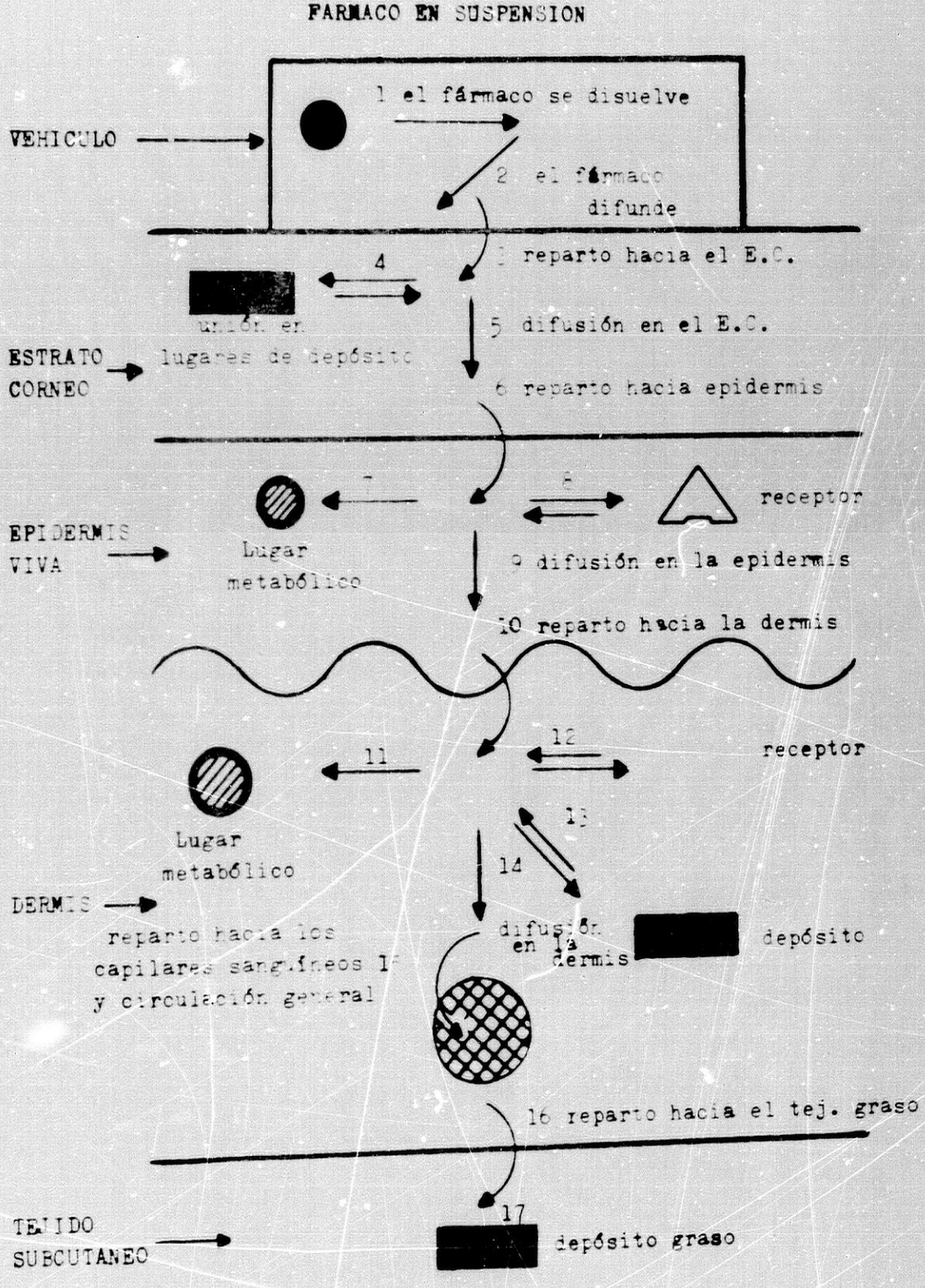
a) Liberación desde el vehículo que lo transporta.
b) Penetración, en caso necesario, a través de las diferentes estructuras cutáneas.
c) Activación de la respuesta farmacológica deseada.

Por tanto para que la terapia tópica sea efectiva, es necesario adecuar debidamente dichos procesos, en los que desempeñan papeles fundamentales el principio activo, el vehículo y la piel.

Conviene señalar al respecto que, en los casos en los que el medicamento deba ejercer su acción sobre la superficie cutánea, sólamente habran de tenerse en cuenta aquellos factores, que incidan directamente sobre el proceso de liberación, en tanto que en aquellos otros, en los cuales la acción deba manifestarse sobre zonas más o menos profundas, habrán de contemplarse también los que afecten al proceso de absorción. Es por ello por lo que efectuamos un estudio más detallado de la absorción percutánea.

1.- ABSORCION PERCUTANEA.

El siguiente esquema representa, un sistema idealizado de las fases que se suceden, en el proceso de absorción percutánea, cuando el principio activo se encuentra en suspensión en el vehículo y el sistema se aplica sobre la piel.


FARMACO EN SUSPENSION
VEHICULO
1 el fármaco se disuelve
2 el fármaco difunde
3 reparto hacia el E.C.
4
unión en lugares de depósito
ESTRATO CORNEO
5 difusión en el E.C.
6 reparto hacia epidermis
7
8
receptor
EPIDERMIS VIVA
Lugar metabólico
9 difusión en la epidermis
10 reparto hacia la dermis
11
12
receptor
13
Lugar metabólico
14
DERMIS
reparto hacia los capilares sanguíneos 15 y circulación general
difusión en la dermis
depósito
16 reparto hacia el tej. graso
17
TEJIDO SUBCUTANEO
depósito graso

Primero las particulas sólidas del fármaco, deben disolverse en el vehículo de modo que las moléculas difundan a través de él y alcancen la interfase vehículo-piel. El efecto de dicha interfase generalmente se considera despreciable (DEL POZO, 1973; HELMAN, 1981). Por reparto entre ambos medios, el fármaco penetra y se desplaza a través de la piel.

En ocasiones y especialmente en el estrato córneo, la sustancia puede unirse a algún componente de él, formando depósitos. El remanente, difunde hacia capas más profundas, donde encuentra una segunda barrera interfacial, la epidermis viva, la cual ofrece un medio más hidrofílico comparado con el anterior. Según HIGUCHI (1977), en esta zona, el factor que determina la velocidad, no es ahora la penetración de la barrera sino más bien la velocidad de eliminación a través de ella. Asímismo algunos procesos metabólicos, pueden alterar también la cantidad de fármaco y su difusión en la epidermis.

En estos estratos el coeficiente de partición epidermis-dermis, generalmente se considera igual a uno, ya que ambos tejidos contienen gran cantidad de agua.

En la zona dérmica, nuevos dépositos y zonas metabólicas pueden altera. por segunda vez el progreso del fármaco hacia el flujo capilar, donde se verifica un nuevo reparto y subsiguiente eliminación por la circulación sistémica.

Cabe señalar que no son muy conocidos los factores farmacocinéticos que intervienen en el equilibrio subepidérmico, aunque han de estimarse como especialmente importantes para el diseño de pro-medicamentos que deban actuar en la dermis.

Finalmente, otra fracción del fármaco puede sufrir nuevo reparto en presencia de la grasa subcutánea para formar otros depósitos.

En su conjunto, el fenómeno de absorción percutánea puede considerarse, esencialmente, como una serie de procesos integrados que se inicia por el de adsorción por estrato córneo, al que sigue otro de difusión a través de él y de la epidermis viva

para finalizar tras de alcanzar la dermis papilar y la microcirculación.

Los tejidos vivos y los capilares son relativamente permeables y la circulación sanguínea lo suficientemente abundante, de modo que la mayoría de las sustancias que difunden hasta ella son rápidamente eliminadas.

Hoy no hay duda, tal como admiten HIGUCHI, (1960); SCHEUPLEIN y BLANK, (1971); POULSEN, (1973); IDSON, (1975, b) entre otros, que las principales propiedades barrera de la piel se deben a la delgada capa de células epiteliales queratinizadas, que integran la capa superficial muerta de la epidermis.

La difusión a través de esta capa de células aplanadas y estrechamente empaquetadas, es conocida como estrato córneo o capa córnea, y es para la mayoría de las sustancias, la que limita la velocidad de su absorción percutánea y por tanto la que define la velocidad del proceso completo.

El estrato córneo in-vivo se encuentra habitualmente hidratado, y en condiciones normales existe siempre un gradiente de concentración de agua en su interior. Ello es debido, a que las células de las capas más profundas, estan en íntimo contacto con células epidérmicas vivas, de elevado contenido acuoso, mientras que las capas más superficiales, debido a su contacto con el medio externo, depende su mayor o menor grado de hidratación de la humedad atmosférica relativa (SCHEUPLEIN y BLANK, 1971; WU, 1983, b).

A este respecto, son especialmente significativas, las experiencias de BLANK en 1953 (SCHEUPLEIN y BLANK, 1971), sobre piel escindida completa, con las que pone de manifiesto, que la permeabilidad de la piel para el agua permanece constante, hasta que la capa más profunda del estrato córneo es eliminada.

Sobre el destino y comportamiento del agua absorbida conviene hacer mención de los trabajos de SCHEUPLEIN y MORGAN, (1967) y SCHEUPLEIN y BLANK, (1971), según los cuales el agua absorbida penetra primero entre los filamentos de queratina y después difunde a través de ellos quedando fuertemente unida a la

queratina intracelular. Con ello se origina un sistema bifásico y estable a nivel macromolecular, constituido por una zona polar rica en agua inserta en una malla de lípidos no polares.

Las experiencias de BLANK en 1953, si bien sus conclusiones no eran totalmente exactas, marcaron el comienzo de otras, que junto al perfeccionamiento de las técnicas empleadas, permitieron alcanzar un conocimiento más exacto de la estructura y propiedades del estrato córneo, así como la unificación general del criterio, de que dicha zona, constituye la principal barrera que se opone a la absorción percutánea de fármacos. Este proceso, debido a las caracteristicas propias del estrato córneo, es considerado por HIGUCHI, (1960); SCHEUPLEIN y BLANK, (1971); POULSEN, (1973) e IDSON, (1975, b) como un proceso de difusión pasiva.

La difusión pasiva es el proceso por el cual las sustancias miscibles, se desplazan siguiendo movimientos moleculares al azar, desde una región de un sistema a otro, disminuyendo el gradiente que exista entre ambas.

Termodinámicamente es un proceso espontáneo, lo que conlleva una elevada disminución en la energía libre de dicho sistema.

2.- DIFUSION EN UN MEDIO ISOTROPICO.

Aproximadamente en el año 1850, Fich, por analogía con el proceso de transferencia de calor, reformuló el postulado de Bertholot (TYRRELL, 1964; TORAL, 1973). Dicho postulado hace referencia a que el movimiento difusivo o flujo, es proporcional en tiempo constante, al gradiente de concentración.

La primera de las dos Leyes de FICK, es un simple enunciado de este principio, cuya expresión matemática es:

$$J = - D \left(\frac{d C}{d x} \right) \qquad \text{(Ec. 1)}$$

Dicha fórmula explícitamente indica que el flujo J, de una sustancia a través de un plano de referencia predeterminado, es proporcional a la diferencia de concentración a traves de él.

El término D es la constante de proporcionalidad, y el signo negativo indica, matemáticamente, que el proceso sucede en la dirección de disminución del gradiente de concentración. Inicialmente, fué preconizado por Fick, que D era constante para un sistema dado. Hoy se admite que D, depende no sólo de la concentración sino también de la influencia que la sustancia que difunde, ejerce sobre el medio de difusión respecto al tiempo, por lo que se considera como un coeficiente de difusión diferencial.

Aunque frecuentemente la diferencia de concentración, se define como la fuerza que dirige la difusión; la diferencia en el potencial químico o actividad diferencial es el parámetro fundamental que determina la dirección y la velocidad de flujo. BARRER (1956), ha derivado la relación que existe entre flujo y potencial químico de la forma siguiente:

$$J = - B R T \frac{d \ln a}{d \ln C} \frac{dC}{dx}$$

donde el coeficiente de difusión diferencial:

$$D = B R T \frac{d \ln a}{d \ln C}$$

y B es un coeficiente que refleja la movilidad de la molécula.

Ambos, B y (d ln a/ dln C) puede depender de C, y como BARRER (1956) puntualizó, a su vez cada uno de ellos, de la posición de la molécula en el medio de difusión.

Aunque la 1ª Ley de Fick es una expresión matemática concisa, no es directamente aplicable a la solución de la mayoría de los problemas de permeación, debido a que contiene tres variables: J, C y y la posición de la molécula en el campo difusional (X). A su vez J es una variable múltiple (FLYNN y cols. 1974).

El número de estas variables es efectivamente reducido a una en la 2ª Ley de Fick, la cual es el estamento matemático fundamental de difusión y la forma práctica para resolver la mayoría de los problemas de difusión. Para ello D se considera independiente de X, y la 2ª Ley de FicK, se deriva facilmente de la 1ª Ley de FicK.

Por lo que la segunda Ley de Fick, o ecuación diferencial puede expresarse como:

$$\frac{d\,C}{d\,t} = D\left(\frac{d^2\,C}{d\,x^2}\right) \qquad \text{(Ec. 2)}$$

En esencia, establece que la velocidad de difusión (dC/dt) es proporcional a la diferencia de concentración que se establece dentro del campo difusivo (d^2C/dx^2).

Si el medio no es isotrópico, es necesario tener en cuenta la difusión en todas las direcciones.

Una de las soluciones para la segunda Ley de Fick y para la difusión unidimensional generalmente empleada, donde la diferencia de concentración en el campo difusional se mantiene constante ($C_o = C_o$), y el compartimento receptor de la sustancia que difunde, se mantiene en concentraciones esencialmente de orden cero ($C_o = 0$) o en condición "sink", interpretado generalmente como condición de "sumidero", fué propuesta por DAYNES y más tarde generalizada y desarrollada por BARRER (1956), en ella la sustancia que difunde en función del tiempo y cuando este último tiende a infinito ($t \to \infty$), dicha relación se aproxima a una linea recta, dada por:

$$M = \frac{D\,C_o}{h}\left(t - \frac{h^2}{6\,D}\right) \qquad \text{(Ec. 3)}$$

Esta ecuación describe la situación donde la permeación ha alcanzado el estado-estable, es decir la variación de la concentración con respecto al tiempo (dC/dt) en todo el campo difusional (X) es cero, y así, la cantidad de sustancia que penetra

por unidad de tiempo es constante (FLYNN y cols. 1974). Su diferenciación con respecto al tiempo, proporciona el flujo (J) en el estado-estable:

$$J = \frac{d\,M}{d\,t} = \frac{D\,C_o}{h} \qquad \text{(Ec. 4)}$$

Si la linea del estado-estable es extrapolada a el eje del tiempo, se obtiene un valor de t para cuando M es 0 y denominado tiempo de retardo (t_1), el cual es proporcional al grosor del campo difusional.

$$t_1 = \frac{h^2}{6\,D} \qquad \text{(Ec. 5)}$$

El tiempo de retardo, junto con el valor del flujo en el estado-estable, proporciona el valor de todas las variables que controlan el proceso de permeación.

2.1.- PROCESO DE DIFUSION A TRAVES DE LA PIEL.

En 1960, HIGUCHI deduce y propone las ecuaciones que pueden aplicarse para cuantificar el proceso de difusión epidérmica.

Para ello, considera la piel como una membrana isotrópica, y aplicando las condiciones límites expuestas anteriormente, describe la situación de flujo en el estado-estable correspondiente a una difusión de orden-cero:

$$\frac{d\,M}{d\,t} = \frac{PC\,D_p\,\Delta\,C}{h}\,A$$

de donde el flujo por unidad de superficie:

$$J = \frac{PC\,D_p\,\Delta\,C}{h} \qquad \text{(Ec. 6)}$$

y su forma derivada:

$$J = \frac{a_v}{\gamma_p} \quad \frac{D_p}{h} \qquad \text{(Ec. 7)}$$

donde: J : Flujo de la sustancia que penetra ($mol \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1}$).

ΔC: Gradiente de concentración ($mol \cdot cm^{-3}$).

D_p : Coeficiente de difusión de la sustancia en el estrato córneo ($cm \cdot s^{-1}$).

PC : Coeficiente de partición de la sustancia entre la membrana y el vehículo.

h : Grosor del estrato córneo.

A : Area de difusión.

a_v : Actividad termodinámica del soluto en el excipiente.

γ_p : Coeficiente de actividad del soluto en la membrana.

Estas ecuaciones, son las fundamentalmente empleadas para la cuantificación del proceso de absorción percutánea. Aunque existen algunas derivaciones de ellas utilizadas según las condiciones límites impuestas.

A partir de este primer modelo propuesto por Higuchi, se han desarrollado otros diferentes, debidos entre otros autores, a FOX y cols. (1979), HADGRAFT (1979, 1980) y GUY y HADGRAFT (1982). En cualquiera de ellos, el número de factores físico-químicos que intervienen, se incrementa considerablemente con respecto al inicial propuesto por HIGUCHI, dependiendo de las situaciones consideradas. Así, algunos modelos matemáticos incluyen el posible metabolismo epidérmico del fármaco, formación de depositos, etc. Producen complejas ecuaciones, en ocasiones de dificil solución.

3.- FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA ABSORCION PERCUTANEA.

Debido a la complejidad del proceso, numerosos autores, entre ellos IDSON, (1975, b) y BARRY, (1983), los simplifican y dividen en dos grupos:

a) Factores fisiológicos que afectan a la membrana.

b) Factores físico-químicos, entre los que destacan:

   a) Características físico-químicas que debe reunir una sustancia, para que pueda ser absorbida a través de la piel.

   b) Factores físico-químicos que afectan a la absorción percutánea, cuando la piel es la principal barrera que se opone a la penetración del fármaco.

   c) Factores físico-químicos que modifican la absorción percutánea, cuando el vehículo es el que regula la velocidad de penetración de la sustancia medicamentosa.

3.1.- FACTORES FISIOLOGICOS.

El principal factor que se opone a la absorción percutánea de sustancias medicamentosas es la integridad del estrato córneo (SCHEUPLEIN y BLANK, 1971; IDSON, 1975,b) hecho que ha sido ratificado por muy diversos autores, al comprobar el incremento que experimenta la absorción de cualquier sustancia, cuando se pone en contacto directo con piel traumatizada (WEPIERRE y MARTY, 1981; BROUNAUGH y cols. 1986).

Otros factores, tales como la edad, la hidratación y el flujo sanguíneo, pueden ser causa de modificaciones significativas de la permeabilidad.

En general se admite, que con el paso del tiempo, se producen variaciones de la permeabilidad de la piel, de tal manera

que aquélla va decreciendo paulatinamente. FELDMAN y MAIBACK (1974), al estudiar el fenómeno, concluyen y establecen una secuencia que, de mayor a menor permeabilidad, es como sigue: piel de feto > niños > jóvenes > ancianos > adultos.

En cuanto al efecto del grado de hidratación SCHEUPLEIN y BLANK, (1971); IDSON, (1975, b); STOCKDALE, (1978), han puesto de manifiesto que cuando el estrato córneo se hidrata, no solo hay alteración física del tejido debida a la hidratación, sino que además, se incrementa la actividad termodinámica del agua que contiene, lo que puede traer como consecuencia, modificaciones sustanciales de los coeficientes de difusión y de actividad de la molécula que penetra y con ello, incrementarse su velocidad de absorción.

Más evidente, es el efecto de la vasoconstrición; la aplicación de algunas sustancias como los esteroides, no sólo disminuye la velocidad de permeacción sino que además puede disminuir la de otras sustancias aplicadas posteriormente.

Actualmente, la selección del lugar regional y el metabolismo de la piel, son quizás los dos factores fisiológicos más ampliamente estudiados, debido a su trascendencia biofarmacéutica en la aplicación de sistemas transdérmicos y pro-fármacos, respectivamente. El primer aspecto lo ha sido por THUS y cols. (1978), empleando diferentes muestras de piel humana, todas de grosor semejante. Concluyen, que el flujo del fármaco a través de la piel, disminuye hasta 20 veces en el siguiente orden: postauricular, espalda, abdomen, antebrazo y muslo.

3.2.- FACTORES FISICO-QUIMICOS.

3.2.1.- Características físico-químicas del fármaco.

Casi todas las sustancias que se apliquen sobre la piel pueden, teóricamente, ser absorbidas. El que lo hagan o no y en qué medida, va a depender del tiempo de contacto y de la capacidad del fármaco para atravesar la barrera epidérmica.

Las formas tópicas, como se sabe, sólo permanecen sobre el lugar de aplicación un tiempo limitado, por lo que, la capacidad del principio activo para penetrar en la piel, será la que determine el efecto farmacológico.

Debido a la complejidad estructural de la piel, es difícil generalizar sobre su permeabilidad relativa para diferentes compuestos. No obstante, TREGEAR (1966), con el fín de poder clasificar las diferentes sustancias, sugiere el empleo de la constante de permeabilidad, (p), definiéndola, como la relación que existe entre la velocidad de penetración estable (J) y la concentración.

$$p = \frac{J}{C} \qquad \text{(Ec. 8)}$$

que expresa longitud por unidad de tiempo ($\mu cm \cdot min^{-1}$ o $10^{-3} cm \cdot seg^{-1}$).

Experimentalmente, SCHEUPLEIN (1966) la obtiene, a partir de la relación lineal entre la variación de la velocidad de absorción, en función de la concentración, esta última dentro del intervalo donde se cumple la Ley de Fick, es decir, para concentraciones muy bajas.

De acuerdo con dicho criterio, TREGEAR (1966) ha calculado los valores de las constantes de permeabilidad para algunos compuestos observando que éstas pueden oscilar entre valores muy amplios, de 0.004 a 600 $\mu cm \cdot min^{-1}$.

Por ello MARZULLI y cols. (1969), tomando como base el parámetro propuesto por Tregear, sugieren clasificar las diferentes sustancias, en función de los valores de la constante de permeabilidad, proponiendo cinco categorías, que comprenden desde las consideradas muy lentas, $p < 0.1$, hasta las de muy elevada permeabilidad cuando $p > 100$. Asimismo, son de destacar los numerosos trabajos, encaminados a relacionar la penetrabilidad con algunos parámetros físico-químicos de las moléculas, tales como:

peso molecular, coeficiente de partición, solubilidad, volatilidad, etc.

En lo que atañe al peso molecular, no están netamente definidas las características moleculares específicas, que debe reunir un fármaco para que su penetración percutánea quede asegurada, debido a la influencia que otros factores tienen sobre ella. Sin embargo, parece clara la relación inversa existente entre la velocidad de penetración y el peso molecular (IDSON, 1975, b) Las moléculas pequeñas penetran más rápidamente que las grandes.

No obstante, en una serie de compuestos homólogos y dentro de un reducido intervalo de pesos moleculares, la correlación entre el tamaño y la velocidad de penetración, es baja. Este hecho, fué puesto en evidencia por BLANK (1964), para la serie homóloga de alcoholes primarios (C_1- C_6) y MARZULLI y cols. (1965), para los derivados del ácido fosfórico. En ambos casos, el compuesto que presentaba mayor permeabilidad era el de mayor peso molecular. Ambos autores, justifican esta aparente contradicción, como debida a la notoria influencia que sobre la permeabilidad cutánea, ejerce la relación de solubilidad del compuesto entre el excipiente y el estrato córneo, frente al peso molecular.

En el caso de moléculas con pesos moleculares elevados, como la albúmina, polivinilpirrolidona y diferentes dextranos, su permeabilidad es muy pequeña (TREGEAR, 1966).

Por lo que se refiere a la influencia de la solubilidad y del coeficiente de partición sobre la penetrabilidad de la molecula, hemos de hacer constar que ambos aspectos serán debidamente considerados en otro lugar de esta memoria. No obstante, nos ha parecido oportuno hacer unas breves consideraciones al respecto.

Por tratarse la membrana de la célula epidérmica, de un modelo en mosaico con moléculas lipídicas y proteicas, han sido numerosas las investigaciones efectuadas, con el fin de estudiar la relación entre la teoría de MEYER-OVERTON y la absorción percutánea. La validez de esta teoría y la importancia de los coeficientes de solubilidad lípido/agua, habian sido demostrados

para otras vías de administración y en relación a distintos grupos de fármacos.

En 1958 TREHERNE, (TREGEAR, 1966,a) relaciona las constantes de permeabilidad de diferentes sustancias no-electrolíticas con su coeficiente de partición eter/agua y sugiere que cuando este es igual a uno, favorece la penetración de la piel.

CRONIN y STOUGHTON (1962), determina el coeficiente de partición lípido/agua y la acción vasodilatadora de una serie homóloga de ésteres del ácido nicotínico y MARZULLI y cols. (1965), la correlación entre el coeficiente de partición benceno/agua y su penetración en la epidermis para los derivados del n-butil fosfato. En ambos casos, los compuestos que eran muy solubles en ambas fases y tenían un coeficiente de partición igual a 1, presentaban elevadas constantes de permeabilidad, a diferencia de los que sólo eran solubles en una de ellas.

En efecto, BARRY (1983) afirmaba que todas aquellas moléculas que sean insolubles en el agua, su capacidad de penetración no excede de las primeras capas del estrato córneo en tanto que las muy hidrosolubles, con excepción del agua, son incapaces de difundir a traves de ella.

Estos hallazgos, generalizaron la teoría, defendida durante largo tiempo, según la cual, la piel presentaba una mayor permeabilidad para aquellas sustancias que se caracaterizaban por un coeficiente de partición próximo a la unidad. Actualmente, dicha teoría se ha puesto por algunos investigadores (KATZ y SHAIKH, 1965; TOJO y cols., 1986), cuando menos, en entredicho y por otros (GUY y cols. 1986), totalmente rechazada, al comprobarse en numerosas ocasiones, la baja correlación existente entre el coeficiente de partición lípido/agua y la permeabilidad.

Sin embargo dicha controversia, puede ser subsanada si se tienen en cuenta los trabajos de JETZER y cols. (1986), según los cuales la baja correlación existente en algunos casos, entre el coeficiente de partición lípido/agua y la permeabilidad, es debida a una inadecuada elección del componente lipídico.

Ello no obstante, existen otros factores tales como la relación de solubilidad de la sustancia entre el estrato córneo y el vehículo que puede tener una elevada repercusión sobre la permeabilidad, como se verá posteriormente.

3.2.2.- Cuando la piel regula la velocidad de absorción percutánea.

Para poder analizar la repercusión de los diferentes parámetros físico-químicos sobre la velocidad de absorción percutánea, cuando la barrera epidérmica es el principal factor que regula dicha velocidad, recurrimos de nuevo a la ecuación descrita por HIGUCHI (1960), e incluída en este capítulo, apartado 2.1:

$$J = \frac{PC\ D_p\ C_v}{h} \qquad \text{(Ec. 6)}$$

donde: J.....Flujo de la sustancia a través de la piel en el estado-estable.
PC....Coeficiente de partición.
D_p... Constante de difusión del fármaco en la piel.
C_v... Concentración del principio activo en el vehículo.
h.....Grosor de la membrana.

Debido a la dificultad experimental, para determinar ciertos parámetros, es frecuente expresar la permeabilidad de una membrana para un sistema dado (FLYNN y cols. 1974) en función del coeficiente de permeabilidad, (K_p), definido en los siguientes términos:

$$K_p = \frac{PC\ D_p}{h}$$

o bien:

$$K_p = \frac{J}{C_v} \qquad \text{(Ec. 9)}$$

La determinación de este coeficiente, es el procedimiento más utilizado para analizar y comparar determinados parámetros, en los estudios de difusión a través de membranas.

Consideremos algunos factores de dicha ecuación: El coeficiente de difusión, (D_p), refleja la resistencia del estrato córneo a la difusión de la molécula.

Desde un punto de vista físico-químico, si consideramos que la molécula del fármaco, tiene forma aproximadamente esférica (POULSEN, 1973) y las moléculas del medio de difusión que la rodean, forma y tamaño semejantes; la ecuación de STOKES-EINSTEIN puede dar una medida aproximada de los factores que afectan al valor del coeficiente de difusión:

$$D = \frac{K\,T}{6\,\pi\,r\,\eta} \qquad \text{(Ec. 10)}$$

donde: K.... constante de BOLTZMANN.

T.... temperatura absoluta.

r.... radio hidrodinámico de la molécula que difunde.

η.....viscosidad.

Como quiera que el coeficiente de difusión depende del radio de la molécula, y éste se encuentra directamente relacionado con su peso molecular, su influencia se considera despreciable al haberse demostrado experimentalmente, que son necesarias elevadas modificaciones en el peso molecular, para que varíe de forma efectiva el radio medio de ella.

En efecto, BLANK y cols. (1967) al estudiar una serie homóloga de alcoholes primarios (C_1- C_8), observaron que sus coeficientes de difusión en el estrato córneo eran constantes para todos ellos ($D_p = 10^{-7.8}\ \mu cm \cdot s^{-1}$) si bien presentaban diferentes constantes de permeabilidad por lo que, en función de dichos resultados, concluyen que la polaridad de la molécula, tiene mayor repercusión que el peso molecular, en relación con la permeabilidad cutánea, como ya quedó señalado anteriormente.

Con respecto a la temperatura (T), BLANK y cols. (1967) comprueban como al aumentar dicho parámetro, disminuye la viscosidad del medio incrementándose con ello, el coeficiente de difusión del fármaco. Dicho parámetro tiene poca repercusión clínica, ya que las variaciones de temperatura que experimenta la superficie cutánea, están dentro de un estrecho intervalo (LIRON y COHEN, 1984, a).

Experimentalmente y considerando el estrato córneo como una barrera homogénea, el coeficiente de difusión puede determinarse directamente (OSTRENGA, 1971), aplicando la Ecuación 6, siempre que el valor del coeficiente de partición sea conocido o, indirectamente, a partir de los tiempos de retardo experimentales, obtenidos por extrapolación del flujo en el estado-estable sobre el eje de abcisas, como quedó establecido en este capítulo, apartado 2, ya que:

$$D_p = \frac{h^2}{6\, t_l}$$

donde: t_l es el tiempo de retardo, es decir, el tiempo que tarda en establecerse un flujo de estado-estable.

Otro factor a considerar para poder determinar el coeficiente de permeabilidad y el flujo en el estado estable, es el <u>coeficiente de partición</u> (PC) (ecuaciones 6 y 9), definido como:

$$PC = \frac{C_p}{C_v}$$

donde: C_p y C_v representan las concentraciones de la sustancia en el estrato córneo y el vehículo, respectivamente, cuando el soluto se encuentra en equilibrio entre ambas fases.

Tanto desde un punto de vista conceptual, como práctico es de gran interés la consideración de dicho parámetro ya que puede estimarse como un índice que nos muestra la afinidad del fármaco

por el vehículo. En efecto, un valor elevado de él, refleja la baja interacción entre el principio activo y el vehículo, lo cual facilita la liberación de aquel.

Numerosos estudios han demostrado en primer lugar, la relación directa entre el valor del coeficiente de partición, y el flujo de la sustancia a través de la barrera epidérmica. También es capaz de reflejar no solo la afinidad relativa del principio activo entre el vehículo y el estrato córneo, sino que puede también estimarse como un índice de su afinidad por las proteínas y otros componentes de la piel. Este último aspecto, es estudiado por WUSTER y cols. (1961) para diferentes lípidos y SCHEUPLEIN y cols. (1969) para corticoides, observando que a pesar de que sus coeficientes de partición aparentes, piel/vehículo, son relativamente elevados, sin embargo, sus velocidades de penetración son tan lentas como la de otros compuestos similares, en los que dichos valores son menores, atribuyendo esta discrepancia en los resultados, a la adsorción de estos compuestos por la queratina córnea.

La obtención experimental de este parámetro no es sencilla, debido a las dificultades que surgen al intentar, obtener láminas aisladas de estrato córneo así como, la determinación analítica de la sustancia en cualquiera de las fases. Dichos valores, según POULSEN (1973), deben ser interpretados con gran precaución, ya que se necesitan tiempos considerablemente elevados para obtenerlos. Asímismo, hace un especial énfasis en el efecto que sobre la integridad de la membrana puede ejercer la naturaleza del vehículo empleado; si es acuoso, por hidratación de ella, si un glicol por deshidratación; una u otra causa podrían conducir también a resultados erróneos.

Los fármacos en que dicho fenómeno se presenta, son capaces de formar un reservorio en el estrato córneo, a partir del cual son liberados lentamente hacia capas más profundas del tejido (SINHA y cols. 1978).

Clínicamente, este fenómeno ha sido utilizado para prolongar el efecto de algunos fármacos con acción superficial,

tales como antisépticos y antibacterianos (LEYDEN, 1979) y también para algunos preparados cosméticos, especialmente antisolares. Ahora bien, si el compuesto es potencialmente irritante o sensibilizante pueden aparecer efectos tóxico o alergenizantes.

