



**Universidad**  
Zaragoza



# **SOLUBILIDADES DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN DES HIDROFÓBICOS**

Trabajo fin de grado

LEYRE MARÍA PASCUAL FERNÁNDEZ

Director/es

Dr. Carlos Enrique Lafuente Dios

Dra. Beatriz Giner Parache

Junio, 2021, Zaragoza  
Departamento de Química Física

## RESUMEN

Dada la necesidad actual de buscar la manera de que la química sea sostenible, surgen los Disolventes Eutécticos Profundos, DESs (*Deep Eutectic Solvents*), como alternativa a los disolventes orgánicos convencionales. Los DESs son disolventes elaborados por dos o más compuestos naturales que se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente. Estos disolventes presentan, durante el proceso de mezclado, una disminución del punto de fusión al que se esperaría en una mezcla ideal. Además, debido a que su forma de preparación no requiere reacción química, se trata de un proceso sin residuos y por lo tanto que cumple con los principios básicos de la Química Verde. Una de las aplicaciones más importantes de los DESs es su uso como disolventes en la industria farmacéutica. Se ha observado una mejora en la biodisponibilidad de principios activos (APIs) poco solubles en agua cuando se usan como vehículo de fármacos, pudiendo obtenerse formulaciones líquidas con concentraciones elevadas de API. En este trabajo se estudia cómo aumenta la solubilidad de cinco APIs (Furosemida, Carvedilol, Quercetina, Nitrofurantoina, Tetraciclina) en tres DESs distintos (Timol: Alcanfor (1:1, mol), Timol: Mentol(1:1, mol), Mentol: Alcanfor (2:1, mol)), respecto a la que presentan en medio acuoso.

## ABSTRACT

Due to ongoing need of finding a way to make chemistry sustainable, Deep Eutectic Solvents (DESs) have emerged as an alternative to conventional organic solvents. The DESs are solvents made by two or more natural compounds which are in solid state at room temperature. These solvents show, during the mixing process, a decrease regarding their melting-point of what would be expected of an ideal mixture. In addition, owing to the fact that their preparation does not require a chemical reaction, it is a process without any residues, so it respects the Green Chemistry's basic principles. One of the most important applications of DESs is their use as solvents in the pharmaceutical industry. An improvement in bioavailability of active principles (APIs), which are not very soluble in water, has been observed when they are used as a vehicle for liquid formulations with a high concentration of API. This essay show how the solubility of five APIs (Furosemide, Carvedilol, Quercetin, Nitrofurantoin, Tetracycline) increases in three different DESs (Thymol: Camphor (1:1, mol), Thymol: Menthol (1:1, mol), Menthol: Camphor (2:1, mol)), compared to the solubility in an aqueous medium.

## ÍNDICE

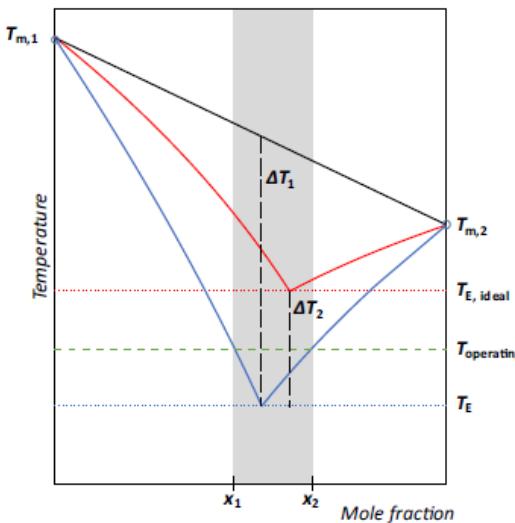
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS .....	5
2.1 OBJETIVOS ACADÉMICOS:.....	5
2.2 OBJETIVOS CIENTÍFICOS:.....	6
3. PARTE EXPERIMENTAL .....	6
3.1 PREPARACIÓN DE LOS DESS .....	6
3.2 RECTA DE CALIBRADO .....	7
3.3 ESTUDIO DE SOLUBILIDAD .....	8
4. RESULTADOS: SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN LOS DISOLVENTES EUTÉCTICOS UTILIZADOS .....	10
4.1     EFFECTO DEL TIEMPO DE SONICACIÓN EN LA SOLUBILIDAD.....	11
a) Furosemida .....	11
b) Carvedilol .....	12
c) Quercetina .....	14
d) Nitrofurantoina.....	15
e) Tetraciclina .....	16
4.2 EFECTO DEL DES EN LA SOLUBILIDAD .....	17
5. CONCLUSIONES .....	19
6. BIBLIOGRAFÍA .....	20
ANEXOS.....	22

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, un incremento de la población requiere prestar una observación especial a la contaminación masiva, desarrollando un modelo sostenible que emplee energías renovables, tal como la Unión Europea ha recomendado. <sup>[1]</sup>

Dada la necesidad de una química no invasiva, que respete el medio ambiente, surge la llamada *Química Verde* que supone un gran cambio en la forma en la que se plantea el diseño de los procesos químicos, eliminando el uso de sustancias nocivas para el ser humano y el medio ambiente. <sup>[2]</sup>

Por ello, surge la necesidad de encontrar disolventes alternativos a los orgánicos convencionales que posean un menor impacto medioambiental. Los más novedosos son los llamados disolventes eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents*) también conocidos como DESs y entre ellos, los más interesantes son aquellos formados por compuestos de origen natural (NADES). Los DESs son mezclas de compuestos, generalmente sólidos a temperatura ambiente, que durante el proceso de mezcla sufren un descenso en su temperatura de fusión respecto a la que tendrían si la mezcla fuera ideal (Figura 1). Este descenso depende de las propiedades de fusión de los componentes de la mezcla puros, de las interacciones entre ellos (puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas) y del efecto entrópico asociado al proceso de mezcla. En consecuencia, en un intervalo de composición que dependerá de cada sistema, la mezcla está líquida a la temperatura de trabajo. Estos disolventes presentan características muy interesantes para su uso como disolventes: baja presión de vapor, nula inflamabilidad, alta capacidad para disolver solutos, y además, no presentan reactividad en agua. <sup>[3][6]</sup> Además, su forma de preparación no requiere reacción química por lo que es un proceso 100% eficaz, sin residuos, y con bajo requerimiento energético, cumpliendo así los principios básicos de la Química Verde.



**Figura 1:** Representación esquemática del punto eutéctico de dos componentes (línea azul) y una mezcla eutéctica ideal (línea roja) <sup>[4]</sup>

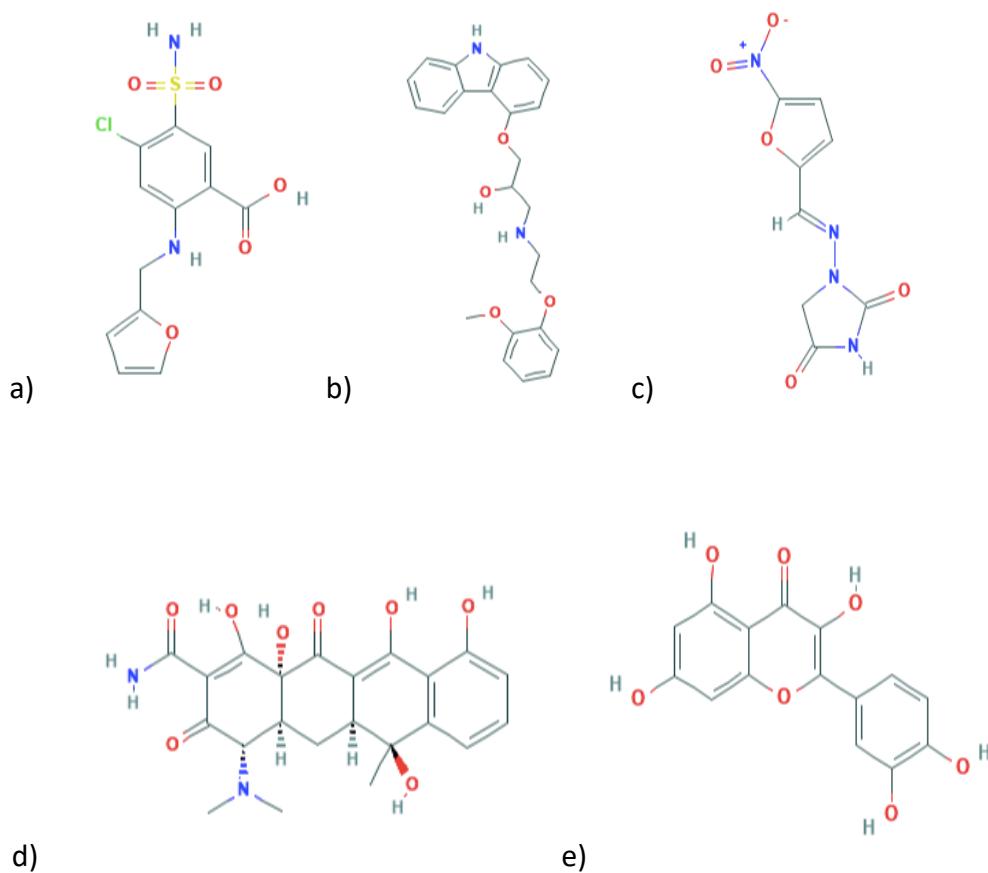
En la actualidad, los DESs se están usando en procesos muy variados como extracción de productos naturales, descontaminación de aguas residuales, procesos electroquímicos...<sup>[3]</sup>. También se están estudiando como disolventes en la industria farmacéutica porque pueden ser una solución a aquellos principios activos (APIs) que son escasamente solubles en agua y, por lo tanto, presentan una baja biodisponibilidad. Debido a la necesidad de preservar la calidad de vida de las personas y la preocupación por la salud en todo el mundo, se están desarrollando nuevas formulaciones farmacéuticas más efectivas y compatibles con el paciente. <sup>[5]</sup> Se ha observado que los DESs pueden mejorar la eficacia de dichos APIs al aumentar su solubilidad, permeabilidad y absorción.<sup>[6]</sup>

En este trabajo vamos a medir la solubilidad de cinco principios activos en tres mezclas de disolventes eutécticos profundos diferentes.

