

ARTÍCULO ORIGINAL**Predicción de la solubilidad del Alopurinol en mezclas disolventes****Solubility prediction of Allopurinol in solvent mixtures****Peña MA*, Sánchez AB, Escalera B, Bustamante P**

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 28871 Madrid. Tel: (91) 8854725. Fax: (91) 8854658.
angeles.pena@uah.es.

RESUMEN

La predicción de solubilidad de los principios activos en sistemas codisolventes se estudia para optimizar los procesos tecnológicos de preformulación y resulta clave en procesos de desarrollo e investigación en el diseño farmacéutico racional de medicamentos seguros y eficaces. En este trabajo, algunos métodos de estimación, desarrollados en los últimos años, se han probado con el alopurinol. El alopurinol es un compuesto químico empleado como medicamento frente a la hiperuricemia y sus complicaciones, como la gota.

Se obtuvieron excelentes correlaciones entre las solubilidades experimentales y calculadas a 25°C. Los resultados demuestran la utilidad de estos modelos en preformulación de medicamentos con el fin de reducir el número de experimentaciones, que a menudo consumen tiempo y recursos económicos.

PALABRAS CLAVE: Solubilidad, alopurinol, modelos de predicción.

ABSTRACT

The prediction of solubility of the drugs in co-solvents systems is studied to optimize technological processes of preformulación and it is key in processes of development and research on rational pharmaceutical design of safe and effective medicines. In this work, some methods of estimation, developed in recent years, have been tested with allopurinol. Allopurinol is a drug used primarily to treat hyperuricemia and its complications, including chronic gout. We have obtained excellent correlations between the calculated and experimental solubility at 25 °C. The results show the usefulness of these models in preformulación from medicines to reduce the number of experiments, which often consume time and resources.

KEYWORDS: Solubility, allopurinol, solubility models

INTRODUCCIÓN

Los estudios de solubilidad constituyen un factor determinante a la hora de optimizar y desarrollar los procesos tecnológicos durante las etapas de preformulación.

En estudios previos nuestro equipo de investigación ha encontrado diferentes tipos de perfiles de solubilidad frente al parámetro de solubilidad de Hildebrand¹⁻³, obtenido utilizando mezclas disolventes que cubren un amplio margen de polaridad, desde el acetato de etilo, $\delta_1 = 18,49$ hasta el agua, $\delta_1 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$. Además, estos disolventes son capaces de presentar diferentes tipos de interacciones con un fármaco determinado. De tal modo, que se pueden obtener perfiles con uno o dos máximos de solubilidad. La presencia de los dos máximos de solubilidad aparentes, indica que los parámetros de solubilidad están influidos por la polaridad del disolvente. Este comportamiento se observó en polímeros y fue el investigador Hoy⁴, quien aplicó la expresión "carácter camaleónico" a moléculas que, como el ácido acético, presentan más de un parámetro de solubilidad y hace referencia a la capacidad de adaptación del principio activo al medio.

Bustamante et al.⁵⁻⁷ observaron esta conducta en mezclas disolventes y la relacionaron con las diferencias de capacidad de formación de enlaces de hidrógeno entre el soluto y la mezcla en un esfuerzo por adaptarse al medio. Estos autores describieron el "efecto camaleónico" mediante un modelo que incluye la formación de cavidades en el disolvente, representada por el parámetro de solubilidad de Hildebrand δ_1 , y los parámetros ácido δ_{1a} y básico δ_{1b} de la mezcla, que expresan la capacidad donadora y aceptora de enlace de hidrógeno del disolvente.

Se resume, que la naturaleza de los co-disolventes y la polaridad de las mezclas afectan a la solubilidad del principio activo y que la presencia de dos máximos de solubilidad puede ser ventajosa desde el punto de vista práctico debido a que se amplía el intervalo de polaridad donde puede esperarse un aumento de solubilidad. Así dispondremos de un mayor número de disolventes y mezclas con óptimas propiedades disolventes.