El efecto de la concentración sobre la velocidad de absorción se puede deducir fácilmente de la simple observación de la ecuación 6, según ésta, el flujo de una sustancia a través del estrato córneo, está directamente relacionado con su concentración en el vehículo de tal manera, que un incremento de ella presupone también un incremento de la velocidad de absorción por unidad de área. Es evidente que a concentraciones iguales, si se incrementa el área sobre la que se aplica el preparado, la cantidad total de fármaco que penetra es mayor.

Sin embargo, la relación de proporcionalidad directa entre concentración y flujo, no se mantiene siempre; por ejemplo, AKHTER y BARRY (1983), ponen de manifiesto al estudiar la absorción percutánea del Flurbiprofeno, cómo a partir de una determinada concentración, un incremento de ella no presupone un aumento en el flujo. La piel se comporta entonces, como si tuviera capacidad limitada para la absorción de dicha sustancia. En otros casos, un incremento en la concentración produce a manera de una barrera artificial que se opone a la absorción del fármaco (HELMAN, 1980).

Sin embargo y apesar de que la influencia sobre la velocidad de absorción de algunos factores tales como D_p puede resultar ambigua, sí es evidente su relación directa con la concentración de fármaco en el vehículo, lo cual ha sido ampliamente demostrado, tanto teóricamente por la Ley de Fick como experimentalmente (LIRON y COHEN, 1984, b).

Ahora bien, cuando las concentraciones del fármaco en el vehículo son elevadas, suelen producirse desviaciones de los valores predichos por dicha Ley. Estas desviaciones, tanto positivas como negativas, pueden ser debidas a los cambios inducidos en la membrana por el fármaco o a la dependencia que de la concentración tiene el coeficiente de partición. Por ello KLOTZ y ROSENBERG (1977), proponen el término actividad termodinámica,

como un índice más apropiado para expresar la concentración efectiva.

Como sabemos la actividad a de un no-electrolito es igual al producto de la concentración C, por el coeficiente de actividad, γ :

$$a = C \cdot \gamma$$

Si el soluto y el vehículo en el que está disuelto, son de naturaleza similar, la solución puede considerarse ideal y sigue la Ley de Raoult; $a = C$ y $\gamma = 1$.

Generalmente, y en sistemas reales, disolvente y soluto son lo suficientemente diferentes de modo que $a \neq C$; en estos casos, la actividad es la medida más exacta de la concentracion.

TOFFOLI y cols. (1981) revisaron el significado y la importancia de dicho coeficiente y su repercusión práctica en estudios farmacológicos y toxicológicos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, es decir, sustituir concentración de fármaco por su equivalente (a_v) no debe sorprendernos que HIGUCHI en 1960, reformulase la ecuación 6, en su forma derivada según quedó descrita anteriormente:

$$J = \frac{a_v}{\gamma_p} \quad \frac{D_p}{h} \qquad \text{(Ec. 7)}$$

donde: a_v.... Actividad termodinámica del soluto en el vehículo.
γ_p.... Coeficiente de actividad termodinámica del soluto en la membrana epidérmica.

De la observación de esta ecuación puede deducirse facilmente, cómo cualquier variación de la actividad termodinámica del compuesto en el vehículo, lleva aparejada una modificación del flujo.

3.2.3.- Factores físico-químicos que modifican la absorción percutánea, cuando el vehículo regula la velocidad.

Consideraremos dos casos según que la sustancia se encuentre en solución o en suspensión en el vehículo.

3.2.3.1. Liberación del fármaco desde un sistema solución.

HIGUCHI (1960) deduce la siguiente ecuación, para la cantidad de fármaco liberado desde una capa de pomada, en la que él, está uniformemente disuelto:

$$Q = h\,C_o \left[1 - \frac{8}{\pi^2}\sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \exp\left(-\frac{Dv(2m+1)^2\,\pi^2\,t}{4\,h^2}\right)\right]$$

(Ec. 11)

donde: Q ... Cantidad de fármaco liberado por unidad de área en la que se ha aplicado la preparación.

h ... Grosor de la capa.

C_o ... Concentración inicial del principio activo en el sistema.

D_v ... Coeficiente de difusión del fármaco en la pomada.

t ... Tiempo transcurrido desde la aplicación.

m ... Integrador, varía de 0 a infinito (∞)

La ecuación 11, es una de las solución de la Ley de Fick, en la que se asumen las siguientes condiciones:

a) Solo se estudia individualmente una especie de fármaco, que es el único que difunde al exterior.

b) D_v es constante con respecto a tiempo y situación del fármaco en la capa de la pomada.

c) El fármaco cuando alcanza el lugar receptor, es eliminado

rápidamente y él se mantiene, esencialmente en concentración cero en todos los tiempos.

Ahora bien, cuando el porcentaje de fármaco liberado desde el vehículo, es menor de un 30 a 50 % y la capa de excipiente delgada, la ecuación 11 puede simplificarse, en otra en la que:

$$Q = 2\,C_0 \left(\frac{D_v\ t}{\pi} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 12)}$$

En ella, el ajuste de la liberación del soluto desde el vehículo , se efectúa admitiendo la linealidad de Q frente a $t^{1/2}$ y a partir de la pendiente de ella, puede deducirse el coeficiente de difusión de la sustancia en dicho medio. Esta ecuación es ampliamente utilizada para estudios prácticos de formulación de vehículos, ya que permite deducir las relaciones entre el soluto y cada uno de los componentes del vehículo, así como posibles interacciones entre ellos.

HIGUCHI (1962) comprobó la validez de esta ecuación, aplicándola con datos experimentales, obtenidos anteriormente por PATEL y cols. (1961).

Por tanto los factores físico-químicos fundamentales, que rigen la velocidad de liberación y con ello la disponibilidad galénica del preparado, son el coeficiente de difusión de la sustancia en el excipiente (D_v) y la concentración de ella disuelta en el vehículo (C_o).

Cabe finalmente, señalar respecto al coeficiente de difusión, que éste es, según la Ley de Stokes, inversamente proporcional a la viscosidad del medio, pero también depende de la actividad del soluto en el vehículo y de su influencia sobre la viscosidad del vehículo (FLYNN y cols. 1974).

3.2.3.2.- Liberación desde una suspensión.

HIGUCHI (1960), describe también la ecuación que rige la liberación de una sustancia, cuando ésta se encuentra suspendida en el seno de un excipiente, en los siguientes términos:

$$Q = (2 C_o - C_s) \left(\frac{D_v t}{1 + \frac{2 (C_o - C_s)}{C_s}} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 13)}$$

donde: Q .... Cantidad de fármaco absorbido en el tiempo t .
C_o .... Concentración total del principio activo.
C_s .... Solubilidad de la sustancia en el excipiente.
D_v .... Coeficiente de difusión del soluto en el vehículo.
t .... Tiempo.

La ecuación puede aplicarse siempre que en el sistema se den las siguientes condiciones:

a) Principio activo suspendido en un estado fino, de forma que las particulas tengan menor diámetro que el grosor de la capa aplicada.

b) La cantidad de fármaco total en el excipiente, C_o, es sustancialmente más elevado que C_s, es decir, dicha ecuación sólo puede aplicarse siempre y cuando exista fármaco en suspensión y que

c) La superficie receptora sobre la que se aplica el medicamento sea inmiscible respecto al excipiente y constituya un perfecto sumidero para el soluto que se libera.

La diferenciación de la ecuación 13 respecto al tiempo, nos da la velocidad instantánea de liberación:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left(\frac{D_v (2 C_o - C_s) C_s}{t} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 14)}$$

Posteriormente HIGUCHI (1961), derivó una forma práctica y sencilla, para aplicarla cuando la solubidad de la sustancia, C_s, es muy pequeña respecto a la cantidad total, C_o; en estas

condiciones la ecuación anterior puede resumirse en:

$$Q = \left(2 D_v C_o C_s \right)^{1/2}$$

Todas ellas fueron sometidas a exámen y confirmada su validez por CHOWCHAN y POULSEN (1974).

Por tanto podemos regular la velocidad de liberación de las preparaciones controlando D_v, C_o, C_s.

4. OPTIMIZACION DE MEDICAMENTOS BAJO FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.

Si bien las propiedades físico-químicas del principio activo, nos pueden orientar acerca de su capacidad para atravesar la barrera epidérmica, el vehículo, como quedó señalado anteriormente, afecta la biodisponibilidad y por tanto, influye en su eficacia clínica. Según POULSEN (1973), al diseñar una forma farmacéutica destinada a la terapia tópica, lo primero debe ser seleccionar el principio activo, de tal manera, que presente las mejores cualidades para una adecuada absorción del mismo y en segundo lugar modificar, si procede, su velocidad de difusión a través de la piel, para lo cual existen dos mecanismos generales:

a) Cambiar el grado de interacción entre el fármaco y el vehículo.
b) Inducir cambios en el estrato córneo de forma tal que su resistencia difusional se modifique adecuadamente.

En numerosas ocasiones ambos efectos se solapan, de tal manera que se hace difícil diferenciar uno de otro. Además y como quiera que el primer mecanismo resulta mucho más asequible al galénico, de él nos ocuparemos exclusivamente.

4.1.- SELECCION DEL PRINCIPIO ACTIVO.

En opinion de POULSEN (1973), es preferible seleccionar o sintetizar fármacos para los que la piel presente la permeabilidad adecuada, antes que intentar manipular su penetración por acción del vehículo.

Para efectuar dicha selección, no existen criterios específicos, si bien pueden tenerse en cuenta algunas consideraciones generales: por ejemplo las sustancias muy hidrosolubles o liposolubles no atraviesan la barrera cutánea. Asimismo, si la sustancia presenta polimorfos, deben seleccionarse aquellos que presenten las características de solubilidad más adecuadas a la forma galénica que se pretende elaborar.

Finalmente, en el caso de compuestos con estructura química muy similar y propiedades farmacológicas análogas puede ocurrir que no presenten igual actividad por vía sistémica o tópica. Como ejemplo de lo anteriormente citado tenemos el caso de los antiinflamatorios esteroídicos. Así la triamcinolona, es cinco veces más activa que la hidrocortisona por vía sistémica y sólo un décimo de su actividad por vía tópica. Sin embargo, si transformamos la triamcinolona en su acetónido, su actividad tópica se incrementa aproximadamente unas 100 veces.

Análogamente le sucede a la betametasona, que presenta una actividad sistémica treinta veces superior a la de la hidrocortisona, y sólo diez por vía tópica. Del mismo modo que vimos en el caso anterior, la transformación de la betametasona en su éster, concretamente el 17-valerato, incrementa al máximo la actividad antiinflamatoria. En ambos casos el coeficiente lípido/agua se eleva, lo que lleva aparejado el incremento de actividad observado.

4.2.- MODIFICACION DEL GRADO DE INTERACCION ENTRE EL PRINCIPIO ACTIVO Y EL VEHICULO.

Debido al elevado número de variables que intervienen, y a la mutua dependencia de ellas, vamos a estudiarlo sólamente desde dos puntos de vista:

1) Biodisponibilidad del fármaco.
2) Disponibilidad galénica.

Los estudios de disponibilidad galénica de una preparación tópica, nos permiten conocer la relación entre los diferentes constituyentes del vehículo y el fármaco, y su capacidad para presentar una buena biodisponibilidad. La relación entre ambos, no es directa, ya que sobre ella influyen muy variados factores, como veremos posteriormente.

Lo que es evidente y hasta cierto punto axiomático, es el hecho de que en aquellas fórmulas en las que la disponibilidad galénica sea deficiente, la biodisponibilidad puede considerarse practicamente nula. Consideremos en primer lugar la biodisponibilidad.

El principal factor a tener en cuenta, al estudiar la biodisponibilidad de un medicamento de aplicación tópica, y que deba absorberse para ejercer su efecto terapéutico, es su velocidad de penetración a través del estrato córneo. Generalmente, el resto de los tejidos son lo suficientemente permeables, como para permitir una difusión adecuada del fármaco. Existen algunas excepciones, como las que presentan aquellos con tendencia acumularse en el estrato córneo.

Tal y como quedo señalado anteriormente en la ecuación 6, la velocidad de absorción percutánea de una sustancia en el estado-estable, viene dada según HIGUCHI (1960) por la expresión:

$$J = \frac{PC\ D_p\ C_v}{h} \qquad \text{(Ec. 6)}$$

o por su análoga:

$$J = \frac{a_v}{\gamma_p} \quad \frac{D_p}{h} \qquad \text{(Ec. 7)}$$

Del análisis de ambas ecuaciones puede deducirse que la biodisponibilidad de una sustancia, está directamente relacionada con su concentración en el vehículo (C_v), su actividad termodinámica (a_v), el coeficiente de partición estrato/vehículo (PC) y el coeficiente de difusión del soluto en la membrana (D_p), y es inversa al coeficiente de actividad del fármaco en el estrato (γ_p) y a su grosor (h).

Dado que los valores de D_p y γ_p sólo pueden modificarse por cambios estructurales en la molécula o por modificación del estrato córneo, para una sustancia determinada, generalmente, se consideran constantes. Por tanto, para el galénico los únicos factores suceptibles de ser modificados, son C_v, PC y a_v, los cuales estan estrechamente interrelacionados.

El termino C_v, expresa la concentración solubilizada de principio activo en la preparación. Para un vehículo determinado, el incremento de la concentración presupone un incremento en el flujo. Sin embargo para un preparado farmacéutico, en nuestro caso, de aplicación tópica, dicha concentración viene limitada por las características farmacológicas del propio fármaco, ya que un incremento no ponderado del mismo puede inducir reacciones no deseadas, ya tóxicas o simplemente, efectos secundarios.

El coeficiente de partición, en la biodisponibilidad, es tan importante como la concentración del fármaco en el vehículo. Dicho coeficiente, para cualquier soluto, depende de las propiedades de las dos fases del sistema (barrera epidérmica-vehículo).

La modificación de la solubilidad del fármaco en el excipiente afecta al valor del coeficiente de partición estrato/vehículo, y a la actividad termodinámica del soluto en dicho medio y como consecuencia de ello a su biodisponibilidad .

En general se admite, que al incrementar la actividad termodinámica del principio activo en el vehículo, se produce también un incremento de su velocidad de penetración percutánea. Sin embargo en términos prácticos, se considera que la concentración del fármaco a saturación en el vehículo, representa el límite máximo que sobre la actividad del soluto puede ejercer el vehículo.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, en numerosas ocasiones será absolutamente necesario incrementar la solubilidad del soluto en el excipiente a fín de conseguir valores óptimos para dicho parámetro. Este incremento puede alcanzarse por distintos medios entre los que cabe mencionar, el empleo de codisolventes, la adición de agentes tensioactivos o efectuar adecuadas modificaciones del pH.

4.2.1.- Efecto de los codisolventes.

La relación directa entre solubilidad y liberación fué puesta de manifiesto inicialmente por POULSEN y cols. (1968), mediante estudios de liberación in-vitro del acetónido de Fluocinolona y su acetato, a partir de mezclas en distintas proporciones de propilenglicol-agua , gelificadas con Carbopol 934. Del análisis de los resultados obtenidos concluyeron, que los factores que más influyen sobre la liberación de cada uno de los esteroides son: su solubilidad en el vehículo y el coeficiente de partición del esteroide entre la fase receptora y el vehículo. La velocidad de liberación máxima, se alcanzó cuando el excipiente contenía, la concentración de codisolvente necesario para solubilizar todo el principio activo.

Esta observación y su relación con la acción farmacológica, fué corroborada por los trabajos de DEMPSKI y cols. (1969), al estudiar la liberación in-vitro y la acción farmacológica in-vivo, de la dexametasona y algunos de sus esteres; así como por OSTRENGA y cols. (1971-a y 1971-b) con fluocinolona,

acetato de fluocinolona y su acetónido . Todos ellos determinan y establecen la correlación lineal que existe entre la liberación, el porcentaje de fármaco solubilizado en el excipiente y la respuesta farmacológica obtenida.

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la composición del vehículo, la repercusión farmacológica de la solubilidad del principio activo en aquel y la significación de los estudios de liberación, para establecer el efecto del vehículo sobre la biodisponibilidad del principio activo.

Son muy numerosos los autores y las publicaciones que se ocupan de los diferentes factores que de una u otra forma, pueden modificar la liberación y absorción percutánea.

En efecto, COLDMAN y cols. (1969) y MOES-HENSSCHEL y JAMINET (1975), estudian sobre diferentes corticoides, el efecto de la concentración de soluto sobre la liberación y efecto farmacológico. TURI y cols. (1979), demuestran cómo la velocidad de absorción, está más estrechamente relacionada con la actividad termodinámica del soluto, que con su concentración en el vehículo. HADGRAFT y cols. (1973), ponen de manifiesto que la velocidad de absorción percutánea es análoga, para todos aquellos preparados en donde el soluto presente igual actividad termodinámica, independientemente de la naturaleza del vehículo que lo transporte. En igual sentido se manifiestan WOODFORD y BARRY (1982).

La posible influencia de el sistema físico-químico de la forma galénica, es estudiado por AIACHE y DUCROX (1977), concluyendo de sus experiencias que la biodisponibilidad del preparado y por ende su actividad farmacológica, depende de la solubilidad de la sustancia en el excipiente, independientemente del sistema físico-químico.

Posteriormente BARBIER y cols. (1980) y ZUBER y cols. (1983), estudiando el mismo fármaco en diferentes formas semisolidas, vienen a ratificar lo señalado por AIACHE en el sentido de que presentan mayor biodisponibilidad, aquellos sistemas en los que el fármaco se encuentra en solución, que en aquellas otras que se halla en forma de suspensión.

AMUNDSEN y cols. (1981), no observan diferencias en el efecto terapeútico, producido por preparados que difieren en su concentración, cuando se encuentran en forma de suspensión. Ellos concluyen, que tal efecto es debido a que en todas las preparaciones, el soluto presenta igual actividad termodinámica, que corresponde al de la forma sólida con la que se encuentra en equilibrio. Conclusiones semejantes obtienen ROLSVOLD y cols. (1982), al comprobar cómo excipientes con diferentes cantidades de fármaco, disuelto o suspendido, producen el mismo efecto terapéutico.

De todo lo expuesto anteriormente, puede concluirse, cómo el factor actividad termodinámica del fármaco en el vehículo, regula la velocidad de absorción percutánea, independientemente de la concentración de soluto o de la forma galénica elaborada.

4.2.2.- Modificación del pH.

En el caso de electrolitos y en medio acuoso, la cuantía de la penetración depende del grado de ionización de la molécula, factor facilmente subsanable por modificación del pH del medio.

En efecto, WALLACE y cols. (1978), al estudiar in-vitro la cinética de penetración del Metotraxate (pK_a = 4.3), a través de piel humana y de rata lampiña observan que cuando el pH del vehículo varía de 3.5 a 7.9, el flujo en el estado-estable sufre modificaciones de 0.23 a 0.027 $\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$. Los cambios en la penetración inducidos por modificaciones de el pH, fueron correlacionados con cambios en el coeficiente de partición octanol/agua, debidos a la fracción de fármaco disuelto pero no ionizado.

A resultados análogos llegan ARITA y cols. (1970), al estudiar la absorción percutánea del ácido salicílico (pK_a = 3) y Carbinoxamina (pK_a = 8.9) y SWARBRICK y cols. (1986), al hacerlo con Cromona-2 ácidos carboxilicos (pK_a < 2).

4.2.3.- Tensioactivos.

Cuando se adiciona un tensioactivo a la solución de un fármaco, en cantidad que exceda su concentración micelar critica, aquel se distribuye entre la micela y el disolvente, disminuyendo su actividad termodinámica. Por lo tanto, su velocidad de absorción será menor ya que sólo el fármaco libre, está disponible para su reparto con la membrana (GOLDBERG y cols., 1967; NAGGAR y cols., 1972).

Este hecho es confirmado por KREUTER y cols. (1980), al estudiar la velocidad de permeacción in-vitro, en piel de rata, de dos sustancias de polaridad diferente, metanol y butanol, en solución acuosa, a la que se adiciona cantidades crecientes de Tween 80; los valores de la velocidad, se mantienen constantes hasta determinados valores de las concentraciones de tensioactivo, a partir de las cuales la velocidad disminuye, sugiriendo que tal comportamiento, se debe a una modificación de la actividad termodinámica del soluto en la solución.

Resultados análogos han obtenido GARCIA y cols. (1980), para el etanol, butanol y octanol, empleando como vehículo agua y miristato de isopropilo, al que adicionan Tween 80 y MARTY y cols. (1976), para el estradiol y la progesterona en soluciones acuosas con cantidades crecientes de Tween 60 y DALVI y ZATZ (1981), con soluciones de benzocaina a las que incorporan un polioxietilen derivado.

COLLET y WITHINGTON (1973) y KREUTER y cols. (1980), proponen algunas ecuaciones para relacionar la velocidad de absorción de un medicamento que contiene tensioactivos en su fórmula, en función de la cantidad total de fármaco solubilizado.

4.3.- DISPONIBILIDAD GALENICA.

Las variables que afectan la disponibilidad galénica de un fármaco en una preparacion tópica son,preferentemente, aquellas que pueden incidir más o menos directamente sobre la solubilidad y la

constante de difusión del fármaco en el vehículo.

En efecto, como se indicó en la ecuación 12, tanto la velocidad como la cantidad de principio activo liberado, están directamente relacionadas con la concentración y ésta a su vez con la solubilidad. Variando la concentración de fármaco disuelto en el vehículo, directamente podemos controlar la cantidad de sustancia que se libera.

BOTTARI y cols. (1974), estudian el proceso de liberación utilizando diferentes vehículos y distintas concentraciones de fármaco, observando en todos los casos la relación directa entre velocidad y concentración.

BRAMANTI y cols. (1980), empleando sustancias con solubilidades diferentes, en tres vehículos distintos, concluyen que la liberación depende de la solubilidad de cada una de las sustancias en los excipientes.

En general y para una concentración de sustancia dada, la velocidad y la cantidad liberada, depende del grado de interacción entre el soluto y los componentes del vehículo. Según PASICH y cols. (1981) no es igual la velocidad de liberación del sulfato de atropina, solubilizado en una pomada por adición de codisolventes, que cuando se emplean con dicha finalidad agentes tensioactivos.

Otra posibilidad de incrementar la velocidad de liberación, consiste en modificar adecuadamente el coeficiente de difusión de la sustancia en el excipiente. Para una sustancia dada, que se encuentre a baja concentración y en un sistema sencillo, éste puede considerarse independiente de la concentración, siendo sólo función de la viscosidad, tamaño molecular y temperatura de acuerdo con la ecuación de STOKES-EINSTEIN; (ecuación 10). Para concentraciones elevadas, estas pueden modificar la viscosidad del medio y así modificar su autodifusión, además de la dependencia de dicho coeficiente de la concentración. Según FLYNN y cols. (1974) dicha relación puede expresarse por:

$$D_v = D_{v(c\to 0)} \left[1 + C_o \left(\frac{\partial \ln \gamma_v}{\partial C_v} \right) \right] \frac{\eta_v}{\eta_{v(c\to 0)}}$$

(Ec. 15)

donde: D_v: coeficiente de difusión molecular del soluto en el vehículo.

C_o: concentración de soluto.

γ_v: coeficiente de actividad del soluto.

η_v: viscosidad del medio.

Como puede observarse, las relaciones entre el fármaco y los componentes del vehículo son difíciles de establecer, debido a la complejidad del sistema, al elevado número de factores que influyen en ellos, y a su interdependencia. Como ratificación de lo anteriormente expuesto tenemos el hecho de que a pesar de ser múltiples los estudios realizados sobre viscosidad del excipiente y liberación del soluto, ellos no permiten deducir ninguna relación de tipo general, ya que los resultados obtenidos son variados; sin embargo, cuando los excipientes son de composición muy similar, la liberación del fármaco, depende de la viscosidad del vehículo (COLAGNO y cols., 1982).

En sistemas sencillos, homogéneos y de baja viscosidad, el coeficiente de difusión del principio activo en el vehículo, suele tener un valor de 10^{-5} a 10^{-6} $cm^2 s^{-1}$. Dicho valor asegura la liberación del fármaco en cantidad y tiempo adecuado.

En sistemas más complejos, como los que se obtienen cuando se dispersa en la solución un sólido, para formar un gel o un líquido (emulsión), y sobre todo cuando se encuentran cualquiera de ellos en proporción elevada, el coeficiente de difusión puede reducirse considerablemente.

Cabe señalar también que se han desarrollado numerosos planteamientos teóricos por GOLDBER y cols, (1967); KOIZUMI e HIGUCHI (1968 a y b) y YOTSUYANAGI y cols. (1973), con el fín de

relacionar la liberación del fármaco desde sistemas físicos-químicos del tipo de emulsiones, ya fluidas ya semisólidas.

De ellos el más interesante es el deducido por HIGUCHI (1968, a), según el cual si la fase dispersa se encuentra en proporción elevada, puede existir un reparto de sustancia entre ambas fases. El coeficiente de difusión efectivo del principio activo en dicho sistema, viene dado por:

$$D_e = \frac{D_1}{V_1 + K V_2} \left(2 + 3 V_2 \frac{K D_2 - D_1}{K D_2 + 2 D_1} \right)$$

(Ec. 16)

donde: D..... Coeficiente de difusión.

V..... Volumen de la fase.

K..... Coeficiente de partición de la sustancia entre las fases 1 y 2.

Los subíndices: e, 1 y 2, se refieren a efectiva y fases externa e interna respectivamente.

Como puede deducirse son numerosos los factores que pueden afectar la liberación de un fármaco desde un sistema disperso.

Utilizando la ecuación propuesta por Higuchi (ecuación 16), BIALIK (1985) estudia la liberación del ácido salicílico desde sistemas O/A, comprobando y ratificando lo señalado por el primero, es decir, que su liberación depende de su concentración en la fase externa, de la relación de fases así como del agente hidrosolubilizante empleado.

Análogos resultados obtienen SZUCSOVA y cols. (1980) con heptocaína en sistemas emulsionados O/A y A/O; KUBIS (1980 y 1982, a) con cloranfenicol en sistemas A/O, así como BRODIN y NYQVIST-MAYER (1982) y ATTIA (1981) con la prednisolona en distintos tipos de emulsiones.

La introdución de una fase sólida en el sistema, puede disminuir el coeficiente de difusión del fármaco por impedimento físico, adsorción sobre su superficie; otro tanto sucede cuando lo

que se incorpora es un polímero debido a la formación de complejos entre éste y el principio activo y todo ello independientemente de la repercusión que sobre la viscosidad del sistema, produzca el polímero adicionado (FLYNN y cols. 1974).

Las diferentes velocidades de liberación del ester bencilico del ácido nicotínico, desde geles con viscosidad diferente, según LIPPOLD y TEUBNER (1982), son principalmente debidas a la diferencia de viscosidad de la fase líquida y a las fracciones de sustancia gelificante. Aunque dichos autores, no obtienen ninguna relación entre las velocidades de liberación y el efecto farmacológico por ellas producido.

La liberación de la hidrocortisona y su acetato a partir de geles de Carbopol, se relaciona inversamente con la concentración de polímero, dicho efecto según TURAKKA (1985), se debe al incremento en la viscosidad de la preparación.

En el caso de tratarse de sistemas suspensión la forma más efectiva de incrementar la liberación es transformarla, si es posible, en solución (POULSEN, 1973) ya que está ampliamente demostrado que, a igualdad de concentraciones, presentan mayor disponibilidad los sistemas solución que aquellos otros en los que el fármaco se encuentra en suspensión. En efecto, para la misma concentración de principio activo y asumiendo que el coeficiente de difusión en ambos sistemas, tiene el mismo valor:

$$Q_1 = \left(\frac{2\,A}{\pi\,C_s} \right)^{1/2} Q_2 \qquad \text{(Ec. 17)}$$

Donde Q_1 y Q_2 son las cantidades de sustancia liberadas por unidad de área en el tiempo t, desde una solución y suspensión, respectivamante. En una suspensión $A \gg C_s$, el factor de proporcionalidad $(2\,A / \pi\,C_s)$, será mayor que uno, y para el mismo principio activo su liberación desde una solución, será superior que desde un sistema suspensión.

WHITWORTH (1968), en los estudios de liberación del ácido salicílico empleando vehículos tan diferentes como vaselina, aceite

de algodón, y emulsiones A/O y O/A, a los que adiciona proporciones diferentes de agua, alcohol y dimetilsulfóxido, concluye que la solubilidad del principio activo en el excipiente es el factor predominante en su velocidad de liberación.

Asímismo IGA y cols. (1981), al estudiar la liberación del 4-hexilresorcinol, inicialmente en suspensión en una base de parafina, a la que adicionan cantidades sucesivamente crecientes de etilmiristato, solubilizante del soluto, observan también la relación directa entre la velocidad de liberación y solubilidad del soluto en el excipiente.

Finalmente SALAMA y cols. (1980), aumentando la solubilidad y disminuyendo la viscosidad de las bases, incrementan la velocidad de liberación del cloranfenicol, desde diferentes bases de pomadas oleosas.

Sin embargo, pueden existir casos donde la inestabilidad de la sustancia u otras causas, no permitirá la obtención de sistemas solución. En estas situaciones, la medida más eficaz es incrementar la velocidad de disolución del soluto en el excipiente.

FLYNN y SMITH (1972), estudian in-vitro la liberación de la p-aminoacetofenona utilizando mezclas de agua-propilenglicol a diferentes concentraciones. Observan que, en el caso de las soluciones, la velocidad de liberación, estaba controlada por la actividad termodinámica de la sustancia en el medio; cuando se encontraba en suspensión, el flujo dependía de su velocidad de disolución.

Con respecto al coeficiente de difusión de la sustancia en el vehículo (D_v), puede regularse modificando los factores que intervienen en Ecuación de STOKES-EINSTEIN (ecuación 10), especialmente el grado de viscosidad del excipiente, aunque los resultados obtenidos por diferentes investigadores son variables.

En el caso de principios activos poco solubles, donde la liberación depende de la velocidad de disolución, la micronización de la partícula, o el empleo de un polimorfo, puede mejorar la liberación del fármaco. Por ello para que el excipiente sea capaz de liberarlo, éste debe ser algo soluble en la base; si es

totalmente insoluble, sólo se absorberá la pequeña proporción de partículas que estén en contacto directo con la superficie epidérmica (POULSEN, 1973).

5.- DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD EN SISTEMAS SEMISOLIDOS.

Resulta obvio señalar la importancia que tiene para el formulador el conocimiento de la solubilidad del principio activo en el vehículo, dado que la velocidad de absorción percutánea y el efecto terapéutico de la preparación, está directamente relacionado con la actividad termodinámica del soluto en el vehículo.

Para POULSEN (1973), tanto la determinación de la actividad termodinámica como la solubilidad de un fármaco en sistemas destinados a su aplicación sobre la piel, es en la mayoría de las ocasiones, impracticable por la complejidad de los sistemas empleados (cremas, pomadas, geles).

Sin embargo, en opinión de DEMPSKI y cols., (1969) y MOES -HENSCHEL y JAMINET, (1975), en la mayoría de las ocasiones, basta determinar la solubilidad del soluto en los componentes líquidos del vehículo, y admitir que el resto de los integrantes no influyen sobre la solubilidad del principio activo, para que dicho parámetro quede prácticamente establecido.

BOTTARI y cols. (1974), determinan la solubilidad del soluto en sistemas complejos (pomadas), estudiando la relación lineal que existe entre la velocidad de liberación y la concentración del fármaco en el vehículo. Obtienen diferentes relaciones, si el principio activo se encuentra disuelto o suspendido en el excipiente.

En cuanto a la actividad termodinámica del soluto en medios semisólidos, AL-KHAMIS y cols. (1982), la determinan directamente mediante técnicas de cromatografía gaseosa. COLDMAN y cols. (1969), JAMES (1976) y SHAHI y ZATZ (1978) proponen, como

valor aproximado de ella, la relación entre la concentración actual y su solubilidad en el vehículo.

HIGUCHI (1960), POULSEN (1973) y LIPPOLD (1984) sugieren como medida aproximada del coeficiente de actividad, la relación entre 1 y la solubilidad de la sustancia en el excipiente.

Por tanto, y como conclusión de lo anteriormente expuesto, cabe señalar que cualquier modificación de la solubilidad del soluto en el vehículo, presupone también la de su actividad termodinámica en dicho medio.

6.- SOLUCIONES

El proceso de disolución tan importante en tecnología farmaceútica, termodinámicamente se caracteriza porque la variación de energía libre del proceso ($\Delta_m G$), viene dada por:

$$\Delta_m G = \Delta_m H - T \Delta_m S \qquad \text{(Ec. 18)}$$

donde: $\Delta_m H$: variación de la entalpía.
$\Delta_m S$: componente entrópico.

Definiéndose como <u>solución ideal</u>, aquélla que cumple la Ley de Raoult en todo el intervalo de concentraciones. Para ello es necesario que las interacciones soluto-soluto y disolvente-disolvente sean equivalentes a las interacciones soluto-disolvente. Se caracteriza porque la contribución entálpica al proceso es cero, no existe variación de volumen en la mezcla con respecto a la suma de los volúmenes de los componentes individuales y el proceso se realiza a expensas de la contribución entrópica.

