

## EL PARAMETRO DE SOLUBILIDAD Y SUS APLICACIONES EN FARMACIA

P. BUSTAMANTE, A. PARERA y E. SELLES

### RESUMEN

Se revisan y comentan cierto número de publicaciones sobre el parámetro de solubilidad, posteriores modificaciones y su aplicación en el campo de la Farmacia.

### SUMMARY

On reviewed certain papers about solubility parameter concept and extended Hildebrand solubility approach is discussed, and also his availability in Pharmacy.

### INTRODUCCION

Desde el punto de vista farmacéutico, el estudio de la solubilidad reviste especial interés debido a que, frecuentemente, en la elaboración de formas farmacéuticas líquidas se presenta el problema de la insolubilidad del principio activo (1). Es conveniente, por consideraciones científicas y prácticas, disponer de los conceptos teóricos que permitan la elección de los disolventes más adecuados en una formulación, en beneficio del tiempo y la economía.

Entre las diversas teorías existentes, merece especial atención la de Hildebrand (2) tanto por la simplicidad de sus planteamientos como por la aceptación y posterior desarrollo por parte de numerosos científicos. Aunque este tema ha sido objeto de algunas revisiones bibliográficas (3-5), faltan publicaciones en castellano que recojan los avances en este campo, de indudable interés farmacéutico.

### *El parámetro de solubilidad: concepto y bases teóricas*

El punto de partida es la existencia de una relación entre la densidad de energía cohesiva ( $c$ , energía cohesiva molar/unidad de volumen o  $-E/V$ ) y la solubilidad de dos sustancias.

En las fases condensadas (sólidos, líquidos, disoluciones), existen potentes fuerzas atractivas que son, en su conjunto, el resultado de tres tipos de interacción: fuerzas de dispersión de London, e interacciones polares y «químicas» específicas, fundamentalmente los enlaces de hidrógeno. Por lo tanto, la energía cohesiva molar ( $-E$ ) es el resultado de estas interacciones, y se puede identificar a su vez con la energía requerida para que un líquido pase al estado de vapor saturado (2):

$$-E \approx \Delta U \quad [1]$$

donde  $\Delta U$  representa la variación de energía interna molar en la vaporización.

Si se supone que el vapor es ideal:

$$-E \approx \Delta U \approx \Delta H_v - RT \quad [2]$$

$\Delta H_v$  es la variación de entalpía en la vaporización,  $R$  la constante de los gases y  $T$  la temperatura absoluta.

Hildebrand denominó a la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva «*parámetro de solubilidad*»,  $\underline{\delta}$  (6):

$$\delta^2 = c = -(E/V) \quad [3]$$

Este parámetro está relacionado con la presión interna,  $\underline{\Pi}$ , término que forma parte de la ecuación termodinámica de estado y se puede identificar a su vez con el  $a/V^2$  de la ecuación de Van der Waals.

Hildebrand (7) sugirió que una molécula es atraída preferentemente por otra que tenga la misma presión interna, y por lo tanto se disolverán entre sí, lo que no ocurre cuando las presiones internas son muy diferentes.

Debido a la relación entre  $\underline{\Pi}$  y  $\underline{\delta}$ , esta afirmación se puede aplicar a éste último: dos sustancias serán tanto más solubles entre sí cuanto más cercanos sean sus parámetros de solubilidad.

### Ecuación de Scatchard-Hildebrand

Scatchard (8) y Hildebrand (9) relacionaron la energía interna de la mezcla de dos componentes,  $\Delta U$ , con la densidad de energía cohesiva de cada uno,  $c_A$  y  $c_B$ , y la de ambos,  $c_{AB}$ :

$$\Delta U = V_M(c_A + c_B - 2 c_{AB}) \phi_A \phi_B \quad [4]$$

donde  $V_M$  es el volumen de la mezcla, y  $\phi_A$  y  $\phi_B$  las fracciones de volumen de A y B.