Los principios activos (Figura 2) utilizados son<sup>[7]</sup> :

- ◆ **Furosemida**, un derivado del ácido sulfamoilantranílico, diurético, que actúa estimulando la eliminación de la orina y disminuyendo la presión arterial.

- ◆ **Carvelolol**, un derivado sintético antihipertensivo de metoxifenoxi-2-propanol, que actúa como agente blanqueante de los receptores beta-adrenérgicos no selectivos. Debido a sus propiedades antioxidantas, antihipertensivas, vasodilatadoras y antianginosas se utiliza como tratamiento para la insuficiencia cardiaca, la hipertensión y la cardiopatía isquémica.
- ◆ **Quercetina**, un flavonoide polifenolico con potencial actividad quimiopreventiva, además de propiedades antiinflamatorias y antialérgicas.
- ◆ **Tetraciclina**, un antibiótico de amplio espectro producido de manera semi-sintética a partir de cloroTetraciclina.
- ◆ **Nitrofurantoina**, utilizada como agente antiinfeccioso urinario contra los organismos grampositivos y gramnegativos para la eliminación de las infecciones a largo plazo.



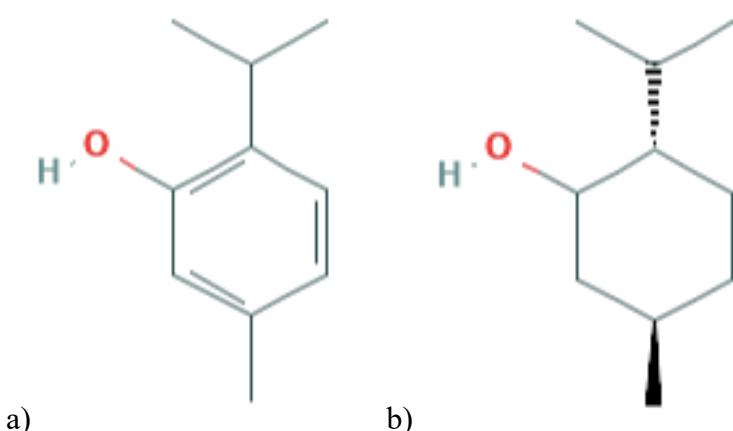
**Figura 2:** a) Furosemida, b) Carvedilol, c) Quercetina, d) Tetraciclina, e) Nitrofurantoina

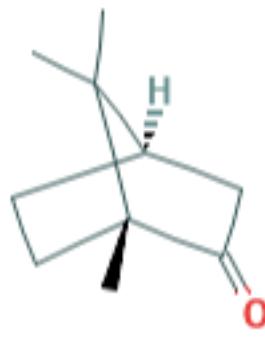
Todos los principios activos utilizados se encuentran en estado sólido, en forma de polvo, comprimidos o cápsulas, y no existen formas líquidas, por ello, dado que son habituales en la población geriátrica, se busca la forma de que estos APIs puedan disolverse en otros disolventes.

La Quercetina es el único de los cinco APIs que no se utiliza para la población geriátrica, sino como nutracéuticos. Los nutracéuticos hacen referencia a todos aquellos compuestos definidos como suplemento dietético que proviene de una sustancia natural concentrada presente en los alimentos, que se encuentra en forma de píldoras, polvo o cápsulas. En este trabajo se estudia la posibilidad de que los DESs sirvan como estrategia para solubilizar nutracéuticos.

Los DESs han sido elaborados a partir de mezclas de dos disolventes (Figura 3), que se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente, Mentol+Timol (1:1, mol), Mentol+Alcanfor (2:1, mol) y Timol+Alcanfor (1:1, mol). Tanto el Timol, como el Mentol y el Alcanfor, son sustancias de origen natural sólidas a temperatura ambiente.<sup>[7]</sup>

- ◆ El **Timol** es una sustancia cristalina, que presenta un olor característico, puede encontrarte en los aceites esenciales de tomillo o de orégano. Pertenece a la familia de los terpenos.
- ◆ El **mentol** es un alcohol secundario saturado, lo podemos encontrar en aceites de menta, se trata de un sólido cristalino.
- ◆ El **Alcanfor** es una sustancia que se extrae directamente de la madera del árbol Alcanforero. Tiene acción analgésica, por ello está indicado para los dolores musculares o articulares localizados.





c)

**Figura 3.** a) Timol, b) Mentol, c) Alcanfor

## 2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo consiste en estudiar la posibilidad de mejorar la solubilidad hasta niveles terapéuticos de APIs insolubles en agua para facilitar la formulación líquida oral.

### 2.1 OBJETIVOS ACADÉMICOS:

Los objetivos académicos establecidos para este trabajo fin de grado son:

- ◆ Organización en el laboratorio, teniendo en cuenta el tiempo disponible y los recursos.
- ◆ Manejo del equipo necesario para medir la solubilidad de los distintos APIs.
- ◆ Analizar de manera crítica los resultados obtenidos de la solubilidad de los distintos APIs.
- ◆ Elaboración de la memoria del trabajo buscando bibliografía relevante para la introducción y las conclusiones del trabajo.

## 2.2 OBJETIVOS CIENTÍFICOS:

Los objetivos científicos más relevantes para este trabajo fin de grado son:

- ◆ Elección de los DESs y elaboración de los mismos teniendo en cuenta sus características.
- ◆ Determinación de la solubilidad de los distintos APIs en los DESs para obtener una posible formulación líquida.
- ◆ Elaboración de gráficas y tablas necesarias para estudiar el aumento de la solubilidad de los APIs en los DESs y establecer así posibles efectos terapéuticos.

## 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1 PREPARACIÓN DE LOS DESs

En este trabajo se han preparado tres disolventes eutécticos profundos distintos a partir de Mentol, Timol y Alcanfor. La preparación de las tres mezclas ha sido elaborada de manera idéntica, respetando la proporción molar elegida en cada caso. El procedimiento consistió en la pesada de cada compuesto en una balanza Sartorius (BP 210 S), cuya incertidumbre es de 0,1mg, y el posterior calentamiento suave (30-40°C) con agitación hasta obtener un líquido homogéneo (aproximadamente hora y media).

La composición de los DESs y los acrónimos que se usarán en adelante para simplificar la lectura del texto son:

Mentol+Timol (1:1) → MT

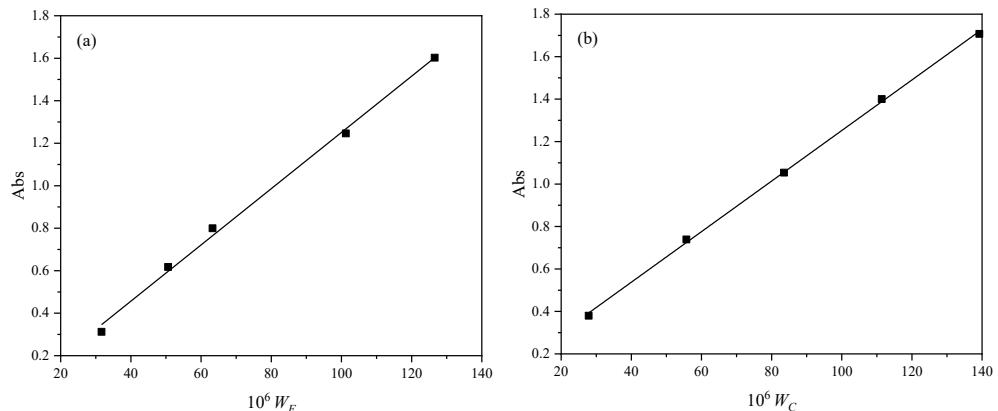
Mentol+Alcanfor (2:1) → MC

Timol+Alcanfor (1:1) → TC

### 3.2 RECTA DE CALIBRADO

En este trabajo, se va a cuantificar la solubilidad de los APIs mediante espectroscopia VIS-UVA, para lo que se necesita disponer de una recta de calibrado para cada soluto. Se construyen a partir de medidas de absorbancia de disoluciones de concentraciones conocidas del API a la longitud de onda de máxima absorción del API ( $\lambda_{max}$ ). Esto nos permitirá, a posteriori, mediante interpolación de la recta, conocer la concentración de API disuelto según la absorbancia que presente la muestra. Se ha elegido el etanol como disolvente para las rectas de calibrado de Furosemida, Carvedilol, Quercetina, y Nitrofurantoina y la mezcla isopropanol+agua (3:1, mol) para la Tetraciclina. Ninguno de los disolventes presentó interferencias en los espectros.