En este trabajo, se han probado varios modelos de predicción de solubilidad. Para fármacos con dos máximos de solubilidad se utiliza el modelo de Bustamante et al.⁵, el cual relaciona el logaritmo de la solubilidad de la fracción molar del fármaco, $\ln X_2$, con los parámetros de solubilidad parciales ácido (δ_{1a}) y básico (δ_{1b}) de Karger⁸:

$$\ln X_2 = C_0 + C_1 \delta_1 + C_2 \delta_1^2 + C_3 \delta_{1a} + C_4 \delta_{1b} + C_5 \delta_{1ab} \quad \text{ec.1}$$

donde X_2 es la fracción molar del soluto, δ_1 es el parámetro de solubilidad de Hildebrand, δ_{1a} y δ_{1b} son los parámetros parciales de solubilidad ácido y básico respectivamente y C_0 - C_5 son las constantes del modelo. Los parámetros de solubilidad totales y parciales de las mezclas se recogen en la **Tabla 1**. Asumiendo que no hay cambios polimórficos, la contribución de la fase sólida puede considerarse constante en todas las mezclas y se incluye en la ordenada en el origen, C_0 . Los subíndices 1 y 2 se refieren al

disolvente y soluto, respectivamente.

Tabla 1. Parámetros de solubilidad totales y parciales de las mezclas disolventes.

%	$\delta_1^a)$	$\delta_{1a}^b)$	$\delta_{1b}^b)$	$\delta_{1ab}^c)$
Etanol-agua				
0	47,97	13.70	65.45	896.66
10	45,82	14.03	60.03	842.64
20	43,67	14.35	54.61	783.65
30	41,52	14.68	49.49	726.51
40	39,40	15.01	43.77	656.98
50	37,25	15.34	38.35	588.29
60	35,10	15.66	32.93	515.68
70	32,95	15.99	27.51	439.88
80	30,81	16.32	22.09	360.51
85	29.71	16.48	19.38	319.38
90	28,66	16.65	16.67	277.55
100	26,51	16.97	11.25	190.91
Etanol-acetato de etilo				
90	25.70	16.36	10.51	171.94
80	24.90	15.75	9.77	153.87
70	24.10	15.31	9.04	138.40
60	23.35	14.28	8.42	120.24
50	22.50	13.90	7.56	105.08
40	21.68	13.29	6.83	90.77
35	23,35	13.05	6.48	84.56
30	22,50	12.68	6.09	77.22
20	20,91	12.06	5.35	64.52
10	20,09	11.45	4.62	52.89
0	18,49	10.84	3.88	42.06
Acetato de etilo-hexano				
20	17.46	8.67	3.10	26.91
30	17.14	7.58	2.71	20.61
50	16.51	5.42	1.94	10.51
70	15.88	3.25	1.16	3.78
100	14.93	0	0	0

^{a)} Parámetro de solubilidad total de Hildebrand, ^{b)} Parámetros parciales ácido y básico del disolvente puro y mezclas disolventes (expresados en MPa^{1/2}, en ambos casos), ^{c)} Producto parámetros parciales

Por otro lado, Jouyban-Gharamaleki⁹ propone un modelo de predicción de solubilidad para principios activos con comportamiento camaleónico, utilizando la fracción de volumen en lugar del parámetro de solubilidad:

$$\ln X_m = \phi_1 \ln X_1 + \phi_2 \ln X_2 + \phi_3 \ln X_3, B_1 (\phi_1^2 \phi_2) + B_2 (\phi_1 \phi_2^2) + B_3 (\phi_3^2 \phi_2) + B_4 (\phi_3 \phi_2^2)$$

