

Solubilidad y volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas binarias formadas por agua, etanol y propilenoglicol a 25,0 °C

Diana C. Pérez*, Claudia C. Guevara*, Camilo A. Cárdenas*, Jorge A. Pinzón**
Helber J. Barbosa* y Fleming Martínez*¹

Resumen

En este trabajo se presenta la solubilidad y los volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas binarias formadas por agua (W), etanol absoluto (EtOH) y propilenoglicol absoluto (PG), determinados a 25,0 °C. En el sistema W-EtOH la solubilidad aumenta con el incremento de la proporción de EtOH, alcanzando el máximo valor en la mezcla del 80 % p/p de cosolvente, y disminuye posteriormente, mientras que en el sistema W-PG la solubilidad aumenta con el incremento de la proporción de PG, alcanzando el máximo valor en la mezcla del 90 % p/p de cosolvente, finalmente, en el sistema EtOH-PG la solubilidad inicialmente aumenta con la proporción de PG, alcanzando la máxima solubilidad en la mezcla del 30 % p/p, disminuyendo posteriormente. El volumen de desplazamiento depende ligeramente de la concentración del fármaco en la solución y de la composición de la mezcla cosolvente en los tres sistemas solventes binarios (con coeficientes de variación cercanos al 1 %). Sin embargo, para fines prácticos del diseño de medicamentos, esta propiedad puede considerarse como aproximadamente constante e igual 0,80 mL/g en el sistema W-EtOH, 0,81 mL/g en el sistema W-PG y por último, 0,77 mL/g en el sistema EtOH-PG a esta misma temperatura.

Palabras clave: Acetaminofén – Solubilidad – Volumen de desplazamiento – Mezclas cosolventes agua-etanol, agua-propilenoglicol y etanol-propilenoglicol.

Summary

Solubility and displacement volumes of acetaminophen in binary mixtures formed by propylene glycol, ethanol, and water at 25.0 °C

Solubility and displacement volumes of acetaminophen in binary mixtures formed by propylene glycol, ethanol, and water at 25.0 °C. The solubility and displacement volumes of acetaminophen in binary mixtures composed by propylene glycol (PG), ethanol (EtOH), and water (W) were determined at 25.0 °C. The solubility increases in the W-EtOH system as the EtOH proportion increases in the mixture reaching the maximum value in the mixture 80 % p/p of EtOH, whereas, the solubility increases in the W-PG system as the PG proportion increases in the mixture reaching the maximum value in the mixture 90 % p/p of PG, and finally, in the EtOH-PG system, the solubility increases as the PG proportion increases reaching the maximum in the mixture 30 % p/p of PG. It was found that displacement volumes depend on the drug concentration in addition to the composition of cosolvent mixtures, elsewhere this pharmaceutical property may be considered approximately constant as 0,80 mL/g in the W-EtOH system, 0,80 mL/g in the W-PG system and on the other hand, 0,77 mL/g in the EtOH-PG system, at the same temperature.

Key words: Acetaminophen – Solubility – Displacement volume – Ethanol-water mixtures, Propylene glycol-water and ethanol-propylene glycol cosolvent mixtures.

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia.

*¹ E-mail: fmartinezr@unal.edu.co

** Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Química, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia

Recibido para evaluación: Agosto 14 de 2003
Aceptado para publicación: Noviembre 30 de 2003

Introducción

El acetaminofén (ACF) es un analgésico y anti-pirético ampliamente utilizado en la terapéutica actual con especial indicación en el tratamiento de pacientes pediátricos (1, 2). En el mercado farmacéutico nacional colombiano se dispone comercialmente en forma de tabletas, jarabes y concentrados (gotas), pero no en formulaciones inyectables (3), las cuales desde hace algún tiempo han sido solicitadas de forma esporádica por algunos médicos especialistas (4). Puesto que las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una dosis alta de fármaco en un volumen pequeño, entonces algunas propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad y los volúmenes de desplazamiento de los principios activos se tornan muy importantes para el diseñador farmacéutico, ya que el conocimiento y adecuado manejo de estos fenómenos facilita la labor de este profesional en el desarrollo de medicamentos (5).

Por lo anteriormente expuesto, en este informe se presenta la solubilidad del ACF a 25,0 °C en mezclas cosolventes binarias formadas por agua, etanol y propilenglicol (expresada en diferentes escalas de concentración), la cual se determinó utilizando un método refractométrico que ha sido descrito ampliamente en la literatura basado en la variación lineal del índice de refracción con la concentración del soluto (6-8). Adicionalmente se calculó el volumen de desplazamiento de este fármaco como una función de la concentración en las diferentes mezclas cosolventes estudiadas, siendo esta última propiedad de gran relevancia farmacotécnica en el diseño de medicamentos líquidos en particular con alta concentración de principio activo, ya que expresa el volumen ocupado por el soluto en la solución (expresado en mL/g). Como se indica más adelante, este concepto es una simplificación del volumen molar parcial, el cual está relacionado con el fenómeno de solubilidad según el tratamiento realizado por

Hildebrand al introducir el concepto de parámetro de solubilidad (9).

Parte experimental

Materiales

Acetaminofén USP (ACF) (10); etanol absoluto R.A. Merck (EtOH); propilenglicol USP deshidratado (PG) (10); agua destilada (W), conductividad $< 2 \text{ S}$; tamiz molecular Merck (números 3 y 4); filtros Durapore® 0,45 μm Millipore Corp.; bureta con chaqueta para circulación de agua; material aforado de vidrio.

Equipos

Densímetro digital DMA 45 Anton Paar; refractómetro Abbe Carlzeiss Jena; baño termostataado Magni Whirl Blue M; balanza analítica digital Mettler AE 160 sensibilidad $\pm 0,1 \text{ mg}$; balanza digital de platillo externo, Mettler Toledo PB302 sensibilidad $\pm 0,01 \text{ g}$; agitador mecánico Burrell ® Modelo 75.

Metodología

Preparación de las mezclas cosolventes

Se prepararon mezclas cosolventes W-EtOH, W-PG y EtOH-PG de composiciones desde 0 hasta 100 % p/p variando de 10 en 10 % p/p, estudiando así las propiedades de los dos solventes puros y de nueve mezclas binarias, por cada sistema cosolvente.

Preparación de las soluciones de ACF en las diferentes mezclas cosolventes

La concentración máxima de ACF a estudiar en las diferentes mezclas se determinó con base en los resultados de solubilidad a 20,0 °C obtenidos

en trabajos anteriores (6, 11, 12), preparando las soluciones a partir de los valores publicados, pero haciendo los recálculos requeridos para pasar de la propiedad determinada con alcohol USP y propilenglicol USP (que poseen ciertas cantidades permitidas de agua) a solventes absolutos. De cada una de las soluciones homogéneas preparadas anteriormente se tomaron a temperatura controlada de 25,0 °C, volúmenes de 1,00, 2,00, 3,00..., 9,00 mL, llevando a 10,00 mL con la respectiva mezcla cosolvente, obteniéndose así 10 soluciones de concentración conocida de ACF, por cada mezcla W-EtOH, W-PG y EtOH-PG.

