



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**ASPECTOS FISICOQUÍMICOS DE LA
SOLUBILIDAD DE LA ETILHEXILTRIAZONA EN
ALGUNOS SOLVENTES USADOS EN FILTROS
SOLARES**

SYLVIA RODRÍGUEZ DELGADO

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia
Bogotá D.C, Colombia
2013

ASPECTOS FISICOQUÍMICOS DE LA SOLUBILIDAD DE LA ETILHEXILTRIAZONA EN ALGUNOS SOLVENTES USADOS EN FILTROS SOLARES

SYLVIA RODRÍGUEZ DELGADO

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Maestría en Ciencias Farmacéuticas

Director:
Prof. Fleming Martínez R., D.Sc.

Línea de Investigación:
Solubilidad de Fármacos en Sistemas Multicomponentes
Grupo de Investigación:
Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia
Bogotá D.C, Colombia
2013

Dedicatoria

El hombre encuentra a Dios detrás de cada
puerta que la ciencia logra abrir.

Albert Einstein

Agradecimientos

Al Profesor Fleming Martínez por su orientación, entrega y dedicación en la realización de esta investigación

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas, del Departamento de Farmacia, por el soporte y la cooperación brindados durante el desarrollo de este estudio

A la Profesora Luisa Fernanda Ponce d'León por su apoyo

A Diana Cristancho y Paula Neita por su colaboración

Al Departamento de Farmacia por permitir la realización de este proyecto.

Resumen

La Etilhexil triazona (EHT) es un filtro químico solar, ampliamente utilizado en la formulación de protectores solares así como otros productos para el cuidado de la piel, siendo la sustancia que mayor efectividad muestra como absorbente de radiación UVB.

La presente investigación se realizó con el fin de obtener la información de las propiedades fisicoquímicas en solución de la EHT, las cuales no han sido previamente estudiadas en detalle. Por lo tanto se realizó el análisis termodinámico de la solubilidad de EHT en mezclas binarias acetato de etilo + etanol (AcOEt + EtOH) a temperaturas de 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K. Se encontró que el mayor valor de solubilidad en fracción molar se obtiene en la mezcla de 0,20 en fracción másica de EtOH a 318,15 K, mientras que el valor más bajo se obtuvo en el etanol puro a 298,15 K. La solubilidad fue mayor para las mezclas con fracción másica de EtOH 0,10 y 0,20, pero disminuyó con el incremento de la fracción másica de EtOH en las mezclas binarias.

A través del uso de la ecuaciones de van't Hoff y Gibbs se evaluaron las funciones termodinámicas de energía libre de Gibbs, entalpía y entropía de los procesos de solución y mezcla de la EHT en algunas mezclas de AcOEt + EtOH, a partir de los valores de solubilidad determinados a diferentes temperaturas. De acuerdo con el análisis de compensación entálpica-entrópica, se obtuvo una gráfica no lineal de ΔH_{soln}^0 vs. ΔG_{soln}^0 , que mostró pendientes tanto negativas como positivas en relación con la variación de la composición de las mezclas solventes. De acuerdo con estos resultados, se tiene que para altas proporciones de EtOH o AcOEt, la función conductora del proceso de solución de la EHT es la entropía, mientras que en las mezclas correspondientes a composiciones intermedias, la fuerza conductora del proceso es la entalpía.

Así mismo, en la presente investigación, se aplicó el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) desarrollado por Martin y col, para evaluar la solubilidad de la EHT en mezclas binarias AcOEt + EtOH a 298,15 K. Se obtuvo una adecuada capacidad predictiva de MESH (desviación general inferior al 1,2%) al utilizar un modelo polinómico regular de quinto orden, donde se correlacionó el parámetro de interacción W con el parámetro de solubilidad de las mezclas solventes. De esta forma, las desviaciones obtenidas en la solubilidad estimada con respecto a la solubilidad experimental fueron de magnitud inferior a las obtenidas al calcular esta propiedad directamente utilizando una regresión empírica de

la solubilidad experimental como una función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes.

Finalmente, en este trabajo se evaluó la validez del modelo de Jouyban-Acree (J&A) para la estimación de la solubilidad de la EHT en mezclas AcOEt + EtOH, en función de la composición solvente y de la temperatura, en el intervalo entre 293,15 K - 313,15 K. El modelo J&A requiere únicamente de los valores experimentales de solubilidad del fármaco en los solventes puros en todas las temperaturas bajo estudio. Se encontró que los valores obtenidos con el compuesto presentan algunas desviaciones notorias respecto a los valores experimentales.

Palabras clave: Etilhexil triazona - Solubilidad - Acetato de etilo - Etanol - Mezclas solventes - Termodinámica de Solución - Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand - Ecuación de Jouyban-Acree..

Abstract

Ethylhexyl triazone (EHT) is a sunscreen agent widely used in the formulation of sunscreens and other products for skin care, being the substance that shows greater effectiveness as an absorber of radiation UVB.

The present work was carried out with the purpose to obtain information on the physico-chemical properties of the EHT, which have not been previously studied in detail. Then, the thermodynamic analysis of the solubility of EHT in the binary mixtures formed for Ethyl acetate + Ethanol (AcOEt + EtOH) at 298.15 K, 303.15 K, 308.15 K, 313.15 K and 318.15 K temperatures, was developed. It was found that the highest value of solubility in mole fraction is obtained for the mixture of 0.20 mass fraction of EtOH at 318.15 K, whereas the lowest value was obtained for the pure ethanol at 298.15 K. The solubility was greater in the mixtures with 0.10 and 0.20 of mass fraction of EtOH according to the temperature.

For this reason, by using the van't Hoff and Gibbs equations the thermodynamic functions free energy, enthalpy, and entropy of solution and mixing of EHT in some AcOEt + EtOH mixtures were evaluated from solubility data determined at several temperatures. By means of enthalpy-entropy compensation analysis, a non linear ΔH_{soln}^0 vs. ΔG_{soln}^0 compensation plot with negative and positive slopes was obtained if all the composition intervals are considered. Accordingly to these results it follows that at high proportions of EtOH or AcOEt

the driving function for the solubility of EHT is the entropy, whereas in mixtures of medium composition, the driving function is the enthalpy.

Likewise, the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHSA) was applied to evaluate the solubility of EHT in AcOEt + EtOH mixtures at 298.15 K. A good correlative capacity of EHSA was found using a regular polynomial model in order five (overall deviation lower than 1.2%), when the W interaction parameter is related to the solubility parameter of the mixtures. Besides, the deviations obtained in the estimated solubility with respect to experimental solubility were lower compared with those obtained directly by means of an empiric regression of the experimental solubility as a function of the mixtures' solubility parameters.

Finally, in this work the validity of the Jouyban-Acree (J&A) model was evaluated to predict the solubility of these compounds in ethyl AcOEt + EtOH solvent mixtures. The solubility estimation was studied as a function of temperature and cosolvent composition. The J & A model require only the experimental solubility values in the pure solvents at all the temperatures evaluated. The calculated values by using both compounds deviate notoriously deviate from experimental values in several cases.

Keywords: Ethylhexyl triazone - Solubility-Ethanol - Ethyl acetate - Solvent mixtures - Solution thermodynamics - Extended Hildebrand Solubility Approach - Jouyban-Acree equation.