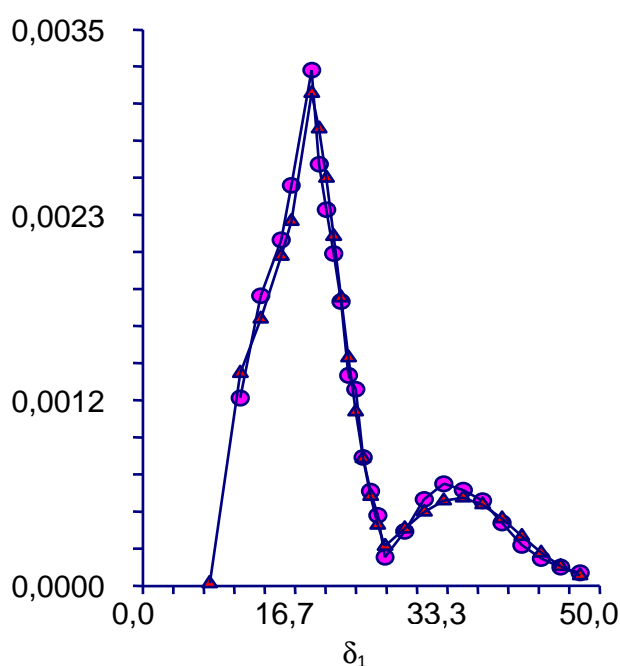
ec.2

donde X_m , X_1 , X_2 , y X_3 son las solubilidades del soluto en los disolventes puros 1-3, respectivamente, B_{1-4} son constantes del modelo.

MATERIAL Y METODOS

Materiales: Alopurinol (Suministrado por laboratorios Normon, España, **Figura 1**). Etanol 96°, acetato de etilo y Hexano (Panreac, Monplet & Esteban, Barcelona, España).

Figura 1: Solubilidad experimental (●) y calculada (▲) expresada en fracción molar a 25°C frente al parámetro de solubilidad total



Métodos: Se añade un ligero exceso de fármaco al disolvente o mezcla disolvente para obtener suspensiones que se llevan a un baño con agitación y temperatura controlada a $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$ (Heto SB22, AT 110, Germany, Alemania). Se toman muestras en la región asintótica de la curva de disolución frente al tiempo (5 días). La fase sólida se separa por filtración (filtros Durapore, $0.2 \mu\text{m}$ tamaño de poro). Las disoluciones saturadas se diluyen con etanol 96% v/v y se mide su absorbancia en un espectrofotómetro (Shimadzu UV-2001PC, Japón). Todos los experimentos se realizan, al menos, por triplicado.

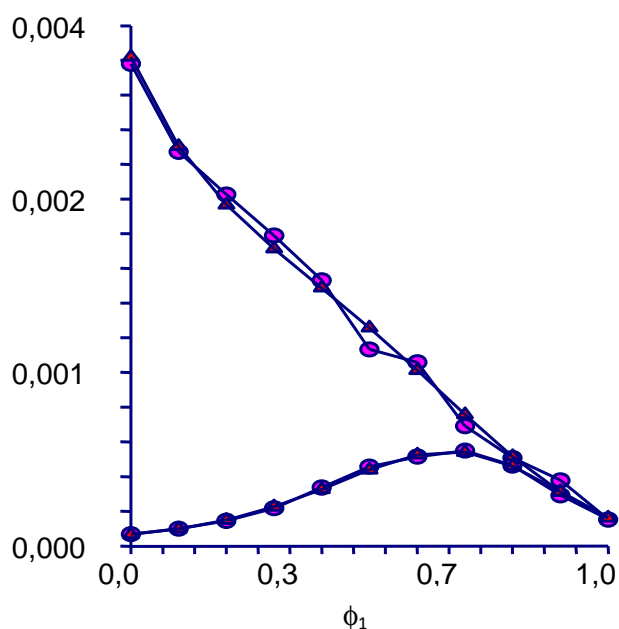
Los resultados de la solubilidad, expresados en molaridad, se transforman en unidades de fracción molar mediante la determinación de la densidad de la disolución saturada, con un

picnómetro calibrado de 10 ml a 25°C.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El alopurinol presenta dos máximos de solubilidad de diferente altura, uno en la mezcla más polar, 70% etanol-agua ($\delta_2=32,98 \text{ MPa}^{1/2}$), y el otro en la menos polar, en 100% acetato de etilo ($\delta_1 = 18,49 \text{ MPa}^{1/2}$), siendo este último notablemente mayor (**Figura 2**).

Figura 2: Solubilidad experimental (●) y calculada (▲) expresada en fracción molar a 25°C frente a la fracción de volumen



Se evaluó la validez de los dos modelos de predicción propuestos para estimar la solubilidad del alopurinol en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano a 25°C. En este trabajo se ha aumentado el rango de polaridad para definir el segundo pico obtenido, ya que este máximo se localizó en la proporción del 100% de acetato de etilo, para lo cual se ha adicionado una tercera mezcla disolvente, hexano en acetato de etilo ($\delta_1 = 14,93 \text{ MPa}^{1/2}$). La **Tabla 2** resume las solubilidades experimentales y calculadas aplicando ambos modelos de predicción^{5,9} (ecs. 1, 2).