La interacción AB es difícil predecirla a partir de los componentes por separado, y se consideró, por analogía con el tratamiento simplificado de las fuerzas de dispersión de London, como la media geométrica de la interacción de cada componente consigo mismo,  $c_{AA}$  y  $c_{BB}$ :

$$c_{AB} = (c_{AA}c_{BB})^{1/2} \quad [5]$$

Sustituyendo en la ecuación [4],  $c$  por  $\delta$ , se obtiene:

$$\Delta U = V_M (\delta_A^2 + \delta_B^2 - 2\delta_A \delta_B) \phi_A \phi_B = V_M (\delta_A - \delta_B)^2 \phi_A \phi_B \quad [6]$$

De este modo, para que dos sustancias sean solubles, el calor de la mezcla debe ser termodinámicamente negativo o nulo, y esto último se consigue cuando  $\delta_A = \delta_B$ .

Sobre la base de este concepto, el coeficiente de actividad de una disolución viene dado por:

$$RT \ln \alpha_B = V_B \phi_A^2 (\delta_A - \delta_B)^2 \quad [7]$$

y la solubilidad expresada en fracción molar,  $X_B$ , es la suma de la solubilidad ideal,  $X_B^i$ , y el coeficiente de actividad,  $\alpha_B$ :

$$\ln X_B = \ln X_B^i + \frac{V_B \phi_A^2}{RT} (\delta_A - \delta_B)^2 \quad [8]$$

Esta última es la *ecuación de Scatchard-Hildebrand*; permite predecir la solubilidad de una sustancia B en otra A, y es aplicable fundamentalmente a las «*disoluciones regulares*», que llevan implícitas varias simplificaciones. La más importante de éstas es la su-

posición de la media geométrica (ecuación 5), muy discutible, e inaplicable a disoluciones con dipolos inducidos o enlaces de hidrógeno, que son fuerzas asimétricas. De todos modos, se puede aceptar como un punto de partida que sirve para desarrollar otras expresiones más adecuadas al comportamiento de las disoluciones reales.

Entre otras, cabe señalar la de Flory (10) y Huggins (11), para el cálculo de la entropía de la mezcla en polímeros. Propusieron un parámetro de interacción polímero-disolvente conocido como  $\chi$  o «parámetro de interacción de Flory», que está constituido por contribuciones de entalpía (H) y entropía (S), y se expresa del siguiente modo:

$$\chi = \chi_H + \chi_S \quad [9]$$

Como inconvenientes cabe señalar, entre otros, que la teoría de Flory no es fácil comprobarla experimentalmente, y no es aplicable a sistemas de más de dos componentes.

El empleo del parámetro de solubilidad de Hildebrand,  $\delta$ , presenta la ventaja de estar definido por magnitudes termodinámicas, y, puesto que es una medida de la presión interna, con frecuencia se expresa en unidades de presión. Recientemente se ha adoptado el «*hildebrand*», que equivale a  $\text{cal}^{1/2}\text{cm}^{-3/2}$ .

#### *Determinación del parámetro de solubilidad*

El método de Hoy (12) consiste en calcular el calor molar de vaporización por medio de las ecuaciones de Haggemacher, y la presión de vapor a partir de las ecuaciones de Antoine. Combinando ambas, deduce una expresión que las relaciona con el parámetro de solubilidad:

$$\delta = \left[ \frac{RT\rho}{M} \sqrt{\frac{1 - T_c^3 P}{T^3 P_c}} \frac{2,303 B T^2}{(T + C - 273,6)^2} - 1 \right]^{1/2} \quad [10]$$

A partir de la ecuación [10] se puede estimar el valor de  $\delta$  en líquidos puros a cierta temperatura; es necesario conocer las constantes de Antoine, B y C, la temperatura crítica,  $T_c$ , la presión crítica,  $P_c$ , densidad,  $\rho$ , temperatura en grados absolutos, T, y el peso molecular, M. En general, el  $\delta$  se suele determinar a 25°C, y la ecuación de

Antoine, aunque describe bastante bien las relaciones presión-temperatura, para ciertos valores de ésta última presenta fuertes desviaciones, por lo que dichas constantes no son siempre utilizables. Para superar este inconveniente, Hoy dedujo empíricamente una relación entre el calor latente de vaporización,  $\Delta H_v$ , y la temperatura,  $t$ , para presiones inferiores a la atmosférica:

$$\Delta H_v = \Delta H_v^0 e^{-mt} \quad \log \Delta H_v = - \frac{m}{2,303} t + \log \Delta H_v^0 \quad [11]$$

donde  $\Delta H_v^0$  es el calor latente de vaporización a una temperatura estándar, y  $m$  una constante. La representación gráfica, permite estimar, por extrapolación, el  $\Delta H_v$  en la zona de temperaturas donde son válidas las constantes de Antoine. De esta forma, dicho autor determinó el parámetro de solubilidad de gran número de disolventes, como puede comprobarse en su amplio trabajo (12).