Contenido

Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Resumen	III
Lista de Figuras	VIII
Lista de Tablas	IX
Lista de símbolos	XI
1. Introducción	1
2. Aspectos teóricos	4
2.1. Aspectos Generales del Compuesto En Estudio	4
2.1.1. Propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas de la ETH	4
2.1.2. Fotoprotección	4
2.2. Estudio Termodinámico de La Solubilidad de la Etilhexil Triazona en Mezclas Binarias Acetato de Etilo + Etanol	11
2.2.1. Solubilidad	11
2.2.2. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de solución	12
2.2.3. Teorema de Hess aplicado a la termodinámica de soluciones	16
2.2.4. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de mezcla	17
2.2.5. Solubilidad ideal y coeficientes de actividad	18
2.3. Desempeño del Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)	20
2.3.1. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)	20
2.4. Desempeño del Modelo de Jouyban-Acree en la Correlación de la Solubilidad de Etilhexil Triazona en Mezclas Acetato de Etilo + Etanol	22
2.4.1. Modelo de Jouyban y Acree (J & A)	22
3. Objetivos	24
3.1. Objetivo General	24

3.2. Objetivos Específicos.	24
4. Parte Experimental	25
4.1. Materiales	25
4.2. Equipos	25
4.3. Metodología	25
4.3.1. Caracterización y cuantificación de las soluciones saturadas de Etilhexil triazona en mezclas binarias acetato de etilo+etanol	25
4.3.2. Cálculos	27
5. Resultados y Discusión	29
5.1. Caracterización de las Soluciones Saturadas de Etilhexil Triazona en el Sistema Binario Etanol + Acetato de Etilo	29
5.1.1. Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas	29
5.1.2. Determinación de la solubilidad de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas	30
5.2. Aspectos Termodinámicos de Solución	33
5.2.1. Funciones termodinámicas relativas al proceso de solución de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo	33
5.2.2. Funciones termodinámicas del proceso de mezcla de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo	40
5.2.3. Funciones termodinámicas de transferencia de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo	41
5.2.4. Compensación entálpica-entrópica al proceso de solución	42
5.3. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)	44
5.4. Desempeño del modelo de Jouyban-Acree en la estimación de la Solubilidad de la Etilhexil Triazona en mezclas de Acetato de Etilo + Etanol	51
6. Conclusiones	58
7. Recomendaciones	60
A. Caracterización de las Mezclas Binarias Acetato de Etilo+Etanol en Función de la Temperatura	61
Bibliografía	62

Lista de Figuras

2-1. Estructura molecular de la Etilhexil triazona	5
5-1. Dependencias de la Solubilidad de la Etilhexil triazona respecto a la temperatura en mezclas de etanol + acetato de etilo expresadas en fracción molar. (Δ): 0,80 en fracción másica de etanol; (\diamond): 0,90 en fracción másica de etanol; (\circ) etanol puro.	37
5-2. ΔH_{soln}^o vs ΔG_{soln}^o Gráfica de compensación entálpica-entrópica para la solución de EHT en mezclas etanol + acetato de etilo a 308 K (La composición se encuentra expresada en fracción másica de etanol)	43
5-3. Solubilidad experimental (\circ) y solubilidad calculada de acuerdo con el modelo de Hildebrand de soluciones regulares (\diamond) de EHT como función del parámetro de solubilidad de las mezclas de solventes a 298.15 K.	45
5-4. Variación del parámetro W como función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K	48
5-5. Solubilidad experimental expresada como fracción molar de EHT (\circ) como función de la fracción volumétrica del AcOEt en mezclas AcOEt + EtOH a 298,15 K.	54
5-6. Diferencias logarítmicas de las solubilidades [valores experimentales después de restar el valor calculado de acuerdo con la ecuación 2-40] - EHT (Δ). Diferencias logarítmicas de las solubilidades calculadas [valores de acuerdo con el modelo J - A (Ecuación 2-43) después de restar la diferencia del valor de acuerdo con la Ecuación 4] (\times), como función de la proporción de AcOEt en mezclas de AcOEt + EtOH a 298,15 K.	56

Lista de Tablas

5-1.	Densidad ($g.cm^{-3}$) de las soluciones saturadas de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo y en los solventes puros a las temperaturas de 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K. Las incertidumbres son dadas en paréntesis.	30
5-2.	Solubilidad en fracción molar ($100.x_3$) de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas. Las incertidumbres son dadas en paréntesis. w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla binaria libre de soluto. En la mayoría de los casos, los coeficientes de variación de la solubilidad fueron inferiores a 2.0 %.	32
5-3.	Solubilidad en molaridad de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas. Las incertidumbres son dadas en paréntesis. μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla binaria libre de soluto. En la mayoría de los casos, los coeficientes de variación de la solubilidad fueron inferiores a 2,0 %.	33
5-4.	Valores de solubilidad ideal en fracción molar de la Etilhexil triazona en mezclas solventes etanol+acetato de etilo a las diferentes temperaturas de estudio	34
5-5.	Coefficientes de Actividad de la Etilhexil triazona en mezclas de etanol + acetato de etilo a diferentes temperaturas. μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla binaria libre de soluto.	35
5-6.	Funciones Termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de EHT en mezclas de etanol + acetato de etilo, incluyendo el proceso ideal a 308 K	39
5-7.	Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de mezcla de la Etilhexil triazona en mezclas etanol + acetato de etilo a 308 K	41
5-8.	Funciones Termodinámicas de Transferencia de EHT desde solventes de menor polaridad hasta mayor polaridad en mezclas de etanol + acetato de etilo a 308K	42
5-9.	Fracción volumétrica (ϕ) (en ausencia el soluto), parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas disolventes (δ_1), solubilidad de la EHT expresada en porcentaje de masa y fracción molar ($100.x_3$), la densidad de las mezclas saturadas ($\rho_{sat-soln}$), volumen molar aparente de la EHT (ϕ_V^{sat}), fracción volumétrica del solvente (ϕ_1) en las soluciones saturadas, y logaritmo de los coeficientes de actividad de la EHT ($\log \gamma_3$), a 298,15 K.	44

5-10.	Volumen molar, parámetros parciales de solubilidad y parametro de solubilidad total de la Etilhexil triazona	46
5-11.	Densidad (gcm^{-3}) de las soluciones saturadas de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo y en los solventes puros a las temperaturas de 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K. Las incertidumbres son dadas en paréntesis.	47
5-12.	Solubilidad calculada de EHT empleando los parámetros W obtenidos a partir de los modelos de regresión en órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y los porcentajes de diferencia con relación a los valores experimentales a 298,15 K.	49
5-13.	Comparación de los valores de solubilidad de la Etilhexil triazona calculados directamente y los calculados usando MESH.	50
5-14.	Fracción Volumétrica (f) de AcOEt en mezclas de AcOEt + EtOH como función de la composición de las mezclas y la temperatura.	52
5-15.	Solubilidad experimental de la Etilhexil triazona expresada en logaritmo decimal como función de la composición de las mezclas y la temperatura. Los valores en paréntesis son los coeficientes de variación de la solubilidad en equilibrio.	53
5-16.	Solubilidad de EHT calculada por medio del modelo logarítmico aditivo (ecuación 2-40) expresada en logaritmo decimal como función de la composición de las mezclas y la temperatura. Los valores en paréntesis son los porcentajes de desviación calculados de acuerdo con la ecuación 2-2	54
5-17.	Solubilidad de EHT calculada por medio del modelo de Jouyban-Acree (ecuaciones 2-3 y 2-44) expresada como logaritmo decimal en función de la concentración de las mezclas y la temperatura. Los valores en paréntesis son los porcentajes de desviación calculados de acuerdo con la ecuación 2-2	55
A-1.	Densidades ($g.cm^{-3}$) ($\pm 0,0001g/cm^3$) de las mezclas binarias acetato de etilo + etanol y los solventes puros a varias temperaturas.	61

Lista de símbolos

A continuación se presenta la lista de símbolos, adoptado por la división de fisicoquímica de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada IUPAC (International Union Of Pure And Applied Chemistry)[1].

