

# Métodos de predicción de la solubilidad de la benzocaina en sistemas binarios

*Methods for predicting the solubility of benzocaine in binary systems*

PEÑA, M. A.; ROMERO, S.; ESCALERA, B.; BUSTAMANTE, P. Y REILLO, A.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia.  
Alcalá de Henares, 28871, Madrid

## RESUMEN

Se han utilizado diferentes métodos para predecir la solubilidad de la benzocaina en tres mezclas disolventes de diferente polaridad: agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano. El método ampliado de Hildebrand propuesto por Martin y cols., reproduce los perfiles de solubilidad. Con el fin de obtener mejores resultados se utilizaron dos modificaciones; la primera introduce el término de Flory-Huggins, para corregir las diferencias de tamaño entre el soluto y el disolvente. La segunda modificación relaciona directamente la solubilidad frente al parámetro de solubilidad del soluto. La benzocaina presenta en estos sistemas disolventes un máximo de solubilidad a 22,50 MPa<sup>1/2</sup>. El segundo modelo de Bustamante y cols., proporciona el mejor ajuste y además no precisa la determinación experimental de la temperatura y calor molar de fusión del soluto.

PALABRAS CLAVE: Benzocaina. Parámetro de solubilidad. Solubilidad. Mezclas binarias.

## ABSTRACT

*The extended Hildebrand solubility approach is used to estimate the solubility of benzocaine in several solvent mixtures showing different polarity (water-ethanol, ethanol-ethyl acetate and ethyl acetate-hexane). The solubility profiles were well reproduced by use of extended Hildebrand solubility approach proposed by Martin et al.. Besides, a modification to this method was tested, which includes a Flory-Huggins size correction term to account for different sizes of the solute and the solvent. The third model studied directly relates the logarithm of mole fraction solubility to the solubility parameter. The maximum solubility for benzocaine appeared at a solubility parameter value 22.50 MPa<sup>1/2</sup>. With the third model, the calculated values are very close to the experimental values and it is advantageous because the molar heat and the temperature of fusion are not needed.*

KEY WORDS: Benzocaine. Solubility parameter. Solubility. Binary mixtures.

## INTRODUCCION

Los sistemas binarios (agua-etanol, etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano) son muy útiles para probar modelos de predicción de solubilidad, debido a que con ellos se obtiene un amplio intervalo de polaridad (Acree y Tucker 1985). Además, las mezclas agua-etanol tienen aplicación para incrementar la solubilidad de los fármacos. En estos sistemas disolventes, se pueden obtener perfiles de solubilidad muy diferentes cuando se repre-

senta la solubilidad del principio activo frente a la fracción de volumen,  $F$ , o frente al parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente,  $d$ . El parámetro de solubilidad es la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva (Hildebrand y cols. 1970) y se expresa, en unidades del sistema internacional, como MPa<sup>1/2</sup>. El perfil de solubilidad puede mostrar un único máximo o varios máximos, que requieren modelos diferentes.

Hildebrand y cols. (1970) propuso una ecuación para predecir la solubilidad en disoluciones no polares, sin interacciones específicas.

$$\ln X_2 = -\ln X_2^i + U (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{ec.1}$$

$$U = V_2 \Phi_1^2 / RT \quad \text{ec.2}$$

$$\Phi_1 = V_1(1-X_2)/V_1(1-X_2)+V_2X_2 \quad \text{ec.3}$$

en la que  $a$  es el coeficiente de actividad;  $X_2^i$ , la solubilidad ideal;  $X_2$ , la solubilidad en unidades de fracción molar;  $\delta$ , el parámetro de solubilidad;  $\Phi$ , la fracción de volumen;  $V$ , el volumen molar;  $R$ , la constante de los gases (8,3143 JK/mol);  $T$ , la temperatura absoluta (K). Los subíndices 1 y 2 representan al disolvente y al principio activo, respectivamente.