Small (13) desarrolló un método para determinar  $\delta$  a partir de la estructura química, considerando aditivas las constantes de atracción molares, ( $G = EV$ ), de los grupos que integran una molécula. Rheineck (14) utilizó este método y encontró para  $G$  valores similares a los de Small en unos casos, y sensiblemente diferentes en otros. Observó que el volumen molar,  $V$ , en una serie de derivados alquílicos variaba de un modo constante, y que en los aldehídos, ácidos carboxílicos y derivados clorados, era significativamente menor que el de los alcanos de que proceden. El punto más interesante es quizá que los grupos polares y los enlaces de hidrógeno no producen un aumento sustancial en el volumen de la molécula, y éste permanece invariable independientemente de la longitud del radical alquílico. Scatchard (15) observó que la  $G$  aumenta linealmente con la longitud de la cadena, y es una propiedad aditiva; esto permite calcular su valor en un compuesto de una serie homóloga con sólo extrapolar el de otros miembros de dicha serie. Fedors (16) estableció una lista de valores calculados de  $E$  y de  $V$  en grupos químicos sencillos, permitiendo a partir de ellos, su cálculo en moléculas más complejas.

Por su parte, Hoy examinó los valores de  $G$  obtenidos por Small y concluyó que los determinados en ácidos, alcoholes y otros compuestos capaces de asociarse un dímeros, no eran dignos de confianza. Por ejemplo, el parámetro de solubilidad del ácido acético es de 13,01 si se considera como molécula no asociada y de 9,19 si se estima como un dímero. Esto significa que, según cada caso, ten-

drá características de solubilidad diferentes, y así se explica que sea soluble en disolventes tan diferentes como el agua ( $\delta = 23,5$ ) y el heptano ( $\delta = 7,5$ ). Parece que por simple dimerización, parte de la molécula tiende a adoptar el carácter del medio que la rodea, y a ésto se debe que a determinados compuestos se les denomine «camaeónicos».

Varachadary y cols. (17) encontraron una relación cuantitativa inversa entre la compresibilidad,  $\beta$ , y el parámetro de solubilidad. En efecto, una gran compresibilidad implica una gran separación entre moléculas, y por lo tanto una pequeña energía cohesiva, magnitud relacionada con el  $\delta$ . Este tratamiento es aplicable a líquidos no polares; en el resto, es necesario calcular la influencia de los dipolos en las magnitudes termodinámicas.

Keller y cols. (18), relacionaron el  $\delta$  de 96 hidrocarburos con la función de Lorenz-Lorenz ( $n^2 - 1$ ) ( $n^2 + 2$ ), y obtuvieron una buena correlación lineal. Desde entonces, los índices de refracción  $n$ , se han utilizado para determinar el  $\delta$  en disolventes, pero sólo resulta aplicable a hidrocarburos de cadena lineal.

Es muy interesante, por sus aplicaciones en el campo de la cosmética, conocer la relación parámetro de solubilidad-viscosidad. En excipientes grasos, que no son compuestos químicos definidos, sería difícil la determinación de  $\delta$  a partir de magnitudes termodinámicas o de la estructura química, y se considera igual, en estos casos, al del disolvente en el que presente la máxima viscosidad (19).

El método de Chertkoff y Martín (20) tiene especial interés en la determinación del parámetro de solubilidad en sustancias sólidas. Su aplicación es muy sencilla (21, 22), y consiste en asignar al soluto el  $\delta$  del disolvente en el que presente el máximo de solubilidad.