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
a	Actividad	1	$a_B = \exp \left[\frac{\mu_B - \mu_B^o}{RT} \right]$
C_p	Capacidad calorífica molar	$\frac{\text{J}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$	$\left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_p$
c	Molaridad	$\frac{\text{mol}}{\text{l}}$	$c_B = \frac{n_B}{V}$
e	término de interacción intermolecular		
f	Fracción volumétrica del solvente		
G_B^o	Energía Gibbs molar parcial	$\frac{\text{J}}{\text{mol}}$	$H_B^o + TS_B^o$
H_B^o	Entalpía molar parcial	$\frac{\text{J}}{\text{mol}}$	$\mu_B^o + TS_B^o$
k	Constante de Boltzmann	$\frac{\text{J}}{\text{K}}$	
\ln	Logaritmo natural		
Log	Logaritmo decimal		
M	Masa Molar	$\frac{\text{Kg}}{\text{mol}}$	$M_B = \frac{m}{n_B}$
m	Masa	kg	
n	Número de temperaturas experimentales		
N_A	Constante de Avogadro	$\frac{1}{\text{mol}}$	mol^{-1}
N	Número de datos	1	
n	Cantidad de materia	mol	$\frac{N_B}{N_A}$
P	Presión	Pa	$\frac{\vec{F} \cdot \vec{n}}{A}$
r	Coefficiente de correlación		

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
R	Constante de los gases	$\frac{\text{J}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$	$N_A \cdot k$
S	Solubilidad		
S_B^o	Entropía molar parcial	$\frac{\text{J}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$	$-(\partial\mu_B^o/\partial T)_p$
T	Temperatura	K	
$V(v)$	Volumen	m^3	
VE	Volumen específico		
VEA	Volumen específico aparente		
w	Término de energía de interacción		
x_A	Fracción de la cantidad de materia	1	$\frac{n_B}{\sum n_A}$

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
Δ	Diferencia entre estado inicial y final		
δ	Parámetro de solubilidad	$\text{MPa}^{1/2}$	
ϕ	Fracción volumétrica	1	$\phi_j = \frac{V_j}{\sum V_i}$
γ	Coefficiente de actividad		
λ	Longitud de onda	m	$\frac{v}{f}$
w	Fracción másica	1	$w_j = \frac{m_j}{\sum m_i}$
ρ	Densidad	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$	$\frac{m_S}{V_S}$
ζ_H	Contribución entálpica	1	$\frac{H_B^o}{H_B^o + TS_B^o}$
ζ_{TS}	Contribución entrópica	1	$\frac{TS_B^o}{H_B^o + TS_B^o}$

Subíndices

Subíndice	Término
1,2 ó 3	componentes

Subíndice	Término
11	iteracciones solvente-solvente
33	iteracciones soluto-soluto
13	iteracciones soluto-solvente
app	aparente
fus	de fusión
mix	de mezcla
P	a presión constante
s	soluto
soln	de solución
0	estandar
1→2	transferencia desde 1 hasta 2
hm	media armónica

Superíndices

Superíndice	Término
E	propiedad de exceso
id	ideal
sat	de la solución saturada
Thm	Temperatura media armónica
o	estado estandar
®	marca registrada

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>AcOEt</i>	Acetato de Etilo
<i>CAS</i>	Chemical Abstracts Service

Abreviatura **Término**

<i>DSC</i>	Differential scanning calorimetry
<i>EtOH</i>	Etanol
<i>EHT</i>	Etilhexil triazona
<i>IUPAC</i>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>P.F</i>	Punto de fusión
<i>USP</i>	United States Pharmacopeia
<i>UV</i>	Ultravioleta

1. Introducción

Desde el conocimiento de los efectos dañinos ocasionados por la radiación solar, especialmente los rayos ultravioleta, ha aumentado el desarrollo de productos de uso tópico como protectores solares, que ayudan a atenuar o evitar este daño. Así, los protectores solares previenen los efectos deletéreos inducidos por la radiación UV, tales como eritema, fotoenvejecimiento, formación de dímeros pirimidínicos de DNA, así como la supresión inmunológica, los cuales se cree, predisponen al desarrollo posterior de diferentes tipos de cáncer[2].

Las sustancias que actúan como protectores solares han sido clasificadas en agentes que absorben, bloquean o reflejan la radiación UV. Así, se encuentran los bloqueadores solares, pantallas solares o filtros físicos, que son agentes que reflejan o dispersan tanto la radiación UV-A como UV-B; siendo ejemplo de éstas sustancias químicas inertes el óxido de zinc (ZnO) y el dióxido de titanio (TiO_2)[3].

Además se encuentran las sustancias activas, o filtros químicos, que actúan por medio de la absorción de la radiación UV; estos contienen en su estructura grupos cromóforos que absorben los fotones de energía, lo que lleva a la estructura de la molécula a un nivel de energía superior. Este mayor contenido energético es disipado en forma de calor, fluorescencia, fosforescencia, o es usado en reacciones fotoquímicas como isomerizaciones cis-trans. Son ejemplos de filtros químicos el Octilmetoxicinamato y la Etilhexil triazona (EHT)[4, 5, 6]. Actualmente, la estrategia en el desarrollo de nuevas formulaciones de protectores solares es la combinación de varios filtros químicos y/o filtros físicos, ya que un único agente no puede proporcionar los altos niveles de protección solar que se quiere ofrecer con este tipo de productos, en función de las concentraciones máximas permitidas para cada uno de ellos[7].

De los filtros mencionados anteriormente, la Etilhexil Triazona (EHT), es un filtro químico UV-B utilizado en la formulación de productos para el cuidado de la piel, cuyas propiedades fisicoquímicas no han sido ampliamente estudiadas[8, 9]. Es la sustancia que mayor efectividad muestra como absorbente de radiación (su extinción es de 1.6, mientras que para las demás sustancias el valor máximo alcanzado es de 1,0). Pero debido a su compleja estructura molecular, es la sustancia de menor solubilidad en los medios disponibles para el desarrollo de este tipo de productos. Normalmente se usan sustancias emolientes de mediana polaridad que sirven tanto de medio de disolución de los filtros formulados, como de agentes que aportan emolencia a la piel, sirviéndole para re-estructurar la matriz lipídica del estrato

córneo[10].

Aún en la mayoría de los emolientes empleados para el diseño de protectores solares, la Etilhexil triazona muestra baja solubilidad, haciendo necesarias altas cantidades de emolientes para asegurar su completa disolución. Este hecho tiene dos consecuencias desfavorables a tener en cuenta durante el proceso de diseño de formulaciones. La primera es que, entre mayor es la proporción de fase oleosa dentro de una formulación, más difícil es estabilizar la emulsión formada a largo plazo, no solamente por las altas cantidades de sistemas emulsificantes requeridas para lograr tal objetivo, sino porque además son fases oleosas de alta complejidad, frente a las cuales pocos sistemas emulsificantes muestran una adecuada efectividad. La segunda consecuencia, es que desde el punto de vista sensorial, este tipo de formulaciones se hacen más pobres y menos aceptadas por el consumidor final[10]. Debido a las dificultades que se presentan para asegurar la completa disolución de la Etilhexil triazona, así como también con el objetivo de lograr un óptimo desempeño en las formulaciones de protectores solares, se emplea la estrategia de aprovechar la solubilidad que ésta sustancia presenta en otros dos filtros solares UV-B, como lo son el Etilhexil metoxicinamato y el Octocrileno[11].