En la ec.1 la interacción entre el soluto y el disolvente se representa mediante el término  $\delta_1\delta_2$ . Para ello, se asume una media geométrica de los parámetros de solubilidad del soluto,  $\delta_1$ , y del disolvente,  $\delta_2$ , es decir  $\delta_1\delta_2 = (\delta_1^2\delta_2^2)^{1/2}$ .

Martin y cols. (1981) modificaron el modelo de Hildebrand para aplicarlo a compuestos farmacéuticos en mezclas disolventes polares. La ecuación de Martin es válida para curvas de solubilidad que presentan un sólo máximo.

$$\ln \alpha_2 = \ln (X_2^i/X_2) = U(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad \text{ec.4}$$

El método teórico de Fedors permite un cálculo sencillo del volumen molar y del parámetro de solubilidad del soluto. Los restantes términos de las ecuaciones 1-4 se han de determinar experimentalmente.

La modificación de la teoría de Hildebrand, (ec. 4), introduce un nuevo término,  $W$ , que expresa las interacciones soluto-disolvente y que reemplaza al producto  $\delta_1\delta_2$  de la ec.1. Este término se relaciona con los parámetros de solubilidad del soluto y del disolvente mediante una constante de proporcionalidad,  $K$ , del siguiente modo:

$$W = K(\delta_1 \delta_2) \quad \text{ec.5}$$

en la que  $K$  es el parámetro de Walker, y sus valores varían con la composición del codisolvente.

Esta variable expresa la desviación de la media geométrica asumida en la teoría de las disoluciones regulares.

$W$  se relaciona con  $\delta_1$  mediante un polinomio en grado  $n$ .

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{ec.6}$$

Mediante análisis de regresión múltiple, se obtienen los valores de  $W$  calculados, que se sustituyen en la ecuación 4 para predecir la solubilidad,  $X_2$ .

La solubilidad ideal del soluto se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$\ln X_2^i = \Delta H_m^f / R(1/T_m - 1/T) \quad \text{ec.7}$$

en la que  $\Delta H_m^f$  es el calor molar de fusión del soluto,  $T_m$  es la temperatura de fusión del soluto y  $T$  es la temperatura del experimento (298,15 K).

Para corregir las posibles diferencias entre el tamaño del soluto y el de la mezcla disolvente, se propuso la introducción del término de Flory-Huggins (Bustamante y cols. 1989) en la ecuación 4:

$$B = RT (\ln \alpha_2 - \ln(V_2/V_1) - 1 + (V_2/V_1)) / V_2 \Phi_1^2 \quad \text{ec.8}$$

$B$  se puede relacionar con  $\delta_1$  como sigue:

$$B = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + \dots + C_n\delta_1^n \quad \text{ec.9}$$

Por último, Bustamante y cols. (1993) propusieron un modelo más sencillo para predecir la solubilidad de principios activos.

$$\ln X_2 = b_0 + b_1\delta_1 + b_2\delta_1^2 + \dots + b_n\delta_1^n \quad \text{ec.10}$$

Esta ecuación relaciona directamente el logaritmo de la solubilidad (fracción molar) con el parámetro de solubilidad y ahorra determinaciones experimentales porque no incluye ni el punto de fusión ni el calor molar de fusión del soluto.

## MATERIALES Y METODOS

**Material utilizado:** Se utiliza benzocaína (éster  $\alpha$ -aminobenzoato de etilo) (Sigma), disolventes

de grado espectrofotométrico (Panreac, Monplet & Esteban, Barcelona), y agua destilada.

**Determinación de la solubilidad:** La benzocaína se valora por espectrofotometría ultravioleta-visible (Bausch Lomb 2000). Para determinar su solubilidad se añade un exceso de benzocaína a 25 ml de la mezcla disolvente en un baño termostatzado (Heto SB22, AT 110) a  $25 \pm 0.01^\circ\text{C}$  en constante agitación, hasta que se alcanza el equilibrio. Las disoluciones se filtran a través de membranas Durapore de 0,22 micras de tamaño de poro, compatibles con los disolventes utilizados. Se diluyen las disoluciones saturadas con etanol 96°, y se mide la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción, previamente seleccionada ( $\lambda_{\text{max}} = 293\text{nm}$ ). Las densidades de las disoluciones saturadas se determinan en un picnómetro calibrado a  $25^\circ\text{C}$ , para convertir las unidades de molaridad en fracción molar.

