

# Modelos Matemáticos y Producción Limpia en la Industria Farmacéutica

D.R Delgado<sup>1\*</sup>

**Resumen**—En este trabajo se evalúa la validez de una adaptación puntual del modelo de Jouyban-Acree (J & A), en comparación con la utilidad de la ecuación de solubilidad logarítmica-lineal propuesta por Yalkowsky y Roseman (Y & R), para la estimación de la solubilidad del isatin en mezclas cosolventes carbitol + agua, en función de la composición cosolvente y de la temperatura, en el intervalo entre 25,0 y 45,0°C. Los modelos de J & A y Y & R requieren únicamente de los valores experimentales de solubilidad de los fármacos en los solventes puros en función de la temperatura. Se encuentra que los valores obtenidos con los dos modelos presentan algunas desviaciones respecto a los valores experimentales

**Palabras claves**— Ecuación de Jouyban-Acree, ecuación de Yalkowsky-Roseman, modelos matemáticos, producción más limpia, solubilidad.

**Abstract**— In this paper the validity of a trained version of the Jouyban-Acree (J & A) model is evaluated to predict the solubility of isathin in carbitol + water cosolvent mixtures. The usefulness of the solubility log-linear equation proposed by Yalkowsky and Roseman (Y & R) is also evaluated for the same drug in this cosolvent system. The solubility estimation is studied as a function of temperature and cosolvent composition. The J & A and Y & R models require only the experimental solubility values in the pure solvents at all the temperatures evaluated. The calculated values by using both models deviate from experimental values in several cases.

**Keywords**— Jouyban-Acree equation, Yalkowsky-Roseman equation, mathematical models, cleaner production, solubility.

## XXXVII. INTRODUCCIÓN

La producción más limpia (CP) es una estrategia de gestión ambiental que se basa en un enfoque socio-técnico. De acuerdo con el Programa Medioambiental de las Naciones Unidas, también conocido como el PNUMA [1], CP se define como la aplicación continua de una estrategia ambiental preventiva e integrada para procesar productos y servicios con el objetivo de aumentar la eficiencia global y reducir el riesgo para los seres

humanos y el medio ambiente. Esto se consigue a través de promociones para mejorar el uso eficiente de las materias primas (incluyendo el agua y la energía), que reducen las emisiones contaminantes y el desperdicio de recursos. La implementación proactiva de CP reducirá los costes de conservación y cuidado del medio ambiente, mejorar la eficiencia del uso de los recursos, promover prácticas amigables con el ambiente, y reducir al mínimo el desperdicio de materiales [2]. En general, las prácticas CP son un medio eficaz de abordar las preocupaciones ambientales a través de una gestión óptima en la reducción del impacto ambiental y el consumo de recursos, principalmente para mejorar el rendimiento de la gestión ambiental, así como para optimizar el rendimiento económico [3,4,5,6].

Ahora bien, una de las etapas más importantes en desarrollo de productos farmacéuticos, son los estudios de solubilidad, cruciales para identificar el tipo de forma farmacéutica a desarrollar, además de ser relevantes en procesos de cristalización, purificación, cuantificación y análisis de calidad del producto final [7]. En este tipo de estudios se emplean un gran número de solventes de diferentes polaridades y en su gran mayoría tóxicos, por lo que estudios que conduzcan a predecir esta propiedad han tomado relevancia en los últimos años [8].

Desarrollar un método matemático que reduzca el número de ensayos experimentales se ha transformado en una línea de investigación de gran auge en el campo de la industria farmacéutica. Algunos de los modelos matemáticos más utilizados son de Yalkowsky-Roseman y el de Jouyban-Acree y estos a su vez combinados con la ecuación de van't Hoff [9, 10].

Este tipo de herramientas matemáticas pueden ser de gran utilidad para reducir el impacto ambiental de la industria farmacéutica desarrollando procesos más eficientes.

## XXXVIII. ASPECTOS TEÓRICOS

En la literatura se han descrito diferentes métodos para estimar la solubilidad de diferentes sustancias de interés farmacéutico más mezclas cosolventes[11,12].