Desde un punto de vista termodinámico, la actividad del soluto en todo el intervalo de concentraciones, es igual a su solubilidad, expresada ésta en fracción molar.

Si el soluto es un líquido, en todos aquellos sistemas con los que forme una solución ideal, será miscible y la solubilidad

del mismo expresada en fracción molar (X_2) será igual a la unidad; es decir:

$$- \log (X_2)^{ideal} = 0$$

Si el soluto es sólido, a la temperatura de estudio, el proceso de disolución puede considerarse como la suma de dos etapas:

$$\text{Soluto sólido} \longrightarrow \underset{\text{sobreenfriado}}{\text{Soluto liquido}} \longrightarrow \text{solución}$$

La segunda fase se considera como un proceso ideal, por tanto:

$$\Delta_m G_2 = R\,T \ln X_2$$

El cambio de energía libre en la primera etapa puede calcularse integrando: $(\Delta\, \partial G/\, \partial T)_p$ desde la temperatura de fusión del soluto, T_F , a la temperatura de estudio, T. Si asumimos que los cambios de entalpía y entropía son constantes en dicho intervalo de temperatura, el cambio de energía libre, en dicha etapa, puede expresarse como:

$$\Delta G_1 = \Delta H_F \left(\frac{T_F - T}{T_F} \right)$$

Y el cambio de energía libre total en el sistema, por:

$$\Delta G = \Delta H_F \left(\frac{T_F - T}{T_F} \right) + R\,T \ln X_2$$

En el equilibrio del sólido con su solución ideal ($\Delta_m G = 0$) la solubilidad ideal, tomando como estado de referencia el soluto líquido sobreenfriado, se puede expresar por:

$$\log X_2^{ideal} = \frac{-\Delta H_F}{2.303\ R\ T}\left(\frac{T_F - T}{T_F}\right) \qquad \text{(Ec. 19)}$$

donde: X_2^{ideal} = Fracción molar de soluto.

ΔH_F = Calor molar de fusión.

Prácticamente, todos los solutos que se emplean en Farmacia, presentan solubilidades diferentes a las ideales, y constituyen las soluciones reales. La diferencia fundamental entre ambas es, que mientras en las soluciones ideales, la solubilidad y actividad termodinámica son iguales, en las soluciones reales dichos valores, son distintos. En este último tipo de soluciones, ambos valores, solubilidad (X_2) y actividad termodinámica (a_2), se relacionan mediante el coeficiente de actividad termodinámica (γ_2):

$$a_2 = X_2\ \gamma_2$$

El coeficiente de actividad, refleja la suma del trabajo necesario para separar una molécula desde las moléculas del soluto que la rodean (W_{22}); el que se precisa para crear una cavidad entre las moléculas del disolvente (W_{11}) y el consumido en la inserción de las moléculas del soluto en la cavidad del disolvente, más otro adicional debido al acoplamiento de ellas 2 W_{12}. Este último, realmente refleja el grado de interacción de las moléculas del soluto y disolvente, valor impredecible "a priori" en las soluciones reales.

De todas las teorías existentes sobre el proceso de disolución, quizá la más simple es la que se basa sobre el concepto de solución regular.

Según HILDEBRAND (BARTON, 1973): "Una solución regular es aquella en la que no se producen cambios de entropía, cuando una pequeña cantidad de uno de sus componentes, es transferido a ella desde una solución ideal de igual composición, sin experimentar el volumen total cambio alguno".

Una solución regular, es aquella en la que a pesar de una

entalpía real de formación tiene una entropía ideal de formación. Sólo puede existir si persiste la distribución al azar de moléculas, aún en presencia de interacciones específicas soluto-disolvente.

En dichas soluciones, los terminos W_{11} y W_{22} integrados en el coeficiente de actividad termodinámica, representan las presiones internas del disolvente y del soluto respectivamente (c_1, c_2) y W_{12} la presión interna de la interación soluto-disolvente (c_{12}).

SCATCHART y por otra parte HILDEBRAND y WOOD (MARTIN, 1967), han demostrado que el término coeficiente de actividad es proporcional al volumen del soluto (V_2), considerado como líquido sobreenfriado, y a la fracción del volumen total ocupado por el disolvente (Φ_1), de donde:

$$- \log (\gamma_2) = (c_{22} + c_{11} - 2\, c_{12}) \frac{V_2 \ \Phi_1^2}{2.303\ R\ T} \qquad \text{(Ec. 20)}$$

El primer término de la parte derecha de esta ecuación se considera la densidad de energía de cambio o <u>presión cohesiva de intercambio</u> en el proceso de mezcla del soluto y disolvente; se representa por A_{12}, es decir que:

$$A_{12} = (c_{22} + c_{11} - 2\, c_{12}) \qquad \text{(Ec. 21)}$$

Scar'chard y Hildebrand estiman c_{12} como la media geométrica de c_{11} y c_{22} y por tanto:

$$c_{12} = \sqrt{c_{11}\, c_{22}}$$

con lo que la ecuación 20, se transforma en:

$$- \log (\gamma_2) = \left(c_{22} + c_{11} - 2\, c_{11} c_{22}^{\,1/2} \right) \frac{V_2 \ \Phi_1^2}{2.303\ R\ T}$$

Si tenemos en cuenta que el término incluido en el parentesis

representa matemáticamente, el cuadrado de la diferencia de dos números:

$$\log (\gamma_2) = - \left(c_{11}^{1/2} - c_{22}^{1/2} \right)^2 \frac{V_2 \ \phi_1^2}{2.303 \ R \ T}$$

En ésta, el cuadrado de los términos $c_{11}^{1/2}$ y $c_{22}^{1/2}$, representa los parámetros de solubilidad del disolvente y soluto respectivamente. Por tanto sustituyendo en la anterior:

$$\log (\gamma_2) = - \left(\delta_1 - \delta_2 \right)^2 \frac{V_2 \ \phi_1^2}{2.303 \ R \ T} \qquad \text{(Ec. 22)}$$

Y en consecuencia, la solubilidad de un soluto en un líquido, con el que constituye una solución regular, y considerando como estado estandar el soluto líquido sobreenfriado, fué definida por SCATCHARD y HILDEBRAND (HILDEBRAND y cols. 1970) y expresada como:

$$- \ln X_2 = - \ln X_2^{ideal} + \frac{V_2 \ \phi_1^2}{2.303 \ R \ T} \ (\delta_2 - \delta_1)^2$$

, también:

$$- \ln X_2 = \frac{\Delta H_F}{2.303 \ R \ T} \left(\frac{T_F - T}{T_F} \right) + \frac{V_2 \ \phi_1^2}{R \ T} \ (\delta_2 - \delta_1)^2$$

(Ec. 23)

Dicha ecuación, según comprobó RESTAINO y MARTIN (1964), es estrictamente aplicable a sistemas no polares. BOWEN y JAMES (1970) observan que la solubilidad de solutos semipolares en disolventes no polares, se ajusta a la predicha por la teoría de las soluciones regulares, especialmente cuando los volúmenes molares de ambos, soluto y disolvente, eran próximos. Además se ha empleado con cierto éxito para predecir, entre otras, la solubilidad de la Hidrocortisona en disolventes no polares (HAGEN Y FLYNN, 1983) Griseofulvina en glicéridos (GRAND y ABOUGELA, 1983) y

diferentes esteroides en las series homólogas de n-alcanos y n-alcoholes (C_5 - C_{12}) (GHARAVI cols., 1983)

Actualmente, ADJEI y cols. (1980), MARTIN y cols. (1980; 1981, a y b; 1982, a y b), desarrollan diferentes relaciones a partir de la ecuación de solubilidad de Scardchart y Hildebrand (ecuación 23), con el fín de predecir la solubilidad de solutos semi-polares y polares en disolventes de polaridad variable.

7. - METODOS GENERALES PARA DETERMINAR LA SOLUBILIDAD.

Uno de los problemas existentes en tecnología farmaceútica, tanto para la elaboración de sistemas destinados a aplicarlos sobre la superficie de la piel como para otras formas farmacéuticas, es el conocimiento de la solubilidad del soluto, generalmente la sustancia activa, en el disolvente o vehículo. Según CAVE y cols. (1980, b), son dos preferentemente los métodos con que hoy cuenta el farmacéutico, para la selección del o de los disolventes más apropiados para un determinado soluto; ambos, estan basados en el clásico aforismo "lo semejante disuelve a los semejante" (BARTON 1975). Dichos métodos pueden diferenciarse en función del parámetro que utilizen para determinación de la solubilidad.

El primer grupo incluye los que se apoyan en la constante diélectrica de los disolventes y la exigencia dielectrica de las sustancias a disolver y los segundos estan basados en la utilización del parámetro de solubilidad. Ambas teorías están estrechamente relacionadas, como ha sido comprobado en numerosas ocasiones para diferentes sustancias, (PAKUTA y cols., 1962; GORMAN y HALLS, 1964).

De dichos grupos, elegimos el segundo para el desarrollo de esta memoria, a fín de continuar la línea de investigación iniciada anteriormente (BUSTAMANTE y PARERA, 1979). La suposición básica en el concepto de parámetro de solubilidad, es la correlación que existe entre la densidad de energía cohesiva y la

solubilidad mútua de dos componentes, por lo que al aplicarse sobre soluciones regulares y otras diferentes puede predecir el comportamiento de ellas, conociendo solo las propiedades físicas de los componentes individuales.

9.- PARAMETRO DE SOLUBILIDAD.

La base de la definición propuesta por Hildebrand y Scott de lo que hoy generalmente es denominado "parámetro de solubilidad" o "parámetro de Hildebrand", es la energía cohesiva molécular (-U) por unidad de volumen:

$$\delta = \left(\frac{-U}{V} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 24)}$$

En fases condensadas (sólidos, líquidos y soluciones), existen fuerzas atractivas entre las moléculas y como resultado de ello, cada molécula posee una considerable energía potencial en contraste con moléculas en fase vapor, donde la energía potencial es cero. Esta energía (-U) es denominada energía cohesiva molar.

Según Hildebrand (BARTON, 1983), para un líquido, admitiendo que las propiedades intramoleculares son idénticas en los estados gaseosos y líquidos, puede deducirse que la energía cohesiva molar representa la suma de la energía de vaporización molar, $\Delta_l^g U$, necesaria para vaporizar un mol del líquido a su vapor saturado y de la que se precisa para expandir el vapor saturado hasta volumen infinito a temperatura constante ($\Delta_g^{\alpha} U$), es decir, la energía necesaria para separar completamente las moléculas.

$$-U = \Delta_l^g U + \Delta_g^{\alpha} U = \Delta_l^g U + \int_{V=V^g}^{V=\alpha} (\partial U/\partial V)_T \times dV \qquad \text{(Ec. 25)}$$

donde V es el volumen molar.

En términos prácticos, la energía cohesiva molar (-U),

puede ser considerada como la resultante de los siguientes factores, cuya expresión matemática es:

$$-U = \Delta_l^g H + \Delta_g^\alpha H - RT + p_s V^l \qquad \text{(Ec. 26)}$$

donde: $\Delta_l^g H$: entalpía molar de vaporización.

$\Delta_g^\alpha H$: incremento en la entalpía sobre una expansión isotérmica del vapor saturado a presión cero.

p_s : presión de saturación a temperatura T.

V^l : volumen molar del líquido.

Admitiendo que a presiones inferiores a la presión atmosférica, y a temperaturas inferiores a la temperatura de ebullición normal, $\Delta_g^\alpha H$ y $p_s V^l$, generalmente son despreciables frente a $\Delta_l^g H$ y RT; puede considerarse que:

$$-U = \Delta_l^U U = \Delta_l^g H - RT \qquad \text{(Ec. 27)}$$

y admitido esto, podemos deducir a partir de las Ecuaciones 25 y 26, que el parámetro de Hildebrand es igual:

$$\delta = c^{1/2} = (-U/V)^{1/2} \approx (\Delta_l^g U/V)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 28)}$$

Dado que el Sistema Internacional de Medidas, no define unidades específicas para el parámetro de solubilidad, éste, tradicionalmente, se expresa en "hildebrand": $cal^{1/2} \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-3/2}$. Actualmente, también se utiliza el Megapascal (MPa). Ambas unidades se relacionan:

$$1\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2} \cdot mol^{-1} = 2.0455\ J^{1/2} \cdot cm^{-3/2} \cdot mol^{-1}\ (MPa^{1/2} \cdot cm^3 \cdot mol^{-1})$$

Indistintamente se emplean ambos tipos de expresiones, aunque quizá el "hildebrand", sea la más extendida.

8.1.- APLICACIONES DEL PARAMETRO DE SOLUBILIDAD.

HILDEBRAND y cols. (1970), hacen hincapie en que el parámetro de solubilidad es fundamentalmente una propiedad del estado líquido, pero puede extenderse a otros estados físicos de la materia como los gases, considerándolos como solutos líquidos hipotéticos a presión atmosférica, y las sustancias sólidas a temperatura ambiente, siempre que se estimen como líquidos subenfriados. Directamente asociadas a su concepto se derivan las principales aplicaciones del parámetro de solubilidad.

Según Scardchaidt y Hildebrand, la variación de energía ($\Delta_m U_V$) implicada en un proceso de disolución y si ésta es regular, queda definido por:

$$\Delta_m U_V = (X_1 V_1 + X_2 V_2) (\delta_1 - \delta_2)^2 \phi_1 \phi_2 \qquad \text{(Ec. 29)}$$

donde $\Delta_m U_V$ representa la variación entalpica debida a la mezcla, definida ésta a volumen constante.

Para que una disolución sea posible es necesario que la energía de Gibbs de la mezcla sea negativa (ecuación 18). Si en dicha ecuación el término $\Delta_m H$, semejante en la teoría de las soluciones regulares al término $\Delta_m U_V$ de la ecuación 29, es negativa o positiva, pero menor que $T \Delta_m S$, la mezcla es posible. El análisis de la ecuación 29, demuestra que para líquidos no polares es equivalente a reducir la diferencia entre los valores de los parámetros del soluto y disolvente $(\delta_1 - \delta_2)^2$. Para líquidos polares y sólidos, se admite que el mismo principio se cumple; es decir, la similitud en los valores del parámetro de solubilidad produce la energía de Gibbs más negativa.

Sobre la base de las suposiciones hechas en la derivación de las expresiones de densidad de energía cohesiva, puede deducirse que el parámetro de Hildebrand de una mezcla de dos disolventes (δ) diferentes, es una propiedad aditiva sobre la base de fracción de volumen de los disolventes:

$$\bar{\delta} = \sum_i \phi_i \delta_i \; / \sum_i \phi_i \qquad \text{(Ec. 30)}$$

Como quiera que los disolventes utilizados en la práctica farmacéutica, son generalmeute mezclas, resulta de extraordinario valor el conocimiento de el parámetro de solubilidad de cada componente a fín de poder predecir y seleccionar la mezcla más adecuada de ellos. Mezcla que podremos efectuar s. inconveniente alguno, si se admite el hecho de que tres líquidos diferentes pueden coexistir si se cumple la siguiente relación:

$$| \delta_2 - \delta_1 | / \text{cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2} \leq 2.5 \geq | \delta_3 - \delta_2 | / \text{cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2}$$

(Ec. 31)

Por tanto, si el parámetro de un soluto es δ^k, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, si se ajustan adecuadamente las proporciones de dos disolventes de forma que $\bar{\delta} = \delta^k$, el soluto será soluble en la mezcla.

8.2 - OTROS PARAMETROS DE COHESION.

La energía cohesiva molar (-U) es la energía asociada con todas las interacciones moleculares y en las fases condensadas, la energía cohesiva total es la resultante de todas las interacciones que existen entre ellas. Cada una de estas se caracteriza por un valor específico de energía cohesiva, y al ser ésta una propiedad aditiva, contribuirán en mayor o menor grado al valor de la energía total del sistema. En general las interacciones pueden ser simétricas o asimétricas, según que energeticamente contribuyan por igual o de forma diferente, las moléculas involucradas en la interacción.

Se distinguen los siguientes tipos de interacciónes entre las moléculas en los estados sólido, líquido o solución:

Fuerzas de dispersión o London, (δ_d) son fuerzas simétricas.

Efectos orientativos o dipolo-dipolo, (δ_o) son también interacciónes simétricas, siguen la media geométrica.

Efectos de inducción (δ_i), suceden entre moléculas con interacciones dipolo-dipolo inducido, son asimétricas.

Interacciones específicas o puentes de hidrógeno : al ser interacciones asimétricas, es necesario definir dos parámetros uno donador (δ_b) y otro aceptor (δ_a).

Se han definido diferentes tipos de parámetros, que recogen las contribuciones individuales, que las diferentes interacciónes de las moléculas aportan al valor del parámetro de solubilidad total y que BARTON (1983) denomina al conjunto de ellos "Parámetros de Cohesión". Todos están estrechamente interrelacionados ya que su finalidad es expresar los diferentes tipos de interacciones que se dan entre las moléculas. Entre ellos destacan los definidos por Van Arkel, Small y Proustnitz, que dividen el parámetro de cohesión total en dos componentes, a los que denominan como parámetro de cohesión no-polar (δ_λ) y parámetro polar (δ_τ). Aunque no tienen en cuenta otro tipo de interacción, puede ser valido para explicar algunos resultados, por ejemplo para móleculas complejas.

El parámetro de interacción de FLORY y HUGGINS y el parámetro de interacción polímero-disolvente, directamente relacionado con el anterior (BARTON, 1983).

Parámetros de cohesión de interacción ($\delta_d, \delta_o, \delta_i, \delta_a, \delta_b$) o parámetros parciales, necesarios para la valoración cuantitativa verdadera del comportamiento de sistemas multicomponentes.

Parámetros de cohesión multicomponentes o Parametros de Hansen: A diferencia del parámetro de solubilidad de Hildebrand (parámetro de cohesión monocomponente, simple o total) que refleja el valor total de todas las interacciones moleculares, los de Hansen dan una medida cuantitativa aproximada de la magnitud de la interacciones individuales para todos los sistemas.

Este método desarrollado por Hansen (1969), sobre una base empírica y por medio de ecuaciones semiempíricas, puede ser empleado para dividir el parámetro de solubilidad total (δ_t) en sus componentes no polar (δ_d), polar (δ_p) y puentes de hidrógeno (δ_h). Es decir que:

$$\left(\frac{U}{V}\right) = \left(\frac{\Delta U_d}{V}\right) + \left(\frac{\Delta U_p}{V}\right) + \left(\frac{\Delta U_h}{V}\right)$$

o lo que es igual:

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \qquad \text{(Ec. 32)}$$

Debido a que la mayoría de las sustancias empleadas en Farmacia son semipolares o polares, el empleo de los parámetros de Hansen, permiten, cuando menos justificar de forma razonada, las desviaciones que se produzcan en su solubilidad teórica, deducida por aplicación de la teoría de las soluciones regulares.

Dichos parámetros y su relación con la presión cohesiva de intercambio (A_{12}), han sido utilizados para predecir con gran exactitud la solubilidad del naftaleno (MARTIN y cols., 1981) en disolventes polares y no-polares; Indometacina en disolventes puros y mezcla de ellos (BUSTAMENTE y SELLES, 1983); ácido benzoico (BEERBOWER y cols., 1984); p-hidroxi benzoico (MARTIN y cols., 1984) y aplicados en la ciencia y técnica de polímeros por BARTON (1985).

Según NELSON y cols. (1970), las fuerzas de dispersión existen en cualquier tipo de líquido; las polares, sólo en líquidos de igual polaridad, independientemente de poseer o carecer de capacidad de aceptar, donar o aceptar y donar protones simultaneamente.

Los puentes de hidrógeno, pueden producirse o no, dependiendo del tipo de moléculas en la mezcla. Un puente de hidrógeno necesita el concurso de dos moléculas, una capaz de donar un protón y otra de aceptarlo. Según dicho autor, cuando dichas interacciones no se producen, el calor de mezcla no se afecta, sin

embargo, si un donador de un puente de hidrógeno es adicionado a un aceptor, los puentes de hidrógeno se formarán liberando energía y favoreciendo la mutua solubilidad de ambos, a diferencia de la mezcla de un donador o aceptor con una sustancia que carece de cualquiera de ellas, el calor de mezcla por ruptura de dichos puentes, será positivo y por tanto favorece la inmiscibilidad de estos líquidos.

ANDERSON y cols. (1980) y MARTIN y cols. (1985), reflejan la repercusión de la formación de dichos puentes de hidrógeno, en la solubilidad de algunas sustancias sólidas, especialmente ácidos carboxílicos, y que pueden formar puentes tanto intramoleculares como intermoleculares originando formas dímeras. En estos casos la forma dímera tiene un parámetro de cohesión diferente al de la forma monómera, presentando solubilidades diferentes. Así, si se mezclan moléculas ácidas con líquidos polares se comportan como polares, sin embargo en medios apolares, la molécula forma puentes de hidrógeno intramoleculares, ofreciendo al exterior la parte no polar de la molécula y comportándose frente al disolvente como apolar. Las sustancias que presentan este comportamiento fueron inicialmente descritas por HOY (1970) y el efecto que presentan lo denominó "camaleónico"; se caracterizan porque son solubles en disolventes con parámetros de solubilidad muy diferentes entre sí.

8.3.- METODOS PARA LA DETERMINACION DEL PARAMETRO DE SOLUBILIDAD DE HILDEBRAND.

Los métodos empleados para la determinación del parámetro de solubilidad simple de una sustancia, en general pueden dividirse en:

1) Métodos directos: basados en la determinación experimental de algunas constantes físicas de la sustancia a la temperatura requerida, generalmente, 25 °C. Su fundamento es termodinámico. Sólo son aplicables en el caso de sustancias líquidas.

2) Métodos indirectos: Se fundan en el estudio de las propiedades que presenta la sustancia cuando se encuentra en solución. Los más utilizados son los que se basan en medidas de solubilidad, viscosidad, volumen molar parcial, etc.. Cabe señalar que por este tipo de métodos, los valores que se obtienen del parámetro no son rigurosamente exactos, ya que para una misma sustancia, dichos valores pueden variar en función de el disolvente empleado (JAMES y cols., 1976). A pesar de ello, son lo suficientemente aproximados para permitirnos su utilización sin inconveniente alguno.

Este tipo de métodos se recomiendan, generalmente, para sustancias cuyo estado físico a 15 °C, no permite la determinación de algunas propiedades de ellas. Es el caso de sólidos, polímeros o líquidos complejos.

3) Métodos por contribución de grupos: Están basados en el carácter aditivo de las propiedades de átomos y grupos atómicos, sobre algunas constantes físicas de las sustancias. Son los más sencillos y simples que existen, ya que sólo es necesario conocer la estructura química del compuesto. Aunque en algunas ocasiones dan resultados próximos a los valores del parámetro obtenido experimentalmente, en general, éste sólo puede considerarse con carácter orientativo. Son aplicables tanto a sólidos, como líquidos y polímeros.

8.3.1.- Métodos directos.

Según sea la constante física que se emplee para la determinación del parámetro de solubilidad, pueden englobarse en tres grandes grupos:

1º.- Técnicas que se fundan en la determinación del calor de vaporización.

2º.- Los que lo hacen en función de la temperatura de ebullición.

3º.- Los que se apoyan en otras constantes.

GRUPO 1º

Se consideran los más exactos para el cálculo del parámetro de solubilidad de un líquido. El principal problema que presentan, radica en obtener el calor de vaporización a la temperatura requerida. Dicho valor puede determinarse directamente por calorimetría o mediante el estudio de las variaciones de la presión de vapor con la temperatura. Obtenido éste, basta simplemente aplicar la fórmula:

$$\delta = \left(\frac{\Delta_l^g H - R\,T}{V} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 33)}$$

donde: $\Delta_l^g H$: Calor de vaporización a 25 °C.
V : Volumen molar del líquido a 25 °C
T : Temperatura absoluta.

CAVE y cols. (1983), se inclinan por el primero de ellos. En el segundo caso hay que tener en cuenta que de las múltiples relaciones que pueden describir el proceso, destacan las ecuaciones de Clausius-Clapeyron y la ecuación de Antoine. En efecto, según KLOZT y ROSENBERG (1977), la Ecuación de Clausius-Clapeyron, que relaciona presión de vapor y temperatura, viene expresada por:

$$\log P = C + \frac{a}{T} \qquad \text{(Ec. 34)}$$

en donde:

$$-a = \frac{-\Delta_i^g H}{2.303\,R} \qquad \text{(Ec. 35)}$$

siendo: P : presión (mm Hg)
T : temperatura (K)

La representación gráfica de la variación del log P frente a 1/T debera dar una línea recta, y la pendiente de ella

multiplicada por R y 2.303, la entalpía de vaporización media del líquido en el intervalo de temperatura implicado.

El desarrollo de esta ecuación parte de los siguientes supuestos: El volumen del líquido V_l, es despreciable comparado con el volumen de vapor V_g; el calor de vaporización $\Delta_l^g H$, es constante en el intervalo de temperatura estudiado y el vapor se comporta como un gas perfecto.

Estas tres suposiciones, son sólo aproximaciones simplificadas, a no ser que se apliquen en un intervalo de temperatura realmente pequeño, generalmente, que no presuponga una diferencia superior a 60 mm Hg de presión.

Aplicando dicha ecuación SUNWOO y EISEN (1971) determinan el parámetro de solubilidad de diferentes líquidos.

La principal limitación práctica de la ecuación 34, es que sólo es aplicable para un margen limitado de temperatura, debido $\Delta_l^g H$, es función de la temperatura. Ello ha inducido a numerosos investigadores a desarrollar, a partir de ella, otras ecuaciones, algunas de gran complejidad, que relacionan ambas constantes para intervalos de temperatura más elevados y eludir el inconveniente de la constancia del calor de vaporización con la temperatura.

De todas ellas, destaca la <u>Ecuación de Antoine</u>, por su sencillez, y superioridad frente a otras relaciones más complejas como ha demostrado THOMPSON (1946) y TRUMP (1980). Dicha ecuación responde a la fórmula:

$$\log P = A + \frac{B}{(t + C)} \qquad \text{(Ec. 36)}$$

donde: p : presión de vapor (mm Hg)

t : temperatura (°C)

A, B y C son constantes del líquido, en el margen de temperatura estudiado.

El valor de C para un elevado número de líquidos varía de 230 a 250, disminuyendo su valor a medida que aumenta la

temperatura de ebullición del líquido. Dichas constantes, pueden determinarse aplicando cualquiera de los siguientes métodos: punto fijo (HOUSE, 1983, a), gráficamente y ajuste por mínimos cuadrados, lineales o no lineales (LUNDEEN y HOUSE, 1984).

Esta ecuación puede emplearse según HOUSE (1983, b y c), con gran exactitud dentro de intervalos de temperaturas elevadas y amplios límites de presión (1 a 800 mm Hg), excepto para aquellos líquidos en los que su temperatura de ebullición sea muy baja o se trate de elementos monoatómicos.

A partir ella, el calor de vaporización para el intervalo de temperatura considerado, viene dado por la expresión:

$$\Delta_l^g H = \frac{2.303\ B\ T^2\ R}{(C + t)}$$

En todos los casos cabe señalar que, si el gas no se comporta como ideal, el valor de la $\Delta_l^g H$ obtenido por cualquiera de los métodos anteriores, no es su valor real sino el aparente, por lo que para transformar éste en aquél, deberemos aplicar un factor de corrección.

Por otra parte hay que considerar también que para un elevado número de líquidos, sus presiones de vapor a 25 °C son muy bajas, siendo dificultosa la determinación de $\Delta_l^g H$ a dicha temperatura, lo que obliga, en la mayoría de las ocasiones, a determinar este valor a temperaturas superiores, para posteriormente, extrapolarlo a 25 °C; con tal fín se pueden utilizar cualquiera de las siguientes relaciones:

a) El valor de la temperatura crítica de la sustancia (GLASSTONE, 1979):

$$\frac{\Delta_l^g H_2}{\Delta_l^g H_1} = \left(\frac{T_c - T_2}{T_c - T_1}\right)^{0.38} = \left(\frac{1 - T_{r2}}{1 - T_{r1}}\right)^{0.38} \qquad \text{(Ec.37)}$$

sabiendo que:

$$T_r = \frac{T}{T_c} \qquad P_r = \frac{P}{P_c} \qquad V_r = \frac{V}{V_c}$$

donde: $\Delta_l^g H$: entalpía de vaporización (a la temperatura 2 o 1)

T : temperatura de la experiencia.

P : presión

subíndices: c: crítica; r: reducida y $1 \neq 2$.

b) La capacidad calorífica de la sustancia dentro del margen de temperaturas implicada en la extrapolación (KLOTZ y ROSENBERG, 1977; GLASTONE, 1979).

$$\Delta_l^g H_1 = \Delta_l^g H_2 + \int_{T_1}^{T_2} \left((C_v)_p - (C_l)_p \right) dT \qquad \text{(Ec. 37)}$$

donde: $\Delta_1^g H$: Entalpía de vaporización a la temperatura 2 o 1.

T : Temperatura, $2 > 1$.

$(C_v)_p$ = capacidad calorífica, a presión constante, del vapor.

$(C_l)_p$ = capacidad calorífica, a presión constante, del líquido.

c) De indudable valor y desarrollada empíricamente por HOY (1970), es la relación lineal existente entre el log $\Delta_l^g H$ y t, en el intervalo temperatura de 0 °C a la de ebullición normal, y que siguen líquidos tan diferentes como alcoholes, ésteres, cetonas e hidrocarburos. Ella permite obtener el valor de $\Delta_l^g H$ a 25 °C con datos obtenidos a temperaturas diferentes, generalmente más elevadas.

$$\Delta_l^g H = \Delta_l^g H^o \cdot e^{-mt}$$

que se transforma:

$$\log \Delta_l^g H = \log \Delta_l^g H^\circ - \frac{m}{2.303} t \qquad \text{(Ec. 38)}$$

donde: m y $\Delta_l^g H^\circ$ son constantes del líquido.

GRUPO 2°

En función de la temperatura de ebullición del líquido, y aplicando posteriormente la ecuación debida a Hildebrand, según la cual:

$$\Delta_l^g H_{25} = 23.7\ T_b + 0.020\ T_b^2 - 2950 \qquad \text{(Ec. 39)}$$

donde: T_b es la temperatura de ebullición (K)

El método proporciona resultados exactos para líquidos que carecen de puentes de hidrógeno, siendo necesario adicionar un factor de corrección para aquellos que los presenten.

VAUGHAN (1985), diseña un sencillo programa en Basic, para obtener mediante un ordenador los parámetros de solubilidad de líquidos, basados en la temperatura de ebullición de los compuestos y lo aplica al calculo de parámetros de solubilidad de compuestos con repercusión directa en formulaciones cosméticas.

GRUPO 3°

A partir de otras constantes físicas, tales como coeficiente de expansión térmica, tensión superficial etc. Estas técnicas aunque se han aplicado prácticamente solo en algunas ocasiones, según BARTON (1983) su interés es especialmente teórico, ya que ponen de manifiesto la naturaleza física del parámetro de solubilidad.

8.3.2.- Métodos indirectos

1)Los más frecuentes estan basados en medidas de solubilidad. Se vió en el apartado 6, la solubilidad del soluto viene dada por la expresión:

$$-\log X_2 = -\log X_2^{ideal} + \log \alpha_2$$

donde: X_2 : Solubilidad del soluto.

X_1^{ideal}: Solubilidad ideal del soluto.

α_2 : Coeficiente de actividad termodinámica del soluto.

De acuerdo con la teoría de las soluciones regulares, como inicialmente fué formulada por Hildebrand y Scott y Scartchard (BUSTAMANTE Y PARERA, 1979), la ecuación anterior, directamente relacionada con la 23, puede expresarse en los siguientes términos:

$$\log \frac{a_2}{X_2} = \log \alpha_2 = \frac{V_2 \phi_1}{2.303\ R\ T} \left(\delta_1 - \delta_2 \right)^2$$

(Ec. 40)

donde: a_2 : actividad termodinámica del soluto sólido referida a el líquido subenfriado puro, igual a X_2^{ideal} para una solución ideal.

V_2 : volumen molar del soluto.

ϕ_1 : fracción de volumen del disolvente

R : constante de los gases

T : temperatura experimental (K).

δ : parámetro de solubilidad (1 disolvente, 2 soluto).

En dicha ecuación, está fundado el método de determinación de parámetros de solubilidad. Se aplica generalmente a sólidos cristalinos, aunque en ocasiones también se puede emplear para líquidos. De todos los métodos existentes, es el más clásico y utilizado, sirviendo como base para el desarrollo de otros. Para su ejecución pueden seguirse dos alternativas:

La primera de ellas, y empleada por HAMADA y cols. (1975), consiste en determinar la solubilidad de una substancia en un disolvente de parámetro de solubilidad conocido y con el que forme una solución regular. Basta entonces aplicar la ecuación 40, para deducir directamente el parámetro del soluto. En la segunda, se determina la solubilidad del soluto, en una serie de disolventes de parámetro diferente o en la mezcla de dos de ellos. Si los resultados obtenidos se trasladan a la ecuación 40, resulta obvio señalar que cuando el parámetro del disolvente coincide con el del soluto, el último término se hace igual a cero y la solubilidad ideal será la observada y ésta a su vez representará la solubilidad máxima; en estas condiciones el parámetro del soluto y el del disolvente, seran iguales, con lo cual aquél queda perfectamente establecido.