Determinación del índice de refracción y la densidad

El índice de refracción se determinó utilizando un refractómetro Abbe Carlzeiss Jena con recirculación de agua, conectado a un termostato a 25,00 ± 0,05 °C. La muestra se colocó sobre la superficie de los prismas, por medio de un agitador de vidrio y leyendo el ángulo crítico en la escala del instrumento. La densidad de las soluciones se determinó utilizando un densímetro digital DMA 45 Anton Paar conectado a un termostato a 25,00 ± 0,05 °C según procedimiento descrito previamente (13, 14). El densímetro se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo a 25,00 °C (15), registrándose los valores numéricos para el agua y el aire, a partir de los cuales se calcularon los parámetros de operación. Las soluciones se introdujeron en el tubo de vibración del equipo utilizando una jeringa plástica de 2 mL esperando hasta la estabilización de la lectura de densidad en la pantalla digital (expresada en g cm⁻³).

Determinación de la solubilidad del ACF

Se colocaron cantidades específicas de las diferentes mezclas W-EtOH, W-PG y EtOH-PG y de los solventes puros en frascos de vidrio NP (No parenteral: Tipo IV) y en cada uno se adicionó un exceso de acetaminofén, se taparon los frascos, se agitaron mecánicamente durante una hora y se colocaron en el baño termostático a 25,00 ± 0,05 °C durante al menos 48 horas (tiempo de equilibrio previamente establecido para este fármaco en estos solventes a 20,0 °C por Fonseca y Coronado, Ref. 11). Se tomaron muestras de las soluciones sobrenadantes y se filtraron aquellas soluciones en las cuales el acetaminofén se ubicó en la superficie de la solución. Se determinó el índice de refracción y la densidad del filtrado siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente.

A partir de los valores obtenidos de índice de refracción para las diferentes concentraciones de ACF en cada una de las mezclas W-EtOH, W-PG y EtOH-PG se elaboraron curvas de calibración, obteniéndose ecuaciones lineales (Anexo 2), a partir de las cuales se calculó la concentración molar de ACF en las soluciones saturadas, esto es la solubilidad a 25,00 °C (7, 8). Todos los procedimientos indicados se realizaron al menos tres veces y los respectivos resultados fueron promediados.

Cálculo de los volúmenes de desplazamiento

La densidad de una solución (ρ_{sol}) depende de la masa total de los componentes y del volumen total de los mismos, lo que permite plantear la siguiente expresión:

$$\rho_{sol} = \frac{m_2 + m_1}{v^p_2 + v^p_1} \quad (\text{Ec. 1})$$

en la cual, m_2 y m_1 son las masas de soluto y solvente respectivamente, v^p_2 y v^p_1 son los volúmenes parciales del soluto y del solvente en la solución. Suponiendo que los volúmenes ocupados por los componentes en la solución, es decir los volúmenes parciales, son iguales a los volúmenes de los componentes puros (esto es, $v^p_2 = v_2$ y $v^p_1 = v_1$), se puede entonces plantear el concepto de volumen de desplazamiento D , como el volumen que ocupa un gramo del compuesto en la solución, esto es, $v = m D$, llegando a la siguiente expresión:

$$\rho_{sol} = \frac{m_2 + m_1}{m_2 D_2 + m_1 D_1} \quad (\text{Ec. 2})$$

donde los subíndices 2 y 1 se refieren al soluto y al solvente respectivamente. D_i corresponde al volumen específico del solvente (el cual

puede ser multicomponente) y se calcula como el recíproco de la densidad. Despejando D_2 algebraicamente de la Ecuación 2, se tiene que el volumen de desplazamiento de un soluto en cualquier solución se puede calcular como:

$$D_2 = \frac{m_2 + m_1 (1 - D_1 \rho_{sol})}{m_2 \rho_{sol}} \quad (\text{Ec. 3})$$

Debe aclararse que el volumen de desplazamiento es solo una aproximación ya que la condición inicial ($v^p_2 = v_2$ y $v^p_1 = v_1$), solo se cumple en el caso de soluciones ideales, sin embargo este concepto resulta muy útil en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, en especial para las de administración parenteral, aun cuando los solventes utilizados en estos productos no se comportan de manera ideal (4, 16, 17).

Tabla 1. Índice de refracción y densidad de las mezclas cosolventes EtOH-PG y de las mezclas saturadas de ACF a 25,0 °C.

EtOH / % p/p	Índice de refracción		Densidad / g cm ⁻³	
	Mezcla W-EtOH	Mezcla saturada de ACF	Mezcla W-EtOH	Mezcla saturada de ACF
0	1,3326	1,3359	0,9970	0,9996
10	1,3390	1,3440	0,9802	0,9852
20	1,3461	1,3550	0,9666	0,9750
30	1,3522	1,3675	0,9509	0,9669
40	1,3569	1,3800	0,9321	0,9590
50	1,3600	1,3919	0,9100	0,9525
60	1,3620	1,4000	0,8872	0,9427
70	1,3630	1,4051	0,8637	0,9292
80	1,3632	1,4069	0,8392	0,9110
90	1,3621	1,4019	0,8132	0,8817
100	1,3600	1,3901	0,7853	0,8412

Tabla 2. Índice de refracción y densidad de las mezclas cosolventes W-PG y de las mezclas saturadas de ACF a 25,0 °C.

PG / % p/p	Índice de refracción		Densidad / g cm ⁻³	
	Mezcla W-EtOH	Mezcla saturada de ACF	Mezcla W-EtOH	Mezcla saturada de ACF
0	1,3323	1,3358	0,9970	0,9998
10	1,3431	1,3472	1,0043	1,0080
20	1,3543	1,3600	1,0128	1,0172
30	1,3663	1,3722	1,0213	1,0271
40	1,3772	1,3855	1,0290	1,0362
50	1,3881	1,3995	1,0348	1,0441
60	1,3985	1,4122	1,0388	1,0508
70	1,4080	1,4236	1,0404	1,0555
80	1,4162	1,4340	1,0401	1,0576
90	1,4262	1,4411	1,0375	1,0564
100	1,4312	1,4458	1,0328	1,0516

Tabla 3. Índice de refracción y densidad de las mezclas cosolventes EtOH-PG y de las mezclas saturadas de ACF a 25,0 °C.