### *Parámetro de solubilidad múltiple*

De las consideraciones anteriores se desprende que el parámetro de solubilidad tiene una aplicación preferente en disoluciones apolares, ya que en las demás la energía cohesiva se debe tanto a las fuerzas de dispersión como a las polares, y para éstas últimas no es válida la media geométrica, ya que se trata de fuerzas asimétricas. Como consecuencia, se han desarrollado correcciones que se pueden englobar bajo el epígrafe de «*parámetro de solubilidad múltiple*». Unas se basan en el concepto de «*parámetro de solubilidad*

de dos componentes», formado por fuerzas polares ( $\tau$ ) y no polares ( $\lambda$ ); también se denomina «*parámetro de Blanks y Prausnitz*» (23). La expresión correspondiente a la densidad de energía cohesiva es, en este caso:

$$-E/V = -E \text{ no polar}/v - E \text{ polar}/V \equiv \lambda^2 + \tau^2 \quad [12]$$

Como puede observarse, la media geométrica sólo se puede aplicar a  $\lambda$ .

Keller y cols. (24), propusieron dividir las interacciones de moléculas polares en dos tipos, las de momento dipolar permanente, que se orienta de modo simétrico, y se puede por tanto aplicar la media geométrica, y las referentes al dipolo inducido, que son asimétricas. Frecuentemente, se utiliza un parámetro único que recoge todas las interacciones polares y se denomina  $\underline{\delta}_p$ .

Otro concepto muy utilizado en la industria es el «*parámetro de solubilidad tridimensional*», introducido por Crowley y cols. (25), que tiene en cuenta las fuerzas de dispersión ( $d$ ), polares ( $p$ ) y puentes de hidrógeno ( $h$ ), y está constituido por tres parámetros:

$$\delta_d = (-E_d/V)^{1/2} ; \delta_p = (-E_p/V)^{1/2} \text{ y } \delta_h = (-E_h/V)^{1/2}$$

$$\text{donde } \delta_o^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad [13]$$

En ocasiones,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  se representan juntos como  $\delta_a = (\delta_h^2 + \delta_p^2)^{1/2}$ , y es equivalente al parámetro  $\underline{\tau}$  anteriormente citado.

Conviene señalar que el parámetro de solubilidad tridimensional,  $\delta_o$ , se obtiene empíricamente, por lo que a veces, su valor no coincide con el de  $\underline{\delta}$ , que se determina termodinámicamente.

Bondi (26) propone efectuar el cálculo de las energías correspondientes a los integrantes de  $\delta_o$  en función del calor molar de vaporización. Para ello, divide a las moléculas polares en dos partes, una «activa», y otra «no activa», formada por la parte no polar. Determina el calor molar de vaporización total y calcula el de la parte «activa» por diferencia entre éste y el de la parte «no activa». Para estimar éste último, utiliza el concepto de «*homomorfo*», definido por Brown y cols. como «una molécula no polar (hidrocarburo saturado) de tamaño y forma aproximadamente igual al de la molécula polar considerada». El calor de vaporización del homomorfo escogido se asigna a la parte no polar del disolvente en estudio. Esta

técnica fue seguida por Blanks en la determinación de  $\delta_a$  en polímeros, pero el mayor problema reside en separar las contribuciones *relativas* de  $\delta_p$  y  $\delta_h$ , ya que la suma de ambas ( $\delta_a$ ) se puede calcular utilizando el concepto de «*homomorfo*» (28).

Hansen (29) utilizó gráficas de solubilidad tridimensionales con los parámetros  $\delta_a$ ,  $\delta_p$ , y  $\delta_h$ ; en ellas, los disolventes se sitúan como puntos en el espacio, y comprobó que la solubilidad se favorece con los de menor volumen molar.

Liebermann (30) utilizó como coordenadas el parámetro de solubilidad,  $\underline{\delta}$ , y un índice de puentes de hidrógeno,  $\underline{\gamma}$ , para líquidos; de este modo, obtuvo una línea límite que determina un «área de solubilidad». Este método tiene los inconvenientes de no definir bien la capacidad de solvatación y dejar distribuidos al azar gran número de disolventes estimados como buenos desde el punto de vista tecnológico.