Esta técnica, fué inicialmente descrita por Gordon y Scott (BARTON, 1975, b), para sistemas no polares. Posteriormente, CHERTKOFF y MARTIN (1960) la aplicaron para un soluto relativamente polar (ácido benzoico), en diferentes disolventes de polaridad variable (de hexano a agua). Hoy es la más utilizada, entre otros por JAMES y cols. (1976); CAVE y cols. (1980) y SELLES y BUSTAMANTE (1982).

La representación gráfica de la solubilidad en fracción molar, frente al parámetro del disolvente, permite una mejor visualización del valor correspondiente al parámetro del soluto.

Conviene hacer constar que al manejar disolventes de distinta naturaleza, puede ocurrir, que los puntos correspondientes a las solubilidades, se encuentren muy dispersos. Para paliar este incoveniente, JAMES y ROBERS (1968), proponen la representación gráfica del logarítmo de la solubilidad, expresada en fracción molar, frente al parámetro del disolvente.

En otras ocasiones y especialmente cuando se manejan datos obtenidos con la mezcla de dos disolventes, al efectuar la representación grafica correspondiente, no se obtiene un máximo de solubilidad neto, sino una meseta relativamente amplia, que puede inducir a valores del parámetro de solubilidad del soluto algo

confusos. En estos casos, según JAMES y cols. (1976), es aconsejable emplear un método diferencial para obtener resultados más exactos, éste consiste en representar ($\Delta X_2 / \Delta \delta_1$) frente al valor de δ_1 y considerar como valor del parámetro del soluto, el punto mínimo de dicha representación.

Finalmente, de entre las modificaciones desarrolladas para este método, destacan las realizadas por MARTIN y CARTENSEN (1981), los cuales indican que en el caso de solutos semipolares (como suelen ser la mayoría de los fármacos) disueltos en disolventes polares o no polares, la relación de la densidad de la energía de adhesión es igual a la media geométrica de sus parámetros, por lo cual rara vez puede ser aplicada.

$$c_{12} = (\delta_1 \ \delta_2)^{1/2}$$

A pesar de ello, c_{12} y $\delta_1 \ \delta_2$, pueden ser relacionados por introducir una constante de proporcionalidad, k ; con lo que:

$$c_{12} = k \ \delta_1 \ \delta_2 \qquad \text{(Ec. 41)}$$

En donde K refleja el valor de la interacción soluto-disolvente. De esta forma la ecuación 40, se transforma en una polinómica, en donde:

$$\log \alpha_2 = A \ (\delta_1 + \delta_2 - 2 \ k \ \delta_1 \ \delta_2) \qquad \text{(Ec. 42)}$$

y a partir de ella:

$$\frac{\log \alpha_2}{A} = \delta_2 - (2 \ k \ \delta_2) \ \delta_1 + \delta_1^2 \qquad \text{(Ec. 43)}$$

en la que la relación ($\log \alpha_2 / A$) aparece como serie de potencias del parámetro del disolvente:

$$\frac{\log \alpha_2}{A} = B + C \ \delta_1 + D \ \delta_1^2 \qquad \text{(Ec. 44)}$$

donde: B, C y D son los coeficientes de la ecuación polinómica de segundo grado y A, queda definida por:

$$A = \frac{V_2 \Phi_1}{2.303 R T} \qquad \text{(Ec. 45)}$$

y por tanto el valor del parámetro del soluto vendra dado por:

$$\delta_2 = \left(\frac{B}{D} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 46)}$$

También se puede proceder, igualando a cero la derivada parcial del (log α_2 / A) respecto a δ_1, y el valor de k, variable según el disolvente utilizado, se puede obtener el valor del parámetro del soluto en el punto máximo del perfil de solubilidad a partir de la relación:

$$\left(\frac{(\ln \alpha_2) / A}{\delta_1} \right)_{\delta_2} = 2 \delta_1 - 2 k \delta_2 = 0$$

de donde se deduce que:

$$\delta_1 = k \delta_2 \qquad \text{(Ec. 47)}$$

Conviene hacer notar, que en cualquiera de los procedimientos anteriores, el valor de K puede variar según el tipo de soluciones obtenidas: es igual a uno en el caso de soluciones regulares, ligeramente superior a 1 (= 1.01), cuando existe solvatación del soluto por el disolvente, inferior a 1 (= 0,98) cuando las moléculas de la solución se autoasocian.

2) Por determinación del volumen molar parcial: El parámetro de solubilidad del soluto, puede obtenerse, a partir de la determinación de su volumen molar parcial, en un disolvente de parámetro y energía interna conocidos, ya que entre ellos existe la relación:

$$\frac{\bar{V}_2 - V_2}{V_2} = \frac{(\delta_2 - \delta_1)^2}{(\partial U / \partial V)_t}$$

donde: δ : Parámetro de solubilidad del soluto (2) y del disolvente (1).

V_2: Volumen molar del soluto en la disolución

$\bar{V}_2$: Volumen molar parcial del soluto en la disolución

$(\partial U / \partial V)_t$: Energía interna del disolvente.

Dicho método ha sido empleado para determinar el parámetro de líquidos (COHEN y cols., 1975) y sólidos (LIRON y COHEN, 1983).

3) En el caso de polímeros sólidos, y con fundamentos semejantes a los anteriores, los más empleados son:

a) Mediante estudios de viscosidad, dado que la viscosidad intrínseca de un polímero, en una serie de disolventes, de parámetro diferente produce un máximo, cuando el parámetro del polímero coincide con el del disolvente. Fenómemos semejantes han sido observados con medidas de viscosidad aparente (RUIZ cols., 1986 a,b; CONTRERAS y cols, 1986).

b) Por medidas de hinchamiento: La representación gráfica, del hinchamiento de un polímero cristalino, en una serie de disolventes de parámetro diferentes: el máximo, corresponde al parámetro del polímero.

8.3.3.- Métodos por contribución de grupos.

Los más utilizados son los que se fundan en propiedades aditivas de la molécula, tales como el calor molar de vaporización y la energía cohesiva molar, así como las constantes de atracción molar.

De los mencionados, nos ocuparemos brevemente del que será empleado en esta memoria.

SMALL (1953) y RHEINECK y LIN (1968), entre otros, demostraron que la energía cohesiva molar y el volumen molar de una

sustancia viene dado por la suma de las contribuciones individuales de los átomos y grupos químicos que constituyen la molécula. Para ello, tomaron como base el incremento aproximadamente lineal que tiene lugar para ambas constantes, a medida que se modifica la longitud de la cadena en una serie homóloga. En este caso, el parámetro de solubilidad de los compuestos se puede calcular por la siguiente expresión:

$$\delta = \left(\frac{-U}{V} \right)^{1/2} = \left(\frac{\sum_n U}{\sum_n V} \right)^{1/2} \qquad \text{(Ec. 48)}$$

De los numerosos trabajos publicados hasta la fecha, sobre los valores de las contribuciones a la energía de vaporización, volumen y energía cohesiva molares, destaca el de FEDORS (1974), por el elevado número de compuestos que considera. Dicho método, ha sido ampliamente utilizado en la determinación del parámetro de solubilidad de sólidos y líquidos, entre otros por ADJEI y cols. (1980) y BUSTAMANTE y SELLES (1983) con resultados satisfactorios, excepto en el caso de moléculas con grupos ácidos.

8.4.- METODOS PARA DETERMINAR LOS PARAMETROS DE SOLUBILIDAD PARCIALES.

a) Parámetro de dispersión.

Para la determinación del componente no polar (δ_d) generalmente se emplea el concepto de "homomorfo", entendiéndose como tal aquellas moléculas que son similares en tamaño y forma, no precisando tener otras características en común. Muchas propiedades de varios homomorfos pueden predecirse conociendo las propiedades de uno de ellos.

BARTON (1983), recopila los valores correspondientes a la energía de vaporización de gran número de homomorfos.

Dicho parámetro de dispersión, también puede obtenerse, aplicando un método por contribución de grupos, al homomorfo definido.

KOENHEN y SOLDERS, encontraron para varios líquidos la siguiente correlación empírica entre el parámetro de dispersión y el índice de refracción de la linea D del sodio:

$$\delta_d = 19.5\ n_D - 11.4$$

b) Parámetro polar.

Los más empleados son metódos por contribución de grupos especificamente definidas para ello.

c) Parámetro de puentes de hidrógeno.

HANSEN y SKAARUP (1967), han tomado como valor aceptable para la entalpía de formación de un puente de hidrógeno el que resulta de la siguiente expresión:

$$\delta_h = \sqrt{\frac{5000\ N}{V}}$$

donde N es el número de grupos por los que una molécula puede formar puentes de hidrógeno y V el volumen molar del compuesto. Dichos autores, consideran que el valor de la entalpía de formación de dicho enlace es aproximadamente 5000 $cal \cdot mol^{-1}$.

Igual que en el caso de los parámetros anteriores, también puede deducirse desde metódos por contribución de grupos.

Simultáneamente, cada uno de los diferentes parámetros de solubilidad parcial, pueden ser determinados desde medidas de solubilidad experimental en diferentes disolventes, de parámetros parciales conocidos. Aplicando a éste, métodos de análisis de regresión lineal múltiple, permite obtener el valor de cada uno de ellos, especialmente de sólidos, como han puesto de manifiesto WU y cols. (1982).

Finalmente, mediante técnicas de cromatografía gas-sólido HUU-PHUOC y cols. (1986, 1987) determinan el parámetro de solubilidad total y parcial de sólidos tales como lactosa, cafeína, teofilina y metilhidroxibenzeno.

9.- IMPORTANCIA E INFLUENCIA DE LOS PARAMETROS DE SOLUBILIDAD DE SOLUTO Y VEHICULO SOBRE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA.

Es a partir de los trabajos de KHALIL y MARTIN (1967), DAVIS (1970), COHEN y cols. (1976), ADJEI y cols. (1984), cuando se pone claramente de manifiesto la importancia de los parámetros de solubilidad de fármaco y sobre la permeabilidad de las membranas.

En efecto, tras la determinación de el parámetro de solubilidad de algunas membranas biológicas, tales como las de eritrocitos, intestinal y la del nervio frénico por algunos de los autores precitados, se pudo comprobar que la permeabilidad era máxima para aquellos solutos cuyo parámetro de solubilidad fuera semejante o próximo al de aquélla.

Basándose en dicha hipótesis, LIRON y COHEN (1984), estudian la relación entre el coeficiente de permeabilidad cutáneo (K_p), y el parámetro de solubilidad de una serie de ácidos alcanoicos lineales (C_2 - C_7). Dichos autores observan que el K_p alcanzaba su valor máximo cuando el valor del parámetro de solubilidad del soluto se hallaba comprendido entre 9.7 y 10 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$, de lo cual concluyen que el valor de dicho parámetro para la piel debía estar comprendido dentro de dicho intervalo.

Casi simultaneamente, ADJEI y cols. (1984), al ensayar la absorción intestinal de la teofilina, vehiculada en distintos excipientes de parámetros de solubilidad conocidos, y en los que logicamente la teofilina presentaba una solubilidad diferente, llegan a la conclusión que el parámetro del vehículo debe ser tal que no impida la absorción del principio activo por la mucosa.

Posteriormente, SLOAN y cols. (1986, a y b), determinan el coeficiente de permeabilidad cutánea (rata lampiña, "in-vitro") para la teofilina, suspendida en vehículos de parámetros de solubilidad diferentes y concluyen que tanto el flujo como los coeficientes de permeabilidad de la membrana, estaban inversamente relacionados con la solubilidad del fármaco en el vehículo, con un mínimo para ambos valores que correspondía, casi exactamente, con aquella formulación en las que los parámetros de solubilidad del fármaco y vehículo eran iguales. Análogos resultados, obtienen

empleando otra sustancia de polaridad totalmente diferente, como es el ácido salicílico.

Si bien los resultados obtenidos por dichos autores, parecen contradecir las numerosas observaciones realizadas acerca de la permeabilidad de la piel y su relación con la solubilidad del fármaco en el vehículo, convienen recordar que si bien es cierto que la velocidad de liberación de un fármaco desde su forma de dosificación, es tanto mayor cuanto más elevado es el valor de la actividad termodinámica del soluto, no es menos cierto que este incremento tiene que ser a expensas, en numerosas ocasiones, de un aumento de la solubilidad de aquél en el excipiente. Admitida esta premisa no cabe la menor duda de que entonces, el coeficiente de partición del fármaco entre el vehículo que lo transporta y el sustrato que debe recibirlo, se vería incrementado a favor del primero en base a su mayor solubilidad, con lo cual, los valores del coeficiente de permeabilidad cutánea que se obtienen, pueden ser inferiores a los que teóricamente cabría esperar.

Por ello convienen establecer dos situaciones perfectamente definidas, según que el fármaco deba actuar sobre la superficie de la piel o, por el contrario, deba hacerlo a nivel de la dermis o en zonas más profundas de ella.

En el primer caso bastará favorecer el proceso de liberación incrementando la actividad termodinámica del soluto en el excipiente y modificar también, aumentándola, su constante de difusión en el mismo.

En el segundo, habrá que actuar de manera que los procesos de liberación-absorción se vean adecuadamente modificados y en forma tal que el de liberación se vea favorecido sin detrimento del segundo.

Por tanto una acertada elección del excipiente nos permitirá en cada momento, bien facilitar la liberación del fármaco, bien favorecer adecuadamente la liberación y absorción del mismo. Para lo cual habrá que considerar debidamente las relaciones que deben existir entre los parámetros de solubilidad del soluto y de el excipiente que deba vehicularlo.

2.- OBJETO Y PLAN DE TRABAJO.

La existencia de especialidades farmacéuticas de aplicación tópica con el mismo fármaco e idéntica concentración que no producen iguales efectos terapéuticos, es lo que nos ha inducido a realizar la presente memoria. Asimismo, la complejidad, algunas veces innecesaria, de los excipientes empleados para su elaboración, es otra causa que puede justificar lo anteriormente señalado. Por ello pretendemos en este trabajo establecer las condiciones mínimas que debe poseer el vehículo para que el fármaco no sólo se libere fácilmente de su tranportador sino, a ser posible, que facilite también la absorción del mismo, si las exigencias terapéuticas así lo requirieran.

Por ello hay que establecer "a priori" dos situaciones perfectamente definidas, según que el fármaco esté destinado a ejercer su acción sobre la piel o que deba penetrar en ella, para producir su efecto terapéutico.

En el primer caso se consideran aquellos factores que afectan directamente a la liberación del fármaco, disponibilidad galénica y en el segundo aquellos otros que puedan modificar, en uno u otro sentido, los procesos de liberación-absorción, biodisponibilidad.

Conviene señalar que la presente memoria sólo pretende ser una aproximación, un primer paso, de una serie de trabajos encaminados a establecer las condiciones que debe presentar el vehículo, en función de las características físico-químicas y farmacológicas del principio activo a fín de que una adecuada coordinación entre ambos permita alcanzar la máxima actividad terapéutica con la mínima concentración de fármaco en el preparado.

Para ello será absolutamente necesario conocer y en su defecto determinar, algunas características del fármaco entre las cuales estimamos, en principio, como fundamentales, el conocimiento de su solubilidad, pK_a, constantes de permeabilidad y de difusión en el estrato y de acuerdo con ellas, elegir los componentes del vehículo más adecuados al destino que se vaya a dar al preparado.

Para su realización partiremos de la teoría de las soluciones regulares, y como base fundamental tomaremos las ecuaciones propuestas por Hildebrand y Scott para la determinación de la solubilidad del soluto y las de Higuichi que relacionan la velocidad de liberación y absorción percutánea, con diferentes parámetros físico-químicos del fármaco en el vehículo.

El planteamiento de la presente memoria quedará estructurado de la siguiente forma:

- Elección de la molécula modelo y la concentración: Como tal hemos elegido el Naproxeno, antiinflamatorio no-esteroídico, que por su mecanismo de acción se ajusta a nuestros propósitos.

De élla, determinaremos los párametros necesarios, para que, en función de ellos seleccionemos, aplicando la teoría de las soluciones regulares, los componentes del vehículo más idoneos que, al menos teóricamente, favorezcan no solo su liberación sino también su absorción percutánea. Estimamos necesaria la determinación de los siguientes parámetros: de solubilidad absoluto y los directamente con ella relacionados.

Dado que entre los componentes usuales de los vehículos a utilizar para este tipo de preparados, no se ha encontrado en la bibliografía consultada alguno atos que son imprescindibles para la realización de este trabajo se procederá a su determinación experimental, especialmente su parámetro de solubilidad que se hará en función de la determinación de la energía de vaporización por técnicas calorimétricas. Posteriormente se determinará la solubilidad del fármaco en cada uno de ellos. En función de los resultados obtenidos, si fuera necesario, se intentará incrementar la solubilidad del Naproxeno en cada uno de ellos, mediante su mezcla con otros, realizando tanto la selección de éstos como la proporción a emplear, siempre de acuerdo con la teoría de las soluciones regulares. La determinación de la solubilidad del fármaco en cada uno de ellos, constituirá la tercera parte de esta memoria. La cuarta parte incluirá los estudios de liberación y absorción percutánea "in-vitro", del fármaco desde la forma farmacéutica elaborada.

Siempre se trabajará con sistemas en los que el fármaco se encuentre en solución, a concentración del 5 % , elegida ésta por ser la habitual en preparaciones tópicas del principio activo, existentes nuestro Catalogo de Especialidades Farmacéuticas.

Finalmente es nuestro deseeo, en posteriores trabajos, efectuar:

1º) Los correspondientes ensayos "in-vivo" a fín de comprobar si lo observado "in-vitro" por nosotros, tiene su correspondencia "in-vivo".

2º) Un "diseño experimental" más completo y exhaustivo en base a los parámetros que en esta memoria se han estudiado.

3º) Comprobar si moléculas semejantes al Naproxeno, por ejemplo de igual parámetro de solubilidad y pK_a, se comportan de identica forma o nó, a fin de poder proponer algún excipiente para ella.

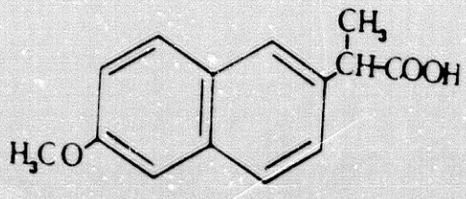
3.- MATERIAL.

Sólo se describirá en este capitulo las características correspondientes al soluto inicialmente seleccionado. Las de los disolventes a emplear, se efectuará en el momento y lugar adecuado y una vez que se disponga de algunos parámetros que nos permitan definir de la forma más completa posible, el perfil físico-químico del soluto, es decir, del Naproxeno.

1.- NAPROXENO

En 1970, HARRISON y cols. sugieren la posibilidad de utilizar nuevas moléculas con propiedades antiinflamatorias caracterizadas porque carecen de átomos de nitrógeno, a los que se les atribuían los efectos secundarios de los ya existentes. Las nuevas moléculas eran derivados del ácido aril acético en el que por la introducción de un pequeño grupo lipofílico en posición 6 ($-O\ CH_3$) y la sustitución de un grupo metilo en posición α con respecto al carboxilo, da origen a una nueva molécula que responde

a la fórmula : D-2- (6 metoxi - 2 naftil) ácido propiónico, y cuya fórmula estructural es:



Esta molécula posee por vía tópica, una actividad antiinflamatoria once veces superior a la de la fenilbutazona y por vía oral, una actividad analgésica siete veces mayor que la del ácido acetil salicílico y veintidos veces más potente que este, como antipirética.

El enantiómero levo, presentaba mayor actividad que las sustancias con las que se compara, pero menor que el dextro.

Según CULLEN (1984), el Naproxeno actúa disminuyendo el dolor y la inflamación por inhibición de la síntesis de prostaglandinas endógenas al bloquear la acción de la enzima Ciclooxigenasa.

ROSZKOWSKI y cols. (1971), al aplicar el Naproxeno en un vehículo con aceite de croton sobre la oreja de rata albina macho, observan la notoria acción antiinflamatoria desarrollada por el preparado, concluyendo que dicho efecto tienen que ser debido a una acción directa del preparado, ya que carece totalmemte de actividad timolítica.

CHOWHAN, y PRITCHARD (1978), en estudios sobre permeabilidad cutánea a utilizando piel aislada de hombre, rata y conejo, y formulaciones en los que el Naproxeno se encuentra a distintas concentraciones y en diferentes vehículos, observan que la piel del hombre era la menos permeable de las ensayadas. Asímismo deducen de este estudio, que esta sustancia atraviesa la membrana cutánea y es capaz de producir incluso, efectos sistémicos, en función de la dosis.

La eficacia antiinflamatoria del Naproxeno por vía oral, ha sido ampliamente comprobada frente a otros antiinflamatorios. Así y

con respecto a la Indometacina, no presenta diferencias clínicas significativas, sin embargo, la primera muestra una mayor tendencia a producir efectos secundarios que esta última.

Su absorción es completa por vía oral, con un volumen aparente de distribución bajo. En el hombre, sólo alcanza un valor medio de 0.09 l/Kg, probablemente, debido a su elevado grado de unión a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (SEGRE, 1979). Por esta vía, el 70% de la dosis administrada, se excreta en orina sin modificar (UPTON y cols., 1980).

La U.S.P. XXI y la B. P. (1980), incluyen monografías de esta sustancia activa, y el Merck Index (1976), la describe como una sustancia cristalina, con una temperatura de fusión de 155.3 °C

Según HERZFELDT y KUMMEL (1983), tiene carácter ácido, presentando un valor de pKa = 4.1. Encuentran, asímismo, que su solubilidad y velocidad de disolución en medio acuoso, es función del pH del medio, incrementándose considerablemente ambos, a 25 °C, para pH superiores a 6:

pH	mg %
1.2	1.3
2	2.2
3	1.5
4	2.9
5	3.5
6	53.0
7	257.0
7.5	315.0

La pureza del enantiómero puede determinarse por cromatografía líquida (JOHNSON y cols., 1979 y MASCELLANI y TORTOLANI, 1980).

Desde el año 1982, está comercializada en España, una preparación tópica al 5 % .

4.- METODOS.

Sólo vamos a considerar aquellos métodos que han sido utilizados exhaustivamente en la realización de esta memoria y que su descripción presenta algún interés, del resto, sólo se hará en su momento referencia a él, describiendo algún detalle significativo si lo hubiera.

1.-TECNICAS CALORIMETRICAS DIFERENCIALES

Se han empleado Calorimetría Diferencial de Barrido (D.S.C) y Termogravimetría (T.G.).

La D.S.C., es una técnica calorimétrica que registra la diferencia de la temperatura entre una sustancia y un material de referencia cuando las dos especies son sometidas a idéntico tratamiento de temperatura en un medio, calentado o enfriado, a velocidad controlada. En el registro obtenido (sensibilidad calorimétrica en función de la temperatura) y si la sustancia es térmicamente activa en el intervalo de temperatura estudiado, se

aprecia un desplazamiento de la linea base, endotérmico o exotérmico.

La posición de dicho efecto, esta relacionado con la especie y estructura química del compuesto y el área refleja cuantitativamente, la energía involucrada en el proceso.

Independientemente de su utilización en la industria, en Farmacia, es empleada en campos tan importantes, entre otros como la identificación de sustancias (KHATTAB, 1983) y polimorfos (REUBKE y MOLLICA, 1967; CRUAUD y cols., 1981), permite predecir la incompatibilidad de compuestos (PATEL y HURWIZT, 1972; LEE y HERSEY, 1977) y la estabilidad (COBEN y LORDI, 1980; ECCLESTON, 1980; FAIRBROTHER, 1983; KIM y cols. 1985) etc.

En nuestro caso, dicha técnica se ha empleado para determinar la temperatura de fusión de sólidos, presión de vapor y capacidad calorífica de líquidos. En todos los casos el equipo básico utilizado consta de un horno, sensores de oro-niquel(METTLER TA 2000), con un sistema analizador y registrador microcomputerizado y registro gráfico y alfanumérico.

Dicho dispositivo y para los diferentes ensayos ha sido calibrado con respecto a la temperatura de fusión del Indio y calorimétricamente respecto a la entalpía del mismo metal.

El análisis termogravimétrico, permite conocer la variación de peso de muestra en función del incremento de temperatura. Se ha empleado un equipo METTLER TA 3000 que simultáneamente registra dicha variación de peso y su velocidad al representar gráficamente la primera derivada de dicha variación de peso, en función del tiempo permitiendo realizar estudios de cinética de reacción.

1.1.- DETERMINACION DE LA TEMPERATURA DE FUSION.

El principal empleo rutinario del D.S.C., es la determinación de la temperatura de fusión de un compuesto, por la

pequeña cantidad de muestra y tiempo necesarios, y exactitud en los resultados.

Este método es recomendado por la U.S.P. XXI, para la identificación de un compuesto; además permite determinar el grado de pureza de sustancias (DeANGELIS y PAPARIELLO, 1968; GRADY y cols., 1973; BIZOT y PHILIPOT, 1980; KHATTAB, 1983): si es elevado, se observan agudos endotérmicos, mientras que la presencia de impurezas se detectan por la obtención de efectos múltiples ó endotérmicos amplios. FERRARI (1969), aprecia la impureza de un isómero en una concentración de 2 %, con respecto al compuesto principal.

La temperatura de fusión (PALERMO y CHIU, 1976) se determina mediante la Ecuacion de Van-Hoff modificada y el área acotada por el efecto determina la energía involucrada en la transición.

Variables a considerar en la obtención de resultados son: el tamaño de la muestra, su contacto con la superficie, la velocidad de calentamiento, grado de división etc. (VAN DOOREN, 1983).

La cápsula empleada en dicho ensayo, es la de aluminio de 6 mm de diametro y capacidad de unos 40 μl .

1.2.- DETERMINACION DE LA PRESION DE VAPOR DE UN LIQUIDO.

De las diferentes técnicas empleadas para la realización de dicho estudio, elegimos el método térmico, debido a que necesita poca cantidad de sustancia, es de fácil montaje y sus determinaciones son rápidas.

La determinación de las presiones de vapor por este tipo de métodos, es una aproximación al procedimiento general conocido como de "punto de ebullición".

La teoría, operación e instrumentación del D.S.C., hoy están lo suficientemente bien desarrolladas y conocidas, como para

determinar la temperatura de ebullición de un líquido con alto grado de exactitud y reproductibilidad.

El punto de ebullición de un material, o temperatura para la cual, la presión de vapor del líquido iguala a la presión externa, es independiente de la cantidad de materia y la transición se puede visualizar graficamente. como una depresión endotérmica muy aguda en la línea base.

El fundamento de los estudios de la función de presión de vapor/temperatura, consiste en determinar la temperatura de ebullición isotérmica del líquido como función de la presión. Hoy día, se obtienen por técnicas térmicas rutinarias, en el intervalo de presión comprendido entre aproximadamente 10^{-1} y 10^{5} mm Hg .

El esquema general del dispositivo necesario para determinar la presión de vapor, es:

Bomba de vacío.....manómetro-vacúometro.....horno térmico.

Para conseguir valores de presión de vapor, lo más exactos posible, es necesario adoptar una serie de precauciones, según SEYLER (1976) y otros autores (MORAWEZT, 1968; BARRALL, 1973), que abreviadamente exponemos:

1.- Presión estable durante el proceso de ebullición y control exacto de la misma. El hacer caso omiso de estos factores, constituye, la mayoría de las veces, la principal fuente de errores. El control de la temperatura lo realiza directamente el dispositivo empleado, no presentando ningún problema en la práctica.

2.- Calidad de la muestra: La presencia de impurezas solubles no iónicas, superiores a un 5 %, así como los procedentes de la descomposición de la muestra, que preceda o tenga lugar durante la ebullición isotérmica, invalida el ensayo. Ambos efectos, pueden detectarse en los termogramas experimentales por transiciones múltiples o por ebullición no isotérmica.

3.- Peso de la muestra: Debe seleccionarse individualmente para cada aparato y tipo de sustancia.

Si el peso de la muestra es excesivamente pequeño, en el punto de ebullición no queda muestra suficiente para que se establezcan las condiciones necesarias de reflujo. Por el contrario, si son excesivamente elevadas, pueden aparecer fenómenos de sobrecalentamiento y autoenfriamiento parcial antes de dicho punto, lo que podría invalidar los resultados. Para algunos aparatos comerciales, se aconseja una cantidad de muestra de 1 a 15 µl.

4.- Portamuestra: Cápsula de aluminio para el D.S.C.; en algunos casos, puede presentar problemas, por reaccionar este material con la sustancia a estudiar.

Es fundamental la relación entre el volumen de la cápsula y el área de la superficie de evaporación. Si esta relación es elevada, la obtención de un volumen de vapor mínimo, en equilibrio con el líquido, puede conducir a pérdidas considerables de muestra, siendo difícil conseguir una ebullición isotérmica. Este fenómeno, se produce, cuando se emplea como portamuestras, una cápsula abierta.

En una cápsula herméticamente cerrada, la vaporización de una pequeña cantidad de líquido antes de su ebullición, crea sobrepresión en el interior de la cápsula, obteniéndose temperaturas de ebullición superiores a las esperadas.

Lo más adecuado, es una cápsula hermética con un pequeño orificio en la tapa, ya que el conducto se asemeja a una célula de efusión, lo que permite que la muestra asuma la presión del instrumento, sin que existan pérdidas elevadas de líquido antes de la temperatura de ebullición y la diferencia de unas décimas de grado entre el líquido en el fondo de la cápsula (calentado dinámicamente) y el vapor en contacto con la tapa (más fría), origina un reflujo casi ideal.

En el punto de ebullición, la transformación rápida de líquido a vapor y la falta de condensación en la tapa, conduce a un escape súbito de vapor a través del mismo. Este proceso se refleja gráficamente en un efecto endotérmico muy agudo.

Con respecto al diámetro del orificio, hay que tener en

cuenta que si es muy pequeño, las leyes de efusión no son aplicables. Lo más apropiado es practicarlo de forma que la relación entre el área del orificio con respecto al área de la superficie de evaporación sea de 10^{-2}. Para las cápsulas utilizadas (diámetro $\simeq$ 6 mm), aquel no debe sobrepasar los 0.6 mm de diámetro.

5.- El líquido debe estar perfectamente extendido sobre la superficie de la cápsula. BARRALL (1976), recomienda además, colocar directamente sobre el líquido una placa de aluminio; MORIE y cols. (1972) adicionar perlas de vidrio o diluirlo con una sustancia adsorbente: polvo de Carborundo o alúmina. En todos los casos, se pretende que la pérdida de masa sea mínima antes de la ebullición, pero que siempre exista contacto directo entre el líquido y la superficie de la cápsula y asegurar la transmisión de calor dentro de la muestra.

6.- Es recomendable trabajar con velocidades de calentamiento elevadas, entre 10 y 20 $^{\circ}C \cdot min^{-1}$, ya que con ello, además de evitar pérdidas de sustancia innecesarias el ensayo se realiza en menos tiempo, sin afectar a la lectura experimental de su temperatura de ebullición.

Para efectuar este tipo de ensayos, el horno se ha conectado a traves de una trampa de absorción, a un manómetro de mercurio con escala en mm Hg y a una bomba rotativa de aceite. El conjunto, después de eliminar en lo posible, las entradas de aire al dispositivo térmico, nunca permite obtener presiones inferiores a 3 mm Hg .

1.3.- DETERMINACION DE LA CAPACIDAD CALORIFICA DE UN LIQUIDO.

Una de las principales aplicaciones de las técnicas de análisis calorimétrico en la industria, es la determinación de la capacidad calorífica (C_p) de materiales sólidos y líquidos (YUEN y YOSEL, 1979).

Para la determinación de dicha constante, el aparato incluye un programa específico que consiste en realizar, dentro del

mismo margen de temperatura y a la misma velocidad, un ensayo en blanco (con las cápsulas vacías) y un segundo ensayo con la sustancia a estudiar. Por diferencia entre ambos e integración, se obtiene directamente el valor experimental de la capacidad calorífica de la sustancia problema.

Si ésta es sólida, aunque es necesario tomar una serie de precauciones, no reviste gran problema su determinación. Sin embargo, en el caso de las líquidas, a causa de su volatilidad, las precauciones deben ser mayores.

La mayoría de las firmas que comercializan aparatos de D.S.C., entre los elementos auxiliares, disponen de un tipo de cápsula hermética especial, conocidas generalmente como "cápsulas de alta presión", indicadas para las determinaciones térmicas realizadas con líquidos, tales como calor de dilución (BENSON y cols., 1983), calor específico (MANHING y cols., 1976; STEPHENS y OLSON, 1984), etc.