EtOH / % p/p	Índice de refracción		Densidad / g cm ⁻³	
	Mezcla W-EtOH	Mezcla saturada de ACF	Mezcla W-EtOH	Mezcla saturada de ACF
0	1,3360	1,3906	0,7853	0,8412
10	1,3662	1,3971	0,8069	0,8614
20	1,3731	1,4025	0,8286	0,8808
30	1,3792	1,4080	0,8508	0,9001
40	1,3864	1,4137	0,8741	0,9200
50	1,3931	1,4192	0,8981	0,9412
60	1,4012	1,4250	0,9229	0,9628
70	1,4080	1,4305	0,9488	0,9838
80	1,4152	1,4353	0,9758	1,0064
90	1,4231	1,4412	1,0039	1,0282
100	1,4312	1,4458	1,0328	1,0515

Resultados y Discusión

Propiedades Fisicoquímicas de las mezclas

En las Tablas 1 a 3 se presentan los valores de índice de refracción y densidad de los tres sistemas cosolventes y de los solventes puros, junto con los respectivos valores de las mismas mezclas saturadas de ACF a 25,0 °C, mientras que los modelos de regresión correspondientes se presentan en el Anexo 1. En todos los casos la incertidumbre en el índice de refracción fue menor de 0,0002, y en la densidad, menor de 0,0001 g cm⁻³.

Puede observarse que estas propiedades termofísicas no son funciones lineales, lo cual implicaría que no presentan un comportamiento aditivo en las mezclas cosolventes, y por lo tanto serían un indicativo de la no idealidad de estos sistemas binarios, lo cual se había observado previamente para estos mismos sistemas

estudiados a 20,0 °C (18-20), comportamiento que se explicaría básicamente en términos de las diferencias estructurales moleculares entre los solventes estudiados y además, por su facilidad de interacción por enlaces de hidrógeno (21-23). El valor de estas dos propiedades se ve aumentado por la incorporación del ACF, incrementándose de forma proporcional a la solubilidad de este fármaco en las diferentes mezclas cosolventes.

Solubilidad del ACF

Como se indicó anteriormente en la parte experimental, a partir del índice de refracción de las soluciones saturadas se determinó la solubilidad molar (mol L⁻¹) del ACF en las diferentes mezclas cosolventes estudiadas (Anexo 2). En las Tablas 4 a 6 se presentan estos valores junto con los correspondientes a la gramaridad (g/100 mL) y a la fracción molar para los

Tabla 4. Solubilidad de ACF en mezclas cosolventes W-EtOH a 25,0 °C, expresada en gramaridad, molaridad y fracción molar.

EtOH / % p/p	Solubilidad de ACF		
	g/100 mL	Mol L ⁻¹	X _{ACF}
0	1,53	0,1015	0,00185
10	2,48	0,1640	0,00326
20	4,73	0,3127	0,00686
30	8,14	0,5385	0,01321
40	12,02	0,7952	0,02206
50	16,50	1,0918	0,03463
60	19,07	1,2616	0,04541
70	20,99	1,3887	0,05710
80	21,18	1,4013	0,06570
90	18,65	1,2336	0,06597
100	13,40	0,8863	0,05451

Tabla 5. Solubilidad de ACF en mezclas cosolventes W-PG a 25,0 °C, expresada en gramaridad, molaridad y fracción molar.

PG / % p/p	Solubilidad de ACF		
	g/100 mL	Mol L ⁻¹	X _{ACF}
0	1,53	0,1015	0,00185
10	1,82	0,1205	0,00237
20	2,46	0,1627	0,00347
30	3,37	0,2230	0,00521
40	4,67	0,3089	0,00802
50	6,65	0,4397	0,01292
60	8,33	0,5512	0,01857
70	10,69	0,7072	0,02801
80	11,91	0,7876	0,03736
90	11,98	0,7925	0,04641
100	10,26	0,6789	0,05162

Tabla 6. Solubilidad de ACF en mezclas cosolventes EtOH-PG a 25,0 °C, expresada en gramaridad, molaridad y fracción molar.

PG / % p/p	Solubilidad de ACF		
	g/100 mL	Mol L ⁻¹	X _{ACF}
0	13,40	0,8863	0,05451
10	14,24	0,9467	0,05913
20	14,34	0,9484	0,06044
30	14,41	0,9533	0,06182
40	14,33	0,9479	0,06258
50	14,08	0,9312	0,06259
60	13,76	0,9101	0,06241
70	13,35	0,8833	0,06202
80	12,43	0,8223	0,05905
90	11,62	0,7689	0,05681
100	10,26	0,6789	0,05162

tres sistemas cosolventes (en todos los casos la incertidumbre fue menor del 2 %). Estos últimos valores se calcularon a partir de la molaridad utilizando la Ecuación 4, modificada de la expresión presentada por Martin *et al.* (24).

$$X_{ACF} = \frac{C_{ACF}}{\left[C_{ACF} + \frac{1000 \rho_{sol} - C_{ACF} M_{ACF}}{\sum_{i=1}^n M_i X_i} \right]} \quad (\text{Ec. 4})$$

donde, X_{ACF} es la solubilidad de ACF en fracción molar, C_{ACF} es la solubilidad en molaridad, M_{ACF} es la masa molar del ACF (151,16 g mol⁻¹, Ref. 25), M_i y X_i son las masas molares y las fracciones molares de los dos solventes en la mezcla cosolvente. Se presentan las tres expresiones de concentración debido a que cada una de ellas encuentra aplicación en áreas diferentes de las ciencias farmacéuticas y químicas, esto es, la gramaridad en la formulación y diseño de medicamentos, la molaridad en el análisis y cuantificación de principios activos, entre otras, mientras que la fracción molar resulta fundamental en el análisis termodinámico de procesos químicos ya que muestra las proporciones moleculares, información útil a nivel de estudios de interacciones intermoleculares (26, 27).

Para el sistema W-EtOH puede observarse en la Tabla 4 que en las tres escalas de concentración la solubilidad del ACF, inicialmente se incrementa con el aumento de la proporción de etanol en la mezcla cosolvente hasta alcanzar el máximo en la mezcla del 80 % p/p (en la escala de fracción molar se obtiene en el 90 % p/p de etanol: diferencia que podría explicarse en términos de la definición de las tres escalas de concentración utilizadas, siendo volumétricas las dos primeras y de carácter másico la tercera y que involucra las moles del soluto y del solvente), disminuyendo posteriormente, lo cual es

un indicativo de la contribución del efecto cosolvente al proceso de solución de este fármaco (7,8). Los resultados presentados son concordantes con los presentados previamente en la literatura para este mismo sistema cosolvente (28, 29).

En la Figura 1 se presenta la solubilidad gramar del ACF en función de las composición de las mezclas cosolventes W-EtOH a 25,0 °C incluyendo los valores a 20,0 °C, los cuales fueron adaptados de Fonseca y Coronado (11), recalculando la composición de las mezclas cosolventes ya que en ese trabajo se utilizó alcohol USP (aprox. 93 % p/p de etanol) en lugar de etanol absoluto. Las líneas de tendencia se pueden ajustar a polinomios regulares de cuarto grado, obteniendo valores r^2 de 0,9994 a 25,0 °C y de 0,9970 a 20,0 °C (Anexo 3; Ref. 7). En esta gráfica se puede observar el efecto de la temperatura sobre la solubilidad de este fármaco en este sistema cosolvente. Puede observarse que en todos los casos la solubilidad es mayor a 25,0 °C que a 20,0 °C, lo que permitiría afirmar que el proceso de solución de ACF en este sistema cosolvente es siempre endotérmico (24).