Tabla 2. Datos de solubilidad experimental y calculada a 25°C en agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano

% Etanol	ρ^{a9}	X_2	$DS^{b)}$	$CV^{c)}$	X_2 (ec.3)	X_2 (ec.4)
0	0,829	$8,08 \cdot 10^{-5}$	$1,04 \cdot 10^{-6}$	1,28	$7,99 \cdot 10^{-5}$	$6,43 \cdot 10^{-5}$
10	0,8184	$1,16 \cdot 10^{-4}$	$1,21 \cdot 10^{-6}$	1,04	$1,16 \cdot 10^{-4}$	$1,21 \cdot 10^{-4}$
20	0,8089	$1,7 \cdot 10^{-4}$	$2,3 \cdot 10^{-6}$	1,35	$1,75 \cdot 10^{-4}$	$2,06 \cdot 10^{-4}$
30	0,799	$2,55 \cdot 10^{-4}$	$2,16 \cdot 10^{-6}$	0,84	$2,64 \cdot 10^{-4}$	$3,11 \cdot 10^{-4}$
40	0,7871	$3,95 \cdot 10^{-4}$	$6,07 \cdot 10^{-6}$	1,53	$3,82 \cdot 10^{-4}$	$4,22 \cdot 10^{-4}$
50	0,7721	$5,35 \cdot 10^{-4}$	$7,92 \cdot 10^{-6}$	1,48	$5,13 \cdot 10^{-4}$	$5,1 \cdot 10^{-4}$
60	0,7544	$6,02 \cdot 10^{-4}$	$2,41 \cdot 10^{-5}$	4,01	$6,14 \cdot 10^{-4}$	$5,53 \cdot 10^{-4}$
70	0,7371	$6,42 \cdot 10^{-4}$	$1,24 \cdot 10^{-5}$	1,93	$6,32 \cdot 10^{-4}$	$5,35 \cdot 10^{-4}$
80	0,7157	$5,43 \cdot 10^{-4}$	$9,67 \cdot 10^{-7}$	0,17	$5,38 \cdot 10^{-4}$	$4,63 \cdot 10^{-4}$
90	0,693	$3,42 \cdot 10^{-4}$	$6,27 \cdot 10^{-6}$	1,83	$3,66 \cdot 10^{-4}$	$3,58 \cdot 10^{-4}$
100	0,6672	$1,79 \cdot 10^{-4}$	$1,54 \cdot 10^{-6}$	0,86	$1,91 \cdot 10^{-4}$	$2,48 \cdot 10^{-4}$
90	0,6771	$4,42 \cdot 10^{-4}$	$8,77 \cdot 10^{-7}$	0,19	$3,64 \cdot 10^{-4}$	$3,81 \cdot 10^{-4}$
80	0,7283	$5,94 \cdot 10^{-4}$	$7,77 \cdot 10^{-6}$	1,3	$6,03 \cdot 10^{-4}$	$5,63 \cdot 10^{-4}$
70	0,7209	$8,07 \cdot 10^{-4}$	$4,82 \cdot 10^{-6}$	0,6	$8,85 \cdot 10^{-4}$	$8,01 \cdot 10^{-4}$
60	0,7145	0,0012	$2,03 \cdot 10^{-5}$	1,64	0,0011	0,0011
50	0,7057	0,0013	$1,71 \cdot 10^{-5}$	1,29	0,0014	0,0014
40	0,712	0,0017	$1,5 \cdot 10^{-5}$	0,83	0,0017	0,0018
30	0,7193	0,0021	$2,12 \cdot 10^{-5}$	1,01	0,002	0,0022
20	0,7276	0,0023	$1,04 \cdot 10^{-5}$	0,44	0,0023	0,0025
10	0,7363	0,0026	$3,4 \cdot 10^{-6}$	0,12	0,0027	0,0028
0	0,7442	0,0032	$3,62 \cdot 10^{-5}$	1,11	0,0033	0,0031
20	0,7044	0,0025	$2,6 \cdot 10^{-5}$	1,03		0,0031
30	0,6826	0,0021	$2,01 \cdot 10^{-5}$	0,92		0,0023
50	0,642	0,0018	$1,61 \cdot 10^{-5}$	0,88		0,002
70	0,6003	0,0011	$9,87 \cdot 10^{-7}$	0,08		0,0016