Teas (31) representó los valores de  $\delta_a$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ , determinados por Hansen, en una gráfica triangular en forma fraccional:

$$E_d = \delta_d^2/\delta^2; E_p = \delta_p^2/\delta^2 \text{ y } E_h = \delta_h^2/\delta^2 \quad [14]$$

donde  $E_d + E_p + E_h = 1$

Observó que el parámetro de solubilidad decrece muy regularmente con el aumento de las fuerzas de dispersión, y que en él son dominantes las fuerzas polares y enlaces de hidrógeno.

Brown (32) utilizó una gráfica similar para el estudio cromatográfico de líquidos orgánicos, y en ella, aparecen en un área bien definida los disolventes que dan lugar a disoluciones claras para cada resina o polímero; asimismo, encontró que la predicción de la solubilidad por este método era superior al 99 por ciento.

Crowley y cols. (25), con objeto de explicar las anomalías que se producen en la solubilidad de determinadas sustancias, utilizaron el momento dipolar,  $\underline{\mu}$ , que es una medida del desequilibrio electrostático en una molécula. Con ello, explicaron el hecho de que disolventes de igual parámetro de solubilidad e idéntico número de puentes de hidrógeno, presenten distinta actividad disolvente frente a un determinado soluto. Según Crowley, esta diferencia en el comportamiento sólo puede explicarse por la desigualdad entre los momentos dipolares de ambos disolventes. Otros auto-

res también han utilizado diversas medidas empíricas de la polaridad (33).

Es importante considerar el número de puentes de hidrógeno, puesto que influyen en el calor de la mezcla y producen un aumento de la solubilidad que no explica la teoría de Hildebrand. Sobre esta base, Burrell (34) agrupó los disolventes según su capacidad de formación de estos enlaces, y Liebermann (30) los cuantificó determinando un número empírico de puentes de hidrógeno para ellos. Hansen y Skaarup (35) asignaron el valor de 5.000 cal/mol a la entalpía de formación de dicho enlace, y definieron el  $\delta_h$  como:

$$\delta_h = \left( \frac{5.000 N}{V} \right)^{1/2} \quad [15]$$

donde N es el número de puentes de hidrógeno y V el volumen molar.

Crowley y cols. (25), evaluaron la fuerza de estos enlaces aplicando un método espectrofotométrico propuesto por Gordy y Stanford (36), quienes usaron benceno como disolvente de referencia. El inconveniente que se presenta es que esta sustancia no es inerte, sino que es un buen aceptor de protones (1,8 en la escala de Crowley), y por ello, éste último lo sustituyó por ciclohexano. Otros (37) agruparon los disolventes en: a) aceptores de protones (cetonas, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos), b) los que no forman enlaces de hidrógeno (parafinas), y c) los que actúan simultáneamente como dadores y aceptores de protones (alcoholes, ácidos, aminas primarias y secundarias).

La formación de un puente de hidrógeno viene condicionada por la presencia simultánea de un dador y un aceptor de protones; si no se cumplen ambas condiciones no se forma dicho enlace. Por ello, Small (13) introdujo dos parámetros, uno relacionado con la capacidad de aceptación ( $A$ ), y otro con la de donación ( $D$ ) de protones, y propuso la siguiente expresión para el calor de la mezcla:

$$\Delta H_h = \emptyset_1 \emptyset_2 (A_1 - A_2) (D_1 - D_2) \quad [16]$$

La situación más favorable para la solubilidad se produce cuando  $A_1$  y  $D_2$  o bien  $A_2$  y  $D_1$  son iguales a cero; en este caso el calor de la mezcla es negativo.

Esto ocurre cuando se mezcla cloroformo con cetona o éteres, produciéndose una reacción exotérmica.

