

## ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD DE IBUPROFENO EN MEZCLAS DE SOLVENTES

Mauricio A. Filippa y Estela I. Gasull

Área de Química Física. Departamento de Química. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. IMIBIO-SL. Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco 917. 5700. San Luis. Argentina.esgasu@unsl.edu.ar

### Introducción

Ibuprofeno (Ibu) pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroides (AINEs) derivados del ácido propiónico. Es ampliamente utilizado como antipirético, analgésico y antiinflamatorio. Está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea y en general para todo proceso agudo o crónico relacionado con dolor e inflamación. Considerando su uso masivo, es de suma importancia conocer propiedades fisicoquímicas de esta droga, tales como su solubilidad en diferentes solventes, en sus mezclas y su interacción con los mismos, ya que esto facilita el proceso de diseño de dosificación de drogas farmacéuticas bajo las formas líquidas. Se conoce además que el comportamiento de solubilidad de fármacos en solventes puros y en mezclas de cosolventes es útil para establecer cuales son los parámetros fisicoquímicos que presentan un aporte más significativo al proceso de solubilización. Estas variables se utilizan frecuentemente en métodos de purificación, estudios de preformulación y en el diseño de procesos de dosificación.

En el presente trabajo se determinó la solubilidad de Ibu en agua (w), en 8 solventes orgánicos, y en mezclas acuosas binarias de estos solventes orgánicos.

Solubilidad en solventes puros: Para evaluar la interacción soluto-solvente en solventes puros, se utilizó la expresión<sup>1</sup>:

$$\text{LogS} = 4,198 + 1,574\alpha - 3,270\beta - 1,602\pi^* - 2,634(\delta_H^2 / 1000) \quad R^2=0,992; p = 0.017 \quad (1)$$

que incluye: los llamados parámetros empíricos solvatocrómicos que representan la interacción no específica  $\pi^*$ , que da cuenta de la polaridad-polarizabilidad; las interacciones específicas: habilidad como donador ( $\alpha$ ) y como aceptor ( $\beta$ ) de uniones puente Hidrógeno y el parámetro de solubilidad de Hildebrand del solvente ( $\delta_H^2$ ), relacionado con la polaridad del mismo.

Solubilidad en mezclas de solventes: En una solvatación ideal, la energía libre de Gibbs estándar de la solución está dada por el valor de la fracción molar promedio de la mezcla binaria y la solubilidad en la misma será una función lineal de la fracción molar. La desviación de la linealidad muestra un comportamiento no ideal. La relación entre la solubilidad y la composición de la mezcla agua-cosolvente puede ser expresada de la siguiente manera<sup>1</sup>:

$$\text{LogS} = A + BX_w + CX_w^2 + DX_w^3 \quad (2)$$

S representa la solubilidad en la mezcla de cosolventes,  $X_w$  la fracción molar de agua en la mezcla de solventes, y A hace referencia al valor de Log de S en el cosolvente puro. La desviación de la linealidad en mezclas de cosolventes ( $\delta$ ) puede ser calculada de la siguiente manera<sup>1</sup>:

$$\delta = \frac{(\text{Log}S_{wo} - (X_w \text{Log}S_w + X_o \text{Log}S_o))}{(\text{Log}S_w - \text{Log}S_o)} \quad (3)$$

## Experimental

Se mantuvieron mezclas binarias de w-cosolvente (desde  $X_w=0$  hasta  $X_w=1$ ) en recipientes cerrados con agitación permanente a temperatura constante (27 °C) durante al menos 48 horas luego de su saturación con Ibu. La concentración de los sistemas saturados se determinó mediante el uso de espectrofotometría Uv-Vis, luego de efectuar las diluciones convenientes, a la longitud de onda de máxima absorbancia de Ibu (220 nm) en medio metanólico. A los efectos de asegurar la reproducibilidad y saturación de las soluciones, todas las diluciones y las medidas de solubilidad fueron realizadas por duplicado. Las lecturas de Absorbancia fueron realizadas con un espectrofotómetro Shimadzu UV160A de doble haz, provisto de portaceldas termostatazables. Se utilizaron solventes de grado espectroscópico e Ibu calidad analítica.

## Resultados

Los resultados de solubilidad obtenidos fueron ajustados según la ecuación (1). Como se puede observar,  $\delta_H^2$  tiene un peso importante en la solubilidad de Ibu. El signo negativo indica que la solubilidad disminuye a medida que las fuerzas cohesivas del solvente aumentan.