Uno de los modelos mas sencillos es el desarrollado por los profesores Yalkowsky y Roseman (Y-R) basado en la

<sup>1</sup> Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Ingeniería, Programa de Ingeniería Industrial, Calle 11 No. 1 G - 31 B Neiva - Huila - Colombia  
[danielr.delgado@campusucc.edu.co](mailto:danielr.delgado@campusucc.edu.co)

regla de mezclas algebraicas expresado como:

$$x_{3,1+2} = x_1 \ln x_{3,1} + x_2 \ln x_{3,2} \quad (1)$$

en donde  $x_{3,1+2}$  es la solubilidad calculada de la sustancia de interés en la mezcla cosolvente,  $x_1$  y  $x_2$  son las fracciones molares de los solvente 1 y 2 siendo 2 el solvente mas polar,  $x_{3,1}$  la solubilidad de la sustancia en el solvente 1 y  $x_{3,2}$  la solubilidad en el solvente 2.

En un intento de mejorar el carácter predictivo del modelo Yalkowsky-Roseman (Y-R) los profesores Jouyban y Acree propusieron la ecuación 2 (J-A) como extensión de la ecuación 1, y en la cual T es la temperatura absoluta y  $J_i$  son los respectivos coeficientes, los cuales presentan significado teórico, puesto que cada coeficiente es una función de las energías de interacción entre dos y tres cuerpos que describen las atracciones entre las diferentes moléculas en solución.

$$x_{3,1+2} = x_1 \ln x_{3,1} + x_2 \ln x_{3,2} + x_1 x_2 \sum_{i=0}^n \frac{J_i(x_1-x_2)^i}{T} \quad (2)$$

Una de las limitantes de los modelos expresados en las ecuaciones 1 y 2, es que predicen la solubilidad a una única temperatura determina, limitante que puede ser sobrepuesta combinado los modelos con la ecuación de van't Hoff (ecuación 3)

$$\ln x_1 = A \frac{1}{T} + B \quad (3)$$

Así las ecuaciones 1 y 2 se expresan como:

$$x_{3,1+2} = x_1 A_1 \frac{1}{T} + B_1 + x_2 A_2 \frac{1}{T} + B_2 \quad (4)$$

$$x_{3,1+2} = x_1 A_1 \frac{1}{T} + B_1 + x_2 A_2 \frac{1}{T} + B_2 + x_1 x_2 \sum_{i=0}^n \frac{J_i(x_1-x_2)^i}{T} \quad (5)$$

así, al combinar los dos modelos con la ecuación van't Hoff permite calcular la solubilidad a cualquier temperatura y mezcla de solventes deseadas.

### XXXIX. RESULTADOS

En la tabla I se presentan la solubilidad del isatin ( $x_3$ ) en mezclas cosolventes carbitol+agua a diferentes temperaturas

TABLA I  
SOLUBILIDAD EXPERIMENTAL DEL ISATIN (1000x<sub>3</sub>) EN MEZCLAS COSOLVENTES CARBITOL + AGUA A DIFERENTES TEMPERATURAS

W <sub>1</sub>	298,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K	323,15 K
0,0	0,0513	0,806	0,113	0,151	0,200
0,1	0,134	0,190	0,263	0,343	0,450
0,2	0,349	0,471	0,622	0,783	0,962
0,3	8,11	1,07	1,39	1,80	2,23
0,4	2,00	2,71	3,29	3,99	4,86
0,5	5,35	6,58	7,92	9,41	10,7
0,6	12,8	15,2	17,8	20,8	24,4
0,7	33,1	35,8	44,0	5,02	55,8
0,8	81,9	932	102	113	125
0,9	208	225	243	256	273
1,0	520	536	557	579	594

A partir de los experimentales presentados en la tabla I, se desafian modelos Yalkowsky-Roseman y Yalkowsky-Roseman van't Hoff (Y-R-v)

Como medida de comparación entre los valores individuales experimentales y calculados mediante los modelos Y-R y Y-R-v, se calcularon los porcentajes individuales de desviación (PID), sobre la base de la solubilidad expresada en fracción molar según la ecuación 6.

$$PID = \frac{x_{cal} - x_{exp}}{x_{exp}}$$

Así en la tabla II se presentan los porcentajes individuales de desviación a partir de los datos calculados mediante el modelo Y-R.