Para los disolventes que son simultáneamente dadores y aceptores, Nelson y cols. (38) encontraron valores que difierían de los obtenidos por Crowley (25), y propusieron una expresión que permite predecir la capacidad aceptora de protones de estos disolventes ( $\theta_A$ ):

$$\theta_A = \sum_{i=1}^n K_i \Theta_i \gamma_i \quad [17]$$

donde  $\gamma_i$  es el parámetro de puentes de hidrógeno, y  $K_i$  una constante que toma el valor de cero para alcohol-éteres,  $-1$  para alcoholes simples, y  $+1$  para el resto de los compuestos. La ecuación [17], aunque no define rigurosamente en términos termodinámicos las interacciones debidas a los enlaces de hidrógeno, supone un perfeccionamiento de métodos anteriores, puesto que recoge la contribución desfavorable que proporcionan al calor de la mezcla los disolventes dadores-aceptores. El valor  $\theta_A$  permite diferenciar la capacidad disolvente de mezclas que estudiadas por otros procedimientos, parecían poseer similar capacidad disolvente.

El parámetro de puentes de hidrógeno, de modo análogo al de solubilidad, puede medirse en fracción de volumen y combinarse linealmente, permitiendo su determinación en mezclas complejas (39).

#### *Relación entre la constante dieléctrica y el parámetro de solubilidad*

Paruta y cols. (40), han relacionado la constante dieléctrica ( $D$ ) con el parámetro de solubilidad ( $\delta$ ):

$$\delta = 0,22 D + 7,5 \quad [18]$$

Las ventajas derivadas de la utilización de  $D$  en lugar de  $\delta$  son varias: posibilidad de determinación directa, escala más amplia (entre 2 y 80, frente a 7- 23 del parámetro de solubilidad), buena correlación, hasta cierto punto, entre  $D$  y la solubilidad, y más determinaciones experimentales de aquélla. Además, en general, los disolventes que forman puentes de hidrógeno presentan mayor correlación entre  $D$  y  $\delta$ , y así son la mayoría de los de interés farmacéutico.

Gorman y Hall (41) encontraron mejores correlaciones entre el  $\delta$  y la solubilidad que entre ésta y la constante dieléctrica.

Moore (42) comprobó que mezclas disolventes de distinta naturaleza e idéntica  $D$ , tienen la misma capacidad disolvente frente a una determinada sustancia. Lordi y cols. (43) observaron que existe una  $D$  para la cual se produce el máximo de solubilidad, a temperatura constante, y que ese máximo, llamado «*requerimiento dieléctrico*»,  $DR$ , puede ser independiente de la naturaleza del disolvente, y sólo depende de la del soluto. Esto ha sido comprobado para el ácido salicílico y la teobromina en sistemas binarios de composición muy diferente.

En el caso de mezclas ternarias, la correlación entre  $D$  y la solubilidad es aún más compleja. Sorby y cols. (44) proponen calcular la  $D$  en una mezcla combinando linealmente la composición en volumen y la  $D$  de cada componente. Esto puede ser teóricamente correcto si la disolución es ideal; como quiera que la mayoría de los disolventes utilizados en farmacia rara vez presentan esta conducta, sólo se obtienen aproximaciones al valor real.

Mauger y Paruta (45) relacionaron la disminución de la solubilidad del salicilato sódico con la de la polaridad, que se traduce en un descenso de la constante dieléctrica. También se han establecido otras relaciones empíricas entre la solubilidad y la  $D$ , para disoluciones de no electrolitos en disolventes polares (46).

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que si bien el empleo de la constante dieléctrica puede presentar numerosas ventajas, la utilización del parámetro de solubilidad proporciona predicciones más exactas de la solubilidad (47, 48).

### *Aplicaciones farmacéuticas y modificaciones del parámetro de solubilidad*

El parámetro de solubilidad se ha utilizado para predecir la solubilidad de numerosas sustancias de interés farmacéutico, difícilmente solubles en agua. Entre ellas, conservadores usuales como los parabenos (49), y el ácido benzoico (50); barbitúricos (51, 52), y sulfonamidas (53, 54).

El desarrollo de las técnicas informáticas y el empleo de ordenadores, han facilitado la elaboración de programas que permiten la selección de disolventes (55) y mezclas complejas para inyectables (56), en función de los parámetros de solubilidad.

El parámetro de solubilidad tiene aplicación en temas propios de la farmacología y de la biofarmacia. Así, se ha propuesto como

un índice de la actividad farmacológica de medicamentos (57, 58), y se ha relacionado con la absorción en estudios de modelos de transporte a través de membranas (59).