Para el análisis de los resultados, se utiliza el programa estadístico NCSS 97 (Hintze 1997). El coeficiente de variación, obtenido de la media de tres determinaciones, es inferior al 2% en todos los casos.

**Determinación de la solubilidad ideal:** Se calcula a partir del calor molar y la temperatura de fusión de la benzocaína (ec.7), obtenidos por calorimetría diferencial de barrido (Mettler DSC TA 4000). Se emplea una velocidad de calentamiento de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$ .

**Determinación de la cantidad de agua:** Se realiza para el polvo original, por triplicado, usando el test rápido de Karl Fischer. El contenido de agua del soluto, expresado en gramos, se calcula en porcentaje en peso según los mililitros de reactivo gastado.

## RESULTADOS Y DISCUSION

El contenido en agua de la benzocaína, determinado con la técnica del Karl Fischer, es de 3,8%.

El termograma del polvo original del fármaco muestra dos picos endotérmicos; el primero corresponde a la fusión a  $90,2^\circ\text{C}$  (363,35 K) y el

segundo se puede atribuir a evaporación o descomposición del producto, a  $281,7^\circ\text{C}$  (554,85 K). Sus correspondientes entalpías son 127,1 y 361,8 J/g. Con los datos de fusión se calcula la solubilidad ideal de la benzocaína a  $25^\circ\text{C}$  (ec.7),  $X_2^i = 0,278$  (Figura 1).

FIGURA 1.- Solubilidad de la benzocaína en varias mezclas binarias.

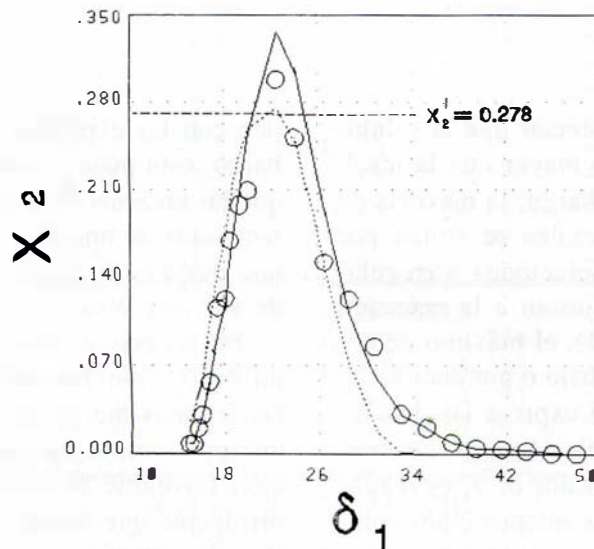


Figura 1. Solubilidad experimental (O) y la calculada con la ecuación 13 (línea continua) y la ecuación de Hildebrand (línea discontinua).

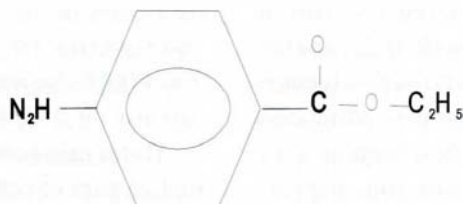
El cálculo del volumen molar  $V_2$  y del parámetro de solubilidad  $d_2$  del soluto se realiza con el método teórico de Fedors (1974) (Tabla 1).