^{a)} densidad de las disoluciones, ^{b)} desviación estándar de la fracción molar, ^{c)} coeficiente de variación de la fracción molar

Las ecuaciones siguientes reproducen el perfil encontrado para el alopurinol con dos máximos de solubilidad aplicando el modelo de Bustamante et al.^{5,7} y Jouyban Gharamaleki⁹:

Bustamante et al.:

$$\ln X_2 = -29,554 + 3,056\delta_1 - 0,0185\delta_1^2 - 2,16 \delta_{1a} - 0,595 \delta_{1b} - 0,17\delta_{1a} \delta_{1b} \quad \text{ec.3}$$

Jouyban Gharamaleki:

$$\ln X_2 = 1,0013 \phi_1(\ln X_1) + 0,9926 \phi_2(\ln X_2) + 0,9637 \phi_3(\ln X_3) - 6,2327 \phi_1^2 \phi_2 + 8,8136 \phi_1 \phi_2 - 3,8563 \phi_3^2 \phi_2 + 4,3953 \phi_3 \phi_2 \quad \text{ec.4}$$

Las **figuras 1 y 2** muestran el perfil de solubilidad experimental y calculado (fracción molar, X_2) frente al parámetro de solubilidad (δ_1) o la fracción de volumen (ϕ_1) de las mezclas disolventes. Se aprecia que los modelos son válidos para principios activos con dos máximos de solubilidad.

CONCLUSIÓN

Los valores obtenidos con los dos modelos muestran una excelente correlación con respecto a los valores experimentales y permiten obtener una perfecta reproducibilidad en ambos casos; las desviaciones encontradas son muy pequeñas ($r^2 > 0,98$). Estos resultados avalan la fiabilidad de ambos modelos para la predicción de la solubilidad de este principio activo, y abren camino para la estimación teórica de otros principios activos con estructuras químicas similares, lo que supone a nivel industrial un mejor aprovechamiento de los recursos disponibles y un ahorro de tiempo significativo en el diseño de formulaciones líquidas.

BIBLIOGRAFIA

1. Escalera, B., Bustamante, P., Martin, A., Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994; 46,172-176.
 2. Romero, S., Escalera, B., Bustamante, P. Solubility behaviour of polymorphs I and II of mefenamic acid in solvent mixtures. *Int. J. Pharm.* 1999; 178, 193-202.
 3. Peña, M.A., Reillo, A., Escalera, B., Bustamante, P. Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *Int. J. Pharm.* 2006; 321, 155-161.
 4. Hoy KL. New Values of the Solubility Parameters from Vapor Pressure Data. *J Paint Technol.* 1970; 42(541), 76-118.
 5. Bustamante P, Escalera B, Martin A and Selles E. A Modification of the extended Hildebrand Approach to Predict the solubility of Structurally Related Drugs in Solvent Mixtures. *J.Pharm.Pharmacol* . 1993; 45, 253-257.
 6. Bustamante P, Ochoa R, Reillo A, Escalera B. Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. Solubility Curves with Two Máxima. *Chem Pharm Bull.* 1994; 42(5), 1129-1133.
 7. Escalera JB, Bustamante P, Martin A. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and chamaleonic effect. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46, 172-175
 8. Karger BL, Snyder LR, Eon C: An expanded solubility parameter treatment for classification and use of chromatographic solvents and adsorbents. Parameters for dispersion, dipole and hydrogen bonding interactions. *J Chromatogr*; 1976; 125, 71-88.
 9. Jouyban-Gharamaleki, A. Chamaleonic Effect and Some Models for Predicting Drug Solubility in Solvents Mixtures. *Chem Pharm Bull.*1997; 45(8),1383-1384.
-