TABLA II  
PORCENTAJE INDIVIDUAL DE DESVIACIÓN DE LA SOLUBILIDAD CALCULADA DE LA EXPERIMENTAL DEL ISATIN DE ACUERDO AL MODELO Y-R

W <sub>1</sub>	298,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K	323,15 K
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	3,71	2,30	0,55	0,47	1,12
0,2	7,00	0,49	0,50	0,45	2,90
0,3	0,66	5,63	4,21	0,27	1,25
0,4	2,67	0,58	3,04	2,68	0,81
0,5	3,46	0,11	0,17	0,63	1,86
0,6	1,49	4,28	4,31	2,60	0,62
0,7	1,28	6,77	1,24	2,98	3,32
0,8	0,36	1,10	0,30	1,63	3,99
0,9	0,61	1,21	2,06	0,90	2,10
1,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

De acuerdo a los resultados de la tabla II, el modelo Y-R tiene un potencial predictivo, la mayoría de los resultados tienen un error porcentual menor al 1%, la desviación más alta corresponde a un 7% la cual es aceptable.

En la tabla III se presentan los resultados de los porcentajes individuales de desviación del modelo Y-R

combinando con la ecuación van't Hoff. Si bien los porcentajes son mayores a los obtenidos con el modelo Y-R, los resultados tienen un porcentaje de error menor al 6%, lo cual es un error aceptable, teniendo presente que se necesita menor número de datos experimentales.

TABLA III  
PORCENTAJE INDIVIDUAL DE DESVIACIÓN DE LA SOLUBILIDAD CALCULADA DE LA EXPERIMENTAL DEL ISATIN DE ACUERDO AL MODELO Y-R-v

$W_1$	298,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K	323,15 K
0,0	5,96	5,94	5,88	5,61	5,39
0,1	6,12	6,04	5,91	5,61	5,22
0,2	5,82	5,77	5,69	5,64	5,43
0,3	5,76	5,95	5,72	5,51	5,35
0,4	6,04	5,96	5,83	5,66	5,32
0,5	5,86	5,76	5,64	5,52	5,45
0,6	5,99	5,64	5,85	5,76	5,58
0,7	5,95	5,94	5,79	5,71	5,63
0,8	6,01	5,93	5,85	5,68	5,56
0,9	6,01	5,86	5,74	5,64	5,48
1,0	5,96	5,94	5,88	5,61	5,39

Otra forma de evaluar los resultados de los modelos, es graficando los datos experimentales vs los datos calculados, así, al graficar los resultados obtenidos a partir del modelo J-A (figura 1) y el modelo J-A.v (figura 2)

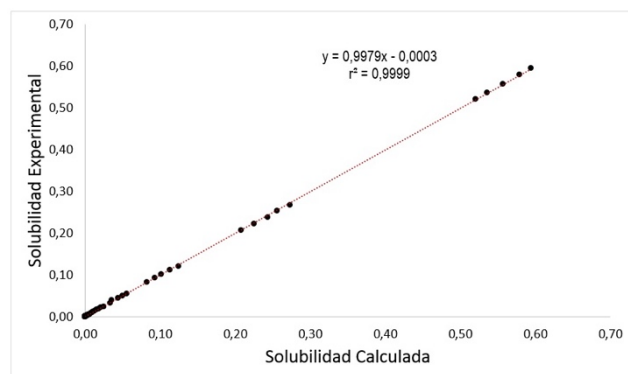


Figura 1. Simulación de la solubilidad calculada del isatin usando el modelo Jouyban-Acree

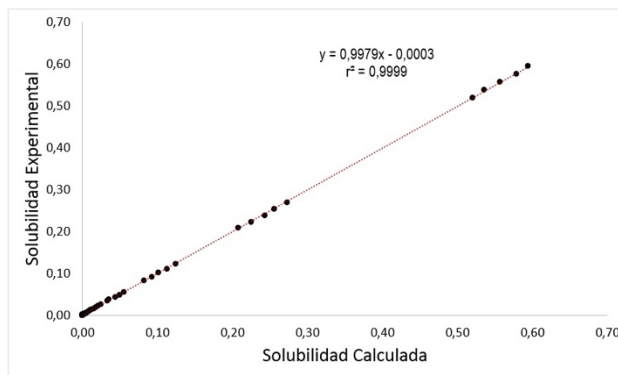


Figura 2. Simulación de la solubilidad calculada del isatin usando el modelo Jouyban – Acree – van't Hoff

Como se puede observar en ambos casos, la capacidad de predicción de los modelos J-A y J-A-v de manera global es cercana al 100%.