De manera similar al sistema W-EtOH, puede observarse en la Tabla 5, que en las dos

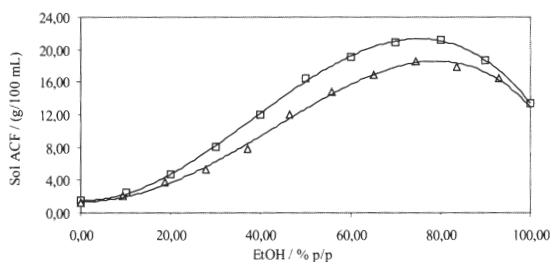


Figura 1. Solubilidad gramar de ACF (g/100 mL) en función de la composición de la mezcla cosolvente el sistema W-EtOH a 25,0 °C (cuadrados) y a 20,0 °C (triángulos; según datos adaptados de Ref. 11).

primeras escalas de concentración la solubilidad del ACF en el sistema W-PG, inicialmente se incrementa con el aumento de la proporción de PG en la mezcla cosolvente hasta alcanzar el máximo en la mezcla del 90 % p/p, disminuyendo posteriormente (en la escala de fracción molar se obtiene en el 100 % p/p de PG), lo cual también es un indicativo de la contribución del efecto cosolvente al proceso de solución de este fármaco en este sistema. El comportamiento de los resultados obtenidos aquí es similar al presentado previamente para este sistema binario cosolvente (11, 12).

En la Figura 2 se presenta la solubilidad gramal del ACF en este sistema en función de la composición de las mezclas cosolventes a 25,0 °C incluyendo los respectivos valores a 20,0 °C, los cuales también fueron adaptados de Fonseca y Coronado (11), recalculando la composición de las mezclas cosolventes ya que en ese trabajo se utilizó propilenglicol USP (aprox. 99,8 % p/p de PG) en lugar de PG absoluto. Las líneas de tendencia se pueden ajustar a polinomios regulares de cuarto grado obteniendo valores r^2 de 0,9993 a 25,0 °C y de 0,9965 a 20,0 °C (Anexo 3; Ref. 8). En esta gráfica se puede observar el efecto de la temperatura sobre la solubilidad de este fármaco en este sistema cosolvente. De la misma forma, puede observarse que en todos los casos la

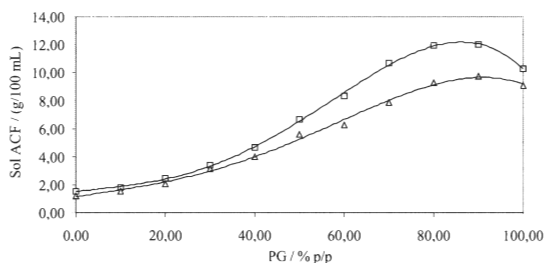


Figura 2. Solubilidad gramal de ACF (g/100 mL) en función del porcentaje de PG en el sistema W-PG a 25,0 °C (cuadrados) y a 20,0 °C (triángulos; según datos adaptados de Ref. 11).

solubilidad es mayor a 25,0 °C que a 20,0 °C, lo que permitiría afirmar que el proceso de solución de ACF en este sistema cosolvente es siempre endotérmico, análogo al comportamiento encontrado en el sistema W-EtOH presentado anteriormente.

En la Figura 3 se presenta la solubilidad gramal del ACF en el sistema EtOH-PG en función de la composición de las mezclas cosolventes, en este caso la línea de tendencia también se ajustó a un polinomio regular de cuarto grado obteniendo un valor r^2 de 0,9985 (Anexo 3; Ref. 8). La máxima solubilidad se alcanza en la mezcla del 30 % p/p de PG (mientras que en la escala de fracción molar, este valor se alcanza en las mezclas del 40 y 50 % p/p de PG).

Yalkowsky *et al.* (21, 30), han expuesto algunos modelos empírico-analíticos para correlacionar y explicar el efecto que presentan los cosolventes en el aumento de la solubilidad de diferentes solutos de interés farmacéutico en medios acuosos, planteando en particular la siguiente expresión:

$$\log S_{mix} = \log S_W + \sigma C_{cosolv} \quad (\text{Ec. 5})$$

en la cual, S_{mix} y S_W , son las solubilidades del fármaco en la mezcla cosolvente y en el agua, respectivamente, C_{cosolv} es la proporción de cosolvente en la mezcla cosolvente y σ es un parámetro empírico, indicador de la potencia disolvente del cosolvente estudiado. Este término puede ser interpretado analíticamente para evaluar la contribución de diferentes parámetros moleculares del cosolvente. La utilidad del modelo propuesto ha sido demostrada por estos investigadores en estudios de preformulación de algunas formas farmacéuticas líquidas (31-34).

En la Figura 4 se presenta el logaritmo decimal de la solubilidad gramal del ACF en función de la proporción de EtOH en la mezcla cosolvente W-EtOH. Puede observarse que la tendencia no es lineal (como se esperaría

según la Ecuación 5), sino que puede ser ajustada a un modelo polinómico regular de cuarto grado (obteniendo un valor r^2 0,9982), sin embargo puede observarse un comportamiento lineal por debajo del 40 % p/p de etanol, por lo que se construye la Figura 5, en la cual se obtiene una tendencia lineal con valor r^2 igual a 0,9941, la cual es aceptable para fines prácticos. De acuerdo a esto, podemos decir que el modelo de Yalkowsky *et al.*, es válido para explicar la solubilidad del ACF en mezclas W-EtOH con porcentajes de etanol menores del 40 % p/p, lo cual para fines prácticos farmacéuticos de diseño de medicamentos es válido ya que la mayoría de formulaciones

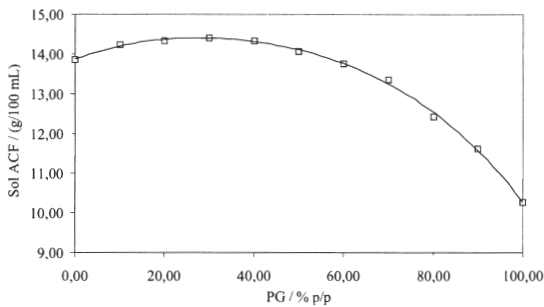


Figura 3. Solubilidad gramar de ACF (g/100 mL) en función del porcentaje de PG en el sistema EtOH-PG a 25,0 °C.