Debido a que los medicamentos suelen ser de carácter semipolar, y los disolventes más utilizados en farmacia son polares (agua, glicerina), se han introducido modificaciones que permitan aplicar la teoría de Hildebrand a este tipo de disoluciones. En esta línea, se ha estudiado la solubilidad de bases xánticas en sistemas disolventes polares, introduciendo el término  $W$  en sustitución de la media geométrica,  $\delta_A \delta_B$  de la ecuación [6] (60-62). Martín y cols. (63) obtuvieron regresiones polinomiales entre  $W$  y el coeficiente de actividad. Otros autores utilizan la regresión múltiple para el cálculo del parámetro de solubilidad y el volumen molar de un soluto (64, 65), y el parámetro de solubilidad múltiple para una mejor predicción de la solubilidad (66, 67).

Por último, Yalkowsky y cols. (68, 69), relacionan el coeficiente de actividad con la parte hidrófoba de una molécula, y obtienen resultados positivos en cuanto a la predicción de la solubilidad de sustancias semipolares en agua, disolventes hidrosolubles y mezclas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. YALKOWSKY, S. H.: «*Techniques of solubilization of drugs*». Ed. M. Dekker, Inc. N. York, 1981.
2. HILDEBRAND, J. H. y SCOTT, R. L.: «*Regular solutions*», Ed. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1962.
3. BURRELL, H.: *Interchem. Rev.*, 14, 3-16 y 31-46 (1955).
4. BARTON, A. F.: *Chemical Rev.*, 75, 731-753 (1974).
5. CAVE, G.; PUISIEUX, F. y GLAS, B.: *R. Sci. Techn. Pharm.*, 6, 497-504 (1977).
6. HILDEBRAND, J. H.; PRAUSNITZ, J. M. y SCOTT, R. L.: «*Regular and related solutions*», Ed. Van Nostrand-Reinhold, Princeton, N. J. 1970.
7. HILDEBRAND, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.*, 51, 66 (1929).
8. SCATCHARD, G.: *Chem. Rev.*, 8, 321 (1931).
9. HILDEBRAND, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.*, 41, 1.067 (1919).
10. FORY, P. J.: *J. Chem. Phys.*, 9, 660 (1941).
11. HUGGINS, M. L.: *J. Chem. Phys.*, 9, 440 (1941).
12. HOY, K.: *J. Paint Tech.*, 42, 76 (1970).
13. SMALL, P.: *J. Appl. Chem.*, 3, 71 (1953).
14. RHEINECK, A. y cols.: *J. Paint. Technology*, 40, 611 (1968).
15. SCATCHARD, G.: *Chem. Rev.*, 44, 7 (1949).
16. FEDORS, R. F.: *Polymer Eng. Sci.*, 14, 147-154 (1974).
17. VARACHADARY, P. y col.: *Indian J. Pure Appl. Phys.*, 8, 185 (1970).