La Figura 4 muestra las rectas de calibrado para la Furosemida y el Carvedilol. La tabla 1 recoge las ecuaciones correspondientes para todas ellas.



**Figura 4.** Rectas de calibrado: (a), Furosemida.  $\lambda_{max} = 341$  nm; (b), Carvedilol,  $\lambda_{max} = 331$  nm.

**Tabla 1:** Características de las rectas de calibrado.

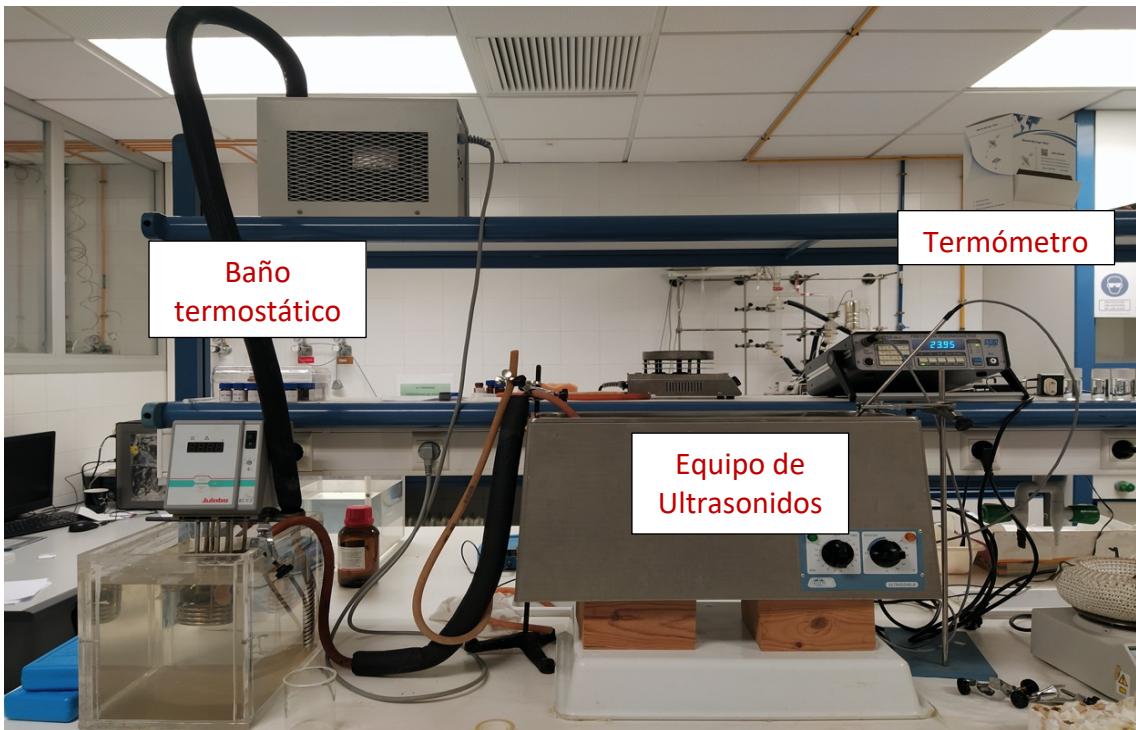
API	ECUACIÓN	$\lambda_{max}/$ (nm)	$R^2$	$LD^a$	$LQ^b$
<b>Furosemida (F)</b>	$Abs = 12433 \cdot W_F$	342	0,9925	$3,61 \cdot 10^{-7}$	$9,78 \cdot 10^{-7}$
<b>Carvedilol (C)</b>	$Abs = 12507 \cdot W_C$	331	0,9963	$4,08 \cdot 10^{-7}$	$1,14 \cdot 10^{-6}$
<b>Quercetina (Q)</b>	$Abs = 56245 \cdot W_Q$	374	0,9998	$1,48 \cdot 10^{-8}$	$7,70 \cdot 10^{-8}$
<b>Nitrofurantoina (N)</b>	$Abs = 61431 \cdot W_N$	365	0,9998	$9,67 \cdot 10^{-8}$	$4,28 \cdot 10^{-7}$
<b>Tetraciclina (T)</b>	$Abs = 32395 \cdot W_T$	364	0,9975	$8,57 \cdot 10^{-8}$	$2,30 \cdot 10^{-7}$

<sup>a</sup>  $LD = \frac{x+3S}{m}$ ; <sup>b</sup>  $LQ = \frac{x+10S}{m}$  donde  $m$  es la pendiente, y  $x$  y  $S$  son el promedio y la desviación del blanco.

### 3.3 ESTUDIO DE SOLUBILIDAD

Para determinar la solubilidad de los cinco principios activos (Furosemida, Carvedilol, Quercetina, Tetraciclina y Nitrofurantoina) en los DESs previamente mencionados, se lleva a cabo un procedimiento experimental idéntico en todos los casos. En procesos de disolución, es habitual utilizar baños de ultrasonidos ya que aumenta la cinética del proceso de disolución.

Se coloca en un tubo de ensayo una masa conocida de DES que oscila entre 4 y 5 ml a la que se añade el principio activo a estudiar. La cantidad debe ser suficiente para que la disolución esté sobresaturada. Esto quiere decir, que la disolución contenga una mayor cantidad de soluto de la que puede disolverse en ella, de este modo nos aseguramos de que toda la cantidad de principio activo que puede ser disuelta en el DES, se disuelva. Se tapa el tubo de ensayo con parafilm y se agita, asegurándonos de que no entre agua en su interior al introducirlo en el baño de ultrasonidos. Debido al aumento de temperatura que se produce en el baño al aplicar ultrasonidos, se ha ampliado la instalación con un segundo baño que permite refrigerar al primero (Figura 11). El propósito es mantener todo lo posible una temperatura constante de 25°C ya que la solubilidad es una propiedad que varía mucho (en muchos casos exponencialmente) con la temperatura. Para cada API en cada DES, se repitió este proceso con un mínimo de cuatro tubos de ensayo.

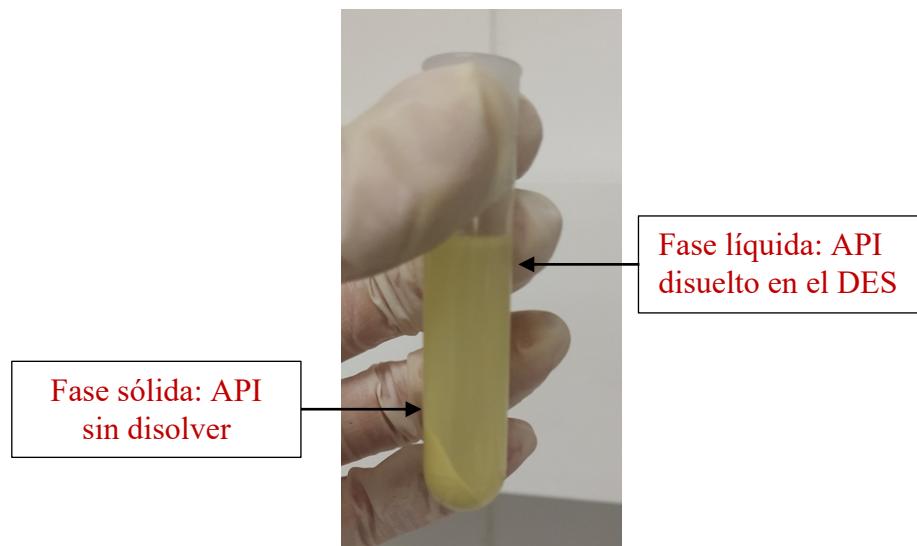


**Figura 5:** Montaje para la agitación de las muestras

Una vez en el baño, se realizaron ciclos de 15 minutos. Cuando se cumplen los primeros 15 minutos, se saca uno de los tubos de ensayo, los otros tubos siguen en agitación hasta que se van cumpliendo los ciclos. Por ello, hay muestras a los 15 minutos, a los 30, a los 45, a los 60, y en algunos casos a los 75 minutos o 90 minutos. El tiempo máximo en que la última muestra se somete a ultrasonidos depende de que se observe que la solubilidad del API en el DES presenta, respecto de la muestra anterior, una similitud en la solubilidad que indique que la disolución se ha saturado.