El gráfico de la solubilidad experimental de la benzocaína presenta un único máximo de solubilidad en el intervalo de polaridad que pro-

porcionan los tres sistemas disolventes empleados (Figura 1). A partir de este único máximo, el parámetro de solubilidad de la benzocaína es  $d_2 = 22,50 \text{ MPa}^{1/2}$ . Este valor corresponde al pará-

metro de solubilidad de la mezcla disolvente donde se obtiene la máxima solubilidad y se alcanza con la proporción de 50% de etanol en acetato de etilo.

TABLA 1. Método teórico de Fedors para la benzocaína.



Atomo o grupo	Número de grupos	$\Delta e^a$ (cal/mol)	$\Delta V^b$ (cm <sup>3</sup> /mol)
-CH <sub>3</sub>	1	1125	33,5
-NH <sub>2</sub>	1	3000	19,2
-O-	2	800	19,2
-CH <sub>2</sub> -	1	1180	16,1
Fenil	1	7630	52,4
		-----	-----
		$\Sigma \Delta e = 14535$	$\Sigma \Delta V = 128,8$

$$\delta_2^{c1} = 10,62(\text{cal/cm}^3)^{1/2} = 21,73 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$V = 128,8 \text{ cm}^3/\text{mol}$$

<sup>a</sup>) energía de vaporización, <sup>b</sup>) volumen molar del soluto, <sup>c</sup>) parámetro de solubilidad del soluto expresado en el sistema cegesimal e internacional.

En la figura se puede apreciar que la solubilidad en el máximo es algo mayor que la ideal,  $X_2^i$  (un 7% mayor). Sin embargo, la mayoría de las solubilidades experimentales se sitúan por debajo de la ideal. En disoluciones «irregulares», es decir, que no se ajustan a la ecuación original de Hildebrand (ec.1), el máximo de solubilidad puede estar por debajo o por encima de la solubilidad ideal. La ec.5 expresa las desviaciones de la disolución en relación a la ecuación de Hildebrand (ec.1). Si el valor de K es mayor de la unidad predominan las interacciones soluto-disolvente. Si  $K < 1$  predominan las interacciones soluto-soluto o disolvente-disolvente, que disminuyen la solubilidad. Solamente en dos casos (100% etanol y 70% etanol en acetato de etilo) el valor de K es igual a 1, lo que significa que  $W = d_1 d_2$ . En estos dos casos las solubilidades estimadas por la ecuación de Hildebrand coinci-

den con las experimentales (Figura 1). Sin embargo, esto puede considerarse fortuito debido a que las mezclas de la benzocaína no cumplen los requisitos de una disolución «regular», es decir, una disolución donde sólo se presentan fuerzas de van der Waals.

En las disoluciones agua-etanol y en la disolución de etanol-acetato de etilo que corresponden al máximo, K es mayor que 1, lo que se interpreta como un predominio de una interacción favorable de la benzocaína con la mezcla disolvente que tiende a aumentar la solubilidad. Por el contrario, el resto de las mezclas etanol-acetato de etilo y acetato de etilo-hexano (de menor polaridad) presentan valores de  $K < 1$ . Esto se puede interpretar como una asociación del soluto consigo mismo en el sistema binario acetato de etilo-hexano, ya que el hexano no presenta interacciones específicas con el acetato de etilo. En



las mezclas etanol-acetato de etilo podría haber una asociación del disolvente o del soluto consi- go mismo. Todo esto se traduce en una disminu- ción de la solubilidad y los valores de  $X_2$  son menores que los calculados con la ecuación de Hildebrand (ec.1).

La benzocaína pertenece al grupo de fárma- cos que presentan un único máximo de solubi- lidad, que sólo depende de la polaridad del medio disolvente, siendo independiente de la naturale- za del mismo. Estos fármacos tienen estructura química diversa, que hasta el momento no es posible relacionar con la presencia de uno o dos máximos de solubilidad. Sin embargo, es- tos fármacos tienen en común el poseer pará- metros de solubilidad inferiores (menos pola- res) que los que corresponden a fármacos que presentan dos máximos de solubilidad. El valor del parámetro de solubilidad del fármaco puede ser por lo tanto un criterio útil para prever si ha de tenerse en cuenta sólo la polaridad del sis- tema disolvente para incrementar la solubilidad, como se observa para la benzocaína (Figura 1).