Así, uno de los retos en el diseño farmacéutico y cosmetológico es adecuar el ingrediente activo a una forma de dosificación, en este caso a una forma heterodispersa de tipo emulsión. Dado que el principal problema radica en que la mayoría de los activos presentan baja solubilidad en agua, solvente de mayor elección como vehículo en formulaciones, entonces se plantea la necesidad de realizar estudios experimentales que se constituyen en un modelo metodológico para afrontar este tipo de inconvenientes[12]. Entre los diferentes métodos utilizados para incrementar la solubilidad verdadera o aparente de los ingredientes activos están el uso de cosolventes, tensoactivos, modificación del pH, formación de profármacos y complejación[13]. El uso de cosolventes y la modificación del pH son las más usadas y efectivas. El uso de cosolventes es un método altamente versátil y un poderoso medio para alterar la solubilidad. Además permite disolver solutos no polares en medios acuosos. En muchos casos, la solubilidad puede incrementarse en varios órdenes de magnitud[14]. En este contexto, es bien conocido que la solubilidad es una propiedad fisicoquímica determinante en el diseño de formulaciones cosméticas, tales como lociones[15].

Actualmente el diseño y desarrollo de este tipo de productos, como son los protectores solares, si bien involucra elementos de diseño racional para optimizar los tiempos que se requieren para el mismo, aún depende en gran medida de la dinámica del ensayo y error, dado que conceptualmente aún no se ha comprendido los fenómenos fisicoquímicos que determinan la solubilidad de estas sustancias en los medios disponibles para su formulación.[7].

Por lo anteriormente expuesto, en la presente investigación se desarrolló un estudio fisicoquímico sobre la solubilidad de la Etilhexil triazona en mezclas solventes de uso farmacéutico

a diferentes temperaturas, de forma que se pueda obtener información en lo que respecta al comportamiento del filtro en solución, así como de termodinámica de soluciones e interpretación de los resultados en términos de interacciones moleculares que tienen lugar en el estado de solución. En esta investigación se utilizaron como solventes el acetato de etilo y el etanol para la formación de las mezclas binarias, los cuales son solventes ampliamente utilizados en procesos de microencapsulación[16]. El acetato de etilo es un solvente orgánico miscible con la gran mayoría de solventes orgánicos usados en el diseño de cosméticos, debido a su valor bajo de constante dieléctrica (6,02 a 293,15 K)[17].

Por otro lado, el sistema binario acetato de etilo + etanol ha sido ampliamente usado como modelo de mezcla de solventes para el estudio de la solubilidad de muchos fármacos, desarrollados por Bustamante y colaboradores[18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

Además, se presenta un estudio fisicoquímico sobre la predicción de la solubilidad de la EHT a 298,15 K en mezclas binarias conformadas por etanol y acetato de etilo, el cual está basado en el Método Extendido de solubilidad de Hildebrand (MESH), el cual fue desarrollado por el profesor Alfred N. Martin y otros investigadores para su aplicación práctica en sistemas de interés farmacéutico[26, 27, 28]. Este estudio amplía la información presentada sobre la predicción de solubilidades de otros compuestos tales como algunos fármacos analgésicos[29, 30, 31, 32, 33]

De otro lado, considerando la predicción de las propiedades fisicoquímicas se desafió el modelo de solubilidad propuesto por Jouyban- Acree [34] para la estimación de la solubilidad de la EHT en mezclas binarias conformadas por acetato de etilo y etanol, como función de la composición del sistema de mezclas solventes y la temperatura.

El propósito con este tipo de estudios es contribuir con el diseño racional de medicamentos y cosméticos, por medio de la generación de información útil a nivel fisicoquímico de tal forma que inicialmente, por medio de la comprensión de las interacciones químicas entre el soluto y los sistemas solventes se logre comprender el comportamiento termodinámico de este tipo de sistemas, de manera que se reúna la información necesaria para el perfeccionamiento de formulaciones ya existentes o para la generación de nuevas alternativas.

Este documento está organizado en tres capítulos. En el primer capítulo se detallan los aspectos teóricos involucrados en el estudio. En el Capítulo 2 se describen los aspectos experimentales. En el Capítulo 3 se reportan los resultados relacionados con los aspectos termodinámicos, la predicción de la solubilidad por medio de la utilización del Método Extendido de solubilidad de Hildebrand (MESH) y además, los resultados del desafío del modelo de Jouyban-Acree en la estimación de la solubilidad de la EHT en el mismo sistema binario. Finalmente se presentan las conclusiones respectivas y recomendaciones para estudios posteriores dentro de esta misma línea de investigación en el Departamento de Farmacia.

2. Aspectos teóricos

2.1. Aspectos Generales del Compuesto En Estudio

La Etilhexil triazona (EHT) es un filtro químico de la radiación UV-B utilizado en la formulación de productos para el cuidado de la piel. Es una de las sustancias que mayor efectividad muestra como absorbente de radiación UV-B, (su extinción es de 1.6; mientras que para las demás sustancias el valor máximo alcanzado es de 1) y por tanto ha sido ampliamente usado en Europa y recientemente fue aprobado para su uso en protección solar por la Agencia Regulatoria Estadounidense de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA).[35]

2.1.1. Propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas de la ETH

Número de registro CAS: 88122-99-0

Nomenclatura IUPAC:

Tris (2-ethylhexyl) 4,4'4''-(1,3,5-triazine-2,4,6-triyltriimino)tribenzoate

Tris (2-etilhexil) 4,4'4''- (1,3,5-triazina -2,4,6-triiltriimino) tribenzoato

Fórmula molecular condensada: $C_{48}H_{66}N_6O_6$

Masa molar: 823.07g/mol.

Composición porcentual: C 70.04 %, H 8.08 %, N 10.21 %, O 11.66 %

Estructura molecular:

2.1.2. Fotoprotección

Evolución histórica

Los protectores solares son productos destinados para uso tópico, con la finalidad de proteger la piel de los daños ocasionados por la radiación solar (especialmente la UV); se han comercializado para tal fin desde los años 1950. Estas “lociones bronceadoras” fueron diseñadas inicialmente para ayudar a las personas a alcanzar el bronceado sin el riesgo de quemadura solar. El primer activo solar, el ácido para-aminobenzóico (PABA) fue patentado en los años

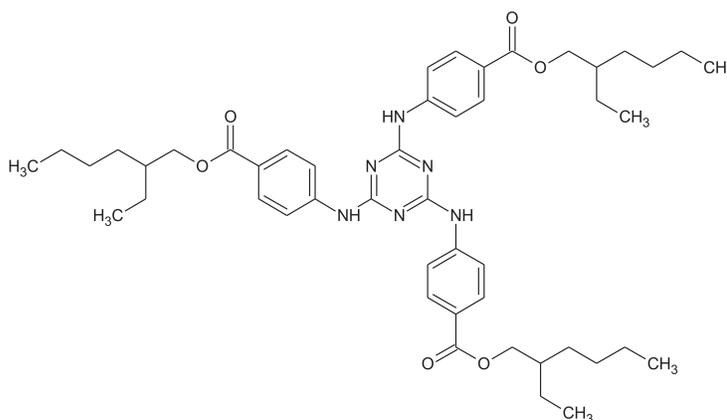


Figura 2-1.: Estructura molecular de la Etilhexil triazona

40 del siglo pasado, y sus derivados estuvieron disponibles al mercado en los años de 60s y 70s. Sin embargo, el uso de protectores solares se convirtió en una necesidad terapéutica solamente hasta los años 80s. Muchos de los avances recientes en este tipo de sustancias se han enfocado al desarrollo de filtros que absorban específicamente en la región del espectro correspondiente al UV-B, que contiene la longitud de onda de mayor potencial eritematoso (290 - 320 nm) y por ende, la principal causante de las quemaduras solares, con el subsecuente riesgo de desarrollo de lesiones cancerígenas. Sólo recientemente, se ha evidenciado el efecto deletéreo sobre la piel, particularmente sobre la dermis, de la radiación UV-A, lo que ha incrementado el desarrollo de filtros químicos que presenten un rango de absorción de amplio espectro [36].