De cada tubo de ensayo que tenemos se sacan dos muestras que se introducen en la centrifugadora durante 5 minutos a 5000 rpm. De este modo, el contenido del tubo se habrá separado en dos fases: una sólida, que se corresponde con el API sin disolver, y una líquida, que contiene el principio activo que se ha disuelto en el DES (Figura 12). Esta última fase se filtra (filtro de jeringa PES de 0,22  $\mu\text{m}$  de poro) y se pasa a analizar. En algunos casos, y dependiendo de la solubilidad del API, la muestra debe diluirse previamente usando para ello los mismos disolventes que se utilizaron para la construcción de las curvas de calibrado. Es importante anotar los gramos tanto de DES+API como de disolvente utilizado. Como ya se ha comentado, el análisis se realiza

por espectroscopia VIS-UVA anotando la absorbancia de las muestras a la longitud de onda de máxima absorción y comparándola con la curva de calibrado.



**Figura 6:** Muestra centrifugada

#### 4. RESULTADOS: SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN LOS DISOLVENTES EUTÉCTICOS UTILIZADOS

Con la medida del ultravioleta hemos determinado la medida de la absorbancia de la muestra a un tiempo y concentración de principio activo. Para calcular la solubilidad real del principio activo en el DES tenemos que realizar una serie de cálculos a partir de los datos obtenidos.

Para ello:

- Primero resolveremos la ecuación que hemos establecido previamente con la recta de calibrado de cada uno de los principios activos,  $Abs\ max = A \times W$  para determinar los gramos de principio activo disueltos en x gramos de disolvente.  
**Abs max** la absorbancia de la muestra a la longitud de onda  $\lambda_{max}$ .  
**A** es la pendiente determinada en las rectas de calibrado de cada uno de los principios activos.

**W** corresponde al valor que queremos hallar.  $W = \frac{\text{gramos API}}{\text{gramos disolvente}}$

- B) Obtenido el dato W, y teniendo en cuenta tanto la masa del disolvente utilizado como la masa del API más el DES, mediante la siguiente reacción:

$$B = \frac{W * \text{gramos disolvente}}{\text{gramos DES+API}} = \frac{\text{gramos API}}{\text{gramos disolvente}} \times \frac{\text{gramos disolvente}}{\text{gramos DES+API}} = \frac{\text{gramos de API}}{\text{gramos de DES+API}}$$

- C) Una vez obtenido el dato B, ya conocemos la solubilidad propia de cada uno de los APIs en los distintos DESs.

Todos los resultados se encuentran tabulados en el Anexo al final del documento.

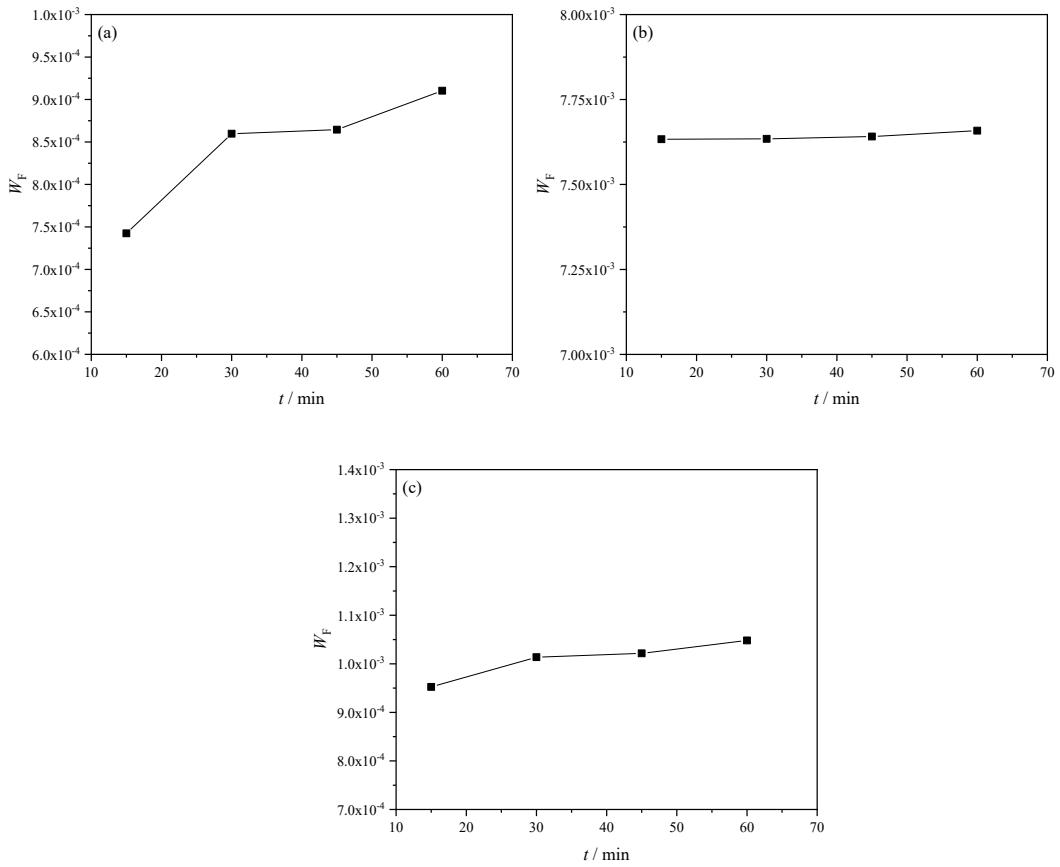
#### 4.1 EFECTO DEL TIEMPO DE SONICACIÓN EN LA SOLUBILIDAD

##### a) Furosemida

La solubilidad de la Furosemida en el DES TM alcanza un valor de  $9 \times 10^{-3} \text{ g}_F/\text{g}_{\text{Tot}}$  tras haber aplicado ultrasonidos durante 60 minutos (Figura 7 a). La saturación del API en este disolvente tarda más tiempo en alcanzarse, por ello podemos apreciar como la solubilidad aumenta notablemente en función del tiempo en que la muestra se encuentra en agitación en el ultrasonido.

La solubilidad de la Furosemida en el DES MC adquiere un valor de  $7,65 \times 10^{-3} \text{ g}_F/\text{g}_{\text{Tot}}$  tras 15 minutos de agitación (Figura 7b). En este DES la solubilización de la Furosemida se alcanza instantáneamente, como podemos apreciar en la recta, la solubilidad del API en el DES se mantiene constante independientemente del tiempo en el que la muestra esté sometida a ultrasonidos.

La solubilidad de la Furosemida en el DES TC alcanza el valor de  $1,04 \cdot 10^{-3} \text{ g}_F/\text{g}_{\text{Tot}}$  después de haber aplicado ultrasonidos durante 60 minutos (Figura 7c). Prácticamente desde la primera muestra medida a los 15 minutos, la solubilidad se mantiene constante, es decir, la saturación de la disolución se alcanza muy rápido.



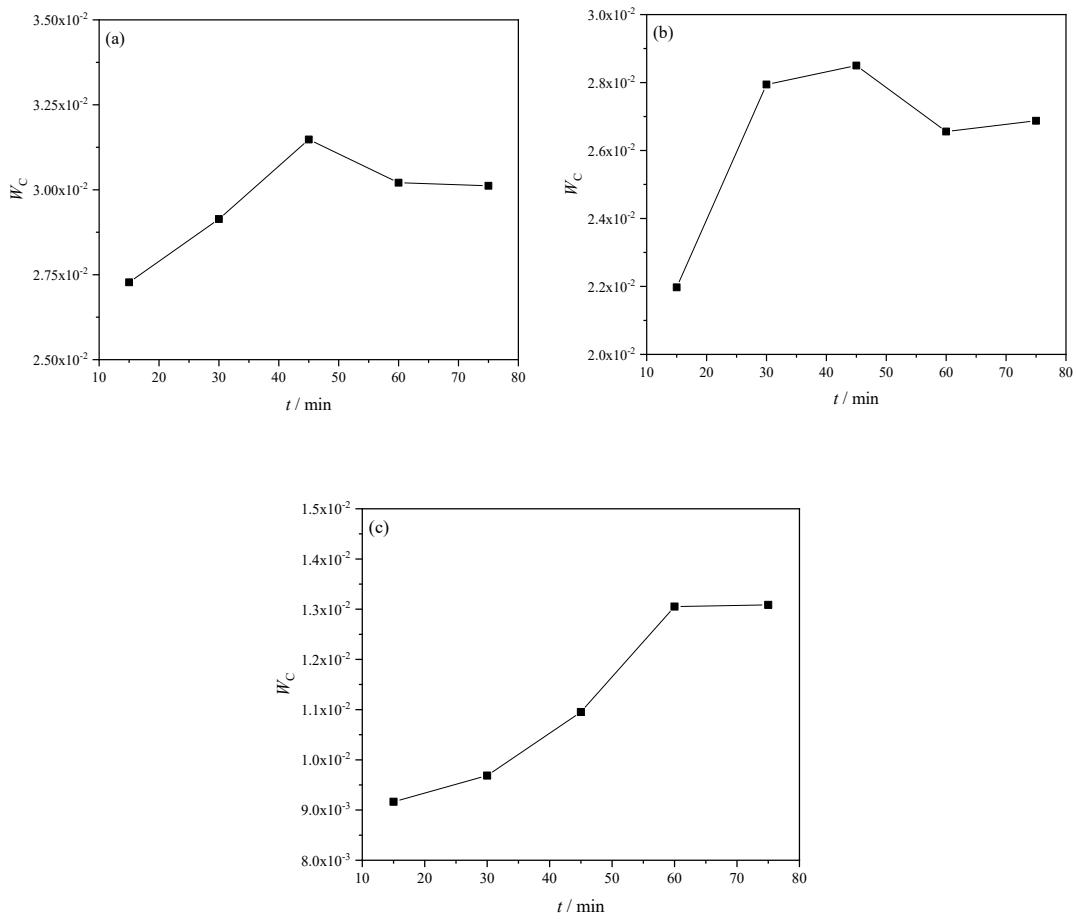
**Figura 7:** Solubilidad de Furosemida ( $g_F/g_{\text{Tot}}$ ),  $W_F$ , en los DESs hidrofóbicos estudiados en función del tiempo de sonicación. (a), TM; (b), MC; (c), TC.

