

ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES ENTRE EL SULFATIAZOL Y LA MEZCLA DIOXANO-AGUA.

Escalera B. y Sellés E.

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Alcalá de Henares.
(Madrid). España.

RESUMEN

Se ha realizado un estudio de interacciones soluto-disolvente para el sulfatiazol en dioxano-agua a partir de medidas experimentales de solubilidad en el mencionado sistema disolvente y de la determinación de la solubilidad ideal de la sulfamida mediante medidas calorimétricas.

Si la sulfamida formase una disolución ideal la máxima solubilidad encontrada debería ser igual a la ideal; sin embargo, el hecho de encontrar solubilidades experimentales menores indica que se trata de una solución regular en la que el fármaco y el disolvente, o ambos, se asocian predominantemente consigo mismo por lo que las solubilidades experimentales encontradas en todos los casos son inferiores a la solubilidad ideal.

Los valores del parámetro de Walker calculados, son para proporciones de mezclas tanto menores como mayores de la unidad. Se considera que en el primer caso tanto el soluto como el disolvente, o ambos, se asocian entre sí, y por lo tanto la interacción soluto-disolvente real es inferior a la ideal. Para el segundo caso, se puede interpretar esta situación como una débil solubilización del soluto.

INTRODUCCION

Para definir las distintas clases de interacción entre el soluto y el disolvente (1) se utiliza la combinación de la solubilidad ideal, X_2^i , la solubilidad experimental, X_2 y la constante de proporcionalidad, K , o parámetro de Walker, que es una medida de la desviación de la media geométrica asumida en la Teoría de las Disoluciones Regulares de Scatchard-Hildebrand (2,3), y está relacionado con el término \underline{w} mediante la siguiente expresión:

$$K = \frac{w}{\delta_1 \delta_2} \quad (\text{ec. 1})$$

en la que δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad del disolvente y del soluto respectivamente. El término \underline{w} se calcula mediante la siguiente expresión que deri-

va de la modificación de la ecuación de Hildebrand:

$$w = \frac{\delta_1^2 + \delta_2^2 - \left[\left(\ln(X_2^i / X_2) \right) / A \right]}{2} \quad (\text{ec.2})$$

El término A lo define la siguiente expresión:

$$A = \frac{v_2 \phi_1^2}{2,303 R T} \quad (\text{ec.3})$$

en la que v_2 es el volumen molar del soluto, R la constante universal de los gases, T temperatura absoluta y ϕ_1 , la fracción de volumen del disolvente:

$$\phi_1 = \frac{v_1 (1 - X_2)}{v_1 (1 - X_2) + v_2 X_2} \quad (\text{ec.4})$$

en la que v_1 es el volumen molar del disolvente.

w es un término de interacción introducido por Martin y cols. (4) en la ecuación de Hildebrand para extender la teoría del parámetro de solubilidad a disoluciones polares. Por tanto, este término es una medida de las interacciones soluto-disolvente.

Los valores del parámetro de Walker varían en cada disolución, se trata de una variable, que mide la desviación de la media geométrica asumida en la Teoría de las disoluciones regulares.

En las disoluciones regulares, K es igual a la unidad; en las no regulares, toma valores diferentes. Cuando $k > 1$, la solubilidad es mayor que la predicha por la ecuación de Hildebrand, debido a interacciones soluto-disolvente; cuando $K < 1$, también es menor la solubilidad, debido a interacciones soluto-soluto o disolvente-disolvente (1).

La solubilidad ideal, X_2^i , corresponde a la solubilidad que debería tener el soluto en una disolución ideal, dicho término explicaría la energía que se necesitaría para romper la estructura cristalina de un compuesto sólido y transformarlo en forma líquida. Este término se calcula a partir del calor molar de fusión y temperatura de fusión, mediante la siguiente expresión:

$$-\ln X_2^i = \frac{\Delta H_m}{R} \frac{T_m - T}{T_m T} \quad (\text{ec.5})$$

en la que ΔH_m^f es el calor molar de fusión del soluto, T_m la temperatura de fusión T la temperatura de estudio y R la constante universal de los gases.