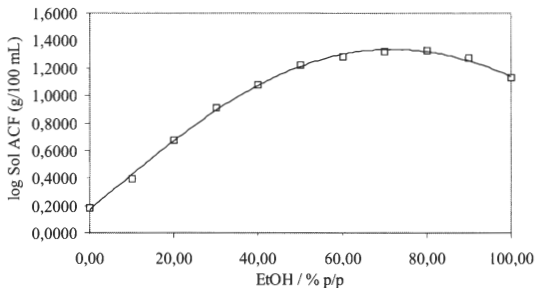


Figura 4. Logaritmo decimal de la solubilidad gramar de ACF en función de la composición de la mezcla cosolvente en el sistema W-EtOH a 25,0 °C.

líquidas presentan un contenido etanólico inferior a este valor (22, 35).

En la Figura 6 se presenta el logaritmo decimal de la solubilidad gramar del ACF en el sistema W-PG en función de la proporción de PG en la mezcla cosolvente (hasta el 70 % de PG), donde se observa una tendencia lineal con valor r^2 igual a 0,9954. De acuerdo a esto, podemos decir que el modelo de Yalkowsky *et al.*, es válido para explicar la solubilidad del ACF en mezclas W-PG con porcentajes de PG menores del 70 % p/p, lo cual para fines prácticos farmacéuticos de diseño, también es válido ya que la mayoría de formulaciones líquidas presentan un

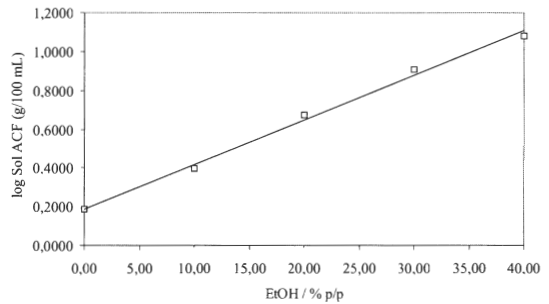


Figura 5. Logaritmo decimal de la solubilidad gramar de ACF en función de la composición de la mezcla cosolvente hasta 40 % p/p de EtOH en el sistema W-EtOH a 25,0 °C.

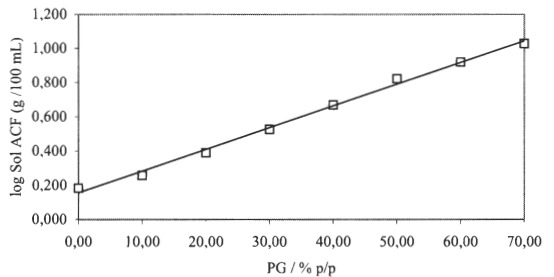


Figura 6. Logaritmo decimal de la solubilidad gramar de ACF en función de la composición de la mezcla cosolvente en el sistema W-PG a 25,0 °C.

contenido de este cosolvente inferior a este valor (22, 35).

Volúmenes de desplazamiento del ACF

Utilizando los valores de densidad de las soluciones de concentraciones crecientes de ACF en las diferentes mezclas W-EtOH, utilizadas en la construcción de las curvas de calibración de índice de refracción en función de la concentración, se calcularon los volúmenes de desplazamiento del ACF utilizando la Ecuación 3, los cuales se presentan en el trabajo de grado de Pérez (7) y cuyos promedios para cada mezcla cosolvente se presentan en la Tabla 7, incluyendo las desviaciones estándar y los coeficientes de variación (calculado como: $100 \times \text{Desviación Estándar} / D_{ACF} \text{ Promedio}$). Estos valores corresponden al promedio de los diez valores de concentración de ACF que varían desde soluciones diluidas hasta soluciones cerca de la saturación de fármaco a 25,0 °C, obtenidos en cada una de las mezclas cosolventes, utilizando métodos de propagación de errores. Los

mismos valores se presentan de forma gráfica en la Figura 7.

Puede observarse en la Tabla 7 que la variación de esta propiedad para este fármaco en función de la concentración en solución en cada mezcla cosolvente es relativamente significativa (Coef. Var. > 2,0 %) en mezclas con baja proporción de EtOH (menor del 20 % p/p), mientras que en las mezclas con mayores proporciones del cosolvente, este valor es

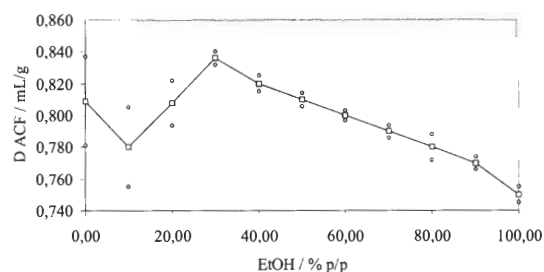


Figura 7. Volumen de desplazamiento promedio de ACF en función de la composición de la mezcla cosolvente en el sistema W-EtOH a 25,0 °C. (Los círculos pequeños representan la variación debida al efecto de la concentración de ACF sobre el valor D_{ACF} en cada mezcla cosolvente).

Tabla 7. Volumen de desplazamiento promedio de ACF en las diferentes mezclas cosolventes W-EtOH a 25,0 °C.

EtOH / % p/p	D_{ACF} Prom. / mL/g	Desv. Est. / mL/g	Coef. Var / %
0	0,809	0,028	3,48
10	0,780	0,025	3,22
20	0,808	0,014	1,78
30	0,836	0,004	0,49
40	0,820	0,005	0,60
50	0,810	0,004	0,45
60	0,800	0,003	0,39
70	0,790	0,004	0,46
80	0,780	0,008	0,99
90	0,770	0,004	0,55
100	0,750	0,005	0,64

cercano al 0,5 %, lo cual implica que prácticamente no se presenta efecto de la concentración del ACF sobre el volumen de desplazamiento del fármaco en la misma mezcla cosolvente (7). De la Figura 7 puede anotarse que el volumen de desplazamiento disminuye con el aumento de la proporción de EtOH en la mezcla cosolvente cuando el porcentaje del cosolvente es mayor del 30 % p/p, mientras que el mínimo obtenido al 10 % de EtOH no tendría una explicación aceptable y más aun cuando se puede observar que la incertidumbre en este punto y en el caso del W es superior a la diferencia entre los valores siguientes. Para evaluar la significancia de los efectos debidos a la composición del medio cosolvente sobre D_{ACF} se promediaron los valores promedio de la Tabla 7, obteniendo el valor 0,796 mL/g, con desviación estándar de 0,025 mL/g y coeficiente de variación cercano al 3 %, con lo que se puede afirmar que el volumen de desplazamiento del ACF en el sistema W-EtOH depende ligeramente de la naturaleza del medio solvente y de la concentración del fármaco en solución, sin

embargo para fines prácticos farmacéuticos, puede decirse que el valor de esta propiedad es aproximadamente constante e igual a 0,80 mL/g en este sistema binario a 25,0 °C.