### b) Carvedilol

La solubilidad del Carvedilol en el DES TM adquiere un valor de  $3 \times 10^{-2} g_C/g_{\text{Tot}}$  después de haber aplicado ultrasonidos durante 60 minutos. La solubilidad del Carvedilol en este DES es muy alta. Se consigue la saturación de la disolución prácticamente a los 15 minutos de agitación en el ultrasonidos. En la gráfica observamos un ligero aumento de la solubilidad en una muestra que ha estado en la bañera de ultrasonidos durante 45 minutos, esto puede deberse a un ligero aumento de la temperatura del baño, sin embargo, el aumento es mínimo como para considerar que la gráfica es errónea.

La solubilidad del Carvedilol en el DES MC adquiere un valor de  $2,8 \times 10^{-2} g_C/g_{\text{Tot}}$  tras 30 minutos en el equipo de ultrasonidos (Figura 8b). A partir de estos minutos en el ultrasonidos ya observamos la saturación del compuesto.

La solubilidad del Carvedilol en el DES TC alcanza un valor  $1,47 \times 10^{-2} g_C/g_{\text{Tot}}$  tras 60 minutos en agitación en el ultrasonidos (Figura 8c). El Carvedilol en el DES (TC) presenta una solubilidad muy alta, sin embargo, es relevante mencionar el tiempo que tarda la muestra en alcanzar la saturación, teniendo que elaborar una muestra que estuviera en agitación 90 minutos para corroborar la saturación de la muestra a los 60 minutos.



**Figura 8.** Solubilidad de Carvadilol ( $g_C/g_{\text{Tot}}$ ),  $W_C$ , en los DESs hidrofóbicos estudiados en función del tiempo de sonicación. (a), TM; (b), MC; (c), TC.

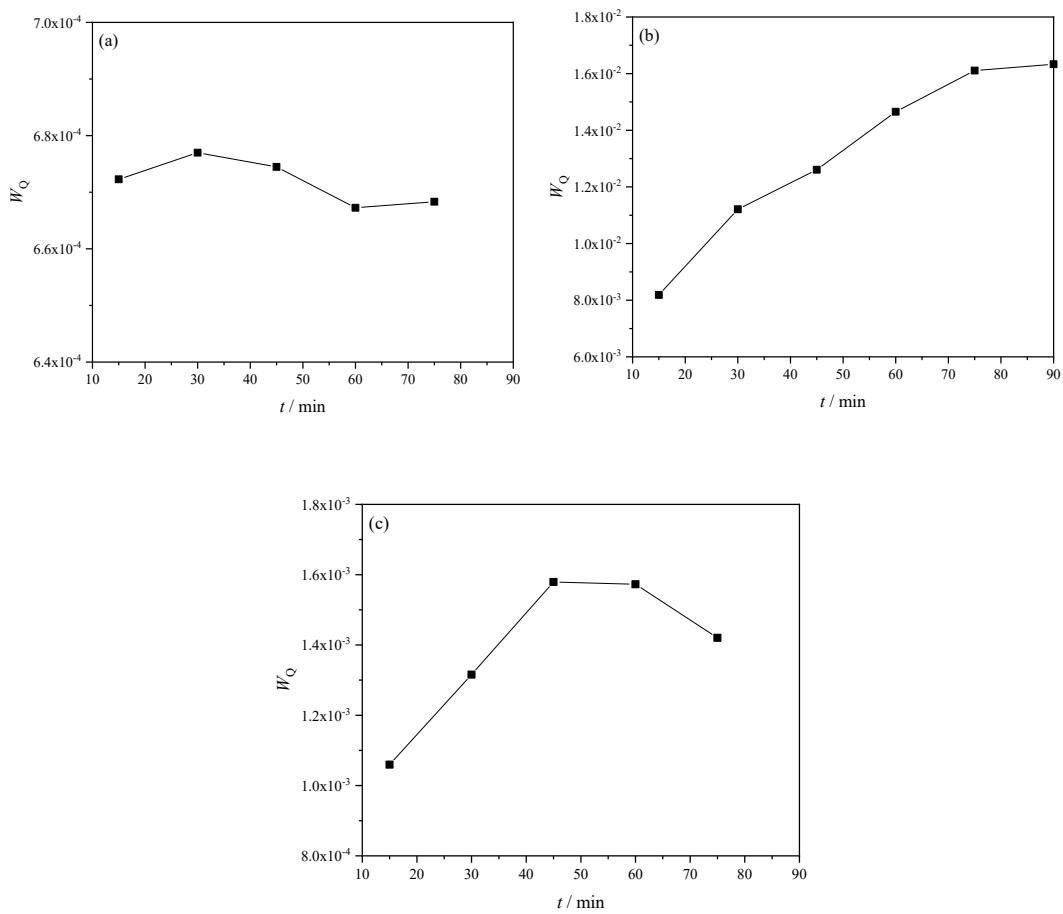
### c) Quercetina

La solubilidad de la Quercetina en el DES TM aumenta hasta un valor de  $0,6 \times 10^{-4} g_Q/g_{\text{Tot}}$ . La Quercetina se disuelve en el DES rápidamente. A los 15 minutos de agitación se alcanza la saturación de la disolución (Figura 9a).

La solubilidad de la Quercetina en el DES MC alcanza un valor  $1,6 \times 10^{-2} g_Q/g_{\text{Tot}}$  después de 75 minutos en agitación en el ultrasonidos (Figura 9b).

La solubilidad de la Quercetina en el DES TC adquiere un valor de  $1,54 \times 10^{-3} g_Q/g_{\text{Tot}}$ .

La saturación de la disolución se alcanza a los 45 minutos de agitación (Figura 9c).



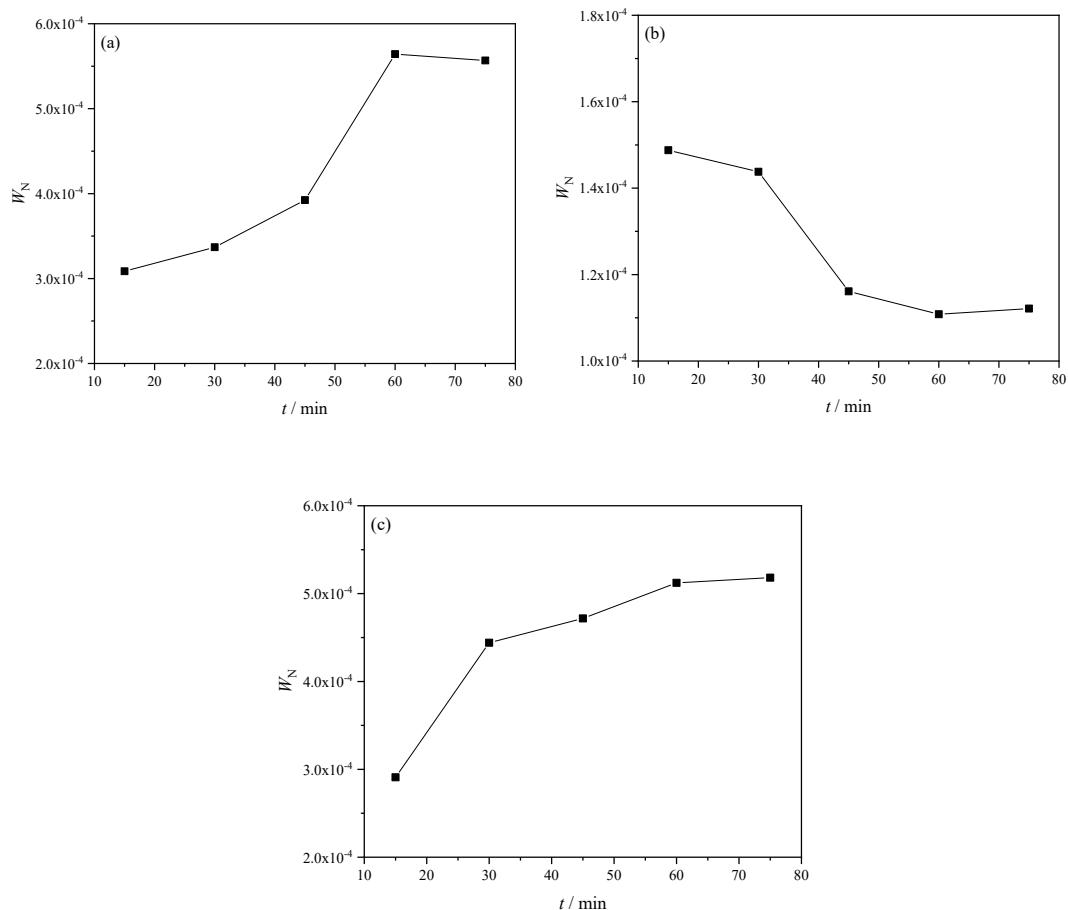
**Figura 9.** Solubilidad de Quercetina ( $g_Q/g_{\text{Tot}}$ ),  $W_Q$ , en los DESs hidrofóbicos estudiados en función del tiempo de sonicación. (a), TM; (b), MC; (c), TC.