De esta expresión se puede concluir que la solubilidad ideal de una sustancia es la misma en cualquier disolvente y que sólo depende de su calor de fusión, temperatura de fusión y temperatura a la que se determina (5).

MÉTODOS

Materiales: Sulfatiazol, con una riqueza mínima del 99,5 por ciento (Interchimia Hamburg). Dioxano, de calidad espectrofotométrica y agua acidulada a pH 4.

Determinación de la solubilidad: Se determinó a 25 \pm 0,2 $^{\circ}$ C, en mezclas disolventes dioxano-agua por un método descrito en la literatura (6). Las concentraciones de las disoluciones saturadas se determinan espectrofotométricamente en metanol a la longitud de onda de 288 nm y sus densidades con picnómetros de 10 ml, a 25 \pm 0,5 $^{\circ}$ C.

Volumen molar del sulfatiazol: se utiliza el calculado el método de contribución de grupos de Fedors (6)

Solubilidad ideal: se determina mediante la ec.5, a partir del calor molar de fusión y temperatura de fusión (7).

RESULTADOS Y DISCUSION

La solubilidad ideal, X_2^i , calculada con la ec.5 y el calor molar de fusión y temperatura de fusión (7) es $22,51 \times 10^{-3}$.

La tabla I recoge los datos de solubilidad obtenidos experimentalmente para las distintas proporciones de dioxano, así como los valores de δ_1 , $\delta_1\delta_2$, y \underline{w} , necesarios para el cálculo del término de interacción soluto-disolvente \underline{K} .

La figura 1 recoge los valores de solubilidad experimentales, X_2 , en función del parámetro de solubilidad de la mezcla disolvente, δ_1 , y en trazo grueso el valor de la solubilidad ideal del sulfatiazol.

Como se puede observar de los resultados obtenidos, la solubilidad experimental es inferior a la ideal en todas las proporciones dioxano-agua. Este hecho indica la existencia de interacciones moleculares que afectarían a la solvatación del soluto por el sistema disolvente.

Los valores del parámetro de Walker calculados son para las distintas proporciones de las mezclas tanto menores como mayores de la unidad. Se considera que en el primer caso tanto el soluto como el disolvente, o ambos, se asocian entre sí, y

por lo tanto la interacción soluto-disolvente real es inferior a la ideal; fenómeno que se observa en todas las mezclas que tienen una proporción de dioxano inferior al 60 por ciento. Para el segundo caso, esta situación se puede interpretar como una débil solubilización del soluto, ya que los valores de K son mayores de la unidad pero la solubilidad real es inferior a la ideal; y sucede en el caso de las mezclas con un porcentaje superior al 50 por ciento de dioxano.

Se encontraron resultados diferentes al hacer este estudio con otra sulfamida, la sulfameracina, en el mismo sistema disolvente dioxano-agua (8). Las diferencias de solubilidad experimentales con respecto a la ideal, se deben al predominio de la interacción soluto-disolvente frente a las interacciones soluto-soluto o disolvente-disolvente, debido a las diferencias de las estructuras químicas de ambas sulfamidas.

CONCLUSIONES

Se demuestra la utilidad del empleo de la solubilidad ideal, solubilidad experimental y parámetro de Walker para estudiar las distintas clases de interacción soluto-disolvente en el sulfatiazol en dioxano-agua; de gran importancia porque, en función de la interacción que predomine, se producen variaciones en la solubilidad que explicarían, al tratarse de una disolución irregular, la diferencia entre las solubilidades experimentales y la ideal.

BIBLIOGRAFIA

1. Martin A., Wu P.L., Adjei A., Mehdizaleh M., James K.C. y Metzler C.- J. Pharm Sci., 71, 1334 (1982).
2. Hildebrand J.H., Prausnitz J.M. y Scott R.L.- Regular and related solutions; Van Nostrand Reinhold, New York, 1970.
3. Scatchard G.- Chem. Rev., 8, 321 (1931).
4. Martin A., Newburger J. y Adjei A.- J. Pharm. Sci., 68, (10) IV (1979).
5. Martin A. y Miralles M.- J. Pharm. Sci. 71, 439 (1982).
6. Fedors R.F.- Polym. Eng. Sci., 14, 147 (1974).
7. Martin A., Wu P.L. y Velasquez T.- J. Pharm. Sci., 74, 278 (1985)
8. Escalera B., Ranz L., Sellés E. y Fresno M.J.- European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 12, 613 (1.990)
9. Martin A., Newburger J. y Adjei A.- J. Pharm. Sci., 69, 448 (1.989).