18. KELLER, R. A. y cols.: *Gas Chromatogr.*, 8, 125 (1971).
19. HUGLIN, M. B. y PASS, D. J.: *J. Appl. Polym. Sci.*, 12, 473 (1968).
20. CHERTKOFF, M. J. y MARTIN, A.: *J. Am. Pharm. Ass., Ed. Sci.*, 49, 444-447 (1960).
21. JAMES, K. C. y ROBERTS, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 709-714 (1968).
22. BUSTAMANTE, P. y PARERA, A.: XIV Congreso Intern. Soc. Farm. Medit. Lat., *Pharmacia Mediterránea*, Valencia, 1980, pág. 656.
23. BLANKS, R. y PRAUSNITZ, J.: *In. Eng. Chem. Fundam.*, 3, 1 (1964).
24. KELLER, R. A. y cols.: *Gas Chromatogr. Proc. Int. Symp. (Eur.)*, 8, 125 (1971).
25. CROWLEY, J. y cols.: *J. Paint. Tech.*, 38, 269 (1966).
26. BONDI, Y. y cols.: *Ch. E. Journal*, 3, 473 (1967).
27. BROWN, G. y cols.: *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1 (1953).
28. GARDON, J.: *J. Paint. Tech.*, 38, 43 (1966).
29. HANSEN, C.: *J. Paint. Tech.*, 39, 104-117 (1967).
30. LIEBERMANN, E.: *Off. Digest.*, 34, 30 (1962).
31. TEAS, J.: *J. Paint. Tech.*, 40, 19-25 (1968).
32. BROWN, I.: *Nature*, 188, 4.755 (1960).
33. KOSOWER, E. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3.253-3.260 (1958).
34. BURRELL, H.: *Off. Digest.*, 27, 754 (1955).
35. HANSEN, C. y cols.: *J. Paint. Tech.*, 39, 511 (1967).
36. GORDY, W. y STANDFORD, A.: *J. Chem. Phys.*, 9, 204-214 (1941).
37. PIMENTEL, G. y McCLELLAN, A.: «*The hidrogen bond*». Ed. W. H. Freeman and Co. San Francisco, 1960.
38. NELSON, R. y cols.: *J. Paint. Tech.*, 42, 636-643 (1970).
39. PURKAYASTHA, A. y WALLEY, J.: *Canadian J. Chem.*, 50, 834-838 (1972).
40. PARUTA, A. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 51, 704 (1962).
41. GORMAN, W. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 53, 1.017 (1964).
42. MOORE, W.: *J. Pharm. Sci.*, 47, 855 (1958).
43. LORDI, N. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 53, 463 (1964).
44. SORBY, D. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 52, 1.149 (1963).
45. PARUTA, A. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 60, 432 (1971).
46. YALKOWSKY, S. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 61, 983 (1972).
47. PARUTA, A.: *J. Pharm. Sci.*, 55, 1.208 (1966).
48. PARUTA, A.: *J. Pharm. Sci.*, 58, 216-219 (1969).
49. PARUTA, A.: *J. Pharm. Sci.*, 58, 204-206 (1969).
50. RESTAINO, F. A. y MARTIN, A. N.: *J. Pharm., Sci.*, 53, 636-639 (1964).
51. BREON, T. L. y PARUTA, A.: *J. Pharm. Sci.*, 59, 1-306-1.313 (1970).
52. PARUTA, A.: *J. Pharm. Sci.*, 53, 1.252-1.254 (1964).
53. MAUGER, J. W. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 61, 94-97 (1972).
54. SUNWOO, Ch. y EISEN, H.: *J. Pharm. Sci.*, 60, 238-244 (1971).
55. NELSON, R. C. y cols.: *J. Paint Tech.*, 42, 644-652 (1970).
56. BUSTAMANTE, P.: Tesis Doctoral, Granada, 1979.
57. KHALIL, S. A. y cols.: *Can. J. Pharm. Sci.*, 11, 121-126 (1976).
58. MULLINS, L. J.: *Chem. Rev.*, 45, 289 (1954).
59. KHALIL, S. A. y MARTIN, A.: *J. Pharm. Sci.*, 56, 1.225-1.233 (1967).
60. MARTIN, A. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 69, 487-491 (1980).

61. ADJEI, A.; NEWBURGER, J. y MARTIN, A.: *J. Pharm. Sci.*, 69, 659-661 (1980).
62. MARTIN, A. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 70, 1.115-1.120 (1981).
63. MARTIN, A. y MIRALLES, M. J.: *J. Pharm. Sci.*, 71, 439-442 (1982).
64. CAVE, G. y cols.: *Int. J. Pharm.*, 5, 267-272 (1980).
65. MARTIN, A. y CARSTENSEN, J.: *J. Pharm. Sci.*, 70, 170-172 (1981).
66. MARTIN, A. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 70, 1.260-1.264 (1981).
67. BUSTAMANTE, P.; PARERA, A. y SELLES, E.: *An. Real Acad. Farm.* (pendiente pub.).
68. YALKOWSKY, S. H.; VALVANI, S. C. y AMIDON, G. L.: *J. Pharm. Sci.*, 65, 1488 (1976).
69. YALKOWSKY, S. H. y cols.: *J. Pharm. Sci.*, 64, 48-52 (1975).