d) Nitrofurantoina

La solubilidad de la Nitrofurantoina en el DES TM es de  $5,5 \times 10^{-4} g_N/g_{\text{Tot}}$ , la saturación de la disolución tarda en alcanzarse, hasta los 75 minutos de agitación no observamos que la solubilidad del API se mantenga lineal (Figura 10a)

La solubilidad de la Nitrofurantoina en el DES MC alcanza un valor de  $1,4 \times 10^{-4} g_N/g_{\text{Tot}}$  a los 15 minutos de agitación (Figura 10b), posteriormente se produce una mínima disminución de la solubilidad en el DES por haberse alcanzado demasiado rápido la saturación de la disolución.

La solubilidad de la Nitrofurantoina en el DES TC adquiere un valor de  $5,1 \times 10^{-4} g_N/g_{\text{Tot}}$  tras 60 minutos de agitación en el ultrasonidos (Figura 10c). La saturación de la disolución tarda en alcanzarse.



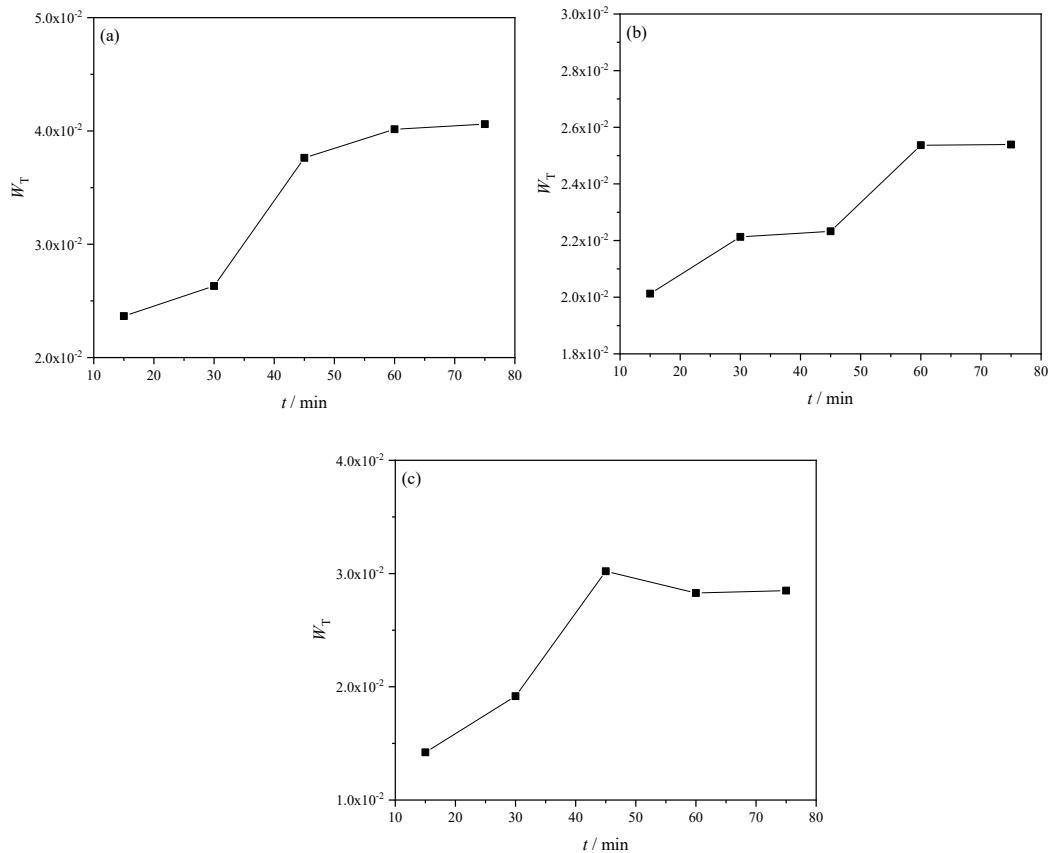
**Figura 10.** Solubilidad de Nitrofurantoína ( $g_N/g_{\text{Tot}}$ ),  $W_N$ , en los DESs hidrofóbicos estudiados en función del tiempo de sonicación. (a), TM; (b), MC; (c), TC.

### e) Tetraciclina

La solubilidad de la Tetraciclina en el DES TM es de  $4 \times 10^{-2} g_T/g_{\text{Tot}}$  después de aplicar la muestra a una agitación 60 minutos (Figura 11a). Entre los 15 y los 30 minutos de agitación apenas se observa aumento de solubilidad del API en el DES, sin embargo de los 30 a los 45 minutos de agitación se aprecia un gran aumento de la solubilidad.

La solubilidad de la Tetraciclina en el DES MC alcanza un valor de  $2,5 \times 10^{-2} g_N/g_{\text{Tot}}$  tras 60 minutos de agitación en el equipo de ultrasonidos (Figura 11b). La solubilidad del API a los 15 minutos de agitación ya adquiere un valor cercano al valor de saturación.

La solubilidad de la Tetraciclina en el DES TC adquiere un valor de  $2,8 \times 10^{-2} g_N/g_{\text{Tot}}$  (Figura 11c). Si observamos la gráfica hay un ligero aumento de la solubilidad a los 45 minutos de agitación, esto puede deberse, como mencionamos anteriormente, a un aumento de la temperatura del baño. No es relevante pues el aumento es mínimo y posteriormente la grafica se estabiliza a un valor muy próximo a este pico.



**Figura 11.** Solubilidad de Tetraciclina ( $g_T/g_{\text{Tot}}$ ),  $W_T$ , en los DESs hidrofóbicos estudiados en función del tiempo de sonicación. (a), TM; (b), MC; (c), TC.

## 4.2 EFECTO DEL DES EN LA SOLUBILIDAD

Si realizamos un estudio comparativo entre la solubilidad que alcanzan los distintos APIs en los diferentes DESs (Tabla 3) obtenemos las siguientes conclusiones:

- ◆ La solubilidad de la Furosemida en el DES elaborado a partir de Timol más Mentol es mayor que en el resto.
- ◆ El DES elaborado a partir de Timol más Mentol capaz de disolver mayor cantidad de Carvedilol.
- ◆ La Quercetina alcanza mayor solubilidad en el DES elaborado a partir de Mentol más Alcanfor. A pesar de que la solubilidad en este disolvente, comparada con los otros dos, es bastante alta, debemos tener en cuenta, que la saturación de la disolución tarda en conseguirse más tiempo que en el resto de DES.
- ◆ La Nitrofurantoina presenta una solubilidad muy parecida en los DESs elaborados a partir de Timol más Mentol y Timol más Alcanfor. Además, en ambos la saturación de la disolución tarda en alcanzarse. El caso contrario es el elaborado a partir de Mentol más Alcanfor, que además de presentar una solubilidad de API en el DES más baja, la saturación de la disolución se alcanza muy rápido.
- ◆ La mayor solubilidad de la Nitrofurantoina se aprecia en el DES elaborado a partir de Timol más Mentol. En los tres DESs en los que hemos estudiado la solubilidad de la Nitrofurantoina, la saturación de la disolución ha tardado en alcanzarse, hasta los 60 minutos de agitación en la bañera de ultrasonidos no se ha conseguido un valor constante de la solubilidad del API en el DES.

Por otro lado, a partir de la solubilidad de los distintos APIs en los diferentes DESs y en el agua podemos obtener información de gran relevancia.

La Quercetina es el API menos soluble en agua, sin embargo, su solubilidad aumenta notablemente con el uso de DES como disolvente. Este aumento lo apreciamos en la Figura 13, en la cual se aprecia cómo la relación de solubilidad entre el API en los DESs respecto del agua es muy grande. La Quercetina es  $10^5$  veces más soluble en MC que en agua.