Efectos de la radiación ultravioleta

El cáncer de piel es una de las enfermedades malignas de mayor frecuencia en el ser humano, mostrando un incremento en su incidencia en Europa y los Estado Unidos. Existen tres tipos reconocidos de cáncer de piel: carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular y melanoma. Existen evidencias de estudios analíticos, de que la incidencia de melanoma es el resultado de exposiciones solares intermitentes de naturaleza recreacional así como de quemaduras solares severas, que son particularmente dañinas en la infancia. Estos tipos de cáncer ocurren frecuentemente en las áreas expuestas al sol (cara, oídos, cabeza, etc.). En consecuencia, los filtros solares de amplio espectro que muestran una apropiada protección en los diferentes rangos de la radiación UV-A (320-400 nm), UV-B (280-320 nm) y UV-C (200-280 nm), así como la necesidad de mecanismos de acción novedosos, tienen una alta demanda como herramientas para combatir estas enfermedades [37, 38].

Los efectos nocivos de las radiaciones UV-A y UV-B son mediados a través de diferentes mecanismos. La radiación UV-B es absorbida principalmente por el ADN, el ARN y las proteínas. El cromóforo principal para la radiación UV-A es desconocido hasta el momento; sin embargo, se ha establecido que su efecto nocivo cursa a través de la generación de radicales libres en la piel [39, 40]. La exposición de la piel a la radiación UV produce la supresión de la respuesta inmunológica, lo que se cree, predispone al desarrollo posterior de diferentes tipos de cáncer. Muchos mecanismos se encuentran involucrados en la inmunosupresión inducida por la radiación UV, incluyendo el daño de la estructura del ADN, la inmunosupresión de citoquinas derivadas de queratinocitos, así como la alteración directa de la función “presentadora de antígenos” de las células de Langerhans. Las células de Langerhans son células dendríticas epidérmicas que desempeñan un papel determinante en la generación de la respuesta inmunológica cutánea. Estas células se encargan de capturar cualquier antígeno que haya cruzado la barrera cutánea, migrando hacia los nódulos linfocitarios para presentar el antígeno a los linfocitos T específicos. Muchos estudios han demostrado tanto in Vitro como in Vivo que la irradiación con UV inhibe la capacidad de las células de Langerhans para inducir la respuesta antígeno específica de las células linfocitos T, de una forma dependiente de la dosis de radiación [41, 42].

Los protectores solares previenen los efectos deletéreos inducidos por la radiación UV, tales como eritema, fotoenvejecimiento, formación de dímeros pirimidínicos de DNA y la supresión inmunológica. Como consecuencia, actualmente se recomienda el uso de los protectores solares, cuya funcionalidad se incrementa, a medida que el Factor de Protección Solar (SPF) también lo hace. Sin embargo, el único efecto protector directamente relacionado con el SPF es la protección frente a la formación de eritemas y quemaduras; los demás efectos deletéreos que la radiación UV induce en la piel, no pueden ser relacionados directamente con el SPF [43]

La aplicación uniforme de este tipo de productos es esencial para alcanzar un nivel de protección solar adecuado sobre la piel. La directiva de la FDA con relación a este tópico, es de 100 mg por 50 cm² de piel; la aplicación de una cantidad menor de producto puede resultar en un menor nivel de protección solar ofrecido por el producto. Otras variables incluyen, la capacidad de los ingredientes activos solares para permanecer en el estrato córneo un adecuado período de tiempo, así como el efecto de dilución que ejerce la sudoración, sobre las concentraciones efectivas de los filtros sobre la piel [44, 45].

La frecuencia de aplicación de este tipo de productos, también es otro aspecto de discusión. Comúnmente la población en general, acostumbra a utilizar los protectores solares cuando realizan actividades al aire libre o en actividades recreacionales (vacaciones, deportes, etc). Sin embargo, algunos estudios muestran que el efecto protector frente a la inmunosupresión

y al fotoenvejecimiento son mayores cuando el protector solar es aplicado con una frecuencia diaria, aún con valores de SPF medios (SPF alrededor de 15), que cuando se aplican únicamente de forma intermitente durante la realización de actividades que implican exposición directa a la radiación, aún con productos cuyos SPF muestren valores mayores (SPF 29). Lo anterior indica que es más efectivo el papel preventivo frente al efecto deletéreo de la radiación UV cuando la aplicación de esta categoría de productos se realiza diariamente, que cuando se usan de forma esporádica o recreacional [46].

Niveles de Protección Solar

Actualmente, la eficacia de los protectores solares se determina a través de la medición del Factor de Protección Solar (Sun Protection Factor-SPF), que cuantifica la protección ofrecida por el producto frente a la longitud de onda eritemogénica, predominantemente UV-B (290-320 nm). Por esta misma razón, técnicamente es más preciso denominarlo Factor de Protección Eritematoso [47].

Se define como la relación entre la cantidad de energía solar por exposición que la piel puede tolerar antes de una quemadura o eritema, cuando está protegida por la formulación y cuando no lo está. Esta definición es una medida útil del desempeño de las formulaciones en el rango UV-B pero no es adecuada para evaluar el efecto deletéreo inducido por la radiación UV-A. Igualmente esta prueba, tampoco evalúa el efecto dosis-respuesta de otros efectos inducidos por la radiación UV como lo son el daño del DNA, el fotoenvejecimiento, la inmunosupresión e incluso la inducción de melanoma. [37]. Desafortunadamente aún no se ha llegado a un consenso sobre la metodología que debe seguirse para la evaluación de los efectos nocivos de la radiación UV-A [4].

La FDA, determinó que el máximo nivel de protección que puede declararse en el rotulado de los protectores solares SPF es 50. Valores mayores de SPF obtenidos para esta determinación dentro de los procesos de desarrollo, serán enunciados en etiquetas simplemente como SPF 50+, que corresponden a niveles “ultra altos” de protección. El beneficio potencial de formulaciones con SPF superiores a 50, debe ser evaluado con relación a los riesgos potenciales que involucran la obtención de estos niveles de protección; entre ellos está la exposición a concentraciones altas de filtros químicos que pueden incrementar la probabilidad de sensibilización, el incremento de costos, así como el riesgo de sobreexposiciones solares debido a una falsa percepción de “muy alta” protección [5, 35].