De forma análoga al sistema W-EtOH, utilizando los valores de densidad de las soluciones de concentraciones crecientes de ACF en las diferentes mezclas utilizadas en la construcción de las curvas de calibración de índice de refracción, se calcularon los volúmenes de desplazamiento del ACF para los sistemas

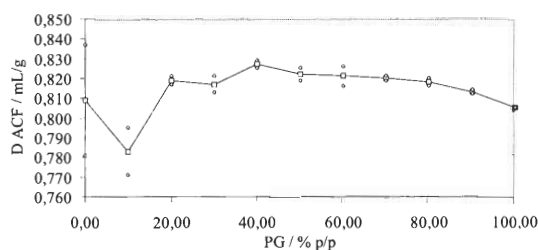


Figura 8. Volumen de desplazamiento promedio de ACF en función de la composición de la mezcla cosolvente en el sistema W-PG a 25,0 °C. (Los círculos pequeños representan la variación debida al efecto de la concentración de ACF sobre el valor D_{ACF} en cada mezcla cosolvente).

Tabla 8. Volumen de desplazamiento promedio de ACF en las diferentes mezclas cosolventes W-PG a 25,0 °C.

PG / % p/p	D_{ACF} Prom. / mL/g	Desv. Est. / mL/g	Coef. Var / %
0	0,809	0,028	3,48
10	0,783	0,012	1,53
20	0,819	0,002	0,28
30	0,817	0,004	0,45
40	0,827	0,002	0,20
50	0,822	0,003	0,35
60	0,821	0,005	0,62
70	0,820	0,001	0,12
80	0,818	0,002	0,24
90	0,813	0,001	0,16
100	0,805	0,000	0,06

Tabla 9. Volumen de desplazamiento promedio de ACF en las diferentes mezclas cosolventes EtOH-PG a 25,0 °C.

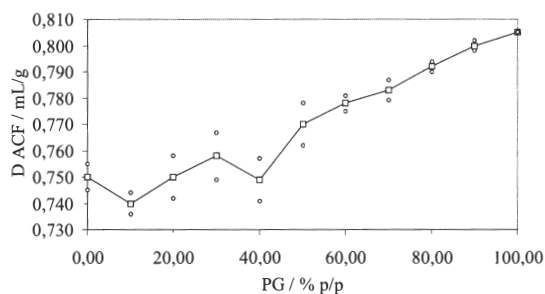
PG / % p/p	D_{ACF} Prom. / mL/g	Desv. Est. / mL/g	Coef. Var / %
0	0,750	0,005	0,64
10	0,740	0,004	0,57
20	0,750	0,008	1,02
30	0,758	0,009	1,14
40	0,749	0,008	1,06
50	0,770	0,008	1,07
60	0,778	0,003	0,34
70	0,783	0,004	0,52
80	0,792	0,002	0,19
90	0,800	0,002	0,30
100	0,805	0,000	0,06

W-PG y EtOH-PG, los cuales se presentan en el trabajo de grado de Cárdenas y Guevara (8) y cuyos promedios para cada mezcla cosolvente se presentan en las Tablas 8 y 9, incluyendo igualmente las desviaciones estándar y los coeficientes de variación. Estos valores corresponden al promedio de los diez valores de concentración de ACF obtenidos en cada una de las mezclas cosolventes. Los mismos valores se presentan de forma gráfica en las Figuras 8 y 9.

Puede observarse en la Tabla 8 que la variación de esta propiedad para este fármaco en el sistema W-PG, también es relativamente significativa (Coef. Var. 1,5 %) en la mezcla del 10 % p/p de PG, mientras que en las mezclas con mayores proporciones del cosolvente, este valor es menor del 0,5 %, lo cual implica que prácticamente no se presenta efecto de la concentración del ACF sobre el volumen de desplazamiento del este fármaco en la misma mezcla cosolvente (8). De la Figura 8 puede anotarse que el volumen de desplazamiento disminuye con el aumento de la proporción de PG en la mezcla cosolvente cuando el porcentaje del cosolvente es mayor del 40

% p/p, lo cual indicaría una mayor afinidad del ACF por el PG respecto al W, en términos de una mayor solvatación del fármaco en el cosolvente, comportamiento que ha sido descrito en la literatura para otros solutos de interés farmacéutico (14, 36).

De la Tabla 9 se tiene que la variación del D_{ACF} en el sistema EtOH-PG, en la mayoría de los casos es inferior al 1 %, por lo que se puede afirmar, de manera similar al sistema W-EtOH, que

**Figura 9.** Volumen de desplazamiento promedio de ACF en función de la composición de la mezcla cosolvente en el sistema EtOH-PG a 25,0 °C. (Los círculos pequeños representan la variación debida al efecto de la concentración de ACF sobre el valor D_{ACF} en cada mezcla cosolvente).

esta propiedad es casi independiente de la concentración del fármaco. Así mismo puede observarse que en este sistema, el valor de esta propiedad aumenta cuando la proporción de PG en la mezcla es superior del 10 % p/p (salvo el valor correspondiente al 40 % p/p de PG). En este mismo sistema, puede afirmarse que el ACF presenta mayor afinidad por el EtOH puesto que el D_{ACF} es menor en este solvente respecto al presentado en PG, indicando mayor solvatación en el primer solvente.

Para evaluar la significancia de los efectos debidos a la composición del medio cosolvente sobre D_{ACF} , se promediaron independientemente los valores promedio de las Tablas 8 y 9, obteniendo para el sistema W-PG el valor 0,814 mL/g (con desviación estándar de 0,012 mL/g y coeficiente de variación menor del 1,5 %), y para el sistema EtOH-PG, el valor 0,770 mL/g (con desviación estándar de 0,023 mL/g y coeficiente de variación menor del 3 %), con lo que se puede afirmar que el volumen de desplazamiento del ACF también depende ligeramente de la naturaleza del medio solvente y de la concentración del fármaco en solución en estos dos sistemas cosolventes, sin embargo para fines prácticos, puede decirse que el valor de esta propiedad es aproximadamente constante e igual a 0,81 mL/g en el sistema binario W-PG y 0,77 mL/g en el sistema EtOH-PG a 25,0 °C. Finalmente, si se promedian los valores D_{ACF} en los tres sistemas binarios estudiados (W-EtOH, W-PG y EtOH-PG), se obtiene un valor de 0,794 mL/g (con desviación estándar de 0,027 mL/g y coeficiente de variación de 3,4 %), por lo cual se podría utilizar el valor indicado para el sistema W-EtOH, esto es 0,80 mL/g en mezclas formadas por estos tres solventes, con un error menor del 3,5 % en esta propiedad farmacotécnica.