### XL. DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

El modelamiento matemático puede ser una herramienta eficaz que permite reducir el número de ensayos experimentales y por ende la cantidad de insumos y residuos generados por la industria.

En el caso particular del presente trabajo tanto los modelos originales como su combinación con la ecuación de van't Hoff, demuestran ser una herramienta eficaz para calcular la solubilidad del isatin en este sistema cosolvente, lo que reduciría en gran medida el uso de recursos como reactivos, energía eléctrica y desgaste de equipos, lo que se traduce en procesos más eficientes y limpios.

### XLI. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Cooperativa de Colombia, por su valiosa colaboración

### XLII. REFERENCIAS

[62] UNEP, 2002a. Changing Production Patterns: Learning from the Experience of National Cleaner Production Centres. United Nations Environment Program (UNEP), Division of Technology, Industry and Economics (DTIE).

[63] Yusup, M.Z., Wan Mahmood, W.H., Salleh, M.R., Muhamad, M.R. (2014) "The influence factor for the successful implementation of cleaner production: a review", *J. Teknol.* Vol. 67(1), pp. 89-97.

[64] Telukdarie, A., Brouckaert, Haung, Y. (2006) "A case study on artificial intelligence based cleaner production evaluation system for surface treatment facilities", *J. Clean. Prod.* Vol 14(18), 1622-1634.

[65] Dieleman, H. (2007) "Cleaner production and innovation theory. social experiments as a new model to engage in cleaner production", *Rev. Int. Contam. Ambient.* Vol. 23(2), 79-94.

[66] Zeng, S., Wang, W. (2009) "Cleaner production assessment of coal-fired power plant based on DEA. In: SUPERGEN '09. 2009

- International Conference on Sustainable Power Generation and Supply, pp. 1-4.
- [67] Zeng, S.X., Meng, X.H., Yin, H.T., Tam, C.M., Sun, L. (2010) "Impact of cleaner production on business performance", *J. Clean. Prod.* Vol 18, 975-983.
- [68] Martin, A. (1993). *Physical Pharmacy*. New York: Lippincott Williams and Wilkins p. 101
- [69] Yalkowsky, S.H. (1999) *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*. New York: American Chemical Society. P. 20.
- [70] Ruidiaz, M.A., Delgado, D.R., Mora, C.P., Yurquina, A., Martínez, F. (2010) "Estimation of the indomethacin solubility in ethanol+ water mixtures by the extended Hildebrand solubility approach" *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, vol 39(1) pp. 79-95.
- [71] Delgado, D.R., Peña, M.A., Martínez, F., Jouyban, A., Acree Jr W.E. (2016) "Further numerical analyses on the solubility of sulfapyridine in ethanol+ water mixtures" *Pharm. Sci.*, vol 22, pp. 143-152.
- [72] Jouyban-Gharamaleki, A., Valace, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B.L., Acree Jr., W.E., (1999) "Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures", *Int. J. Pharm.*, vol 177, pp. 93-10.
- [73] Nokhodchi, A., Shokri, J., Barzegar-Jalali, M., Ghafourian, T., "Prediction of benzodiazepines solubility using different cosolvency models", *Il Farmaco*, vol 57, pp. 555-557.

#### XLIII. BIOGRAFÍA



Daniel Ricardo Delgado: Nacido el 7 de febrero de 1980 en la ciudad de Gigante del departamento del Huila Colombia.

Licenciado en Biología y Química de la Universidad Surcolombiana de la ciudad de Neiva (2003), Master en Ciencias Químicas (2010) y Doctor en Ciencias Farmacéuticas (2015) de la Universidad Nacional de

Colombia de la ciudad de Bogota-Colombia

Profesor investigador del programa de Ingeniería Industrial en la facultad de Ingeniería de la Universidad Cooperativa de Colombia. Actualmente sus líneas de investigación son: Termodinámica de Soluciones, cosolvencia, modelamiento matemático y pirolisis.

Dr. Delgado D.R. miembro de Asociación Colombiana de Facultades de Ingeniería