Los fármacos con dos máximos de solubilidad (Escalera y cols, 1994; Romero y cols. 1996), uno en agua-etanol y otro en etanol-acetato de etilo, presentan mayores problemas para selec- cionar a priori mezclas que incrementen su solu- bilidad, ya que no sólo la polaridad, sino tam- bién la naturaleza del disolvente afecta a la variación de su solubilidad.

Como se puede apreciar en el gráfico, la ecuación de Hildebrand no proporciona buenas pre- dicciones de la solubilidad (excepto en dos ca- sos). Por ello se utiliza el método ampliado de Hildebrand (Martin y cols. 1981) (ec.4). Con este método la ecuación polinómica que se obtiene es la siguiente:

$$W = 158,2188 (\pm 14,9) + 5,3555 (\pm 1,1)\delta_1 + 0,392 (\pm 0,01)\delta_1^2$$

$$n=23; r^2=0,9995; SD=7,77; t>2 \quad \text{ec.11}$$

Los valores estimados de W se utilizan en la ec.4 para obtener las solubilidades teóricas que se recogen en la Tabla 2.

**TABLA 2.** Comparación de la solubilidad experimental y calculada expresada en logaritmo de la fracción molar de solubilidad en las diferentes mezclas disolventes a 25°C.

% (v/v)	$\delta$	$\ln x^{a)}$	$\ln x^{b)}$	$\ln x^{c)}$	$\ln x^{d)}$
AGUA-ETANOL					
0	47,86	-7,474	-7,578	-7,639	-8,2875
10	45,72	-6,971	-6,709	-6,689	-7,2301
20	43,59	-5,846	-6,066	-5,931	-6,2016
30	41,45	-5,447	-5,545	-5,469	-5,3459
40	39,32	-5,367	-5,066	-5,164	-4,6394
50	37,18	-4,660	-4,574	-4,719	-3,9414
60	35,05	-3,869	-4,035	-4,105	-3,2999
70	32,91	-3,468	-3,443	-3,566	-2,8456
80	30,78	-2,469	-2,814	-2,534	-2,2706
90	28,64	-2,095	-2,188	-1,995	-2,0107
100	26,50	-1,877	-1,629	-1,647	-1,8891
ETANOL-ACETATO DE ETILO					
30	24,10	-1,380	-1,192	-1,384	-1,7327
50	22,50	-1,211	-1,089	-1,327	-1,7104
80	20,09	-1,562	-1,363	-1,487	-2,0304
90	19,29	-1,618	-1,602	-1,607	-2,1266
100	18,49	-1,770	-1,928	-1,819	-2,2851
ACETATO DE ETILO-HEXANO					
10	18,13	-2,094	-2,107	-1,989	-2,4573
30	17,42	-2,114	-2,522	-2,303	-2,5763
50	16,71	-2,875	-3,026	-2,925	-2,9386
70	15,99	-3,482	-3,626	-3,596	-3,1844
80	15,64	-3,893	-3,965	-3,981	-3,3032
90	15,28	-4,761	-4,331	-4,420	-3,4335
100	14,93	-4,823	-4,725	-4,821	-3,5135

<sup>a)</sup> solubilidad experiemtal en escala algorítmica, <sup>b)</sup> solubilidad calculada en escala logarítmica con la ec.13, <sup>c)</sup> ec.12, <sup>d)</sup> ec.11.

Si se utiliza la modificación de Bustamante y cols. (1989) (ec. 8) que tiene en cuenta la diferencia de tamaño del soluto y disolvente, se obtiene la siguiente expresión:

$$B = 1389,66 (\pm 96,7) - 185,4 (\pm 14,2)\delta_1 + 8,89 (\pm 0,75)\delta_1^2 - 0,1804 (\pm 0,01)\delta_1^3 + 0,0013 (\pm 0,13 \cdot 10^{-3})\delta_1^4$$

$n=23; r^2=0,995; SD= 4,23; t>2$  ec.12

Los valores de B calculados se llevan a la ec.8 y se consiguen las solubilidades teóricas que figuran en la Tabla 2.