Filtros Químicos y Filtros Físicos

Las sustancias que actúan como protectores solares han sido clasificadas en agentes que absorben, bloquean o reflejan la radiación UV. Los bloqueadores solares, pantallas solares

o filtros físicos, son agentes que reflejan o dispersan tanto la radiación UV-A como UV-B. Las sustancias químicas inertes como el óxido de zinc (ZnO) y como el dióxido de titanio (TiO_2) son las formas más comunes de agentes bloqueadores, aunque el talco, el caolín, la bentonita, la sílica, la mica, y los óxidos de hierro también han sido utilizados para este fin. Las ventajas de estos compuestos son su bajo potencial de fotoalergia, su alta efectividad, su amplio espectro de protección, su fotoestabilidad y su aplicación tanto en adultos como en niños. Su desventaja radica en el aspecto blanco y opaco que imparten a la piel (efecto mimo) lo que puede ser una incomodidad para los usuarios. Comúnmente, estas sustancias son formuladas en tamaños de partículas de 100 a 300 μm de diámetro; este tamaño de partícula asegura el bloqueo tanto de la radiación UV como de la luz visible (de ahí el aspecto opaco que la formulación imparte a la piel). Nuevos desarrollos ofrecen óxidos de zinc y dióxidos de titanio cuyos tamaños de partículas oscilan entre 40 y 100 μm . A este tamaño, las partículas son virtualmente invisibles, lo que permite la transmisión de la luz visible; por tanto estos productos son cosméticamente más aceptados. Así mismo, este menor tamaño de partícula cambia el perfil de protección solar de la sustancia. A medida que el tamaño de partícula disminuye, el espectro de protección se estrecha, así que a menor tamaño de partícula, el rango de protección se limita al espectro UV-B [3]

Estas partículas microfinas de óxido de zinc y dióxido de titanio pueden absorber en su superficie, radiación UV y entonces, generar radicales libres. Estudios in Vitro (directamente sobre DNA o en líneas celulares) sugieren que después de la irradiación y la consecuente formación de radicales libres derivados de las pantallas, se pueden formar aductos con el DNA, haciendo que estas sustancias se comporten como mutagénicas. Para que los radicales libres derivados del óxido de zinc o del dióxido de titanio, puedan actuar como agentes mutagénicos, es necesario que estén presentes en el sitio de replicación del DNA en la piel, es decir, en el estrato basal de la epidermis. Aún no existen estudios que evidencien que las pantallas solares alcanzan este nivel de profundidad dentro de la piel después de la aplicación tópica de un protector solar[15]

Las sustancias activas, o filtros químicos, que actúan por medio de la absorción de la radiación UV contienen en su estructura grupos cromóforos que absorben los fotones de energía, lo que lleva a la estructura de la molécula a un nivel de energía superior. Este mayor contenido energético es disipado en forma de calor, fluorescencia, fosforescencia, o es usado en reacciones fotoquímicas como isomerizaciones cis-trans[6]. La seguridad de los filtros químicos que se aplican tópicamente, ha sido sometida a muchos debates. Estudios in Vitro han sugerido que el PABA así como sus derivados o sustancias relacionadas pueden formar aductos de DNA después de la irradiación con luz UV. Sin embargo, varios estudios in Vivo no pudieron soportar estas conclusiones y demostraron claramente un efecto protector de los filtros solares frente al desarrollo de cáncer de piel inducidos por exposición a radiación UV [48].

La lista de los filtros químicos disponibles se ha incrementado rápidamente en la medida que la industria pretende desarrollar un agente de esta naturaleza y cuyo desempeño sea el óptimo. Actualmente, la estrategia en el desarrollo de nuevas formulaciones de protectores solares consiste en la combinación de varios filtros químicos y/o filtros físicos, ya que un único agente no puede proporcionar los altos niveles de protección solar que se quiere ofrecer con este tipo de productos, en función de las concentraciones máximas permitidas para cada uno de ellos.[7].

Fotoestabilidad

La fotoestabilidad es otro aspecto de gran relevancia tanto para los fabricantes de los ingredientes activos solares, como para los comercializadores de las formulaciones terminadas, ya que ciertas sustancias son susceptibles a la fotodegradación cuando son expuestas a la radiación solar, lo que conduce a una disminución en el SPF del producto. Ejemplos de filtros químicos no fotoestables son el butilmetoxidibenzoilmetano, el octilmetoxicinamato, y los salicilatos. Cuando estas sustancias se combinan con otros filtros químicos fotoestables, la fotodegradación se reduce[49].

La fotodegradación de los filtros químicos, afecta su desempeño de dos maneras: la primera es la disminución de su capacidad de absorción de la radiación, lo que se ve reflejado en la reducción de su coeficiente de extinción y por ende, en su efecto protector frente a la radiación, permitiendo que una mayor cantidad de la misma alcance los queratinocitos del estrato basal. La segunda, es la disminución del ancho de banda del rango de absorción que presentaba inicialmente, lo que estrecha el espectro de protección del mismo, lo cual a su vez incrementa los niveles de exposición a la radiación UV-A, ya que se presenta un mayor riesgo de desarrollo de melanoma, así como los demás efectos deletéreos de la UV-A (estrés oxidativo, fotoenvejecimiento, inmunosupresión). Por lo tanto, se vuelve decisivo, garantizar la eficacia constante de un producto durante un período de exposición determinado, de tal forma que el filtro solar no sea alterado por la irradiación con luz ultravioleta [38]

Otra razón para el desarrollo de filtros solares fotoestables, como parte de la evaluación de la eficacia de un producto, es que los intermediarios de las reacciones de degradación de filtros no fotoestables, son sustancias que entran en contacto directo con la piel, donde pueden actuar como pro-oxidantes, o desencadenar en ella reacciones de fototoxicidad o dermatitis fotoalérgica por contacto. Los productos de la fotodegradación de los filtros solares, a su vez, pueden interactuar con otros componentes del vehículo del producto o de la piel, como lo son el sebo, y formar a su vez, nuevas moléculas de propiedades toxicológicas desconocidas[50].

Nuevos Activos para protección solar

Los protectores solares modernos proporcionan protección de amplio espectro a lo largo de todo el rango ultravioleta UV-A y UV-B; para tal fin pueden contener uno o varios filtros químicos o filtros físicos que idealmente deben ser fotoestables, resistentes al agua, no tóxicos y fáciles de formular[49]. La identificación de una sustancia que cumpla con estos criterios se convierte en una dificultad en el desarrollo de nuevos activos de protección solar; cientos de compuestos se sintetizan y se descartan antes de lograr la identificación de una candidata apropiada. El aspecto más importante en el desarrollo de un filtro UV novedoso es la seguridad. Este aspecto es evaluado a través de estudios *in Vitro* que incluyen fotoestabilidad, citotoxicidad, genotoxicidad y fotogenotoxicidad. Estas pruebas se desarrollan en líneas celulares bacterianas, de levaduras y mamíferas. El potencial de penetración en la piel es determinado por medio de estudios *in Vitro*, empleando piel humana, o cuando lo requiere la regulación, estudios *in Vivo*. Los activos solares modernos, se seleccionan sobre la base de su capacidad de ser retenidos sobre y dentro del estrato córneo, y son formulados dentro de emulsiones de baja capacidad de penetración[51].