Con base en los resultados obtenidos puede concluirse que la solubilidad del ACF en los sistemas acuosos binarios estudiados es fuertemente

dependiente del efecto cosolvente lo que se corrobora con el adecuado cumplimiento del modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky, en especial en el caso del sistema W-PG (hasta el 70 % de PG), si bien para el sistema W-EtOH también se cumple (hasta el 40 % de EtOH) en intervalos de composición útiles para el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. En el tercer sistema solvente, que no es acuoso, se observa también un efecto análogo al cosolvente ya que la solubilidad es mayor en una mezcla que en los solventes puros. Adicionalmente, puede concluirse que el volumen de desplazamiento de este fármaco en los tres sistemas solventes estudiados es ligeramente dependiente de la concentración en solución, sin embargo para fines prácticos, dentro de un error de cálculo inferior al 3 %, se puede considerar como constante e igual a 0,80 mL/g. Finalmente, puede afirmarse que las propiedades farmacotécnicas presentadas aquí para el ACF podrían ser utilizadas en estudios de preformulación de productos inyectables de pequeño volumen a base de este principio activo, y que involucren W, EtOH y PG como vehículo cosolvente, ya que se resuelven los principales problemas fisicoquímicos encontrados en estas situaciones, esto es, la solubilidad y el volumen ocupado por el fármaco en solución.

Agradecimientos

Muy formalmente agradecemos a la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de la República por el apoyo financiero, a Industria Química Andina por la donación del acetaminofén USP y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar los equipos e instalaciones requeridos para el desarrollo de esta investigación.

Anexo 1. Índice de refracción y densidad de las diferentes mezclas cosolventes puras y saturadas de ACF a 25,0 °C

Las dos propiedades fisicoquímicas de cada uno de los sistemas binarios cosolventes fueron ajustadas a polinomios regulares de orden superior. En las siguientes tablas, se presentan los

correspondientes coeficientes para cada término de los polinomios y además, los respectivos coeficientes de determinación. La proporción de cosolvente se expresa en % p/p.

A1.1 Sistema W-EtOH

A1.1.1 Índice de refracción

$$n_D = a + b [\text{EtOH}] + c [\text{EtOH}]^2 + d [\text{EtOH}]^3$$

Mezclas cosolventes	a	b	c	d	r ²
Puras	1,3320	8,3307 E-4	-5,5361 E-6	0	0,9988
Saturadas de ACF	1,3357	6,9682 E-4	1,8052 E-5	1,9580 E-7	0,9998

A1.1.2 Densidad

$$= a + b [\text{EtOH}] + c [\text{EtOH}]^2 + d [\text{EtOH}]^3$$

Mezclas cosolventes	a	b	c	d	r ²
Puras	0,9964	-1,3329 E-3	-7,8345 E-6	0	0,9998
Saturadas de ACF	1,0004	-1,8930 E-3	3,4729 E-5	-3,1618 E-7	0,9996

A1.2 Sistema W-PG

A1.2.1 Índice de refracción

$$n_D = a + b [\text{PG}] + c [\text{PG}]^2 + d [\text{PG}]^3$$

Mezclas cosolventes	a	b	c	d	r ²
Puras	1,3321	1,1134 E-3	1,4505 E-6	-2,6943 E-8	0,9999
Saturadas de ACF	1,3361	1,0011 E-3	9,6643 E-6	-8,6908 E-8	0,9999

A1.2.2 Densidad

$$= a + b [PG] + c [PG]^2 + d [PG]^3 + e [PG]^4$$

Mezclas cosolventes	a	b	c	d	e	r ²
Puras	0,9970	6,5176 E-4	1,1368 E-5	-2,2714 E-7	8,4207 E-10	1,0000
Saturadas de ACF	0,9997	7,8253 E-4	6,6434 E-6	-9,3784 E-8	0	1,0000

A1.3 Sistema EtOH-PG

A1.3.1 Índice de refracción

$$n_D = a + b [PG] + c [PG]^2$$

Mezclas cosolventes	a	b	c	r ²
Puras	1,3600	6,2622 E-4	8,4965 E-7	0,9999
Saturadas de ACF	1,3908	5,9072 E-4	-3,8811 E-7	0,9998

A1.3.2 Densidad

$$= a + b [PG] + c [PG]^2$$

Mezclas cosolventes	a	b	c	r ²
Puras	0,7859	2,0221 E-4	4,4324 E-6	1,0000
Saturadas de ACF	0,8418	1,8860 E-4	2,1014 E-6	1,0000

Anexo 2. Índice de refracción de las soluciones de ACF en función de la concentración en las diferentes mezclas cosolventes a 25,0 °C

Como método analítico de cuantificación del fármaco en solución se construyeron curvas de calibración del índice de refracción en función de la concentración de ACF para cada mezcla cosolvente y para los solventes puros, ajustando el comportamiento a modelos lineales de

primer orden. En las siguientes tablas, se presentan los correspondientes coeficientes para cada término de los polinomios y además, los respectivos coeficientes de determinación. La concentración de ACF se expresa en molaridad (mol L⁻¹).

A2.1 Sistema W-EtOH

$$n_D = a + b \text{ [ACF]}$$

EtOH / % p/p	a	b	r ²
0	1,3326	0,0325	0,9956
10	1,3389	0,0311	0,9939
20	1,3459	0,0291	0,9961
30	1,3521	0,0286	0,9998
40	1,3567	0,0293	0,9987
50	1,3598	0,0294	0,9996
60	1,3619	0,0302	0,9998
70	1,3633	0,0301	0,9996
80	1,3636	0,0309	0,9999
90	1,3622	0,0322	1,0000
100	1,3597	0,0343	0,9990

A2.2 Sistema W-PG

$$n_D = a + b \text{ [ACF]}$$

PG / % p/p	a	b	r ²
0	1,3326	0,0325	0,9956
10	1,3432	0,0332	0,9974
20	1,3546	0,0332	0,9936
30	1,3660	0,0278	0,9969
40	1,3775	0,0259	0,9974
50	1,3882	0,0257	0,9998
60	1,3982	0,0254	0,9989
70	1,4079	0,0222	0,9998
80	1,4162	0,0226	0,9985
90	1,4243	0,0212	0,9996
100	1,4310	0,0218	0,9995

A2.3 Sistema EtOH-PG

$$n_D = a + b [\text{ACF}]$$

PG / % p/p	a	b	r ²
0	1,3597	0,0343	0,9990
10	1,3662	0,0328	0,9998
20	1,3731	0,0310	0,9998
30	1,3794	0,0300	0,9995
40	1,3864	0,0288	0,9999
50	1,3935	0,0276	0,9993
60	1,4007	0,0267	0,9989
70	1,4078	0,0257	0,9995
80	1,4154	0,0242	0,9992
90	1,4229	0,0238	0,9981
100	1,4310	0,0218	0,9995

Anexo 3. Solubilidad gramar (g/100 mL) de ACF en función de la composición de las diferentes mezclas cosolventes

La solubilidad del ACF en cada uno de los sistemas binarios cosolventes fue ajustada a polinomios regulares de orden superior. En las siguientes tablas, se presentan los correspondientes coeficientes

para cada término de los polinomios y además, los respectivos coeficientes de determinación. La proporción de cosolvente se expresa en % p/p.