TABLA I : Parámetros del sulfatiazol en dioxano-agua.

| % de Dioxano | d_1 (a) | $x_2 \cdot 10^{-3}$ (b) | $d_1 \cdot d_2$ (c) | W (d) | K (e) |
|--------------|-----------|-------------------------|---------------------|----------|--------|
| 0 | 23,45 | 0,0305 | 307,1950 | 347,7260 | 1,1319 |
| 10 | 22,11 | 0,1376 | 289,6410 | 320,1610 | 1,1053 |
| 20 | 20,76 | 0,2374 | 271,9560 | 292,2960 | 1,0747 |
| 30 | 19,42 | 0,4273 | 254,4020 | 266,5270 | 1,0476 |
| 40 | 18,07 | 0,8126 | 236,7170 | 242,4800 | 1,0243 |
| 50 | 16,73 | 1,3740 | 219,1630 | 220,1910 | 1,0046 |
| 60 | 15,39 | 2,6613 | 201,6090 | 199,9610 | 0,9918 |
| 70 | 14,04 | 3,3124 | 183,9240 | 180,5280 | 0,9815 |
| 75 | 13,37 | 4,0901 | 175,1470 | 171,7590 | 0,9806 |
| 80 | 12,70 | 4,0107 | 166,3700 | 162,9900 | 0,9796 |
| 85 | 12,03 | 3,2696 | 157,5930 | 154,3100 | 0,9791 |
| 90 | 11,33 | 2,6794 | 148,4230 | 145,7480 | 0,9819 |
| 94 | 10,08 | 1,3910 | 141,4800 | 138,6050 | 0,9796 |
| 96 | 10,55 | 0,9594 | 138,2050 | 135,2020 | 0,9782 |
| 100 | 10,01 | 0,2061 | 131,1310 | 126,6400 | 0,9657 |

(a) Referencia (9).

(b) Solubilidades experimentales expresadas en fracción molar.

(c) d_2 calculado por el método de Fedors = 13,14 (6).

(d) Cálculados con la ec. 2; $V_2 = 149,9$ (6) (Método de Fedors).

(e) Calculado con la ec. 1.

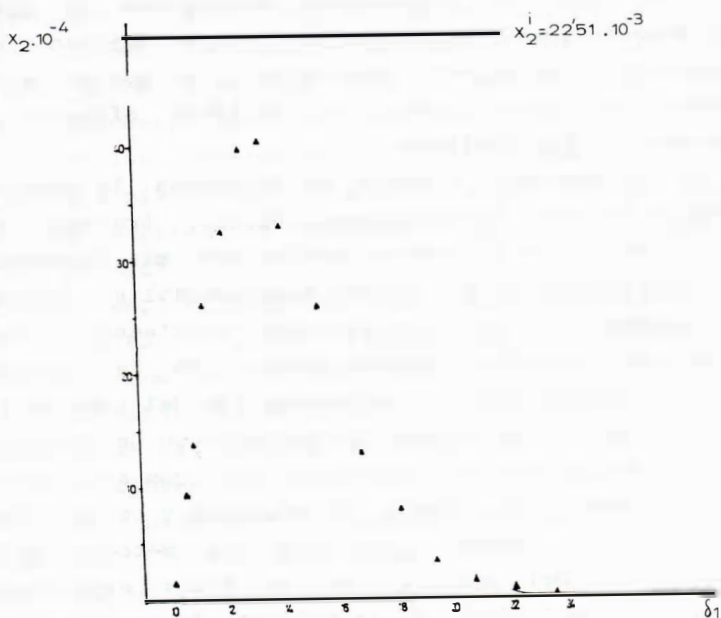


Figura 1: Solubilidad en fracción molar del sulfatiazol en dioxano-agua. (▲): solubilidad experimental; (■): solubilidad ideal.