Este tipo de cápsulas comercializadas por la Casa Mettler, consisten en un receptáculo de Nimonic 80A, de 500 µl de capacidad, con una tapa roscada. Entre ambos elementos, se introduce una "membrana de oro" de 0.3 mm de grosor con la que se consigue un cierre hermético capaz de soportar presiones internas de hasta 100 atm.

La realización de este tipo de ensayo, con cápsulas de alta presión, permite la obtención de la capacidad calorífica de un líquido a volumen constante, con rapidez y exactitud, incluso a temperaturas próximas a la de su ebullición (FREEBERG y ALLEMAN, 1966).

Con el fin de obtener datos lo más exactos posible, deben mantenerse las siguientes precauciones (SCHLINCHENMAIER y WIDMAN, 1977):

1.- La temperatura de inicio del ensayo, debe ser de 20 a 30 °C antes del intervalo de medida.

2.- Debido a la elevada capacidad volumétrica de las cápsulas y con el fin de que en el interior siempre exista equilibrio térmico, la velocidad de calentamiento, no debe ser superior a 2 $°C \cdot min^{-1}$.

2. DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DE UN SOLIDO

De los distintos métodos existentes para determinar la solubilidad de un sólido en un líquido y ampliamente utilizados entre otros por MARTIN y cols. (1980); ANDERSON y cols. (1980) se ha seleccionado, el que se basa en la determinación de la cantidad de soluto existente en una solución saturada, en equilibrio con el soluto sólido.

Para ello se ha procedido de la siguiente forma: En diferentes viales, con cierre hermético, y sellados con silicona se introducen aproximadamente 3 ml del disolvente y un exceso de soluto, sometiéndolos posteriormente a un movimiento de agitación a 100 oscilaciones por minuto, en un baño termostatado a la temperatura del ensayo.

El tiempo de saturación inicial de cada uno de los disolventes es como mínimo 7 días después de iniciado el ensayo, realizando las réplicas al menos después de transcurrir 48 horas de éste.

Antes de obtener cada una de las muestra, el vial se mantiene en reposo (a la temperatura del ensayo) durante seis horas, con el fin de que precipite el exceso de soluto. Se extrae solución sobrenadante con un jeringuilla de inyección especial, a la que posteriormente se le adapta un dispositivo de filtración por membrana de la firma Sartorius, al que se le ha acoplado una membrana, compatible con los diferentes disolventes orgánicos empleados y de 0.45 μm de diámetro de poro, adecuado para la filtración de soluciones verdaderas; obteniendo de esta forma las muestras definitivas.

De cada solución saturada se obtienen dos alícuotas diferentes (1, 2), generalmente de 1 ml cada una de ellas, empleando para este fin un matraz aforado de dicho volumen, pesándolo exactamente y procediendo a su dilución para el correspondiente análisis espectrofotométrico, a la longitud de onda de maxima absorción del Naproxeno.

En algunas ocasiones y por falta de muestra, del filtrado, el volumen tomado es inferior, utilizando para ello una pipeta y

pesando éste exactamente.

En cualquier caso y para cada uno de los pesos de muestras analizadas, se deduce la cantidad de soluto y disolvente existentes en gramos y moles, expresando posteriormente, la solubilidad en fracción molar.

Debido a las propias caracteristicaas del ensayo, se adopta como criterio de saturación de las soluciones analizadas, el empleado entre otros por SLOAN y cols. (1986): la diferencia de soluto en las muestras obtenidas no sobrepasa el 3 % de desviación estandar con respecto a la media.

Debido a la dificultad de manejo de las soluciones saturadas, se procura trabajar a la misma temperatura ambiental, así como mantener todo el material empleado a dicha temperatura.

Las determinaciones espectrofotométricas, se realizan en un espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 124. Ya que en todos los casos, se trabaja en el ultravioleta, se utilizan cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor y como blanco el disolvente correspondiente.

3.- METODOS DE VALORACION DE FORMAS DERMICAS.

Al no existir directrices generales en ninguna Farmacopea, sobre métodos y técnicas a utilizar para el estudio de la disponibilidad galénica y absorción percutánea de formas tópicas, se ha efectuado una revisión bibliográfica sobre el tema a fín de poder seleccionar entre las muy numerosas que se proponen, el más idóneo para los fines que se persiguen. De forma general y como consecuencia de dicha revisión, puede afirmarse que los métodos preconizados y empleados por los distintos autores son muy variados, ya que cada investigador utiliza su propio sistema en función de sus necesidades; por ello es frecuente el empleo de sistemas semejantes, con finalidades diferentes. Ello, no obstante, pueden diferenciarse claramente, dos grandes grupos: métodos "in-vitro" y métodos "in-vivo".

Debido a la amplitud del tema, y dado que en el desarrollo de esta memoria, vamos a estudiar solamente aquellos parámetros que más directamente afectan a la disponibilidad galénica de las preparaciones tópicas y su absorción percutánea "in-vitro", nos limitaremos simplemente a efectuar un breve comentario acerca de los mismos.

3.1.- METODOS "IN-VITRO".

La importancia que se concede actualmente al conocimiento de los factores que pueden influir sobre la respuesta terapéutica de un medicamento, implica la necesidad imperiosa de disponer de métodos de estudio lo suficientemente precisos y rápidos que nos permitan alcanzar dicha meta. Bajo este punto de vista, se han desarrollado los métodos "in-vitro", los cuales presentan las siguientes ventajas:

a) Permiten estudiar individualmente cada uno de los factores que intervienen en el proceso.

b) En poco tiempo y a bajo costo, pueden reunirse los datos necesarios para mejorar las formulaciones.

c) Su sencillez y reproducibilidad, facilitan al investigador fijar y mantener las condiciones del ensayo.

Dichos métodos pueden ser utilizados tanto para el estudio de la disponibilidad galénica como para determinar la absorción percutánea.

El primero de los ensayos permite al galénico analizar entre otras, la compatibilidad entre los diferentes componentes de la fórmula y su influencia sobre la liberación del principio activo, es decir, la disponibilidad galénica.

Según ZUBER y CHEMTOB (1977), la puesta a punto de una formulación de aplicación tópica, se hará teniendo en cuenta los resultados obtenidos de las medidas de disponibilidad. Estas

generalmente, están basadas en el estudio de la velocidad de liberación del soluto, desde su forma de dosificación.

Para ello, debemos selecionar un medio receptor adecuado y contemplar dos posibles situacicnes :

1) Que no exista separación física, entre la forma de dosificación y el líquido receptor. En este caso se recomienda el empleo de un líquido inmiscible, o un gel. Aunque este tipo de métodos fué utilizado con frecuencia entre otros por POULSEN y cols. (1968), DEMPSKI y cols. (1969) y MOES-HENSCHEL y JAMINET (1975), hoy es poco empleado, por las dificultades que entraña, su puesta a punto.

2) Con separación física entre ambos, por medio de una membrana de diálisis o semipermeable, montada en una célula de difusión.

Asímismo, los métodos "in-vitro" permiten predecir el comportamiento "in-vivo". En efecto, existen numerosos estudios, en los que se demuestra que la permeabilidad de la piel escindida, tanto humana como animal, es comparable a la obtenida "in-vivo", ya que la barrera que limita la absorción es el estrato córneo, barrera constituida por células queratinizadas muertas la cual es capaz de mantener sus propiedades, despues de aislarla de un organismo vivo.

Los estudios de absorción percutánea "in-vitro" permiten determinar los principales parámetros que rigen el proceso de difusión (WEPRIERRE y MARTY, 1979).

A pesar de que se ha demostrado la elevada correlación que existe en algunos casos, entre los métodos de absorción percutánea "in-vitro" e "in-vivo", según AIACHE y cols. (1977) nunca aquéllos, deben sustituir a éstos. Como ratificación de lo anteriormente señalado por AIACHE y cols. puede servir como ejemplo, las correlaciones obtenidas por FRANZ (1975), con doce compuestos de polaridad diferente, ensayados "in-vitro", empleando piel escindida procedente de auptosia, y su absorción "in-vivo". Cuantitativamente obtuvo resultados diferentes, pero la técnica "in-vitro", permitió diferenciar cualitativamente la permeabilidad de la piel para cada uno de las sustancias empleadas. Finalmente y siempre en base a la

bibliografía consultada, podemos distinguir dos tipos de ensayos preferentemente:

1) Los que emplean membranas "modelo" que intentan reproducir por diferentes medios la permeabilidad de piel, especialmente del estrato córneo.

2) Los que utilizan membranas de origen natural escindida, bien de procedencia animal o humana.

Generalmente estos tipos de ensayos se realizan en una célula de difusión.

3.1.1.- Membranas.

Para el estudio de la disponibilidad galénica se emplean membranas sintéticas polimerizadas porosas. Son membranas de diálisis, fáciles de manejar. Según ZUBER y cols. (1980), las moléculas pasan a través de los poros, por lo que la velocidad de penetración viene determinada por el diámetro de ellos. Dentro de este grupo las membranas de celofán y de acetato de celulosa son las más utilizadas.

El estudio de la absorción percutánea "in-vitro" por modelos, puede realizarse utilizando tres tipos de membranas:

1) Membranas polimerizadas sintéticas no porosas. Dentro de éstas, la más utilizada es la membrana de dimetil-polisiloxano, "Silastic". Es permeable a las moléculas no ionizadas y ha sido empleada a causa de sus propiedades semejantes con los lípidos.

El paso de las sustancia objeto de estudio se verifica por difusión de las moléculas hacia la superficie de la membrana y por solubilización en el seno de ella (FLYNN y SMITH, 1972; ZUBER y cols, 1980). Para una sustancia dada, se produce una distibución de ella entre el vehículo y la membrana, que viene a reproducir una situación semejante al comportamiento de la piel en la absorción percutánea.

FLYNN y SMITH (1972), estudiando el comportamiento de la p-amino acetofenona en diferentes excipientes constituídos por mezclas binarias de disolventes, pusieron de manifiesto la semejanza de comportamiento entre la membrana Silastic y la piel y el efecto regulador de la actividad termodinámica del soluto sobre la velocidad de difusión en el estado-estable.

Posteriormente, JETZER y cols. (1986), estudian la permeabilidad de la membrana Silastic para distintos derivados del nitrofenol con diferentes excipientes, y comparan los resultados obtenidos con los que se alcanzan utilizando piel escindida de rata. Con dichas experiencias pusieron de manifiesto, la elevada correlación entre los resultados obtenidos en uno y otro caso.

2) Membranas lipidicas compuestas no porosas.

Están constituídas por un soporte mecánico inerte, encargado de mantener la integridad de la membrana, encontrándose ésta impregnada de un fase lipídica, que intenta de reproducir la liposolubilidad del estrato córneo (BURI y CREVOISIER, 1973 - 74).

Las experiencias realizadas con ellas, han sido numerosas, por la facilidad de su preparacion, reproducibilidad y las correlaciones obtenidas en algunos casos, con los valores obtenidos empleando membranas naturales.

Podemos distinguir dos situaciones, la anteriormente señalada y la denominada doble membrana.

Como ejemplo de las primeras, tenemos los filtros Millipore impregnados con una mezcla de aceite de algodon (66 %) y palmitato de colesterol (33 %). Su resistencia a la difusión del vapor de agua, es semejante al estrato córneo de igual grosor, según las experiencias de O'NEILL y GODDARD (1967). OSTRENGA y cols. (1971, b) y ARMSTRONG y cols. (1983), proponen con igual fín membranas de papel de filtro o acetato de celulosa, impregnado con miristato de isopropilo, respectivamente.

Finalmente, DELONCA y cols. (1977), obtienen elevadas correlaciones entre los valores de absorción "in-vivo" e "in-vitro", utilizando las de nitrato de celulosa humedecidas con

lípidos, cuya composición responde a la denominada "Mezcla de SPANGLER", constituída por ácidos y ésteres grasos de elevado peso molecular (SPANGLER, 1963).

La segunda alternativa se refiere al empleo de una doble membrana, constituída por una de celofán impregnada de agua y otra de lípidos, generalmente alcohol láurico. Con ella se intenta reproducir la doble polaridad del estrato córneo. Este tipo de membrana, ha sido preconizado para estudios de disponibilidad galénica por PAPINI y cols. (1976); PROSERPIO y cols. (1982) y SZETMIKLOSI y cols. (1984).

DELONCA y cols. (1977), MARU y cols. (1982); LOTH y HAILER (1983, a y b) y CESCHEL y TARTARINI (1983) entre otros, ponen de manifiesto la elevada correlación que existe entre la absorción percutánea obtenida empleando este tipo de membrana, y la que se alcanza "in-vivo".

3) El tercer tipo está representado por las membranas naturales: las cuales pueden ser de grosor completo. Con ayuda de un dermatomo la obtienen DURRHEIM y cols. (1980).

Membranas epidérmicas. Existen diferentes métodos para su obtención propuestos por BLANK y cols.(1967); SCOTT y cols. (1986) HAWKINS y REIFENRATH (1986), BRONAUGH y cols. (1986).

También pueden emplearse membranas constituídas sólamente por estrato córneo, obtenido mediante técnicas vesicantes, cantaridina (SHEUPLEIN, 1966), frío o tratamientos enzimáticos.

Finalmente, LEON y FAULI (1984), para el estudio de la biodisponibilidad del Fentiazac Acido desde diferentes formulaciones galénicas, emplean membranas de cerdo liofilizada, que según los autores, presentan la gran ventaja frente a otras membranas, de conservar ambas capas con mínimo grosor.

3.1.2.- Celúlas de difusión.

Las células de difusión, constituyen el dispositivo más empleado para el estudio de la disponibilidad galénica de una preparación tópica o el estudio de la absorción percutánea "in-vitro". El que nos proporcionen unos u otros datos, va a depender del tipo de membrana empleado.

Como es sabido, las células de difusión constan, esencialmente, de dos placas de diferentes materiales (metacrilato, acero inoxidable, etc.) perforadas (diámetro variable), que ajustan perfectamente y entre las que se sitúa la membrana, la cual deja un área libre que permite la difusión de la sustancia objeto de estudio.

La situación de dicha membrana en las células, permite la clasificación de éstas en verticales y horizontales.

Atendiendo al compartimento receptor, las células pueden ser estáticas o dinámicas.

El medio receptor puede ser agua, solución reguladora o cualquier líquido donde la sustancia que difunde sea soluble, siempre y cuando no afecte a las características iniciales de la membrana. Con este fín, y en el caso de membranas naturales, suele emplearse solución salina isotónica, a la que se adiciona una pequeña proporción de un antibiótico (Penicilina y Estreptomicina, SCHEUPLEIN y cols. (1969); Estreptomicina, GALEY y cols. 1976).

El volumen de la fase receptora, debe ser el necesario para mantener en todo momento concentraciones de orden cero o que permanezca en condiciones de "sumidero".

GUY y HADGRAFT (1981), comparan teóricamente las desviaciones que experimenta la difusión de una sustancia en condiciones "sumidero" y en ausencia de ellas. Dichos autores concluyen que en tiempos cortos, no existe diferencia entre ambos, sin embargo, cuando el tiempo del ensayo se prolonga, las desviaciones entre ambos, se incrementan notablemente, muy especialmente para las sustancias de elevada difusión en volúmenes receptores pequeños.

El medio receptor debe estar sometido a agitación con velocidad adecuada, ya que ésta influye en la velocidad de liberación (BURI y CREVOISIER, 1973 - 74). Si esta velocidad es lenta, puede formarse una zona de difusión saturada en contacto con la membrana, y dar origen a una capa de resistencia adicional, que puede falsear los resultados, de tal manera que pueden obtenerse resultados análogos con preparaciones diferentes. Si la velocidad es excesivamente elevada, crea turbulencia en el interior del medio receptor.

La valoración de la sustancia que difunde, se realiza en el medio receptor, mediante técnicas espectrofotométricas, fluorimétricas, etc.; sin embargo las medidas más exactas, debido a la pequeña cantidad de sustancia que difunde, son las que se obtienen empleando moléculas marcadas con isótopos radiactivos.

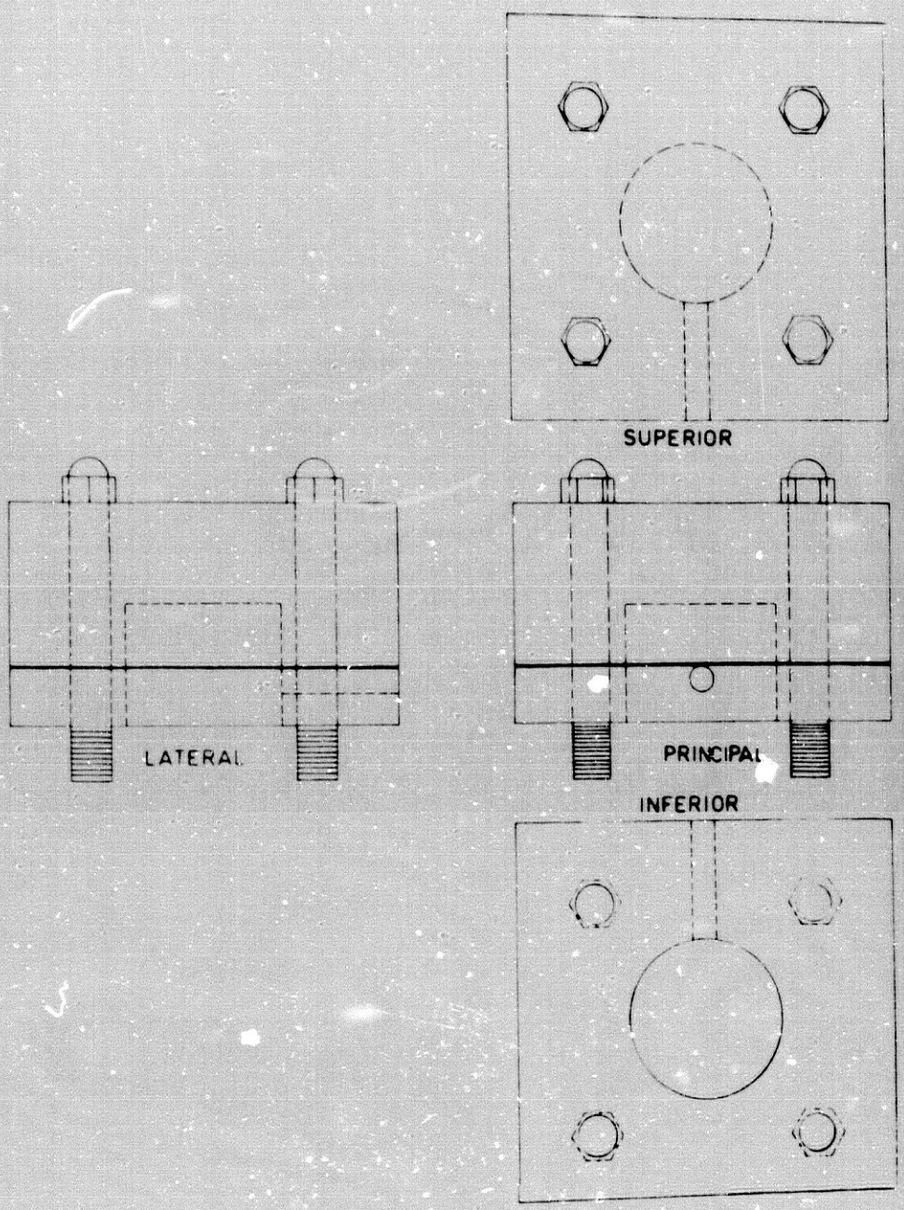
Sobre una parte de la membrana, se coloca la preparación a estudiar, que por analogía con la estructura de la piel, suele denominarse "zona epidérmica"; y en la otra parte una solución receptora, que en razón al papel que desempeña se la denomina "zona dérmica".

Según OLSON y cols.(1969), el principal factor a tener en cuenta para el diseño de una célula de difusión, es su sensibilidad, que nos viene dada por la relación existente entre el área de difusión y el volumen del compartimento receptor

Cualquiera que sea el tipo de célula empleada, obtendremos resultados erróneos, si la preparación no constituye una capa uniforme en íntimo contacto con la membrana.

3.2.- ESTUDIO DE LA DISPONIBILIDAD GALENICA.

Para dicho estudio, se ha utilizado una célula de difusión de diseño y elaboración propia. La figura 1 , representa diferentes perpectivas de ella. Fabricada en metacrilato, la podemos clasificar como estática, con membrana horizontal y agitación en la cámara receptora.



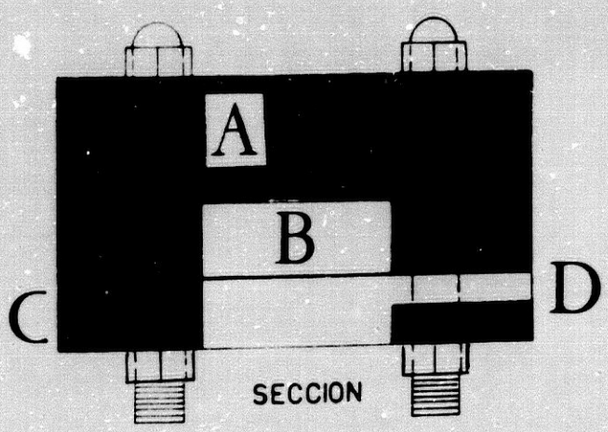


Fig. 1

Dicha célula consta de un bloque superior cuadrado (A) de 5.50 cm de lado y 2.0 cm de altura. En su parte central, incluye una cámara cilíndrica (B) de 1.96 cm de diámetro y 0.7 cm de profundidad y de capacidad aproximada, 2 g de preparación. A este bloque se acopla una tapa cuadrada (C) de 5.50 cm de lado y 0.67 cm de altura, con un orificio central de 1.96 cm de diámetro. La parte superior va provista de una perforación horizontal (D), que permite la eliminación de las burbujas de aire que pudieran quedar en la interfase cámara-líquido receptor.

Entre los elementos A y C, se coloca la membrana que queda ajustada, gracias a cuatro tornillos de acero inoxidable, con sus correspondientes tuercas. Estos tornillos, se prolongan 3.47 cm y sirven para acoplar la célula de difusión a la base del recipiente de difusión. Esta longitud, permite que con 200 ml de líquido en el recipiente, el nivel del líquido quede aproximadamente a la misma altura que la preparación.

Dicha célula se introduce en un recipiente de vidrio y forma troncocónica, (diámetro del fondo, 7.5 cm; diámetro de la zona superior, 9 cm; altura, 7.85 cm) y 250 ml de capacidad total con cierre hermético, que contiene el líquido receptor y el imán de un agitador magnético.

El conjunto, se dispone sobre un agitador horizontal, introducido en una estufa regulada a 25 °C ± 1 °C.

3.3.- ESTUDIO DE LA ABSORCION PERCUTANEA "IN-VITRO".

Para el estudio de la absorción percutánea "in-vitro", se ha utilizado el dispositivo para liberación y absorción de principios activos (Fig. 2), desarrollada por LOTH y HOLLA-BENNINGER (1978) y comercializada por la firma Sartorius (Cámara para pomadas SARTORIUS, modelo SM 16754). Permite el estudio simultáneo de la liberación y absorción percutánea in-vitro, aunque generalmente al ser este último, el proceso más

lento, puede considerársele como exclusivo de simulación de absorción.

Dicho dispositivo, ha sido ampliamente utilizado en la puesta a punto de numerosas formas farmacéuticas tópicas (LOTH y cols., 1979; PROSERPIO y cols., 1982; SZENTMIKLOSI y cols., 1984) por su sencillez en el manejo y sensibilidad. Los resultados con él obtenidos, aunque no cuantitativamente, sí permite de forma cualitativa diferenciar el comportamiento de las distintas preparaciones frente al proceso de absorción percutánea.

Los elementos fundamentales que la constituyen son: Bomba peristáltica (a), bloque con dos recipientes de 100 ml de capacidad para los líquidos en circulación y agitadores magnéticos (b), llave y tubos para recogida de muestra (c), cámara de difusión (d) y termostato (e).

La cámara de difusión (Fig. 3), consta de tres piezas de metacrilato transparentes, que se ajustan herméticamente mediante tornillos. Por la primera cámara (1), circula agua, la segunda (2) cuyas dimensiones son: diámetro 4.45 cm y profundidad 0.45 cm, está destinada a contener la preparación semisólida y la membrana de doble capa (3), que ha sido la elegida entre las que se describieron anteriormente y por la tercera, circula el medio aceptor (6).

Cada una de las cámaras de circulación (Fig. 4),están conectadas mediante estrechos tubos de entrada y salida a los dos recipientes, constituyendo dos sistemas de circulación, cerrados e independientes, en los que se intercala una bomba peristáltica.

La doble capa se prepara sometiendo una membrana de celofán a un proceso de imbibición con agua durante una hora y posterior eliminación del exceso de ella con ayuda de papel de filtro.

La parte lipófilica de la doble capa se consigue impregnando una membrana, probablemente de acetato de celulosa (tipo filtro RS) con alcohol láurico de tal manera que el peso inicial de ella no se incremente por encima de un 100 a 110 % .

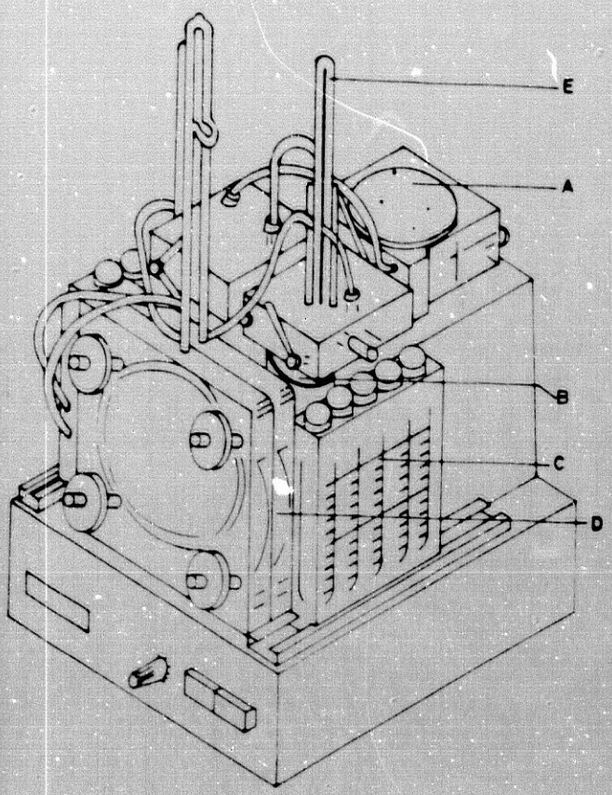


Fig. 2

A : Bomba peristáltica.

B : Depósitos.

C : Tubos muestras.

D : Celúla de difusión.

E : Termostato.

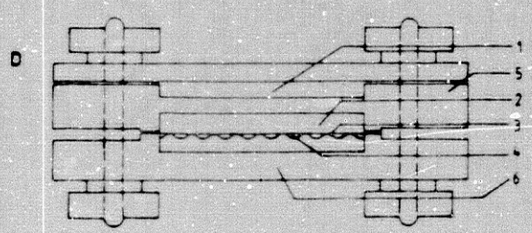


Fig. 3

1 : Cámara agua.

2 : Cámara Pomada.

3 : Líquido receptor.

4 : Membrana.

5 : zona epidérmica.

6 : zona dérmica.

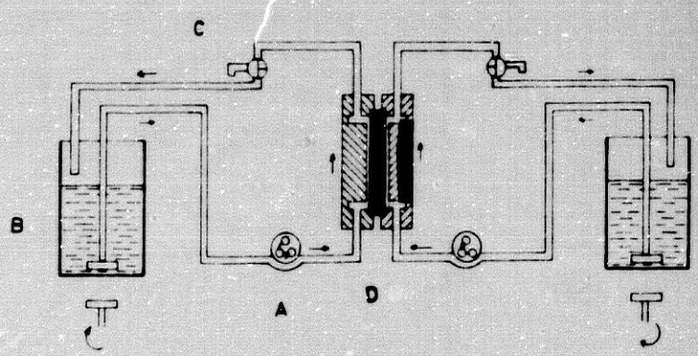


Fig. 4

Una y otra se unen entre sí por presión y se sitúa la doble capa obtenida en el lugar destinada a ella en la cámara de difusión.

Colocada la preparación semisólida en su cámara, se procurará que la superficie sea lisa. Sobre ella se dispone la membrana recientemente preparada, de tal manera que la parte hidrofílica contacte con la preparación y la lipídica, con la solución receptora.

Cerrada la cámara, se conecta con el resto del dispositivo y se procede al inicio del ensayo. El recipiente de la izquierda contiene agua y el de la derecha, la solución receptora (tampón de fosfatos de pH = 7.5 , aproximadamente igual al de la sangre).

Gracias a la bomba peristáltica, cada uno de los líquidos es lanzado hacia una parte diferente de la cámara de difusión (el agua a la primera y la solución reguladora a la tercera), que la atraviesan y retornan de nuevo a los recipientes iniciales, donde por agitación magnética, se homogeneizan con el resto del líquido.

Ambos recipientes, están termostatados a 37 ± 1 °C, manteniendo la preparación a temperatura constante (35 ± 1 °C), similar a la de la superficie cutánea.

El líquido receptor es conducido por unos finos canales sobre la superficie lipídica de la membrana, donde diluye y arrastra la sustancia que ha difundido a través de la misma.

La sensibilidad de la célula es buena, gracias a la elevada relación entre la superficie de la membrana y el pequeño volumen receptor en contacto con ella.

La toma de muestras para su posterior análisis, se hace con ayuda de una llave, que nos permite interrumpir la circulación del líquido receptor.

5°.- PARTE EXPERIMENTAL

1.- IDENTIFICACION Y DETERMINACION DEL GRADO DE PUREZA DEL NAPROXENO.

Se disponen de dos muestras de Naproxeno de procedencia diferente: uno proporcionado por el laboratorio "CIBA GEIGY" e identificado en los ensayos como "Naproxeno a" y el adquirido a "ELMU, S.A." e identificado como "Naproxeno b".

Esta sustancia, tiene monografía en la U.S.P. XXI (*) y en la B.P. (1980) (**), además, en algunos trabajos, aparecen datos sobre algunas características físicas de él, que nos sirven de base tanto para la identificación como determinación del grado de pureza de ambas muestras.

Con esta finalidad, se han seleccionado los siguientes ensayos: temperatura de fusión, espectro en el infrarojo, rotación óptica.

(*) pág. 710.
(**) Vol. I, pág. 300.

1.1. TEMPERATURA DE FUSION: ESTUDIOS TERMICOS.

Se ha realizado por técnicas calorimétricas (D.S.C.) siguiendo la técnica descrita en el capítulo 4°, 1.1.

"Naproxeno a" : 2.07 mg de sustancia se someten a un calentamiento en el intervalo de temperatura de 25 a 200 °C, a 10 $°C \cdot min^{-1}$.

En el termograma obtenido (Fig. 5), se observa la existencia de dos efectos endotérmicos a 147.2 y 155.5 °C respectivamente. El último de ellos, coincide con la temperatura de fusión incluída en B. P. (1980) para esta sustancia y correspondiente al isómero dextro (el activo farmacológicamente); el endotérmico anterior puede deberse a la presencia de impurezas o al isómero levo de la molécula, ya que HARRISON y cols. (1970), lo describe con temperatura de fusión semejante al obtenido.

Esta misma muestra y después de enfriada hasta temperatura ambiente, es sometida a un nuevo tratamiento térmico en las mismas condiciones que el ensayo anterior, obteniendo un nuevo termograma con un solo endotérmico a la temperatura de 154 °C. Aplicado a este máximo el tratamiento para determinación del grado de pureza, se obtiene un porcentaje del 99.81 mol %

Con el fín de determinar si el proceso de fusión y cristalización son reversibles, la muestra se somete a un calentamiento rápido hasta 200 °C, procediendo a su enfriamiento a velocidad programada ($10 °C \cdot min^{-1}$). En el nuevo termograma (Fig. 6), sólo se aprecia un desplazamiento de la línea base exotérmico, característico de la cristalización del compuesto, a 81.3 °C, temperatura muy inferior a la de fusión del producto inicial. Lo que parece indicar la presencia de una nueva estructura cristalina.