De acuerdo a los datos de la Tabla 1, el AINE analizado presentó menor solubilidad en el solvente puro con mayor polaridad, etilenglicol ( $\delta_H^2/1000=1,11$ ), y mayor solubilidad en acetona ( $\delta_H^2/1000=0,488$ ). Sin embargo, los datos obtenidos manifiestan claramente que existe además una influencia de los otros factores.

Tabla 1

Cosolvente	A	B	C	D	S (M)	S <sub>exp</sub> (M)
2-Propanol	4,335	-1,402	6,89	-8,913	2,163	2,099
Etanol	4,395	-0,44	3,751	-7,11	2,483	2,605
Metanol	4,226	3,54	-14,2	7,06	1,683	2,375
1-Propanol	4,309	0,107	2,127	-5,815	2,037	2,026
Acetona	4,482	-0,525	4,127	-7,338	3,034	2,963
Acetonitrilo	4,314	-0,48	4,135	-7,261	2,060	2,060
Etilenglicol	3,322	-4,188	7,405	-5,76	0,210	0,186
Propilenglicol	3,957	-0,525	-1,113	-1,563	0,906	0,904

Para las experiencias realizadas en las mezclas binarias, el ajuste de los datos fue realizado satisfactoriamente con un polinomio de tercer grado, de acuerdo a la ecuación (2). En la Figura 1 se ilustran las curvas obtenidas para algunas mezclas agua-cosolvente. El ajuste realizado se corresponde con el de una mezcla de solventes clase tipo a<sup>2</sup>: al representar Log S vs  $X_w$  se observa una variación no lineal, con ausencia de un máximo. Esto se atribuye a la solvatación preferencial del soluto, es decir, la fracción molar del solvente en las vecindades del soluto ( $X_w^L$ ) difiere del valor promedio de la fracción molar ( $X_w$ ). En la Tabla 1 se observan los valores de los

coeficientes A, B, C y D para todas las mezclas de cosolventes utilizadas. Los valores de S obtenidos a partir de A, coinciden con los valores experimentales ( $S_{exp}$ ).

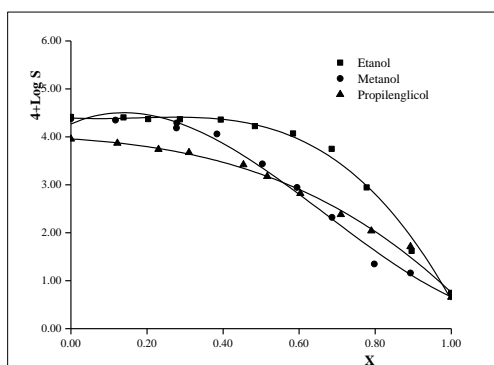


Figura 1: Log S versus  $X_w$

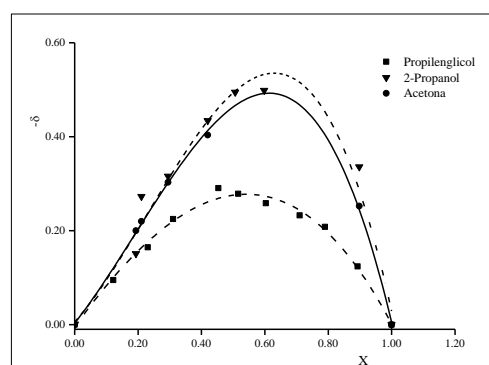


Figura 2: Desviación Negativa versus  $X_w$

En la Figura 2 se representan los datos de  $-\delta$  calculados a diferentes composiciones de la mezcla ( $X_w$ ). Para todas las mezclas de cosolventes utilizadas, las curvas pasan a través de un máximo, el cual se encuentra a valores de  $X_w > 0,6$ . Los valores negativos de  $\delta$  indican que existe un déficit de agua en la región local alrededor del soluto, es decir, el cosolvente orgánico es preferido con respecto al agua en la región local. Este hecho puede ser atribuido a la fuerte asociación que existe entre las moléculas de agua, y el soluto, que es fuertemente hidrofóbico, no puede romper esa estructura, por lo tanto el porcentaje de moléculas de agua que se encuentra formando parte del proceso de solvatación disminuye.

### Referencias

1. A. Maitra, S. Bagchi, J. Mol. Liq. 137 (2008) 131-137
2. Y. Marcus, Pure Appl. Chem. 62(1990) 2069-2076