Formulación de protectores solares

Para que un producto ofrezca altos niveles de protección solar, es decir, valores de SPF elevados (por ejemplo 30 o 50), se requieren concentraciones de filtros solares considerablemente altos, en combinación con las sinergias que puedan presentarse entre ellos mismos. A medida que el SPF requerido es mayor, y por lo tanto la concentración del filtro necesaria también lo es, a nivel de formulación se generan mayores retos para asegurar la completa disolución de los filtros UV empleados en la correspondiente fase en la que se aplican; bien sea la fase acuosa, como lo es el ácido fenilbenzimidazolsulfónico, o bien sea en fases oleosas (orgánicas), que son el medio en el que normalmente son solubles la gran mayoría de los filtros UV. Es por esta razón que las formas cosméticas más utilizadas en esta categoría de productos cosméticos, es la emulsión o la crema, dependiendo también del tipo de piel para el cual se diseñe el producto[10].

2.2. Estudio Termodinámico de La Solubilidad de la Etilhexil Triazona en Mezclas Binarias Acetato de Etilo + Etanol

2.2.1. Solubilidad

La solubilidad es una de las propiedades fisicoquímicas fundamentales en la caracterización de compuestos químicos, dentro de los cuales se encuentran los fármacos y los ingredientes activos cosméticos, así, el uso de herramientas que contribuyan a describir de forma adecuada el proceso de solución constituye un soporte primordial para un mejor entendimiento del mismo. De esta forma, el estudio de las funciones termodinámicas de solución como la entalpía (ΔH_{soln}°), la entropía (ΔS_{soln}°) y la energía libre (ΔG_{soln}°), permite obtener información más completa sobre el fenómeno de disolución de los solutos orgánicos. Así, cuando se evalúa la solubilidad de un compuesto en un medio determinado, a varias temperaturas, los valores de entalpía y entropía de solución obtenidos son un reflejo directo de los cambios que se pueden estar presentando en la solvatación del compuesto [40, 52]. Además, la velocidad de disolución y la cantidad máxima del principio activo que puede ser disuelta en el medio de interés están gobernadas por la solubilidad del mismo [53, 54]. En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de la solubilidad de la Etilhexil triazona en función de la temperatura para determinar estos parámetros mencionados.

Desde el punto de vista fisicoquímico, [17] definen la solubilidad como una mezcla homogénea termodinámicamente estable de dos o más componentes, en donde se presenta uno o más solutos dispersos a nivel molecular en uno o más solventes; mientras que [55] expresa la solubilidad como una forma cuantitativa del grado de mezcla de una sustancia en otra, que ocurre cuando las sustancias son colocadas en contacto íntimo y se permite alcanzar el equilibrio, siendo la disolución el proceso para alcanzar el equilibrio.

El proceso mediante el cual se conduce la disolución de solutos involucra la remoción de las moléculas de soluto desde su propia fase (sólida) mediante la ruptura de uniones existentes entre éstas, la creación de una cavidad en el solvente por la separación de sus moléculas, en la que se alojará el soluto y finalmente, la ubicación del soluto en esta cavidad involucrando las fuerzas de interacción existentes entre éste y el solvente. Para romper las uniones entre las moléculas del soluto o de solvente se necesita suministrar energía, mientras que en la interacción soluto-solvente generalmente hay liberación de energía [54].

Los aspectos descritos anteriormente implican que el componente energético es fundamental dentro del proceso de disolución de un compuesto y por lo tanto, para hacer una descripción del proceso es necesario obtener información mediante una evaluación termodinámica com-

pleta del sistema, que incluya las contribuciones entálpicas (ΔH_{soln}^0) y entrópicas (ΔS_{soln}^o) a la energía libre (ΔG_{soln}^o) asociada a éste proceso.

2.2.2. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de solución

Energía Gibbs

Definiendo la solubilidad como la concentración de soluto disuelto en un líquido, en equilibrio con un exceso de sólido no disuelto, se tiene que la solubilidad como cualquier constante de equilibrio K (expresada como x_{soln}), está linealmente relacionada con el cambio de la energía libre estándar ΔG_{soln}^o , cuando se convierte a escala logarítmica, mediante:

$$\Delta G_{soln}^o = -RT \ln x_3 \quad (2-1)$$

En donde la x_{soln} es la solubilidad experimental (real) del soluto expresada en fracción molar. En el caso de la escala de molaridad (C), la expresión equivalente es:

$$\Delta G_{soln}^o = -RT \ln C_3 \quad (2-2)$$

Por lo tanto, la solubilidad permite calcular la energía de transferencia del soluto desde su propia fase sólida hasta la solución saturada. [56]. La ecuación 2-1 ha sido utilizada para determinar el cambio de la energía libre estándar de solución, sin embargo considerando los conceptos propuestos por [57] en lo que respecta al uso de la temperatura armónica media (T_{hm}), éste parámetro termodinámico se obtiene de una forma más adecuada por medio de la siguiente expresión[58]:

$$\Delta G_{soln}^o = -RT_{hm} \times \text{Intercepto} \quad (2-3)$$

Donde el intercepto es obtenido a partir de la ecuación de van't Hoff corregida obtenida al graficar $\ln x_{soln}$ en función de $T^{-1} - 1/T_{hm}^{-1}$. Esta propiedad termodinámica, al igual que el cambio entálpico de solución, como se indica más adelante, es normalizada multiplicando por el factor $(\partial \ln a_3 / \partial \ln x_3)_{T,P}$ para expresar la función en términos de la actividad termodinámica del soluto en cambio de su concentración. De esta manera se tiene [59, 60]:

$$\Delta G_{soln}^o = \Delta G_{soln}^{o-app} \left(\frac{\partial \ln a_2}{\partial \ln x_3} \right)_{T,P} \quad (2-4)$$

La solución ideal es un modelo de referencia que facilita el entendimiento de las propiedades de las soluciones reales, las cuales son caracterizadas frecuentemente por su desviación de las leyes de la solución ideal. En la solución ideal no hay un cambio neto en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto o el solvente cuando ocurre la disolución, por

lo que ΔH_{mix}^0 y ΔV_{mix}^0 son cero, y ΔS_{mix}^0 es máxima. Las desviaciones que una solución real presenta frente a la solución ideal pueden ser entrópicas, entálpicas o de los dos tipos [52, 55]

La energía libre estándar para el proceso de solución ideal se expresa como:

$$\Delta G_{soln}^{o-id} = -RT \ln x_3^{id} \quad (2-5)$$

La energía libre representa el trabajo máximo que puede ser obtenido a partir de un proceso y que puede ser aplicado para propósitos útiles [61]. Cuando el proceso de disolución se conduce espontáneamente a temperatura y presión constantes, el cambio en la energía libre es negativo (particularmente al expresar la solubilidad en molaridad); así cuanto mayor sea el valor negativo de ΔG_{soln}^o mayor será la solubilidad [62].

Entalpía

La entalpía de solución depende de: i) las fuerzas de cohesión que operan entre las moléculas del soluto, ii) las fuerzas de cohesión que operan entre las moléculas de solvente (facilidad para realizar la cavidad) y iii) las interacciones entre las moléculas de soluto y las moléculas de solvente después de la solución. Para que se lleve a cabo el proceso de disolución es necesario que se superen las fuerzas de cohesión del soluto y del solvente; el requerimiento de energía para este proceso puede ser compensado total o parcialmente por las posteriores interacciones entre las moléculas del soluto y el solvente [52].

Para muchos propósitos farmacéuticos, especialmente en estudios de preformulación, es necesario determinar la solubilidad de un fármaco en un solvente dado o mezcla de solventes a varias temperaturas y expresar los datos como una curva de solubilidad-temperatura [63]. Además la dependencia de la solubilidad con la temperatura puede ser empleada para la predicción de la solubilidad en procesos industriales y en eventos de tipo fisiológico. Estos datos también pueden emplearse para reconocer transiciones polimórficas del soluto y para estimar las funciones termodinámicas del proceso de solución; además, pueden dar indicio de las interacciones moleculares de los solutos con el solvente [64].