Sin embargo, la Nitrofurantoina en el DES MC presenta un aumento de la solubilidad de  $10^2$  veces mas soluble en MC que en agua, tal como se observa en la Figura 13.

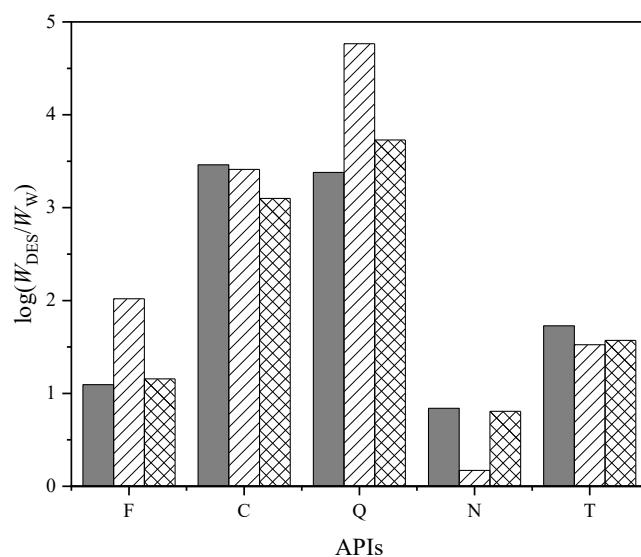
Esto quiere decir que con la Nitrofurantoina en MC no conseguimos valores óptimos de solubilidad como para utilizar la disolución de este API en los DESs con fin terapéutico.

Los demás APIs en los diferentes DESs presentan un aumento considerable de la solubilidad frente a la solubilidad en el agua (Figura 13), destacando un mayor aumento en el Carvedilol.

**Tabla 3:** Solubilidad de los APIs en los DESs hidrofóbicos estudiados y en agua,

$$W_{API} = g_{API}/g_{Tot}.$$

	$10^4 W_{API}$			
	TM	MC	TC	W
F	9,11	76,5	10,5	0,731 <sup>[7]</sup>
C	302	269	148	0,104 <sup>[7]</sup>
Q	6,78	163	15,4	0,0023 <sup>[8]</sup>
N	5,58	1,20	5,16	0,81 <sup>[8]</sup>
T	406	254	283	7,6 <sup>[8]</sup>



**Figura 13.** Relación logarítmica de la solubilidad de los APIs en los DESs hidrofóbicos respecto a la que presentan en agua. (■), TM; (▨), MC; y (▩), TC.

## 5. CONCLUSIONES

- ◆ Se han preparado tres DESs diferentes a partir de Timol, Mentol y Alcanfor. Las mezclas elaboradas han sido Timol:Mentol (1:1), Timol:Alcanfor (1:1) y Mentol:Alcanfor (2:1).
- ◆ Se ha medido la solubilidad de cinco APIs (Furosemida, Carvedilol, Quercetina, Nitrofurantoina y Tetraciclina) en los DESs mencionados anteriormente utilizando un espectrómetro UVA-VIS.
- ◆ Se ha comparado la solubilidad del API en el DES respecto de la solubilidad de ese mismo API en el agua. En todos los casos se ha obtenido un aumento de la solubilidad de los APIs en los DESs respecto de la solubilidad que tienen en el agua. Este resultado proporciona la información necesaria para poder contemplar este tipo de disoluciones como posibles formulaciones líquidas farmacéuticas para aquellos APIs escasamente solubles en agua y poder aumentar así su biodisponibilidad. Estos resultados nos confirman que los DESs pueden mejorar la eficacia de dichos APIs. También se ha estudiado que estos DESs aumentan la permeabilidad y la absorción de dichos APIs <sup>[6]</sup>, por tanto, podrían ser una alternativa eficaz a otros disolventes e incluso al agua.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Moraes, E. S.; Lopes, A. M. D.; Freire, M. G.; Freire C. S. R.; Coutinho, J. A. P.; Silvestre, A. J. D. Use of Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents in Polysaccharides Dissolution and Extraction Processes towards Sustainable Biomass Valorization. *Molecules* **2020**, *25*(16), 3652; [doi.org/10.3390/molecules25163652](https://doi.org/10.3390/molecules25163652)
- [2] Mascarell, L.; Vilches Peña, A. Química Verde y Sostenibilidad en la educación en ciencias en Secundaria. *Enseñanza de las ciencias*, **2016** *34*(2) 25-42; [dx.doi.org/10.5565/rev/ensciencias.1688](https://dx.doi.org/10.5565/rev/ensciencias.1688)
- [3] Sekharan, R. T.; Chandira, R. M.; Rajesh, S. C.; Tamilvanan, S.; Vijayakamur, C.T.; Venkateswarlu. B. S. pH, Viscosity of Hidrophobic Based Natural Deep Eutectic Solventes and the Effect of Curcumin Solubility in It. *Biointerface Research in Applied Chemistry* **2021**, *11*(6), 14620-14633; [doi.org/10.33263/BRIAC116.1462014633](https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1462014633)
- [4] Smith E. L.; Abbott, A. P.; Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESSs) and their Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114*(21), 11060-82; [doi: 10.1021/cr300162p](https://doi.org/10.1021/cr300162p)
- [5] Aroso, I. M.; Silva, J. C.; Mano, F.; Ferreira, A. S. D.; Dionisio, M.; Sá-Nogueira, I.; Barreiros, S.; Reis, R. L.; Paiva, A.; Duarte, A. R. C. Dissolution enhancement of active pharmaceutical ingredients by therapeutic Deep eutectic systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2016**, *98*, 57-66; [doi: 10.1016/j.ejpb.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.11.002)
- [6] López, N.; Delso, I.; Matute, D.; Lafuente, C.; Artal, M. Structure and properties of (xylitol or citric acid:choline chloride:water) mixtures. Influence on quercetin solubility. *Food Chem.* **2020**, *306*, 125610; [doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125610](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125610)
- [7] Pubchem, National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

[8] Bergua, F.; Castro, M.; Muñoz-Embíd, J.; Lafuente, C.; Artal, M. Hydrophobic eutectic solvents: Thermophysical study and application in removal of pharmaceutical products from water. *Chem. Eng. J.* **2021**, *411*, 128472;  
[doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472](https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472)

## ANEXOS

En estas tablas se recoge al valor de absorbancia obtenido en cada una de las mezclas respecto al tiempo de sonicación para realizar posteriormente los cálculos pertinentes hasta determinar la solubilidad del API en le DES.

Tabla A1: FUROSEMIDA (TIMOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g furosemida/gETOH)	g API/gDES+API
15	0,414	14,6189	0,5155	3,330E-05	9,44E-04
15	0,444	14,3606	0,5338	3,571E-05	9,61E-04
30	0,44	15,01	0,5234	3,539E-05	1,01E-03
30	0,383	14,908	0,4536	3,081E-05	1,01E-03
45	0,234	14,8971	0,2828	1,882E-05	9,91E-04
45	0,336	15,5911	0,4007	2,702E-05	1,05E-03
60	0,398	15,2101	0,4668	3,201E-05	1,04E-03
60	0,247	15,0583	0,284	1,987E-05	1,05E-03

Tabla A2: FUROSEMIDA (MENTOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g furosemida/gETOH)	g API/gDES+API
15	2,52	15,5245	0,41	2,027E-04	7,675E-03
15	2,847	15,171	0,4576	2,290E-04	7,592E-03
30	3,016	15,5782	0,4946	2,426E-04	7,640E-03
30	2,939	14,4961	0,4492	2,364E-04	7,628E-03
45	3,319	15,0966	0,5301	2,670E-04	7,602E-03
45	3,362	14,8708	0,5236	2,704E-04	7,680E-03
60	3,35	15,0424	0,5321	2,694E-04	7,617E-03
60	2,873	14,788	0,4438	2,311E-04	7,700E-03

Tabla A3: FUROSEMIDA (TIMOL:MENTOL)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g furosemida/gETOH)	g API/gDES+API
15	0,408	13,3864	0,5912	3,282E-05	7,430E-04
15	0,301	14,728	0,4806	2,421E-05	7,419E-04
30	0,337	15,1889	0,4766	2,711E-05	8,638E-04
30	0,384	14,2573	0,5147	3,089E-05	8,555E-04
45	0,35	14,5322	0,4734	2,815E-05	8,642E-04
45	0,41	14,3661	0,5478	3,298E-05	8,648E-04
60	0,438	14,82	0,5727	3,523E-05	9,116E-04
60	0,593	13,8891	0,7288	4,770E-05	9,090E-04