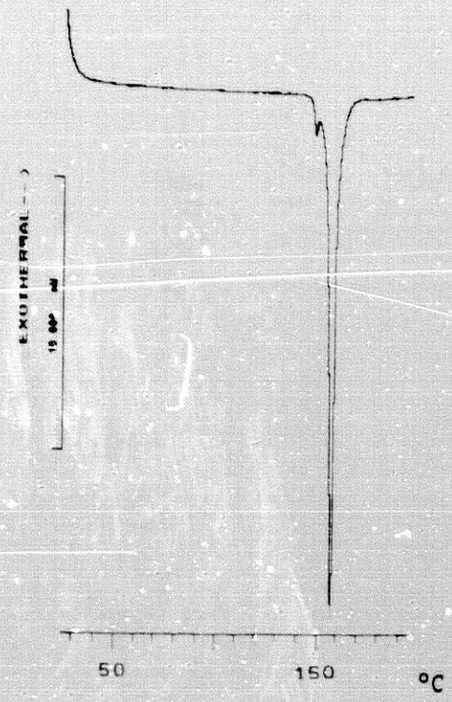


Fig. 5
MUESTRA: Naproxeno "a"
T inicial: 25 °C
T final: 200 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 2.87 mg

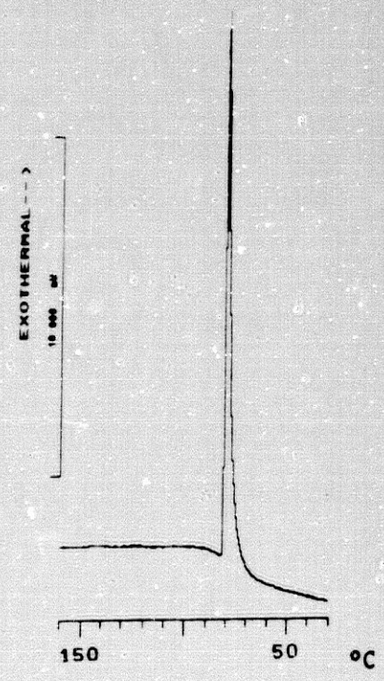


Fig. 6
MUESTRA: Naproxeno "a"
T inicial: 200 °C
T final 25 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 2.87 mg

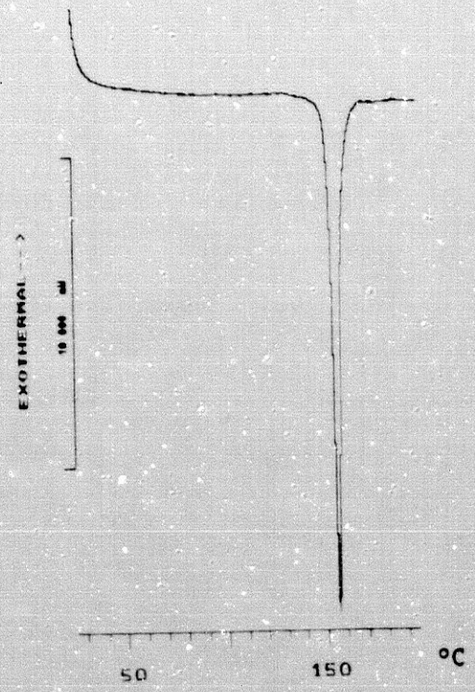


Fig. 7
MUESTRA: Naproxeno "b"
T inicial: 25 °C
T final: 200 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 2.37 mg

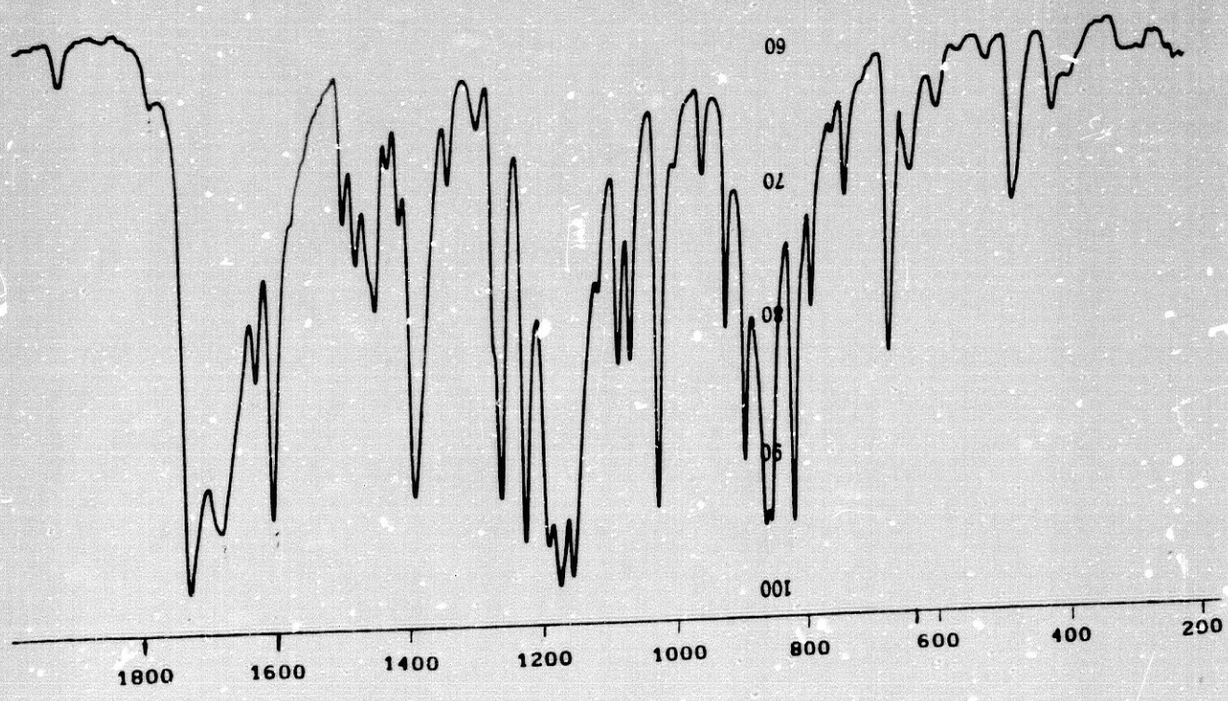


Fig. 8

"Naproxeno b" : 2.37 mg de la sustancia se someten a un calentamiento, en condiciones semejantes al anterior (de 35 a 200 °C y 10 °C min^{-1}). Se obtiene un termograma plano con un sólo efecto endotérmico (Fig. 7), característico de la fusión del compuesto a 155.5 °C y con un calor molar de fusión de 164.20 $J \cdot g^{-1}$. No apreciándose, signos de descomposición en dicho intervalo de temperatura.

El programa de riqueza aplicado al pico de fusión, refleja un valor de 99.40 mol % . Dicho valor se encuentra en el intervalo admitido por la U.S.P. XXI para su empleo con fines terapéuticos.

Enfriada la muestra y sometida a un nuevo tratamiento, en iguales condiciones experimentales que el anterior, se obtiene un único efecto endotérmico a 154.6 °C

A la vista de los resultados obtenidos, se decide seleccionar el producto identificado como "Naproxeno b" para el desarrollo de esta memoria.

1.2.- ESPECTRO EN EL INFRARROJO.

Se realiza en las condiciones descritas por la B. P. (1980) (*) para la identificación de sustancias y determinación del grado de pureza, obteniendo un espectro (Fig. 8), superponible al incluído en dicha Farmacopea (**), para un producto admitido como referencia.

1.3.- ROTACION OPTICA.

Este ensayo se realiza en solución de cloroformo al 1 % P/V, según las condiciones que incluye la B. P. (1980) en la monografía del Naproxeno. Se obtiene un grado de rotación optica de + 64.8 °, incluidc en el intervalo admitido por dicha Farmacopea (+ 63.0 ° a 68.5°).

(*) Apendice II, A.

(*) Infra-Red Reference Spectra, 1980, S 167.

Comc consecuencia de los resultados obtenidos, se considera el producto ensayado, como Naproxeno y con un grado de riqueza adecuado para su utilización con fines terapéuticos.

Parte I.- DETERMINACION DEL PARAMETRO DE SOLUBILIDAD DEL NAPROXENO.

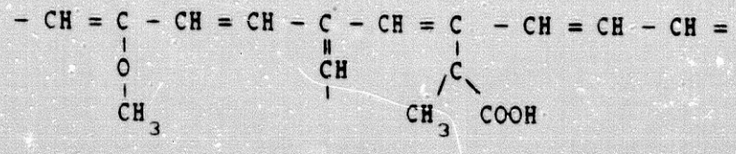
El parámetro de solubilidad del Naproxeno se ha determinado por métodos de contribución de grupos y experimentalmente tomando como base su solubilidad en distintos disolventes.

1.- POR METODOS DE CONTRIBUCION DE GRUPOS.

Con el fin de obtener de forma orientativa el valor del parámetro de solubilidad total y los valores de los parámetros parciales de HANSEN del Naproxeno, se determinaron inicialmente dichos valores por métodos de contribución de grupos, eligiendo de entre los existentes, el método de FEDORS (1974), para la determinación del parámetro absoluto y los conceptos de homomorfo y de Hansen y Beerbower, para la determinación de los parámetros parciales de Hansen; todos ellos descritos en el Capítulo 1º, 8.3.3. y 8.4 respectivamente.

En la Tabla I - 1, se encuentra representada la fórmula estructural del compuesto, empleada en la determinación del parámetro absoluto, los grupos y átomos funcionales en los que se descompone y el número de los mismos. El valor de la contribución atómica y de grupo a la energía de vaporización (Δe_i) y al volumen molar (Δv_i), individual y total y el parámetro de solubilidad del Naproxeno obtenido por este método.

TABLA I - 1



	Δe_i		Δv_i	
6 -CH=	..... 6 × 1030 = 6180	.....	6 × 13.5	= 81.0
4 C=	..... 4 × 1030 = 4120	.....	4 × (-5.5)	= -22.0
1 -O-	..... 1 × 800 = 800	.....	1 × 3.8	= 3.8
1 CH-	..... 1 × 820 = 820	.....	1 × (-1.0)	= -1.0
2 $-CH_3$	..... 2 × 1125 = 2250	.....	2 × 33.5	= 67.0
1 -COOH	..... 1 × 6600 = 6600	.....	1 × 28.5	= 28.5
5 = Conjugados..	5 × 400 = 2000	.....	5 × (-2.2)	= -11.0
2 anillos > 5...	2 × 250 = 500	.....	2 × 16.0	= 32.0

$$\sum \Delta e = 23270 \text{ cal mol}^{-1} \qquad \sum \Delta v = 178.3 \text{ cm}^3$$

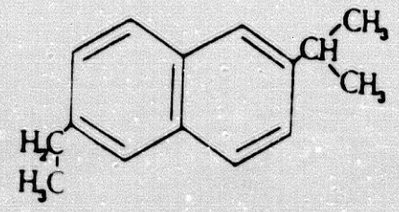
$$\delta_2 = (23270 / 178.3)^{1/2} = 11.42 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$$

El valor del parámetro de solubilidad absoluto obtenido es de 11.42 $\text{cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2}$.

En la Tabla I-2, se representa el homomorfo del Naproxeno empleado para la determinación del parámetro de dispersión y en sucesivas columnas la contribución de grupos al valor del parámetro de dispersión (según Fedors), el polar y puentes de hidrogéno, según Hansen y Beerbower (*).

(*) BARTON (1983), Pág. 85.

TABLA I-2



	δ_d	δ_p	δ_h
	Δe_i	$F_p = \sum V \delta_p$	$\Delta U_h = \sum V \delta_h$
$-CH_3$	$3 \times 1125 = 3375$	———	———
$-CH_2-$	$7 \times 1180 = 8260$	———	———
$-CH-$	$5 \times 820 = 4100$	———	———
-COOH	———	$1 \times 210 = 44100$	$1 \times 1955.5 = 1955.5$
-O-	———	$1 \times 151.5 = 22952.2$	$1 \times 4106.5 = 4106.5$
	$\sum$ 15735	$\sum$ 67052.2	$\sum$ 6062.0

$\sum \Delta \nu_i = 178.3 \text{ cm}^3$

$\delta_d = 9.40$ $\qquad$ $\delta_p = 1.45$ $\qquad$ $\delta_h = 5.83$

$$\delta_t = (9.40^2 + 1.45^2 + 5.83^2) = 11.15 \text{ cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2}$$

En dicha Tabla puede observarse el valor relativamente elevado del parámetro de puentes de hidrogéno. Aunque el método es sólo orientativo, dicho valor puede aproximarse al verdadero, si tenemos en cuenta que la molécula de Naproxeno y según la clasificación de PIMMENTEL y McCLELLAN (*), posée dos grupos aceptores de protones: éter y anillo aromático y además un grupo carboxílico, capaz de aceptar o donar protones según el medio en el que se encuente, es decir con caracter "camaleónico".

(*) BARTON (1983), pág. 40.

2.- DETERRMINACION EXPERIMENTAL DEL PARAMETRO DE SOLUBILIDAD DEL NAPROXENO.

Se ha determinado a partir de los estudios de su solubilidad, empleando para ello dos métodos diferentes: en diferentes disolventes y en la mezcla de dos determinados.

2.1.- EN DIFERENTES DISOLVENTES.

2.1.1.- Selección de disolventes.

En función del valor del parámetro de solubilidad obtenido por el método de contribución de grupos, (aproximadamente 11 $cal^{1/2}cm^{-3/2}$), se han seleccionado disolventes que incluyendo dicho valor, cubren un amplio margen de valores de parámetros de solubilidad (desde 7.5 a 15.5 $cal^{1/2}cm^{-3/2}$).

Dichos disolventes, así como el valor de su parámetro (δ_1), obtenidos en función de sus valores de presión de vapor (BARTON, 1975) y la calidad del producto utilizado, quedan recogidos en la Tabla I - 3.

2.1.2. Condiciones experimentales.

En cada uno de los disolventes seleccionados, se ha determinado la solubilidad del Naproxeno procediendo en todos los casos como quedó especificado en el capítulo 3º, 2.

El tiempo de saturación de cada uno de los disolventes es diferente, llegando hasta períodos próximos a los 30 días para los de valores de parámetros extremos (ciclohexano y etilenglicol).

La temperatura elegida para la determinación de la solubilidad es 20 ºC debido a que:

TABLA I-3

Disolvente	δ_1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$
Eter (*)	7.4
Ciclohexano (*)	8.2
Tetracloruro de Carbono (**)	8.6
Tolueno (*)	8.9
Cloroformo (*)	9.3
Dioxano (*)	10.0
n-Butanol (**)	11.4
Isopropanol (*)	11.5
Dimetilsulfóxido (*)	12.0
N,N'-Dimetilformamida (*)	12.1
Etanol (*)	12.7
Metanol (*)	14.5
Etilenglicol (**)	14.6
Monoetanolamina (**)	15.5

-Es la temperatura, a la que normalmente los diferentes Formularios y Farmacopeas, expresan la solubilidad de las diferentes sustancias.

-El material fungible de laboratorio está generalmente calibrado a dicha temperatura, lo que permite obtener medidas más exactas.

-Es la temperatura más aproximada a la del ambiente, en el momento de realizar el ensayo.

Sin embargo, hemos de hacer notar que el valor de los parámetros de solubilidad de los disolventes seleccionados fue determinada a 25 °C. Esta diferencia de 5 °C, según BURRELL (1955), no repercute ostensiblemente en dicho valor.

La valoración del Naproxeno en cada disolvente y según se indicó anteriormente, se realiza mediante técnicas espectrofotométricas. Para ello y previamente, en soluciones de Naproxeno en cada uno de los disolventes, se realiza un barrido de escala en el ultravioleta y de él, se selecciona la longitud de onda de mayor absorción.

(*) Grado espectrofotométrico.

(**) Químicamente puro.

En soluciones de concentración conocida y para la longitud de onda seleccionada se determina su absorbancia, acotándose posteriormente mediante mínimos cuadrados, el margen de concentración donde se cumple la Ley de Lambert-Beer y deduciéndose la ecuación que relaciona la absorbancia y concentración.

En todas las muestras analizadas, se determina la cantidad de soluto y disolvente existentes en ella, expresándola en en gramos y moles, y posteriormente, la solubilidad en fracción molar.

2.1.3.- Resultados experimentales y consideraciones.

Las Tablas I - 4 a 17, expresan en la parte superior y para cada una de las muestras ensayadas, las características del disolvente, la longitud de onda seleccionada y medidas de absorbancia de soluciones de concentración conocidas en el intervalo donde se cumple la Ley de Lambert-Beer, la ecuación de la recta correspondiente, deducida por mínimos cuadrados así como el coeficiente de correlación lineal y su grado de significación.

En la parte inferior, los resultados obtenidos respecto a la solubilidad del Naproxeno. Incluyen: letra de identificación del ensayo (A, B, C) correspondientes a tres soluciones saturadas diferentes obtenidas en tiempos distintos y dos alícuotas de ellas, el volumen de la solución saturada inicial tomada, peso, dilución y absorbancia de ella, número de gramos de soluto y moles en el peso inicial de solución saturada y solubilidad del soluto expresada en fracción molar, media de los valores obtenidos, desviación estandar y tanto de por ciento de desviación con respecto, a la media.

TABLA I - 4

MUESTRA: Eter - Naproxeno.

PM_1 = 74.12 g $\delta_1 = 7.4\ cal^{1/2} cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
270	0.337	0.190	10	$Y = 1.53 \cdot 10^{-2} + 5351.08\ X$
	1.572	0.860		r = 0.99947 (P <0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-2} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	1	0.73928	4.8	0.450	4.03469	1.75193	1.82398
			4.8	0.432	3.97330	1.78185	1.84833
	-	0.74391	4.8	0.452	4.05262	1.75971	1.81045
			4.8	0.461	4.13631	1.79605	1.84929
B	1	0.73973	4.8	0.452	4.05262	1.75971	1.83125
			6.4	0.610	4.10194	1.78112	1.85440
	1	0.73761	4.8	0.462	4.14228	1.79864	1.87896
			4.8	0.462	4.14228	1.79864	1.87896
C	1	0.74171	4.8	0.470	4.11401	1.72979	1.80181
			4.8	0.452	4.05262	1.72979	1.80181
	-	0.58499	6.4	0.474	3.18740	1.38402	1.82088
			6.4	0.479	3.22320	1.39959	1.84216

N = 12 $\bar{X}_2 = 1.8388 \cdot 10^{-2}$ $\log \bar{X}_2 = -1.73546$

$s = 2.3471 \cdot 10^{-4}$ % s = 1.27

TABLA I - 5

MUESTRA: Ciclohexano - Naproxeno.

PM_1 = 84.16 g $\delta_1 = 8.2\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-6} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
	1.855	0.269		$Y = 2.78 \cdot 10^{-2} + 107509.75\ X$
231	7.420	0.890	9	r = 0.97839 (P <0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-3} ml·ml^{-1}	A	10^{-5} g	10^{-7} mol	$10^{-5} X_2$
	-	0.72860	16.0	0.698	9.34535	4.05791	4.18763
					9.36320	4.06565	4.19658
A	1	0.78730	9.6	0.400	8.97046	3.89512	4.16407
					9.15791	3.97651	4.25108
	1	0.78395	9.6	0.400	8.92583	3.87544	4.15412
			9.6	0.402	8.97046	3.89512	4.18186
B	1	0.78526	9.6	0.402	8.97046	3.89512	4.17488
			9.6	0.400	8.92583	3.87574	4.15412
	1	0.78539	9.6	0.400	8.92584	3.87574	4.15343
			9.6	0.402	8.97046	3.89512	4.15184
C	1	0.78569	9.6	0.400	8.92584	3.87574	4.15184
			9.6	0.404	9.01509	3.91450	4.19336

N = 12 $\bar{X}_2 = 4.1697 \cdot 10^{-5}$ $\log \bar{X}_2 = -4.37988$

$s = 1.6448 \cdot 10^{-7}$ % = 0.39

TABLA I - 6

MUESTRA: Tetracloruro de Carbono - Naproxeno.

PM_1 = 153.84 g δ_1 = 8.6 $cal^{1/2} cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert Beer
333	0.778	0.188	9	$Y = 5.26 \cdot 10^{-2} + 2072.34\ X$
	4.381	0.961		r = 0.99472 (P < 0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-2} ml·ml^{-1}	A	10^{-3} g	10^{-5} mol	$10^{-3} X_2$
A	1	1.59949	1.2	0.500	2.66931	1.15906	1.11539
	-	1.45768	2.0	0.480	2.40238	1.04315	1.10151
B	1	1.60697	2.0	0.492	2.62660	1.14051	1.09244
	-	1.43548	2.0	0.442	2.35967	1.02460	1.09864
C	1	1.59850	2.0	0.510	2.72270	1.18224	1.13843
	1	1.60062	2.0	0.502	2.70134	1.17296	1.12800

N = 6 $\bar{X}_2 = 1.1124\ 10^{-3}$ $\log \bar{X}_2 = -2.95374$

$s = 1.65135 \cdot 10^{-5}$ % s = 1.48

TABLA I - 7

MUESTRA: Tolueno - Naproxeno.

PM_1 = 92.13 g $\delta_1 = 8.9\ cal^{1/2} cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
333	1.139	0.259	8	$Y = 1.58 \cdot 10^{-2} + 2122.17\ X$
	3.797	0.815		r = 0.99968 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solv.
I	ml	g	10^{-3} ml·ml^{-1}	A	10^{-3} g	10^{-5} mol	$10^{-3} X_2$
A	1	0.87229	8.0	0.451	6.11715	2.65616	2.81725
			8.0	0.448	6.07645	2.63849	2.79843
	1	0.87628	8.0	0.452	6.13071	2.66205	2.81061
			8.0	0.449	6.09002	2.64438	2.79187
B	1	0.87394	8.0	0.450	6.10358	2.65027	2.80565
			8.0	0.450	6.10358	2.65027	2.80565
	1	0.86935	8.0	0.452	6.13071	2.66205	2.83311
			8.0	0.450	6.09002	2.65027	2.82052
C	1	0.87907	8.0	0.450	6.10358	2.65027	2.78920
			8.0	0.452	6.13071	2.66205	2.80166
	1	0.86691	8.0	0.450	6.10358	2.65027	2.82849
			8.0	0.442	5.99507	2.60316	2.77800

N = 12 $\bar{X}_2 = 2.8067 \cdot 10^{-3}$ $\log \bar{X}_2 = -2.551804$

$s = 1.56411 \cdot 10^{-5}$ % s = 0.55

TABLA I - 8

MUESTRA: Cloroformo - Naproxeno.

PM_1 = 119.38 g $\delta_1 = 9.3\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
272	0.404	0.248	9	$Y = 1.74 \cdot 10^{-2} + 5750.81\ X$
	1.616	0.940		r = 0.99931 (P< 0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-2} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	1	1.48165	3.2	0.492	6.15690	2.67342	2.19802
			3.2	0.502	6.28204	2.72776	2.24363
	1	1.48558	3.2	0.482	6.03176	2.61909	2.14665
			3.2	0.488	6.10685	2.65169	2.17391
B	1	1.47999	3.2	0.511	6.39464	2.77667	2.28733
			3.2	0.510	6.38216	2.77123	2.28276
	1	1.47067	3.2	0.481	6.01925	2.61365	2.16426
			3.2	0.480	6.01925	2.61365	2.16426
C	1	1.48065	3.2	0.472	5.90662	2.56475	2.10838
			3.2	0.470	5.78148	2.51041	2.06258
	1	1.48073	3.2	0.472	5.90662	2.56475	2.10827
			3.2	0.480	6.00673	2.60822	2.14477

N = 12 $\bar{X}_2 = 2.1770 \cdot 10^{-2}$ $\log \bar{X}_2 = -1.662135$

$s = 6.18757 \cdot 10^{-4}$ % s = 2.84

TABLA I - 9

MUESTRA: Dioxano - Naproxeno.

PM_1 = 88.10 g $\delta_1 = 10\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-5} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
235	0.360	0.269	7	$Y = 4.14 \cdot 10^{-2} + 59328\ X$
	1.441	0.910		r = 0.99785 (P< 0.001)

Sol. I	Sol. ml	Sol. g	Dilución 10^{-6} ml·ml^{-1}	Dilución A	Soluto/Sol. 10^{-1} g	Soluto/Sol. 10^{-3} mol	Solb. $10^{-1} X_2$
A	1	1.07513	4.0	0.350	3.27402	1.42163	1.43471
			4.0	0.353	3.30519	1.43517	1.45456
	1	1.08086	4.0	0.352	3.29740	1.43178	1.43789
			4.0	0.358	3.35586	1.45717	1.46929
B	1	1.07575	4.0	0.355	3.32078	1.44194	1.45898
			4.0	0.340	3.18047	1.44194	1.38357
	1	1.03851	4.0	0.350	3.27402	1.42163	1.44566
			4.0	0.350	3.27402	1.42163	1.44566
C	1	1.07068	4.0	0.350	3.27017	1.42163	1.44205
			4.0	0.355	3.32078	1.44194	1.46753
	1	1.07550	4.0	0.360	3.36756	1.46224	1.48488
			4.0	0.340	3.27402	1.42163	1.43409

N = 12 $\bar{X}_2 = 1.4479 \cdot 10^{-1}$ $\log \bar{X}_2 = -0.839261$

$s = 2.00432 \cdot 10^{-3}$ % s = 1.38

TABLA I - 10

MUESTRA: n-Butanol- Naproxeno.

PM_1 = 74.12 g δ_1 = 11.4 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
272	0.298	0.172	9	$Y = 2.05 \cdot 10^{-2} + 5307.59\ X$
	1.787	0.962		r = 0.99982 (P< 0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-2} g	10^{-4} mol	X_2
A	1	0.82863	4.8	0.376	3.41691	1.48368	0.01365
			4.8	0.372	3.36267	1.46012	0.01343
	1	0.82475	4.8	0.379	3.42896	1.48891	0.01377
			4.8	0.379	3.42896	1.48891	0.01377
B	1	0.82550	4.8	0.379	3.42893	1.48890	0.01358
			4.8	0.390	3.52538	1.53078	0.01398
	1	0.82391	4.8	0.377	3.41088	1.48106	0.01371
			4.8	0.377	3.41088	1.48106	0.01371
C	1	0.83404	4.8	0.390	3.52538	1.53078	0.01400
			4.8	0.380	3.44101	1.49414	0.01366
	1	0.82065	4.8	0.372	3.36870	1.46272	0.01359
			4.8	0.388	3.50731	1.52293	0.01416

N = 12 $\bar{X}_2$ = 0.01375 log $\bar{X}_2$ = -1.8616

s = $1.9725 \cdot 10^{-4}$ % s = 1.43

TABLA I - 11

MUESTRA: Isopropanol - Naproxeno.

PM_1 = 60.1 g δ_1 = 11.5 $cal^{1/2} cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-5} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
230	0.363	0.271	7	$Y = 6.05 \cdot 10^{-2} + 61541.54 \cdot X$
	1.454	0.966		r = 0.99544 (P< 0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-5} mol·ml^{-1}	A	10^{-2}g	10^{-4}mol	$10^{-2}X_2$
A	1	0.80253	7.2	0.639	3.32294	1.44287	1.11146
			7.2	0.645	3.35241	1.45567	1.12485
	1	.80935	7.2	0.655	3.40699	1.47937	1.13381
			7.2	0.642	3.33682	1.44890	1.10972
B	1	0 80301	7.2	0.67?	3.52913	1.53240	1.18540
			7.2	0.678	3.52393	1.53015	1.18360
	1	0.79844	7.2	0.650	3.38100	1.46808	1.14075
			7.2	0.656	3.40959	1.48049	1.15071
C	1	0.80305	7.2	0.650	3.38256	1.46876	1.13453
			8.0	0.890	3.58058	1.55486	1.18033
	1	0.80325	7.2	0.650	3.37840	1.46695	1.13280
			6.4	0.565	3.28614	1.42689	1.10090

N = 12 $\bar{X}_2 = 1.14073 \cdot 10^{-2}$ $\log \bar{X}_2 = -1.9428$

s = $2.7849 \cdot 10^{-4}$ % s = 2.44

TABLA I - 12

MUESTRA: Dimetilsulfoxido - Naproxeno.

PM_1 = 78.13 g $\delta_1 = 12.0\ cal^{1/2}cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
282	0.693	0.260	6	$Y = -2.45\cdot10^{-2} + 3842.47\cdot X$
	2.427	0.960		r = 0.99068 (P< 0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-5} ml·ml^{-1}	A	10^{-1}g	10^{-3}mol	$10^{-1}X_2$
A	1	1.14015	8.0	0.452	3.38628	1.47038	1.25361
			6.2	0.338	3.22859	1.40190	1.18179
	1	1.14285	9.4	0.508	3.26086	1.41590	1.19286
			10.4	0.562	3.23876	1.40630	1.18292
B	1	1.12919	9.5	0.448	3.10789	1.34939	1.14120
			11.4	0.566	2.96800	1.28886	1.07900
	1	1.13565	9.5	0.482	3.04530	1.32232	1.10560
			9.6	0.528	3.30900	1.43707	1.22445
C	1	1.13399	8.0	0.432	3.23646	1.40532	1.19327
			8.0	0.408	3.05665	1.32724	1.11261
	1	1.13965	8.0	0.432	3.19807	1.38865	1.16871
			8.0	0.430	3.22147	1.39881	1.17922

N = 12 $\bar{X}_2 = 1.1679\cdot10^{-1}$ $\log \bar{X}_2 = -0.932576$

$s = 4.82314\cdot10^{-3}$ % s = 4.12

TABLA I - 13

MUESTRA: N,N'-Dimetilformamida - Naproxeno.

PM_1 = 73.09 g $\delta_1 = 12.1\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
282	0.708	0.237	7	$Y = 1.76 \cdot 10^{-2} + 3344.06 \cdot X$
	2.480	0.832		r = 0.99275 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-5} ml·ml^{-1}	A	10^{-1} g	10^{-3} mol	$10^{-1} X_2$
A	1	1.09080	4.8	0.502	7.20272	3.12753	3.81545
			4.4	0.447	6.87937	2.98713	3.51468
	1	1.09957	4.0	0.420	7.23141	3.13999	3.78760
			4.0	0.425	7.31751	3.17738	3.87023
B	1	1.09094	4.0	0.412	7.09367	3.08018	3.71073
			4.0	0.410	7.05924	3.06526	3.67846
	1	1.08847	4.0	0.408	7.02481	3.05028	3.66123
			4.0	0.413	7.11089	3.08766	3.74222
C	1	1.09364	4.0	0.400	6.88705	2.99047	3.50554
			4.0	0.390	6.71488	2.91571	3.65467
	1	1.09418	4.0	0.397	6.83541	2.96804	3.45672
			4.0	0.396	6.81819	2.96057	3.44156

N = 12 $\bar{X}_2 = 3.6532 \cdot 10^{-1}$ $\log \bar{X}_2 = -0.437326$

$s = 1.37783 \cdot 10^{-2}$ % s = 3.77

TABLA I - 14

MUESTRA: Etanol - Naproxeno.

PM_1 = 46.07 g $\delta_1 = 12.7\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-5} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
231	0.345	0.214	7	$Y = 3.29 \cdot 10^{-2} + 62203.02 \cdot X$
	1.554	0.980		r = 0.99799 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-5} ml·ml^{-1}	A	10^{-2}g	10^{-4}mol	$10^{-2}X_2$
A	1	0.82740	4.0	0.626	5.80980	2.52268	1.48823
			4.0	0.633	5.87470	2.55089	1.50588
	1	0.83164	4.0	0.656	6.09125	2.64492	1.55638
			4.0	0.642	5.96287	2.58917	1.52158
B	1	0.82746	3.9	0.658	6.11892	2.65693	1.57229
			3.9	0.652	6.06314	2.63271	1.55705
	1	0.82673	4.0	0.658	6.10672	2.65163	1.57043
			4.0	0.642	5.95823	2.58716	1.52991
C	1	0.82773	4.0	0.645	6.01391	2.61134	1.54311
			4.0	0.654	6.07424	2.63753	1.55955
	1	0.82863	4.0	0.640	5.93967	2.57910	1.52114
			4.0	0.622	5.83034	2.53163	1.49148

N = 12 $\bar{X}_2 = 1.53475 \cdot 10^{-2}$ $\log \bar{X}_2 = -1.813962$

$s = 2.8262 \cdot 10^{-4}$ % s = 1.84

TABLA I - 15

MUESTRA: Metanol - Naproxeno.

PM_1 = 32.04 g $\delta_1 = 14.5\ cal^{1/2}cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-5} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
230	0.329	0.268	6	$Y = 4.19 \cdot 10^{-2} + 76721.03 \cdot X$
	1.154	0.920		r = 0.99631 (P< 0.001)

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-5} ml·ml^{-1}	A	10^{-2}g	10^{-4}mol	$10^{-2}X_2$
A	1	0.81801	3.2	0.648	6.11980	2.64418	1.15160
			4.0	0.633	5.87470	2.55089	1.14870
	1	0.83164	4.0	0.656	6.09125	2.64492	1.10000
			4.0	0.642	5.96287	2.58917	1.10370
B	1	0.81778	3.2	0.646	6.06700	2.63455	1.10000
			3.2	0.651	6.10900	2.65300	1.10900
	1	0.82219	3.2	0.674	6.35500	2.75959	1.15000
			3.2	0.668	6.31600	2.72600	1.14300
C	1	0.81791	3.2	0.648	6.16400	2.67651	1.11900
			3.2	0.669	6.32500	2.74678	1.15100
	1	0.82398	3.2	0.660	6.19900	2.68995	1.11600
			3.2	0.661	6.22500	2.70316	1.12300

N = 12 $\bar{X}_2 = 12625 \cdot 10^{-2}$ $\log \bar{X}_2 = -1.948365$

$s = 2.0322 \cdot 10^{-4}$ % s = 1.80

TABLA I - 16

MUESTRA: Etilenglicol- Naproxeno.