Resultados muy similares se obtienen con el método directo propuesto por Bustamante y cols. (ec 9). En este caso, también es necesario un polinomio de cuarto grado:

$$\ln X_2 = -63,1336 (\pm 5,3) + 7,8771 (\pm 0,7)\delta_1 - 0,3568 (\pm 0,04)\delta_1^2 + 0,0068 (\pm 0,92 \cdot 10^{-3})\delta_1^3 - 0,482 \cdot 10^{-4} (\pm 0,7 \cdot 10^{-5})\delta_1^4$$

$n=23; r^2=0,988; SD=4,01; t>2$  ec.13

Como se puede apreciar con esta ecuación se obtienen directamente las solubilidades calculadas (Tabla 2).

La Figura 1 muestra la solubilidad experimental y la calculada con la ecuación 13, en unidades de fracción molar, frente al parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente. Se puede apreciar que los valores calculados con esta ecuación son muy similares a los experimentales y la curva predicha se ajusta mucho mejor a la experimental que la obtenida a partir de la ecuación de Hildebrand (Figura 1).

De los resultados obtenidos (Tabla 2, Figura 1), se observa que las ecuaciones 11, 12 y 13 reproducen el perfil de solubilidad. Los tres modelos probados son útiles en el caso de principios activos que muestran curvas de solubilidad con un máximo. Los márgenes de error encontrados en todos los casos, con respecto a la solubilidad experimental, son inferiores al 20%. Entre ellos, la ventaja del método de Bustamante y cols. (1993) (ec. 13) es que no se necesita determinar experimentalmente el calor molar de fusión ni el punto de fusión.

## CONCLUSIONES

Se puede concluir que los tres métodos empleados son útiles como modelos de predicción, para fármacos que presentan un único máximo de solubilidad.

Entre los tres modelos probados, la modificación propuesta por Bustamante y cols. (1993)

(ec. 13), permite obtener valores calculados muy cercanos a los experimentales. Además, este método es ventajoso porque no requiere determinaciones calorimétricas ni cálculos teóricos del volumen molar y parámetro de solubilidad del soluto.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se ha realizado dentro del proyecto de investigación SAF94-1018 financiado por el Plan Nacional de Investigación I + D y ha contado con una ayuda a la investigación de la UAH (proyecto E007/99). S. Romero agradece una beca concedida por la Comunidad de Madrid (683/96).

## BIBLIOGRAFÍA

- Acree W.E., Tucker S.A. (1985) . *Phys. Chem. Liq.*, **19**:23-.
- Bustamante P., Escalera B., Martin A., Sellés E. (1989) Predicting the solubility of sulfamethoxypyridazine in individual solvents I. Calculating partial solubility parameters. *J Pharm. Sci.*, **78**:567-573.
- Bustamante P., Escalera B., Martin A., Selles E. (1993) A modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvents mixtures. *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**:253-257.
- Escalera J.B., Bustamante P., Martin A. (1994) Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleon effect. *J. Pharm. Pharmacol.*, **46**:172-175.
- Fedors R.F. (1974) A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym. Eng. Sci.*, **14**:147-154.
- Hildebrand J.H., Prusnitz J.M., Scott R.L. (1970) *Regular and Related Solutions*. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Hintze (1997) *Number cruncher statistical system*. Kaysville, Utah.
- Martin A., Paruta A.N., Adjei A. (1981) Extended Hildebrand solubility approach: methylxanthines in mixed solvents. *J. Pharm. Sci.*, **70**:1115-1119.

- Romero S., Reillo A., Escalera B., Bustamante P. (1996) The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents. Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. *Chem. Pharm. Bull.*, **44**:1061-1064.