Tabla A4: QUERCETINA (TIMOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g quercitina/gETOH)	g API/gDES+API
15	1,374	15,8962	0,0476	2,443E-05	8,158E-03
15	0,608	16,2599	0,0214	1,081E-05	8,213E-03
30	2,444	15,9094	0,0604	4,345E-05	1,145E-02
30	0,933	16,2712	0,0246	1,659E-05	1,097E-02
45	1,262	15,7823	0,029	2,244E-05	1,221E-02
45	0,547	16,4468	0,0123	9,725E-06	1,300E-02
60	1,043	16,0913	0,0207	1,854E-05	1,442E-02
60	1,93	16,2359	0,0374	3,431E-05	1,490E-02
75	3,732	15,0529	0,062	6,635E-05	1,611E-02
90	3,793	15,2588	0,063	6,744E-05	1,633E-02

Tabla A5: QUERCETINA (MENTOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g quercitina/gETOH)	g API/gDES+API
15	0,266	16,0651	0,0717	4,729E-06	1,060E-03
30	0,27	15,1829	0,0522	4,800E-06	1,396E-03
30	0,263	12,9933	0,0492	4,676E-06	1,235E-03
45	0,429	15,9440	0,0770	7,627E-06	1,579E-03
60	0,557	15,1875	0,0922	9,903E-06	1,631E-03
60	0,65	16,0788	0,1227	1,156E-05	1,514E-03
75	0,43	18,7161	0,1013	7,645E-06	1,413E-03
75	0,523	21,0900	0,1373	9,299E-06	1,428E-03

Tabla A6: QUERCETINA (TIMOL:MENTOL)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g quercitina/gETOH)	g API/gDES+API
15	0,048	15,39	0,0194	8,534E-07	6,770E-04
15	0,067	14,8504	0,0265	1,191E-06	6,675E-04
30	0,069	15,1334	0,0279	1,227E-06	6,654E-04
30	0,143	15,3014	0,0565	2,542E-06	6,885E-04
45	0,214	15,6411	0,0883	3,805E-06	6,740E-04
45	0,207	15,259	0,0832	3,680E-06	6,750E-04
60	0,167	15,0344	0,0669	2,969E-06	6,673E-04
75	0,154	15,28	0,0626	2,738E-06	6,683E-04

Tabla A7: CARVEDILOL (TIMOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g Carvedilol/gETOH)	g API/gDES+API
15	2,338	15,7707	0,3049	1,869E-04	9,669E-03
15	2,873	14,8002	0,3926	2,297E-04	8,660E-03
30	2,659	15,7637	0,3251	2,126E-04	1,031E-02
30	2,996	15,542	0,4107	2,395E-04	9,065E-03
45	2,925	15,0133	0,2996	2,339E-04	1,172E-02
45	3,05	14,9094	0,357	2,439E-04	1,018E-02
60	2,942	15,8091	0,2849	2,352E-04	1,305E-02
75	3,049	15,6481	0,2915	2,438E-04	1,309E-02

Tabla A8: CARVEDILOL (MENTOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g Carvedilol/gETOH)	g API/gDES+API
15	0,443	15,8308	0,0252	3,54202E-05	0,022251172
15	0,971	15,2574	0,0546	7,76365E-05	0,021694716
30	1,007	16,0741	0,0465	8,05149E-05	0,02783236
30	0,644	14,9262	0,0274	5,14912E-05	0,028049906
45	0,564	15,3874	0,0244	4,50947E-05	0,028438152
45	1,14	14,979	0,0478	9,1149E-05	0,028563185
60	0,39	15,0756	0,0177	3,11825E-05	0,026559066
75	0,468	15,2262	0,0212	3,7419E-05	0,026874994

Tabla A9: CARVEDILOL (TIMOL:MENTOL)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g Carvedilol/gETOH)	g API/gDES+API
15	0,613	14,6136	0,0262	4,901E-05	2,734E-02
15	0,727	14,7459	0,0315	5,813E-05	2,721E-02
30	0,582	14,0519	0,0224	4,653E-05	2,919E-02
30	0,716	13,3121	0,0262	5,725E-05	2,909E-02
45	0,788	13,6249	0,0274	6,300E-05	3,133E-02
45	0,692	11,7756	0,0206	5,533E-05	3,163E-02
60	0,818	9,0062	0,0195	6,540E-05	3,021E-02
75	0,942	10,9163	0,0273	7,532E-05	3,012E-02

Tabla A10: NITROFURANTOINA (TIMOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa agua+isopropanol	masa DES+API	c (g nitrofurantoina/g(agua+isopropanol))	g API/gDES+API
15	0,997	12,2339	0,6767	1,623E-05	2,934E-04
15	1,106	12,02	0,7506	1,800E-05	2,883E-04
30	0,957	13,5797	0,4792	1,558E-05	4,415E-04
30	1,423	14,2686	0,74	2,316E-05	4,466E-04
45	1,137	14,7497	0,5806	1,851E-05	4,702E-04
45	1,595	12,0664	0,662	2,596E-05	4,733E-04
60	1,957	12,0752	0,751	3,186E-05	5,122E-04
75	1,113	11,9884	0,4192	1,812E-05	5,181E-04

Tabla A11: NITROFURANTOINA (MENTOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa agua+isopropanol	masa DES+API	c (g nitrofurantoina/g(agua+isopropanol))	g API/gDES+API
15	0,415	15,0207	0,6629	6,756E-06	1,531E-04
15	0,543	16,1263	0,9866	8,839E-06	1,445E-04
30	0,32	16,0717	0,5719	5,209E-06	1,464E-04
30	0,458	16,2405	0,8575	7,456E-06	1,412E-04
45	0,302	16,2068	0,6596	4,916E-06	1,208E-04
45	0,349	16,3589	0,8338	5,681E-06	1,115E-04
60	0,352	16,0053	0,7693	5,730E-06	1,192E-04
60	0,288	16,1484	0,7391	4,688E-06	1,024E-04
75	0,339	16,8552	0,8091	5,518E-06	1,150E-04
75	0,411	16,0941	0,9849	6,690E-06	1,093E-04

Tabla A12: NITROFURANTOINA (TIMOL:MENTOL)

Tiempo (min)	Abs	masa agua+isopropanol	masa DES+API	c (g nitrofurantoina/g(agua+isopropanol))	g API/gDES+API
15	0,798	12,2953	0,5275	1,299E-05	3,028E-04
15	0,873	12,5298	0,5664	1,421E-05	3,144E-04
30	0,87	12,4831	0,5224	1,416E-05	3,384E-04
30	0,928	12,0003	0,5406	1,511E-05	3,353E-04
45	1,027	12,1608	0,5186	1,672E-05	3,920E-04
45	1,054	12,3266	0,5386	1,716E-05	3,927E-04
60	1,505	12,2496	0,5319	2,450E-05	5,642E-04
75	1,344	13,1827	0,518	2,188E-05	5,568E-04

Tabla A13: TETRACICLINA (TIMOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	ABS	masa des+api	masa total etoh	gntetraciclina/g etoh	g API/gDES+API
15	0,085	0,0039	20,9582	2,624E-06	1,421E-02
30	0,187	0,0043	14,6113	5,772E-06	1,982E-02
30	0,507	0,0131	15,5238	1,565E-05	1,851E-02
45	0,555	0,0073	12,7616	1,713E-05	2,979E-02
45	0,602	0,0096	15,8691	1,858E-05	3,061E-02
60	0,203	0,0022	10,0436	6,266E-06	2,804E-02
60	0,378	0,0041	10,0648	1,167E-05	2,853E-02
75	0,712	0,0052	6,6935	2,198E-05	2,807E-02
75	0,555	0,0061	10,3557	1,713E-05	2,893E-02

Tabla A14: TETRACICLINA (MENTOL:ALCANFOR)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g tetraciclina/g etoh))	g API/gDES+API
15	0,958	16,2209	0,0236	2,957E-05	2,033E-02
15	1,093	15,4736	0,0262	3,374E-05	1,993E-02
30	1,365	15,0383	0,0286	4,214E-05	2,216E-02
30	1,179	15,4886	0,0255	3,639E-05	2,211E-02
45	1,264	15,2702	0,0267	3,902E-05	2,232E-02
45	1,332	13,1482	0,0242	4,112E-05	2,234E-02
60	1,325	15,6299	0,0253	4,090E-05	2,527E-02
60	1,444	14,7972	0,0259	4,457E-05	2,547E-02
75	1,273	15,8636	0,0244	3,930E-05	2,555E-02
75	2,27	17,0307	0,0473	7,007E-05	2,523E-02

Tabla A15: TETRACICLINA (TIMOL:MENTOL)

Tiempo (min)	Abs	masa ETOH	masa DES+API	c (g tetraciclina/g etoh))	g API/gDES+API
15	1,205	15,2879	0,0241	3,720E-05	2,360E-02
15	1,468	14,9694	0,0286	4,532E-05	2,372E-02
30	1,347	15,4619	0,0246	4,158E-05	2,613E-02
30	1,8	15,3586	0,0322	5,556E-05	2,650E-02
45	2,061	16,0568	0,0266	6,362E-05	3,840E-02
45	2,297	15,589	0,03	7,091E-05	3,685E-02
60	2,337	14,8591	0,0267	7,214E-05	4,015E-02
75	2,341	14,9457	0,0266	7,226E-05	4,060E-02