PM_1 = 62.07 g $\delta_1 = 14.6\ cal^{1/2}cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
273	0.350	0.210	9	$Y = 2.10 \cdot 10^{-2} + 5280.12\ X$
	1.752	0.942		r = 0.99979 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-3}ml·ml^{-1}	A	10^{-3}g	10^{-5}mol	$10^{-3}X_2$
A	1	1.04490	2.4	0.520	9.74254	4.23036	2.58775
			2.4	0.513	9.74254	4.23036	2.54775
	-	0.89597	1.4	0.379	8.28613	3.59797	2.53971
			4.8	0.379	8.24995	3.58226	2.59847
B	1	1.00611	2.4	0.502	9.08218	3.94363	2.54909
			2.4	0.502	9.08218	3.94363	2.54909
	1	1.02722	2.4	0.511	9.25104	4.01695	2.54332
			2.4	0.510	9.23898	4.01171	2.54011
C	1	1.05536	2.4	0.577	10.43308	4.53028	2.58377
			2.4	0.582	10.49330	4.55638	2.59940
	1	1.05738	2.4	0.550	9.95059	4.32071	2.55388
			2.4	0.558	10.09571	4.38355	2.59129

N = 12 $\bar{X}_2 = 2.56529 \cdot 10^{-3}$ $\log \bar{X}_2 = -2.59086$

$s = 2.3301 \cdot 10^{-5}$ % s = 0.90

TABLA I - 17

MUESTRA: Monoetanolamina - Naproxeno.

PM_1 = 61.08 g $\delta_1 = 15.5\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
273	0.88	0.268	10	$Y = -4.22 \cdot 10^{-2} + 5696.90\ X$
	1.78	0.928		r = 0.99598 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-2} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	-	0.90527	1.7	0.472	9.98741	4.33670	3.18351
			1.7	0.503	10.58729	4.59717	3.39339
	-	0.41030	1.6	0.429	4.33763	1.88347	3.03380
			1.3	0.362	4.57180	1.98510	3.21800
B	-	0.85668	1.7	0.402	8.46141	3.67408	2.82400
			1.7	0.402	8.46141	3.67408	2.82400
	-	0.33953	1.9	0.472	3.40621	1.47903	2.87200
			1.5	0.393	3.30878	1.43672	2.78300
C	1	0.98824	1.9	0.452	9.51300	4.13107	2.74700
			1.9	0.498	10.48200	4.55147	3.05000
	-	0.79425	2.5	0.432	6.81900	2.96120	2.43059
			2.5	0.432	6.81900	2.96120	2.43059

En la obtención de dichos resultados, se han observado las siguientes anomalías:

En la preparación de las soluciones iniciales de Dimetilsulfóxido-Naproxeno, se siguió el método general antes especificado. Para ello, en un vial con aproximadamente 3 ml de disolvente, se adicionan fracciones sucesivas de soluto y se agita hasta obtener un precipitado (1200 mg de soluto).

Transcurridas cuatro horas desde el comienzo del ensayo de saturación, se observó que el precipitado inicial se había solubilizado, adicionando nuevas fracciones de soluto que sucesivamente se iban disolviendo hasta que se alcanzó la cantidad total aproximadamente de 1900 mg . En este momento apareció un precipitado en forma de agujas, de aspecto diferente al producto inicial.

Esta última preparación, se mantuvo en las condiciones fijadas para el ensayo de solubilidad durante 48 horas, siguiendo la técnica general de dicho ensayo. El valor de solubilidad incluido en la Tabla I - 12, corresponde a la solución saturada en equilibrio con dichas agujas.

Obtenido el precipitado y después de mantenerlo como mínimo dos meses en contacto con el exterior para eliminar el disolvente, 5.65 mg de estas agujas se sometieron a un ensayo de D.S.C. en el intervalo de 30 a 200 °C y con velocidad de calentamiento de 10 °C min^{-1}. En el termograma obtenido (Fig. I - 1), sólo se aprecia un desplazamiento de la línea base endotérmica, correspondiente a una fusión a 75.5 °C, temperatura inferior a la de fusión del producto original (155.5 °C), pero de un orden de magnitud semejante al observado cuando este producto inicial, se enfrió desde 200 °C, a velocidad programada (Fig.). Se presupone que el nuevo producto obtenido es un posible polimorfo del Naproxeno.

Enfriada la muestra anterior y sometida de nuevo al mismo tratamiento térmico descrito, se observan dos máximos endotérmicos a 61 y 125 °C (Fig. I-2). Mantenida dicha muestra a temperatura ambiente durante 48 horas y sometida a un nuevo tratamiento térmico

en identicas condiciones al anterior, se obtiene un termograma con dos nuevas manifestaciones endotérmicas a 54 °C y 137.1 °C (Fig. I-3). De ello parece deducirse la cristalización de la estructura inicial en otras diferentes.

Para confirmar lo anteriormente observado, en un vial y a temperatura del laboratorio (18 °C), se disuelve directamente sobre 3 ml de disolvente 1900 mg de Naproxeno, reproduciéndose el fenómeno antes señalado, es decir, aparece un precipitado blanco en forma de agujas. Sometido este precipitado a las mismas condiciones experimentales que el caso anterior se obtienen valores semejantes, reproduciéndose el termograma del precipitado.

Teniendo en cuenta que el Naproxeno posee un C asimétrico, que determina la aparición de dos isómeros ópticos: la forma dextro, posée mayor potencia antiinflamatoria. Sería necesario comprobar qué tipo de isómero corresponde a esta nueva forma polimorfa, lo cual sería objeto de un nuevo trabajo de investigación.

Con las soluciones de dimetilformamida, se repite un proceso semejante al anterior. Inicialmente, la adición de 2000 mg de Naproxeno a 3 ml de disolvente, produce soluciones saturadas. Sometida dicha preparación al ensayo de disolución y transcurridas cinco horas la solución es transparente, permitiendo la adición de nuevas cantidades de Naproxeno (hasta 3310 mg), para la apreciación visual de un precipitado. El dato de solubilidad incluido en la Tabla I-13 corresponde a la solución en equilibrio con él.

Separado aquél y despues de eliminar el disolvente, se somete a un ensayo de D.S.C., apareciendo dos efectos endotérmicos a 147 y 156 °C respectivamente (Fig. I-4), siendo el último característico de la fusión del Naproxeno utilizado inicialmente. De ello se concluye la posible mezcla de dos polimorfos diferentes, o bien la transformación de una forma en otra, durante el transcurso del ensayo. Al igual que en el caso anterior, necesita investigación complementaria para determinar su actividad farmacológica.

En las soluciones con mono-etanolamina, se observa la disminución de la cantidad de soluto disuelto en ensayos sucesivos.

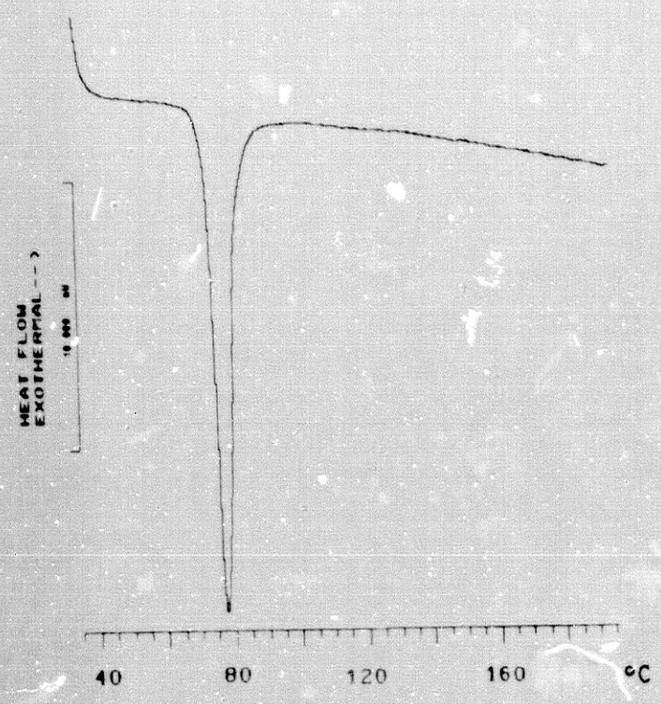


Fig. I - 1
MUESTRA: Cristales
(A partir de Dimetil Sulfóxido)
T inicial: 35 °C
T final: 200 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 5.65 mg

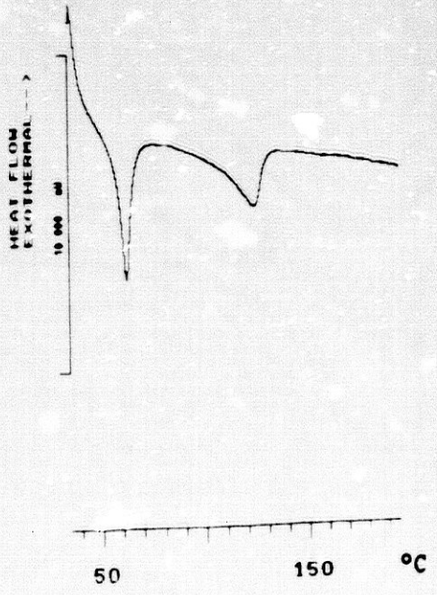


Fig. I - 2
MUESTRA: Cristales
(A partir de Dimetil Sulfóxido)
T inicial: 35 °C
T final: 200 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 5.65 mg

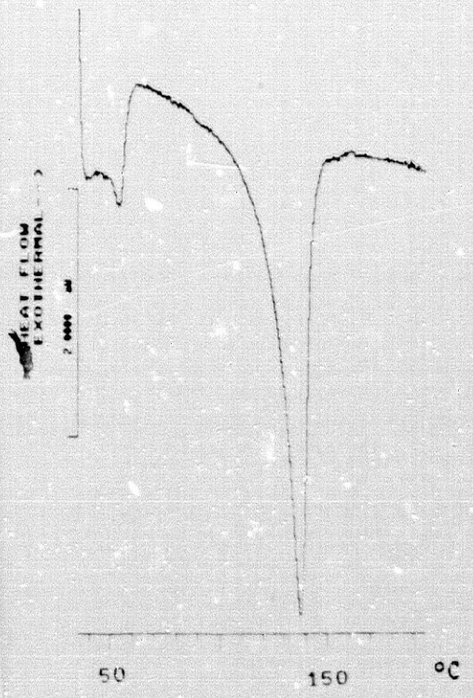


Fig. I - 3
MUESTRA: Cristales
(A partir de Dimetil Sulfóxido)
T inicial: 35 °C
T final: 200 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 5.65 mg

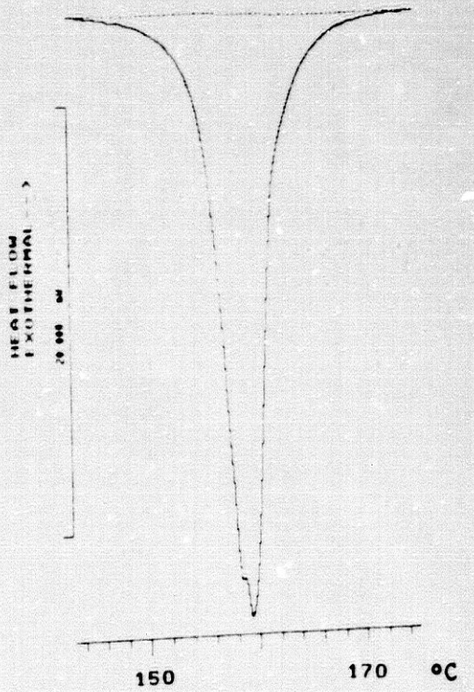


Fig. I - 4
MUESTRA: Cristales
(A partir de Dimetil Formamida)
T inicial: 35 °C
T final: 200 °C
Velocidad: 10 °C·min^{-1}
Peso muestra: 5.65 mg

Tal vez el disolvente proporcione un pH excesivamente alcalino que degrade al principio activo.

El resto de las soluciones se obtienen sin ningún tipo de anomalías, manteniendo el precipitado en equilibrio con la solución saturada; la temperatura de fusión del producto inicial permanece constante en todos los casos.

Respecto al perfil de solubilidad del Naproxeno en los disolventes, la Tabla I - 18, incluye un resumen de los disolventes empleados, el valor de su parámetro de solubilidad total y el parámetro de puentes de hidrogéno, según BARTON (1983), solubilidad del Naproxeno en fracción molar en cada uno de ellos.

TABLA I-18

Disolvente	δ_1	δ_h	X_2
Eter	7.4	2.5	0.0183888
Ciclohexano	8.2	0.1	4.1697E-5
Tetracloruro de carbono	8.6	0.3	0.0011124
Tolueno	8.9	1.0	0.0028067
Cloroformo	9.3	2.8	0.0217703
Dioxano	10.0	3.6	0.1447990
n-Butanol	11.4	7.7	0.0137521
Isopropanol	11.5	8.0	0.0114073
Dimetilsulfóxido	12.0	5.0	0.1167948
N,N'Dimetilformamida	12.1	5.5	0.3653259
Etanol	12.7	9.5	0.0153475
Metanol	14.5	10.9	0.0112625
Etilenglicol	14.6	12.7	2.5653E-3
Monoetanolamina	15.5	----	0.0310000

En ella se observa, que al incrementar el valor del parámetro de solubilidad del disolvente la solubilidad aumenta, hasta alcanzar un máximo para un parámetro de 10 (dioxano), y disminuye posteriormente exceptuando las soluciones de dimetilsulfóxido y dimetilformamida debido a la formación de polimorfos, como comentamos anteriormente.

Destacan dos fenómenos que aparecen cuando el disolvente es éter o etanol.

El éter es el disolvente con menor valor de parámetro de solubilidad absoluto de los empleados, sin embargo la solubilidad del Naproxeno es superior a la esperada, en función de su parámetro de solubilidad absoluto. Dicho disolvente es calificado por BURRELL (1955), como aceptor moderado de protones, y según BARTON (1983), tienen un valor de parámetro de puentes de hidrogéno superior al resto de los disolventes de parámetro semejante.

Los alcoholes son clasificados por Burrell (1955), como disolventes con gran capacidad de formación de puentes de hidrógeno. En todo los alcoholes empleados, se obtienen valores de solubilidad semejantes, aunque disminuye ligeramente al aumentar el valor del parámetro de solubilidad absoluto, excepto en el caso del etanol, donde la solubilidad es la más elevada de ellos.

La molécula de Naproxeno, tiene dos grupos aceptores de protones (éter y anillo naftaleno) y un grupo carboxílico que puede aceptar o ceder protones, dependiendo del medio en el que se encuentre, como quedó descrito en el capítulo 1º, 8.2.

Quizá el incremento de solubilidad de dicha molécula tanto en el éter como en el etanol, con respecto al resto de disolventes de parámetros semejantes, se debe a la influencia que sobre dicho valor tienen la formación de puentes de hidrógeno, entre el soluto y disolvente.

2.1.4. Parámetro de solubilidad.

A partir de los resultados obtenidos, se procede a la determinación del parámetro de solubilidad del Naproxeno, empleando el método de máxima solubilidad de CHERTKOTT y MARTIN (1960), modificado por JAMES y RODERS (1968), en el sentido de estudiar la relación entre el logaritmo de la solubilidad en fracción molar y el parámetro del disolvente, como quedo descrito en el capítulo 1º, 8.3.2.

Para ello, sobre un eje de coordenadas se representa, en ordenadas el logaritmo de la solubilidad del Naproxeno en cada

disolvente estudiado, expresada ésta en fracción molar y en abscisas, el valor del parámetro de solubilidad de dicho disolvente. Por mínimos cuadrados se seleccionan los puntos que mejor se ajustan a dos rectas: una con pendiente positiva (A) y otra negativa (B). Se prolongan ambas hasta su intersección y la proyección de ésta sobre el eje de abcisas, nos da el valor del parámetro del Naproxeno.

De los disolventes estudiados previamente, se ha prescindido de los resultados obtenidos con el dimetilsulfóxido y la dimetilformamida, debido a la transformación polimórfica que sufren la molecula inicial; los de la monoetanolamina por la inestabilidad de Naproxeno y los del éter por la dificultad de encontrar ajustes lineales como los obtenidos con otros disolventes.

La recta A, se obtiene con los valores de solubilidad procedentes del: ciclohexano, tetracloruro de carbono, cloroformo. En la Tabla I-19 se incluyen los resultados obtenidos para dicho ajuste por mínimos cuadrados, así como la ecuación de la recta que definen.

La recta B, se obtiene con las medidas de solubilidad del: dioxano, n-butanol, isopropanol, etanol, metanol y etilenglicol. Los resultados obtenidos para dicho ajuste, así como la ecuación de la recta que definen se encuentran en la Tabla I-20 .

En la Figura I-5, se representan ambas rectas (A, B), su prolongación e intersección. La proyección de dicho punto sobre el eje de abscisas, nos muestra como valor de parámetro de solubilidad del Naproxeno, 9.54 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$.

Debido a la dispersión de las medidas de solubilidad y los resultados anómalos obtenidos con algunos disolventes (éter, etanol, etc.) nos induce a efectuar una nueva determinación del parámetro de solubilidad de dicha sustancia, mediante medidas de solubilidad en la mezcla de dos disolventes de parámetros diferentes, ya que en teoría nos deben permitir obtener medidas de solubilidad menos dispersas que en el caso anterior.

TABLA I - 19

Recta A

δ_1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$	log X_2
8.2	- 4.380
8.6	- 2.954
8.9	- 2.552
9.3	- 1.662

$\log X_2 = -23.82 + 2.3923 \cdot \delta_1$ N = 4

r = 0.98355 r^2 = 0.9674
s = 0.25052 s^2 = 0.0627
sb = 0.31073 t = 7.69923 para 2 g.l.

TABLA I - 20

Recta B

δ_1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$	log X_2
11.0	- 0.839
11.4	- 1.862
11.5	- 1.943
12.7	- 1.814
14.7	- 1.948
14.6	- 2.591

$\log X_2 = 1.233 - 0.2463 \cdot \delta_1$ N = 6

r = 0.80330 r^2 = 0.64529
s = 0.37531 s^2 = 0.14086
sb = 0.09131 t = 2.69757 para 4 g.l.

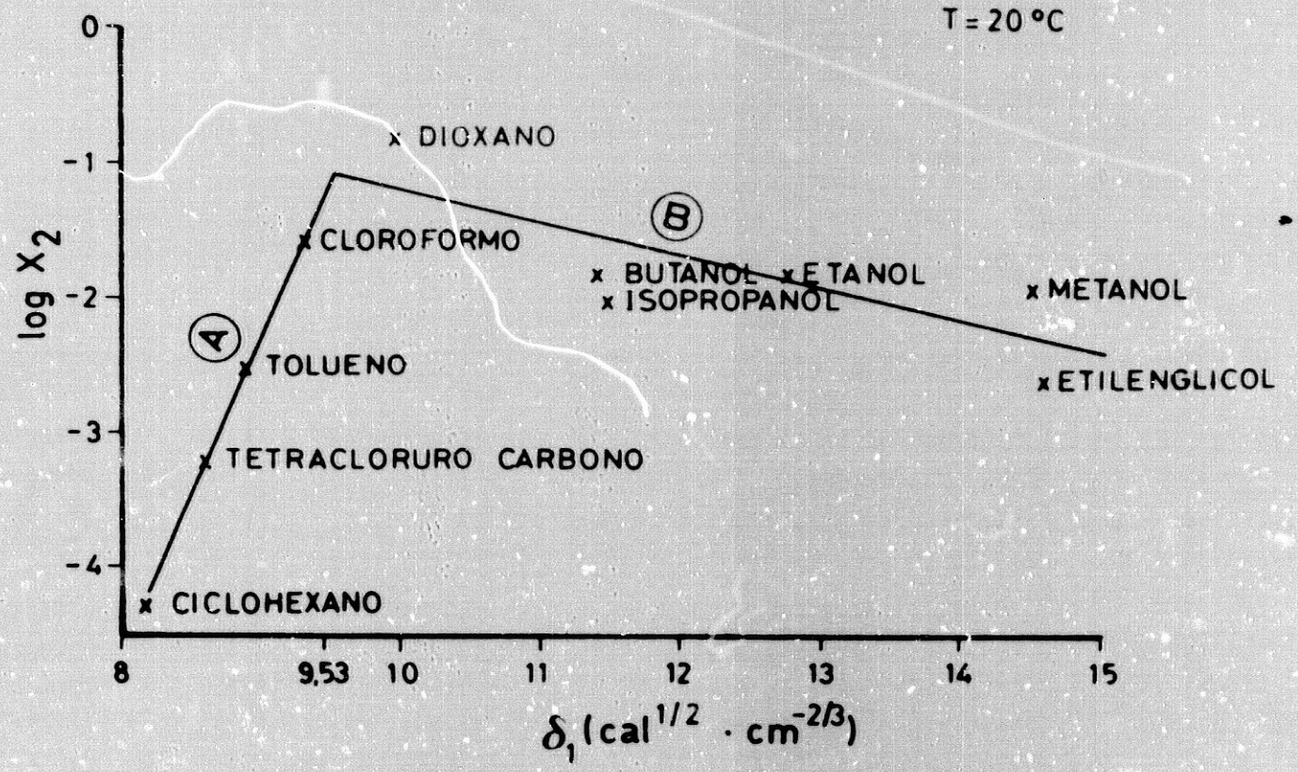

T = 20 °C
0
-1
-2
-3
-4
log X2
DIOXANO
CLOROFORMO
BUTANOL
ETANOL
ISOPROPANOL
METANOL
ETILENGLICOL
TOLUENO
TETRACLORURO CARBONO
CICLOHEXANO
A
B
8
9,53
10
11
12
13
14
15
δ1 (cal1/2 · cm-2/3)

Fig. I - 5

2 2.- MEZCLAS DE DOS DISOLVENTES.

2 2 1.- Selección de disolventes.

Como disolventes, se han seleccionado cloroformo y alcohol isopropílico, con valores de parámetros de solubilidad de 9.3 y 11.5 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$ respectivamente y volúmenes molares próximos (80.7 y 76.8 $cm^3 \cdot mol^{-1}$).

La mezcla de ambos en diferentes proporciones produce soluciones de parámetros intermedios entre ambos valores.

Para obtener el valor del parámetro de la mezcla, se ha empleado la ecuación recomendada por BURRELL (1955), para los casos en los que ambos disolventes tengan volúmenes semejantes:

$$\delta_1 = \frac{X_a V_a \delta_a + X_b V_b \delta_b}{X_a V_a + X_b V_b}$$

Y cuyo volumen molar medio (V_1) queda definido por la fórmula propuesta por MARTIN y cols. (1980):

$$V_1 = \frac{X_a PM_a + (1 - X_a) PM_b}{\rho_1}$$

Ambas ecuaciones expresan mediante los siguientes simbolos:

X: Fracción molar.

δ: Parámetro de solubilidad.

PM: Peso molecular.

ρ: Densidad.

V: Volumen molar.

Subíndices: a y b, disolventes y 1 mezclas.

Las diluciones de ambos disolventes se han realizado mezclando volúmenes exactos, del disolvente que interviene en menor proporción y adicionando el segundo hasta completar el volumen total deseado. Con el fín de facilitar la posterior expresión de la solubilidad del Naproxeno en fracción molar, se ha determinado

la cantidad exacta del segundo disolvente adicionado, a partir de medidas de densidad, deducidas por el método del picnómetro.

En la Tabla I - 21 se expresan, las diluciones obtenidas, a las que se le ha asignado una letra para su posterior identificación (Id.), la densidad de la dilución (ρ_1), cantidad adicionada de cada uno de los disolventes expresada en fracción molar (X_i), volumen molar (V_1) y el valor del parámetro de solubilidad (δ_1) de cada una de las mezclas.

TABLA I - 21

Id.	ρ_1 $g \cdot cm^{-3}$	X_a ——	X_b ——	V_1 $cm^3 \cdot mol^{-1}$	δ_1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$
Clor.	1.47	——	1.00	80.83	9.0
A	1.40	0.89	0.11	80.32	9.52
B	1.33	0.79	0.21	80.01	9.74
C	1.27	0.68	0.32	79.53	9.96
D	1.19	0.59	0.41	79.15	10.18
E	1.13	0.49	0.51	78.28	10.39
F	1.06	0.39	0.61	78.15	10.62
G	0.99	0.29	0.71	77.78	10.84
H	0.92	0.19	0.81	77.03	11.06
I	0.85	0.09	0.91	76.76	11.28
Iso	0.70	1.00	——	76.56	11.50

a... Isopropanol

b... Cloroformo

2 2 2.- Condiciones Experimentales.

Para la determinación de la solubilidad del Naproxeno en cada una de las diluciones anteriores, se ha procedido siguiendo el método descrito en el capítulo 4º, 2., es decir obteniendo soluciones saturadas.

El número de muestras saturadas analizadas sólo son dos, tomadas como mínimo con 48 horas de diferencia. Consideramos que después de esta diferencia de tiempo, si en ambas se obtienen

desviaciones estandar de la media que no supera al 3 %, las soluciones se estiman saturadas.

La valoración del soluto se ha realizado por técnicas espectrofotométricas.

2.2.3. Resultados Experimentales y consideraciones.

En las Tablas I - 22 a 30, se incluye en la parte superior el margen de concentración en el que se cumple la ley de Lambert-Beer para la longitud de onda seleccionada así como la ecuación de la recta por ellos definida y en la inferior los valores de solubilidad del Naproxeno en cada uno de los disolventes, incluyendo: volumen de la solución analizada, peso, dilución y absorbancia de ella, gramos y moles de soluto en el peso de muestra analizada y solubilidad del Naproxeno expresada en fracción molar. Media, desviación estandar y tanto por ciento de ella.

La Tabla I - 31, contiene el resumen de los resultados de solubilidad obtenidos. De su anáiisis se concluye que la solubilidad del Naproxeno incrementa, con el valor del parámetro del disolvente, muestras A, B, y C, con parámetros que oscilan de 9.52 a 9.96 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$, siendo en los tres casos prácticamente la misma. A partir de este valor de parámetros del disolvente, a medida que este incrementa, la solubilidad del Naproxeno disminuye.

TABLA I - 22

MUESTRA: Sol. A - Naproxeno.

$\delta_1 = 9.52\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
	0.405	0.248		$Y = 3.93 \cdot 10^{-2} + 5278.45\ X$
272	1.620	0.892	10	$r = 0.99954$ $(P < 0.001)$

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4}ml·ml^{-1}	A	10^{-1}g	10^{-4}mol	$10^{-2}X_2$
	1	1.36364	1.6	0.592	1.61425	7.00935	6.19317
A			1.6	0.592	1.61425	7.00935	6.19317
	1	1.36814	1.6	0.600	1.63608	7.10407	6.28230
B			1.6	0.600	1.63608	7.10407	6.28230

$N = 4$ $\quad \bar{X}_2 = 6.2377 \cdot 10^{-2} \quad \log \bar{X}_2 = -1.2049$

$s = 5.9564 \cdot 10^{-4} \quad \% s = 0.95$

TABLA I - 23

MUESTRA: Sol. B - Naproxeno.

$\delta_1 = 9.74\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
	0.389	0.232		$Y = 1.93 \cdot 10^{-2} + 5426.82\ X$
272	1.560	0.862	10	$r = 0.99989$ $(P < 0.001)$

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-1} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
	1	1.31517	1.6	0.628	1.66566	7.23260	6.30679
A			1.6	0.630	1.67097	7.25563	6.32835
	1	1.29096	1.6	0.612	1.62323	7.04833	6.25809
B			1.6	0.612	1.62323	7.04833	6.25809
N = 4			$\bar{X}_2 = 6.2878 \cdot 10^{-2}$		$\log \bar{X}_2 = -1.2015$		
			$s = 3.5565 \cdot 10^{-4}$		% s = 0.56		

TABLA I - 24

MUESTRA: Sol. C - Naproxeno.

$\delta_1 = 9.96\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
	0.470	0.279		$Y = 3.22 \cdot 10^{-2} + 5382.38\ X$
272	1.646	0.912	10	$r = 0.99962$ $(P < 0.001)$

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-1} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
	1	1.27402	1.6	0.628	1.68486	7.31581	6.25739
A			1.6	0.620	1.66337	7.22261	6.17137
	1	1.27632	1.6	0.628	1.68431	7.31581	6.24569
B			1.6	0.625	1.67678	7.28086	6.21347

$N = 4$ $\quad \bar{X}_2 = 6.2220 \cdot 10^{-2}$ $\quad \log \bar{X}_2 = -1.20607$

$s = 3.8574 \cdot 10^{-4}$ $\quad \% s = 0.61$

TABLA I - 25

MUESTRA: Sol. D - Naproxeno.

$\delta_1 = 10.18\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	M	Ley Lambert-Beer
272	0.372	0.230	10	$Y = 3.26 \cdot 10^{-2} + 5334.73\ X$
	1.488	0.820		r = 0.99965 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-1} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	1	1.21405	1.6	0.602	1.62428	7.05289	5.98232
			1.6	0.600	1.61888	7.02946	5.96076
B	1	1.19576	1.6	0.589	1.59082	6.90762	5.94587
			1.6	0.592	1.59550	6.92793	5.96484

N = 4 $\quad \bar{X}_2 = 5.9634 \cdot 10^{-2} \quad \log \bar{X}_2 = -1.224503$

$s = 1.4992 \cdot 10^{-4} \quad \% s = 0.25$

TABLA I - 26

MUESTRA: Sol. E - Naproxeno.

$\delta_1 = 10.62\ cal^{1/2} cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
272	0.398	0.220	10	$Y = 1.06 \cdot 10^{-2} + 5423.46\ X$
	1.594	0.870		$r = 0.99961$ $(P < 0.001)$

	Sol.		Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-1} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	1	1.07577	1.6	0.478	1.29577	5.62646	4.70493
			1.6	0.480	1.29087	5.60616	4.68564
	1	1.07415	1.6	0.475	1.27742	5.54678	4.64039
			1.6	0.479	1.28818	5.59349	4.68271
B	1	1.09332	2.4	0.710	1.27414	5.53250	4.53979
			2.4	0.711	1.27533	5.53769	4.54439
	1	1.07790	2.4	0.698	1.25142	5.43389	4.52129
			2.4	0.698	1.25142	5.43389	4.52129

$N = 8$ $\quad \bar{X}_2 = 4.60505 \cdot 10^{-2}$ $\quad \log \bar{X}_2 = -1.33676$

$s = 8.0817 \cdot 10^{-4}$ $\quad \% s = 1.75$

TABLA I - 27

MUESTRA: Sol. F - Naproxeno.

$\delta_1 = 10.62\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
	0.351	0.218		$Y = 3.11 \cdot 10^{-2} + 5352.45\ X$
272	1.568	0.872	10	$r = 0.99995$ $(P < 0.001)$

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-2} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	1	1.04283	2.4	0.552	9.71313	4.21028	3.58450
			2.4	0.549	9.74852	4.23664	3.58450
	1	1.02861	2.4	0.556	9.83700	4.27509	3.67241
			2.4	0.556	9.83700	4.27509	3.67241
B	1	1.03397	2.4	0.562	9.69008	4.21124	3.60153
			2.4	0.559	9.94316	4.32123	3.69414
	1	1.02669	2.4	0.562	9.96085	4.32892	3.72912
			2.4	0.562	9.96085	4.32892	3.72912

$N = 8$ $\quad \bar{X}_2 = 3.65673 \cdot 10^{-2}$ $\quad \log \bar{X}_2 = -1.43691$

$s = 6.0744 \cdot 10^{-4}$ $\quad \% s = 1.66$

TABLA I - 28

MUESTRA: Sol. G - Naproxeno.

$\delta_1 = 10.82\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
272	0.411	0.242	10	$Y = 2.59 \cdot 10^{-2} + 5307.98\ X$
	1.643	0.890		r = 0.99981 (P< 0.001)

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4}ml·ml^{-1}	A	10^{-2}g	10^{-4}mol	$10^{-2}X_2$
A	-	1.011024	2.4	0.482	8.72521	3.78862	3.07201
			2.4	0.484	8.74931	3.79909	3.08102
	1	1.01380	2.4	0.480	8.68905	3.77293	3.04713
			2.4	0.480	8.68905	3.77293	3.04713
B	1	1.00537	2.4	0.490	8.88577	3.84619	3.13764
			2.4	0.490	8.88577	3.84619	3.13764
	1	1.00856	2.4	0.650	8.81936	3.82951	3.11271
			2.4	0.638	8.64689	3.75592	3.04927

N = 8 $\quad \bar{X}_2 = 3.08556 \cdot 10^{-2} \quad \log \bar{X}_2 = -1.51066$

$s = 3.8981 \cdot 10^{-4} \quad \% s = 1.26$

TABLA I - 29

MUESTRA: Sol. H - Naproxeno.