A3.1 Sistema W-EtOH

$$\text{Gram}_{\text{ACF}} = a + b [\text{EtOH}] + c[\text{EtOH}]^2 + d [\text{EtOH}]^3 + e [\text{EtOH}]^4$$

Temp./ °C	a	b	c	d	e	r ²
20,0	1,382	-3,231 E-3	6,492 E-3	-2,291 E-5	-3,015 E-7	0,9970
25,0	1,594	-3,279 E-2	1,162 E-2	-1,057 E-4	4,575 E-8	0,9994

A3.2 Sistema W-PG

$$\text{Gram}_{\text{ACF}} = a + b [\text{PG}] + c[\text{PG}]^2 + d [\text{PG}]^3 + e [\text{PG}]^4$$

Temp./ °C	a	b	c	d	e	r ²
20,0	1,145	5,266 E-2	-6,428 E-4	4,020 E-5	-3,100 E-7	0,9965
25,0	1,506	4,251 E-2	-1,106 E-3	7,511 E-5	-5,956 E-7	0,9993

A3.3 Sistema EtOH-PG

$$\text{Gram}_{\text{ACF}} = a + b [\text{PG}] + c[\text{PG}]^2 + d [\text{PG}]^3 + e [\text{PG}]^4$$

Temp./ °C	a	b	c	d	e	r ²
25,0	1,387	4,255 E-2	-1,015 E-3	8,061 E-6	-5,769 E-8	0,9985

Bibliografía

- L.J. Roberts II y J.D. Morrow, Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, En: "Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10th edition, International Edition, Editado por J.G. Hardman, L.E. Limbird y A.G. Gilman, McGraw-Hill, New York, 2001. Chap. 27, p 703-5.
- W. Lund, "The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics", 12th edition, The Pharmaceutical Press, London, 1994.
- E. Rosenstein-Ster, "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", 31^a edición, Thompson P.L.M., S.A., Bogotá, Colombia, 2003.
- R.A. Vargas, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez, Uso de los volúmenes específicos parciales en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **29**, 57 (2000).
- F. Jiménez y F. Martínez, Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de forma farmacéuticas líquidas homogéneas, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **24**, 19 (1995).
- V. Ferro y A. Ávila, "Perfiles de solubilidad en diferentes sistemas solventes para algunos derivados de la anilina con acción anti-pirética-analgésica", Tesis de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 1986.
- D.C. Pérez, "Volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas agua-etanol a 25 °C", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2003.
- C.A. Cárdenas y C.C. Guevara, "Solubilidad y volúmenes de desplazamiento de acetaminofén en mezclas agua-propilenoglicol y etanol-propilenoglicol a 25.0 °C", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2003.
- A. Martín y P. Bustamante, El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas, *Anal. Real Acad. Farm.*, **55**, 175 (1989).
- USP23-NF18, "The United States Pharmacopeia", 23rd edition, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1994. pp. 703-5.
- J.C. Fonseca y Y.P. Coronado, "Determinación de la solubilidad de acetaminofén en sistemas ternarios. Parte II: Sistemas agua-alcohol-poliol", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia (1998).
- Y.P. Coronado, J.C. Fonseca, P.E. Luengas, H.J. Barbosa y F. Martínez, Solubilidad de acetaminofén en sistemas solventes agua-alcohol-poliol, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **28**, 59 (1999).
- F. Martínez y J.H. Rojas, Un método refracto-densimétrico para el análisis de

- mezclas líquidas ternarias homogéneas, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **28**, 45 (1999).
14. F. Martínez, A. Gómez y C.M. Ávila, Volúmenes molales parciales de transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol ($X = 0.5$), *Acta Farm. Bonaerense*, **21**, 107 (2002).
 15. Anton Paar K.G., "DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual", Graz, Austria, 1980.
 16. E.L. Parrot y W. Sasaki, "Experimental Pharmaceutics", 4th edition, Burgess Publishing Company, Minnesota, 1977. pp 97-99.
 17. S. Rodríguez, R.A. Vargas, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez, Aplicación del método de Bakhuis-Rooseboom para el cálculo de volúmenes específicos parciales en sistemas ternarios, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **31**, 11 (2002).
 18. F. Jiménez, D. Carreño y F. Martínez, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte I. Índice de refracción y constante dieléctrica aparente, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **21**, 41 (1993).
 19. F. Jiménez, D. Carreño y F. Martínez, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte II. Densidad. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **21**, 60 (1993).
 20. D.R. Lide, "CRC Handbook of Chemistry and Physics", 84th edition, CRC Press LLC, Boca Raton, 2003. pp. 8-59-85.
 21. S.H. Yalkowsky, "Solubility and Solubilization in Aqueous Media", American Chemical Society and Oxford University Press, New York, 1999.
 22. H.C. Ansel, L.V. Allen, Jr. y N.G. Popovich, "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999. Chap. 12, pp. 196-345.
 23. M.E. Aulton, Properties of solutions, En: "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design", 2nd edition, Editado por M.E. Aulton, Churchill Livingstone, London, 2002. Chap. 3, pp. 33-40
 24. A. Martín, P. Bustamante y A.H.C. Chun, "Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences", 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993. p 104.
 25. S. Budavari, M.J. O'Neil, A. Smith, P.E. Heckelman, J.R. Obenchain Jr., J.A.R. Gallipeau y M.A. D'Arecea, "The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals," 13th edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2001.
 26. C.M. Ávila, "Estudio termodinámico del reparto de benzocaína entre algunos sistemas orgánicos y medios acuosos", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2001.
 27. F. Martínez, "Aspectos termodinámicos de la transferencia de sulfonamidas entre medios acuosos y sistemas orgánicos", Tesis de Doctorado, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, 2001.
 28. P. Bustamante, S. Romero y A. Reillo, Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures, *Pharm. Sci.*, **1**, 505 (1995).
 29. S. Romero, A. Reillo, B. Escalera y P. Bustamante, 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 (1996).

30. S.H. Yalkowsky, S.C. Valvani y G.L. Amidon, Solubility of nonelectrolytes in polar solvents IV: Nonpolar drugs in mixed solvents, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1488 (1976).
31. A. Li y S.H. Yalkowsky, Solubility of organic solutes in ethanol-water mixtures, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1735 (1994).
32. P. Li, S.E. Tabibi y S.H. Yalkowsky, Solubilization of ionized and un-ionized flavopiridol by ethanol and polysorbate 20, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 507 (1999).
33. P. Li, S.E. Tabibi y S.H. Yalkowsky, Solubilization of flavopiridol by pH control combined with cosolvents, surfactants, or complexants, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 507 (1999).
34. L. Zhao, P. Li y S.H. Yalkowsky, Solubilization of fluasterone, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 967 (1999).
35. J.T. Rubino, Cosolvents and cosolvency, En: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Editado por J. Swarbrick y J.C. Boylan, Marcel Dekker, New York, 1988. Vol. 3, pp 375-98.
36. C.M. Ávila y F. Martínez, Volúmenes molares parciales de transferencia de benzoína desde mezclas agua-etanol hasta etanol a 25.0 °C, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **31**, 61 (2002).