$\delta_1 = 11.06\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
	0.381	0.225		$Y = 2.87 \cdot 10^{-2} + 5246.54\ X$
272	1.716	0.922	10	$r = 0.99990$ $(P < 0.001)$

Sol.			Dilución		Soluto/Sol.		Solb.
I	ml	g	10^{-4} ml·ml^{-1}	A	10^{-2} g	10^{-4} mol	$10^{-2} X_2$
A	1	0.951984	3.2	0.490	6.67213	2.91285	2.30099
			3.2	0.498	6.78989	2.96615	2.34652
	1	0.94837	3.2	0.495	6.78989	2.94828	2.33494
			3.2	0.495	6.78989	2.94828	2.33494
B	1	0.94356	3.2	0.488	6.66938	2.90658	2.31261
			3.2	0.488	6.66938	2.90658	2.31261
	1	0.94746	3.2	0.488	6.69385	2.90658	2.23126
			3.2	0.488	6.69385	2.90658	2.23126

$N = 8$ $\quad \bar{X}_2 = 2.29989 \cdot 10^{-2}$ $\quad \log \bar{X}_2 = -1.63829$

$s = 4.4485 \cdot 10^{-4}$ $\quad \% s = 1.93$

TABLA I - 30

MUESTRA: Sol. I - Naproxeno.

$\delta_1 = 11.28\ cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

λ (mn)	10^{-4} mol·l^{-1}	A	N	Ley Lambert-Beer
272	0.408	0.240	8	$Y = 2.68 \cdot 10^{-2} + 5192.94\ X$
	1.634	0.872		r = 0.9990 (P< 0.001)

Sol. I	Sol. ml	Sol. g	Dilución 10^{-4} ml·ml^{-1}	Dilución A	Soluto/Sol. 10^{-2} g	Soluto/Sol. 10^{-4} mol	Solb. $10^{-2} X_2$
A	1	0.87124	4.0	0.408	4.52361	1.96422	1.53897
			4.0	0.402	4.45709	1.93534	1.51549
	1	0.87028	4.0	0.402	4.45709	1.93534	1.51723
			4.0	0.402	4.46263	1.93774	1.51918
B	1	0.86774	4.2	0.401	4.44970	1.93213	1.51921
			4.0	0.402	4.45709	1.93534	1.52183
	1	0.86878	4.0	0.396	4.39796	1.90966	1.49902
			4.0	0.392	4.43462	1.88719	1.48073

N = 8 $\quad \bar{X}_2 = 1.51395 \cdot 10^{-2} \quad \log \bar{X}_2 = -1.819905$

$s = 1.7215 \cdot 10^{-4} \quad \% s = 1.13$

TABLA I - 31

Disolvente	δ_1	X_2
Cloroformo	9.30	0.0217730
A	9.52	0.0623773
B	9.74	0.0628783
C	9.96	0.0622198
D	10.18	0.0596344
E	10.39	0.0460505
F	10.62	0.0393900
G	10.84	0.0308548
H	11.06	0.0232301
I	11.28	0.0151395
Isopropanol	11.50	0.0114073

2.2.4.- Parámetro de solubilidad del Naproxen.

2.2.4.1.- Método solubilidad/parámetro

Para la determinación del parámetro de solubilidad del Naproxeno, igual que en el caso anterior, se ha seguido el método de CHERTKOFF y MARTIN (1960) modificado. Para ello, en un eje de coordenadas se representa el valor del logaritmo de la solubilidad en fracción molar, frente al valor del parámetro del disolvente. Seleccionando posteriormente los puntos que mejor se ajustan a dos rectas: una con pendiente positiva (A) y otra con pendiente negativa (B). La proyección sobre el eje de abscisas, del punto de intersección, proporciona el valor del parámetro de solubilidad del Naproxeno.

Para la recta A, se han seleccionado los valores de solubilidad obtenidos con cloroformo, dilución A y B. Con el fín de incrementar el número de puntos experimentales, a éstos se han adicionado los resultados obtenidos anteriormente con tetracloruro de carbono y tolueno. En la Tabla I - 32 , se incluyen los valores de la solubilidad del Naproxeno (logaritmo de la fracción molar), y el parámetro de solubilidad del disolvente, el coeficiente de correlación lineal y la ecuación de la recta por ellos definida, ajustada por mínimos cuadrados.

La recta B, se obtiene a partir de los datos de solubilidad obtenidos con las diluciónes C, D, E, F, G, H, I y alcohol isopropílico. En la Tabla I - 33, se incluyen los valores correspondientes a las medidas que intervienen en el ajuste de dicha recta B, así como los valores de los coeficientes estadísticos y la ecuación de dicha recta, (todos ellos obtenidos por mínimos cuadrados).

La Figura I - 6, representa los valores de solubilidad del Naproxeno en cada una de las diluciones así como las rectas A, B obtenidas, la prolongación de las mismas y el punto donde se cortan. La proyección de éste sobre el eje de abscisas, produce un valor de parámetro de solubilidad para el Naproxeno de 9.7 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$.

Según JAMES y cols.(1976), cuando la representación de la solubilidad expresada en fracción molar frente al valor del parámetro del disolvente, no produce un máximo claro, tal como sucede en este caso y como quedó reflejado en la Figura I - 6, el valor del parámetro del soluto obtenido, puede ser confuso. Dicho problema se palía, empleando un método diferencial o una regresión polinómica, como quedó descrito en el capítulo 1º, 8.4.

TABLA I - 32

Recta A

δ_1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$	$\log X_2$
8.60	- 2.954
8.90	- 2.552
9.30	- 1.662
9.52	- 1.205
9.74	- 0.201

$\log X_2 = -23.09 + 2.3205\ \delta_1$ N = 5

r = 0.97958 r^2 = 0.95958
s = 0.25399 s^2 = 0.06451
sb = 0.27496 t = 8.43938 para 3 g.l.

TABLA I - 33

Recta B

δ_1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$	$\log X_2$
9.96	- 1.207
10.18	- 1.224
10.39	- 1.307
10.62	- 1.437
10.84	- 1.511
11.06	- 1.820
11.50	- 1.943

$\log X_2 = 3.812 - 0.4961\ \delta_1$ N = 8

r = 0.98398 r^2 = 0.96823
s = 0.05240 s^2 = 0.00275
sb = 0.03669 t = -13.25147 para 6 g.l.

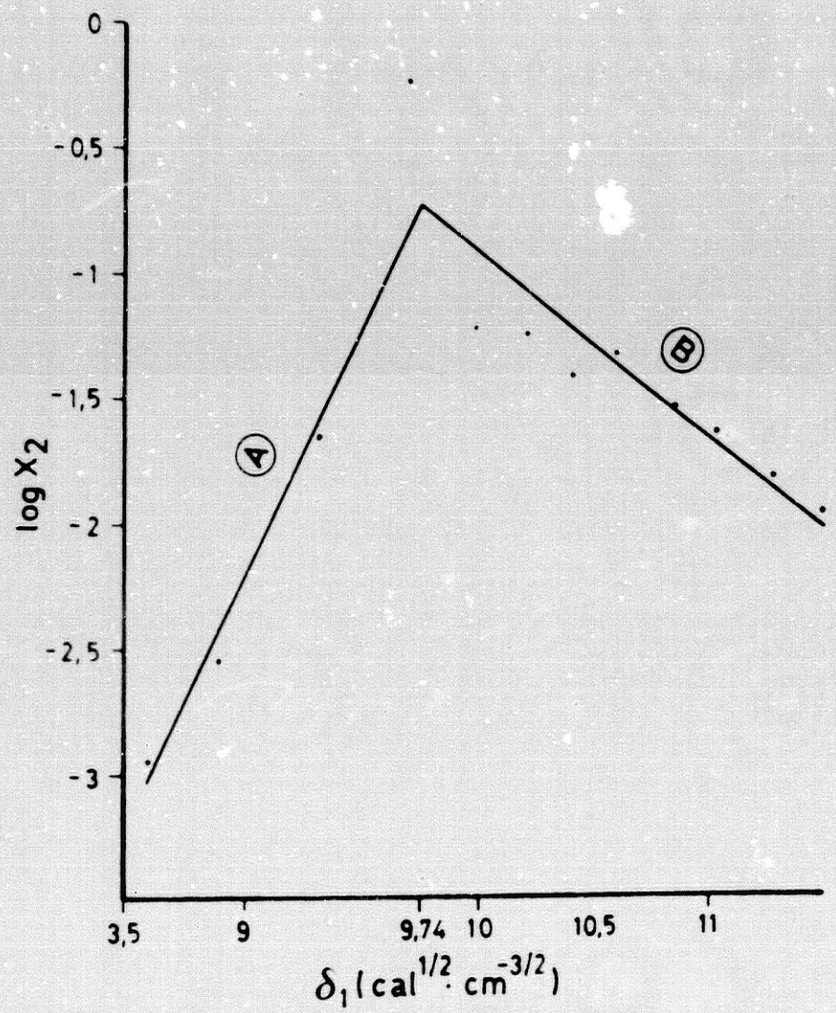


Fig. I - 6

2.2.4.2. - Método diferencial

La determinación del parámetro de solubilidad de un soluto cristalino utilizando un método diferencial, se realiza a partir de las medidas de solubilidad en la mezcla de disolventes y representando gráficamente el cociente entre el incremento de solubilidad y el incremento del valor del parámetro del disolvente frente al valor del parámetro del disolvente.

Dicho método se aplica a los valores de solubilidad del Naproxeno obtenidos en las diferentes diluciones de cloroformo y alcohol isopropílico.

En la Tabla I - 34, se encuentra el valor de la solubilidad del Naproxeno en cada dilución, expresada en fracción molar, el incremento de la solubilidad entre dos diluciones, el $\Delta X_2 / \Delta \delta_1$, y el valor del parámetro del disolvente (δ_1) en $cal^{1/2} cm^{-3/2}$.

TABLA I - 34

$\log X_2$	$\Delta X_2 / \Delta \delta_1$	δ_1
0.02173	184.74681	9.30
0.06238	0.25682	9.52
0.06287	- 0.39545	9.74
0.06200	- 1.07700	9.96
0.05963	- 4.89271	10.18
0.04936	- 5.56191	10.39
0.03657	- 2.59659	10.62
0.03085	- 3.46577	10.84
0.02323	- 3.67755	11.06
0.01514	- 1.65109	11.28

La Figura I - 7, representa el valor de $\Delta X_2 / \Delta \delta_1$ frente al valor del parámetro del disolvente (δ_2). De dichos valores, se han seleccionado aquéllos que mejor se ajustan mediante mínimos cuadrados a una recta con pendiente negativa (A), y los que se ajustan a una recta con pendiente positiva (B). La prolongación de ambas rectas se cortan en un punto cuya proyección sobre el eje

de abscisas proporciona el valor del parámetro de solubilidad del soluto.

La Tabla I- 35, incluye los valores seleccionados para la recta A y que corresponden a las solubilidades obtenidas para el cloroformo, A, B, C, D. La ecuación de la recta por ellos definida, el coeficiente de correlación, varianza y desviación estandard y la Tabla I-36, los seleccionados para la recta B, correspondientes a las solubilidades obtenidas con las diluciones E, G, H, I y alcohol isopropílico. La ecuación de la recta por ellos definida, coeficiente de correlación lineal, varianza y desviación estandar.

De esta selección se ha suprimido el valor obtenido en la dilución F por la anomalía que supone su inclusión.

La proyección sobre el eje de abscisas del punto donde se cortan ambas rectas proporciona el valor del parámetro de solubilidad del Naproxeno que en este caso es 10.16 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$

TABLA I - 35

$\Delta X_2 / \Delta \delta_1$	δ_1
184.74681	9.30
0.25682	9.52
- 0.39545	9.74
- 1.07700	9.96
- 4.89271	10.18

$\Delta X_2/\Delta\delta_1 = 2.151 - 0.2183\ \delta_1$ N = 5

r = 0.82849 r^2 = 0.68640
s = 0.05928 s^2 = 0.00351
sb = 0.08521 t = - 2.56249 para 3 g.l.

TABLA I - 36

$\Delta X_2 / \Delta \delta_1$	δ_1
- 5.56191	10.39
- 3.46577	10.84
- 3.67755	11.06
- 1.65109	11.28

$\Delta X_2/\Delta\delta_1 = - 0.4683 + 3.9703 \cdot 10^{-2}\ \delta_1$ N = 4

r = 0.94381 r^2 = 0.89077
s = 0.00647 s^2 = 0.00004
sb = 0.00983 t = 4.03853 para 2 g.l.

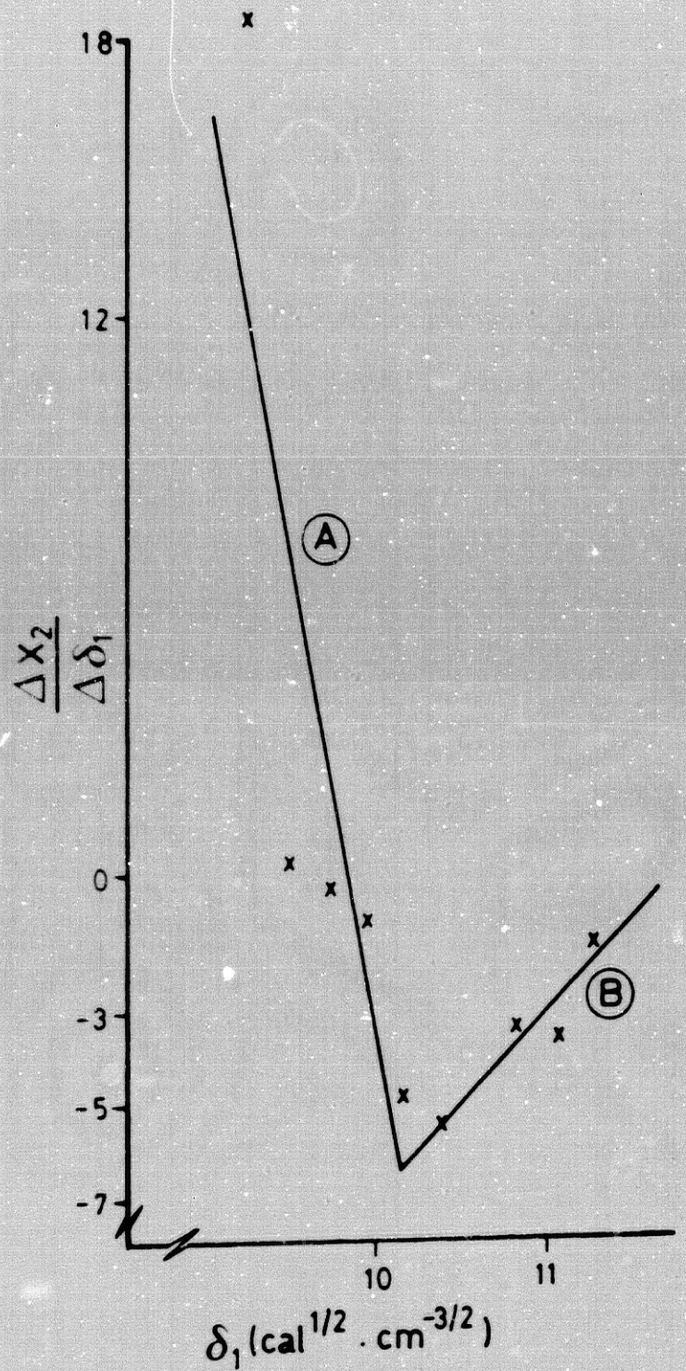

18
12
0
-3
-5
-7
10
11
A
B
$\frac{\Delta X_2}{\Delta \delta_1}$
$\delta_1 (cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2})$

Fig. I - 7

2.2.4.3.- Método polinómico

El parámetro de solubilidad de un compuesto cristalino puede obtenerse, por estudio de la variación del coeficiente de actividad termodinámica del soluto en una solución, y el valor del parámetro de solubilidad del disolvente, como quedó demostrado en el capítulo 1°, 8.4. Ya que entre ambos existe la siguiente relación polinómica cuadrática:

$$-\frac{\log(\alpha_2)}{A} = B + C\,\delta_1 + D\,\delta_1^2 \qquad y \qquad A = \frac{V_2\ \phi_1}{2.303\ R\ T}$$

A partir de esta ecuación, puede obtenerse el valor del parámetro del soluto y de la constante K, cuyo valor refleja el tipo de interacción entre el soluto y disolvente. Ambos se obtienen mediante:

$$\delta_2 = \left(\frac{B}{D}\right)^{1/2} \qquad y \qquad K = \frac{C}{2\,\delta_2}$$

Este método se ha aplicado a los valores de solubilidad del Naproxeno en cloroformo, alcohol isopropílico y la mezcla de ambos en diferentes proporciones.

Para aplicar dicha ecuación es necesario conocer, el valor del coeficiente de actividad termodinámica del soluto (α_2) y la fracción de volumen del disolvente (ϕ_1), en cada una de las soluciones así como el volumen molar del soluto como líquido sobreenfriado (V_2).

a. <u>Coeficiente de actividad termodinámica.</u>

De acuerdo con la teoría general de las soluciones, el coeficiente de actividad termodinámico del soluto (α_2), queda definido por la relación entre la solubilidad ideal (X^{ideal}) y real (X_2) del soluto en la solución.

$$\alpha_1 = \frac{X^{ideal}}{X_2}$$

La solubilidad del soluto en cada uno de los disolventes, ha sido determinado experimentalmente, tal como quedó especificado anteriormente.

a.1. Solubilidad ideal del Naproxeno.

La solubilidad ideal de un soluto sólido, generalmente, es expresada en términos del calor molar de fusión del soluto cristalino, en su punto de fusión (Capítulo 1°, 6):

$$- \log X^{ideal} = \frac{\Delta H_F}{2.303\ R\ T} \left(\frac{T_F - T}{T_F} \right)$$

Aunque esta expresión es sólo una aproximación ya que no tiene en cuenta la diferencia de la capacidad calorífica, entre la forma sólida y líquida del soluto. HOLLENBECK (1980) entre otros, propone su correción parcial por inclusión de la entropía de fusión del compuesto cristalino. La solubilidad ideal responde a:

$$- \log X^{ideal} = \frac{\Delta S_F}{R} \left(\log \frac{T_F}{T} \right)$$

ya que la entropia de fusión del compuesto se expresa como:

$$\Delta S_F = \frac{\Delta H_F}{T_F}$$

donde : X^{ideal} : solubilidad ideal (fracción molar).

ΔS_F : Entropía molar en el punto de fusión.

ΔH_F : calor molar de fusión en el punto de fusión.

T_F : Temperatura de fusión (K).

T : Temperatura de la experiencia (K).

R : constante universal de los gases.

El calor molar de fusión (ΔH_F), ha sido determinado mediante técnicas calorimétricas, por D.S.C., tal como quedó especificado en este capitulo, apartado 1.1.

El ensayo de 2.37 mg de Naproxeno, en el intervalo de temperatura de 30 a 200 °C y con una velocidad de calentamiento de 10 $°C \cdot min^{-1}$, presenta un termograma plano hasta la temperatura de 143 °C, donde se inicia un desplazamiento endotérmico y agudo de la linea base, característico de la fusión del compuesto. Siendo el máximo a 155.5 °C, recuperándose posteriormente la línea base y no apreciándose descomposición de la molécula hasta la temperatura final del ensayo. La figura 7, reproduce dicho termograma.

La Tabla I - 37, incluye los datos obtenidos.

TABLA I - 37

Peso de la muestra: 2.23 mg
Velocidad de calentamiento: 10 $°C \cdot min^{-1}$
Peso molecular del compuesto: 230.3 g
T_F: 155.5 °C
ΔH_F: 164.2 $J \cdot g^{-1}$ = 7030.0627 $cal \cdot mol^{-1}$
ΔS_F: 21.0047 $cal \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$
T : 20 °C
X^{ideal}: 0.0177400 a 20 °C

El valor obtenido de la solubilidad ideal del Naproxeno a 20 °C y expresado en fracción molar es 0.0177400.

Conocido este valor y a partir de las medidas experimentales de solubilidad real se deduce el valor del coeficiente de actividad del Naproxeno en cada una de las soluciones (Tabla I - 39).

b. Volumen molar del Naproxeno.

La determinación experimental del volumen molar del Naproxeno como líquido sobreenfiado a 20 °C, es dificultosa, pero de forma aproximada puede obtenerse por diferentes técnicas,

empleadas y aconsejadas por numerosos autores. Estas son:

1) Método de contribución de grupos Fedors (MARTIN y cols., 1980)

2) Media del volumen molar aparente en las mezclas (ADJEI y cols., 1980)

3) Volumen de la sustancia pura en estado cristalino (HAGEN y FLYNN, 1983).

1) Por el método de contribución de grupos el valor del volumen molar a 25 °C es igual a 170 $cm^3 \cdot mol^{-1}$, como quedó especificado en el apartado I, 1.1.

2) El volumen molar aparente de un soluto en una solución (V_2), es definido por KLOTZ y ROSENBERG (1977), como:

$$V_2 = \frac{V_t - V_1}{m_2}$$

donde:

V_t: volumen total de la disolución

V_1: Volumen del disolvente en dicha disolución

m_2: moles del soluto

El volumen molar aparente del Naproxeno, se ha determinado en cada una de las disoluciones estudiadas anteriormente, tomando como volumen molar del soluto, el valor medio de ellas.

Para ello, se ha determinado la densidad de cada una de las soluciones saturadas estudiadas, la concentración de soluto, disolvente y la densidad del disolvente puro.

En la Tabla I - 38, se incluye en sucesivas columnas: identificación y densidad de la disolución, g de disolvente, su densidad, volumen de disolvente, solución moles del soluto y su volumen molar aparente en dicha solución: correspondientes cada una de ellas a la media de ocho determinaciones diferentes.

TABLA I - 38

Id.	ρ(sol.)	g_1	ρ_1	V_1	V_2	g_2	ϕV_2
Cl.	1.4795	1.4187	1.4750	0.9618	0.0381	0.0608	144.49
A	1.3636	1.2011	1.4088	0.8526	0.1474	0.1625	208.89
B	1.2010	1.1286	1.3373	0.8439	1.1561	0.1623	221.40
C	1.2751	1.1079	1.2714	0.8714	0.1286	0.1672	177.14
D	1.2129	1.0545	1.1990	0.8796	0.1204	0.1583	175.13
E	1.0803	0.9502	1.1378	0.8351	0.1649	0.1301	292.48
F	1.0330	0.9344	1.0624	0.8796	0.1204	0.0986	281.17
G	1.0070	0.9190	0.9928	0.9157	0.0743	0.0880	194.53
H	0.9478	0.8804	0.9269	0.9499	0.0501	0.0674	171.24
I	0.8708	0.8260	0.8563	0.9646	0.0354	0.0447	182.33
Is.	0.8033	0.7692	0.7840	0.9811	0.0189	0.0341	127.45

N = 11 $\qquad \bar{V} = 197.84\ cm^3\ mol^{-1}$

El valor medio obtenido es 197.84 $cm^3\ mol^{-1}$. Llama la atención que el volumen molar aparente del Naproxeno en 5 disoluciones (muestras C, D, G, H, I), sea del mismo orden de magnitud que el obtenido por el método de contribución de grupos de Fedors; en el resto de las diluciones los valores se distancian ampliamente siendo en la solución formada por cloroformo e isopropanol a partes iguales (muestra E), la que presenta el Naproxeno, el valor de volumen molar aparente más distante de aquél.

3) Las discrepancia observada en el valor del volumen molar medio del Naproxeno en cada una de las diluciones anteriores, nos indujo a determinar el volumen molar del soluto en estado cristalino, a partir de medidas de densidad, siguiendo el método propuesto para tal fin, por CLAVERA Y THOMAS (1966), que indican:

Cuando el producto original sea poroso, una pequeña cantidad de él se funde, con el fin de eliminiar el aire albergado y obtener un congiomerado, el cual es introducido en un picnómetro lleno de agua, del que se elimina la pequeña cámara de aire que rodea al soluto, con la ayuda de vacío, equilibrando posteriormente la preparación a la temperatura del ensayo (20 °C). El picnómetro previamente se ha calibrado con agua a la temperatura del ensayo.

La densidad del sólido se obtiene por aplicación de la siguiente ecuación:

$$\rho_c = \left(\frac{M_c}{M_c + M_a - M_{ca}} \right) \rho_a$$

donde: M_c: peso de la sustancia cristalina

M_a: peso del picnómetro lleno de agua

M_{ca}: peso del picnómetro lleno de agua y con la sustancia cristalina introducida.

ρ_c: densidad de la sustancia cristalina

ρ_a: densidad del agua a la temperatura de la experiencia.

El volumen molar obtenido, media de cinco determinaciones es de 177.20 $cm^3 \cdot mol^{-1}$ a 20 °C, del mismo orden de magnitud al obtenido por los otros dos métodos. Dicho valor, se adopta como volumen molar del Naproxeno, quedando justificado, por el hecho de que tratamientos térmicos similares al propuesto por CLAVERA y THOMAS confirmado a partir del termograma D.S.C. (Capítulo 5°, 1.2), la no descomposición de la muestra y la aparición del endotérmico de fusión característico de una sustancia cristalina.

Debido a que el valor obtenido por el método de Fedors es próximo a 177, a la disparidad de valores obtenidos a partir de las soluciones de Naproxeno en mezclas de cloroformo-alcohol isopropílico, aunque se repite este último valor y al obtenido en el ultimo método, se decide adoptar 177 $cm^3 \cdot mol^{-1}$ como valor del volumen molar del Naproxeno como líquido sobreenfriado.

c. <u>Fracción de volumen</u>.

La fracción de volumen del disolvente (ϕ_1) en cada disolución se ha obtenido a partir de la siguiente expresión:

$$\phi_1 = \frac{\left(1 - X_2\right) V_1}{\left(1 - X_2\right) V_1 + V_2 X_2}$$

donde: X_2: fracción molar del soluto. Fué determinado experimentalmente en cada una de las disoluciones ensayadas.

V_2: volumen molar del disolvente.

Ya que este volumen en la mayoría de las disoluciones es una mezcla en diferentes proporciones de dos disolventes (a y b), se determinó empleando la fórmula que para tal fin propone MARTIN y cols. (1980), tal como queda reflejado en el apartado I- 2.2.

d. Relación variación del coeficiente de actividad/parámetro de solubilidad: Parámetro de solubilidad del soluto.

Como se expresó anteriormente, la variación del coeficiente de actividad termodinámico del soluto en una disolución, se encuentra relacionada mediante una expresión polinómica cuadrado con el parámetro de solubilidad del disolvente, pudiéndose a partir de ella, deducir el valor del parámetro del soluto. Respondiendo todo ello a las siguientes expresiones:

$$\frac{\log \alpha_2}{A} = B + C\,\delta_1 + D\,\delta_1^2 \qquad y \qquad A = \frac{V_2\,\Phi_1}{2.303\,R\,T}$$

$$\delta_2 = \left(\frac{B}{D}\right)^{1/2} \qquad y \qquad K = \left(\frac{C}{2\,\delta_2}\right)$$

Siendo: α_2: coeficiente de actividad del soluto en la disolución.

δ_1: parámetro de solubilidad del disolvente.

B, C y D: coeficiente de la ecuación cuadrática.

V_2: volumen molar del soluto.

K: constante de interacción del soluto con disolvente.

Estudiando la variación del log α_2/A en cada disolución frente al valor del parámetro del disolvente nos permite deducir el valor de los coeficientes B, C y D y deducir posteriormente el parámetro de solubilidad del soluto.

El valor de cada una de las constantes que intervienen en dicha expresión han sido determinados experimentalmente o se han deducido como se ha expresado en los últimos apartados.

En la Tabla I - 39, y en sucesivas columnas, se expresa el número de identificación de la solución, la solubilidad expresada en fracción molar, el logaritmo del coeficiente de actividad, el volumen molar del disolvente, la fracción de volumen del disolvente, A, $(\alpha_2)/A$ y el parámetro del disolvente.

TABLA I - 39

Id.	X_2 $\cdot 10^{-2}$	log α_2 $\cdot 10^{-1}$	V_1	Φ_1 $\cdot 10^{-1}$	A $\cdot 10^{-1}$	$\log\alpha_{2/}{}_A$	δ_1
CL.	2.173	-0.881	80.85	9.531	1.212	-0.727	9.30
A	6.237	-5.460	80.32	8.709	1.012	-5.396	9.52
B	6.287	-5.495	80.01	8.695	1.009	-5.447	9.74
C	6.200	-5.434	79.53	8.705	1.011	-5.375	9.96
D	5.963	-5.265	79.15	8.746	1.020	-5.159	10.18
E	4.936	-4.444	78.28	8.939	1.066	-4.169	10.39
F	3.657	-3.141	78.15	9.200	1.129	-2.781	10.62
G	3.085	-2.403	77.78	9.317	1.159	-2.075	10.84
H	2.323	-1.171	77.03	9.476	1.198	-0.977	11.06
I	1.514	+0.689	76.76	9.654	1.243	+0.554	11.28
Is.	1.141	+1.918	76.5	9.737	1.265	+1.516	11.50

En la Tabla I - 40, se expresan los valores seleccionados para la regresión (log (α_2/A) y el parámetro del disolvente), los coeficientes de la Ecuación polinómica cuadrática determinada por ellos, varianza, el valor del parámetro de solubilidad del soluto obtenido a partir de esta ecuación y cuyo valor es 9.99 $cal^{1/2}\cdot cm^{-3/2}$ y K = 1.0074.

TABLA I - 40

$\log \alpha_{2/A}$	δ_1
- 0.727	9.30
- 5.396	9.52
- 5.447	9.74
- 5.375	9.96
- 5.159	10.18
- 4.169	10.39
- 2.781	10.62
- 2.075	10.84
- 0.977	11.06
+ 0.554	11.28
+ 1.516	11.50

$$\log \alpha_{2/A} = 353.363 - 71.1800\ \delta_1 + 3.536\ \delta_1^2$$

N = 11

$r = 0.9156$ $\qquad r^2 = 0.8383$

$s = 0.9415$ $\qquad s^2 = 0.8864$

$k = 1.0074$

$\delta_2 = 9.99\ cal^{1/2} cm^{-3/2}$

El valor de K al ser ligeramente superior a la unidad, indica según MARTIN y CARTENSEN (1981), que en las soluciones ensayadas, por término medio existe solvatación del soluto por parte del disolvente. No se obtienen exactamente soluciones regulares, aunque tal teoría como ha sido puesto de manifiesto por dichos autores, puede ser aplicada a este tipo de soluciones, y la determinación del parámetro de solubilidad del soluto desde el punto de solubilidad más elevado, es un método correcto.

2.3.- CONCLUSIONES.

La Tabla I - 41, resume el valor del parámetro de solubilidad del Naproxeno obtenido según los diferentes métodos empleados.

TABLA I - 41

Método	δ_2 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$
Contribución de grupos	11.42
Solubilidad:	
En disolventes diferentes	9.54
En mezcla de disolventes :	
log X_2 frente a δ_1	9.70
$\Delta X_2/\Delta \delta_1$ frente a δ_1	10.16
log α_2/A frente a δ_1	9.99

En él se observa la variación del valor del parámetro obtenido según el método empleado, aunque esta variación no sobrepasa los límites admitidos por JAMES y cols. (1976) en ∓ 1 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$.

Sobresale la diferencia entre los valores de parámetros de solubilidad obtenidos cuando se emplea el método de contribución de grupos y cualquiera de los métodos experimentales utilizados en su determinación. Según los resultados consultados en la bibliografía, esta diferencia no es frecuente, aunque el mismo autor (FEDORS, 1974) indica las discrepancias que pueden existir entre ambos valores cuando la molécula incluye grupos ácidos. Aunque quizá en este caso la diferencia sea superior debido a que dicho método no incluye las apartaciones aditivas a las constantes de atracción del anillo naftaleno y los valores aportados cuando este se descompone como cadena lineal, no sean apropiados para este tipo de moléculas.

Sin embargo, parece ser que dicho inconveniente, no se produce con el valor deducido para el volumen molar de este compuesto considerado como liquido sobreenfriado y deducido de forma análoga al parámetro de solubilidad. Hay gran concordancia entre los resultados resultados deducidos y los experimentales.

Como valor del parámetro del Naproxeno se toma 9.7 $cal^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$, valor medio del obtenido empleando los siguientes métodos: diferentes disolventes, mezcla de dos disolventes y el deducido por el polinómico.

Del estudio de la solubilidad del Naproxeno en diferentes disolventes, parece desprenderse, el incremento de su de solubilidad cuando en el medio disolvente, además de tener un valor de parámetro próximo al del Naproxeno éste presenta capacidad de formación de puentes de hidrogéno. Dicha observación está directamente relacionada con las obtenidas, entre otros por ANDERSON y cols. (1980) y MARTIN y cols. (1985), para moléculas con características semejantes a él como quedo reflejado en el capítulo 1º, 8.2.