Este parámetro termodinámico está relacionado con el componente energético del proceso y brinda información valiosa respecto al mecanismo que se puede estar dando cuando el soluto entra en solución [65]. De esta forma, el cambio de entalpía estándar de solución, corresponde al calor producido o absorbido en el proceso de solución. Si se absorbe calor, por convención es positiva y la solubilidad del soluto aumenta al incrementar la temperatura. Si se libera energía durante el proceso, es negativa por convención y la solubilidad disminuye al aumentar la temperatura [62]. La entalpía de transferencia del proceso de solución puede ser obtenida por medidas directas de tipo calorimétrico, o indirectamente estudiando la variación de la solubilidad con la temperatura [66].

Los gráficos de solubilidad en función de la temperatura son apropiados para el estudio de propiedades fisicoquímicas de un fármaco, debido a que pueden ser tratados por regresión lineal, que es un tratamiento estadístico simple y permite realizar interpolaciones y extrapolaciones con bastante exactitud; además que suministran datos termodinámicos para el proceso de solución. Dentro de estos gráficos se encuentra el de van 't Hoff [1886] que corresponde al logaritmo de la solubilidad ($\log S$) contra el recíproco de la temperatura absoluta (T^{-1}) y el de Hildebrand y col [1970], quienes han demostrado que las gráficas de solubilidad en función del logaritmo natural de la temperatura absoluta ($\ln T$) proporcionan rectas con un buen comportamiento lineal. Sin embargo, [67] y otros investigadores han demostrado que los gráficos de van 't Hoff son más apropiados para expresar la dependencia de la solubilidad con la temperatura para sistemas sólido-líquido con comportamientos cercanos a la idealidad [63].

Por lo anterior, el calor de solución puede obtenerse a partir de una relación lineal de van 't Hoff expresada en términos de solubilidad[66], como se indica a continuación:

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial T}\right)_P = \frac{\Delta H_{soln}^o}{RT^2} \quad (2-6)$$

Al aplicar una relación de van 't Hoff, se asume que el gráfico de $\ln x_{soln}$ contra T_{-1} dará una línea recta, es decir que ΔH_{soln}^o es invariante con la temperatura en el intervalo de temperatura estudiado, o alternativamente, se asume que el cambio de capacidad calorífica ΔC_p es igual a cero, dado que:

$$\Delta C_p = \left(\frac{\partial \Delta H_{soln}^o}{\partial T}\right)_P \quad (2-7)$$

Esta aproximación es frecuentemente válida dentro del error experimental y se pueden obtener estimados confiables de ΔH_{soln}^o determinando la solubilidad como una función de la temperatura[66].

En estudios más recientes, algunas correcciones han sido introducidas en la ecuación 2-6, con el propósito de reducir la propagación de errores y por lo tanto diferenciar entre efectos químicos propiamente dichos y aquellos debidos únicamente al tratamiento estadístico utilizado en la regresión, lo que ha llevado a utilizar preferentemente la denominada temperatura armónica media (T_{hm}), la cual corresponde aproximadamente a la temperatura absoluta promedio obtenida entre la más alta y la más baja estudiadas [57]. Así, la temperatura armónica media se calcula como:

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \frac{1}{n_i}} \quad (2-8)$$

Donde n es el número de temperaturas definidas para determinar la solubilidad experimental[59, 60]

Al introducir la temperatura armónica en el método de van't Hoff se obtiene la siguiente expresión corregida, que ha sido utilizada ampliamente por varios investigadores[19, 68]:

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1} - T_{hm}^{-1})} \right)_P = - \frac{\Delta_{soln} H^{o-app}}{R} \quad (2-9)$$

Es importante aclarar que en el caso de soluciones no ideales la pendiente obtenida a partir de la ecuación 2-9 no proporciona directamente el calor de solución, por esta razón éste se encuentra enunciado como aparente (ΔH_{soln}^{o-app}). Considerando las posibles variaciones de la actividad termodinámica del soluto (a_3) con la concentración del mismo en la solución, a temperatura y presión constantes [19], el cambio de entalpia de solución es calculado como:

$$\Delta H_{soln}^o = \Delta H_{soln}^{o-app} \left(\frac{\partial \ln a_3}{\partial \ln x_3} \right)_{T,P} \quad (2-10)$$

Donde el segundo término de la derecha de la ecuación 2-10 es obtenido de la siguiente forma [69, 19]:

$$\left(\frac{\partial \ln a_3}{\partial \ln x_3} \right)_{T,P} = 1 - \frac{2\phi_3}{x_1} \left(\frac{a_3^{sat}}{x_3^{sat}} \right) \quad (2-11)$$

En la ecuación 2-11 los superíndices “sat” indican la condición de saturación. Además, la expresión involucra la fracción molar del solvente (x_1) y la fracción volumétrica del soluto en la solución (ϕ_3), que puede ser calculada a partir del volumen específico aparente del soluto (VEA_2) en la solución saturada, considerando la composición de la misma, como se indica a continuación:

$$VEA_2 = \frac{m_3 + m_1 - (1 - VE_1)\rho}{m_3\rho} \quad (2-12)$$

Donde m_2 y m_1 son las masas del soluto y el solvente en la solución saturada, respectivamente; VE_1 es el volumen específico del solvente y ρ es la densidad de la solución.

Como es conocido, en el proceso de disolución de solutos sólidos, la actividad termodinámica en la solución saturada es igual a la solubilidad ideal x_3^i [55] por lo tanto:

$$\left(\frac{\partial \ln a_3}{\partial \ln x_3} \right)_{T,P} = 1 - \frac{2\phi_3}{x_1} \left(\frac{x_3^{id}}{x_3^{sat}} \right) \quad (2-13)$$

El término x_3^{id}/x_3^{sat} en la ecuación 2-13 es igual al coeficiente de actividad del soluto en la solución (γ_3), el cual es un indicador del desvío que ésta presenta con respecto al comportamiento de una solución ideal.

Entropía

Esta función termodinámica proporciona información respecto a la configuración molecular del sistema, por lo que se constituye en una medida del grado de desorden o aleatoriedad en el mismo e indica la probabilidad de combinación entre el soluto y el solvente. El aumento en la entropía de solución denota un estado más probable para el sistema como solución, que el correspondiente como soluto y solventes puros separados. Al aumentar el grado de aleatoriedad y desorden para un sistema, la entropía aumenta pero la energía libre disminuye [61, 52, 65]

La entropía de solución ΔS_{soln}^o se evalúa a partir de los valores de energía libre estándar ΔG_{soln}^o (ecuación 2-4) y la entalpía estándar de solución ΔH_{soln}^o (ecuación 2-10), mediante la ecuación termodinámica general [70, 59, 60]:

$$\Delta G_{soln}^o = \Delta H_{soln}^o - T_{hm} \Delta S_{soln}^o \quad (2-14)$$

de donde

$$\Delta S_{soln}^o = \frac{\Delta H_{soln}^o - \Delta G_{soln}^o}{T_{hm}} \quad (2-15)$$

Contribución entálpica y entrópica al proceso de solución

Para determinar las contribuciones entálpicas $\% \zeta_H$ y entrópicas $\% \zeta_{TS}$ a la energía libre estándar del proceso de solución, se emplean las siguientes ecuaciones [59, 60]:

$$\% \zeta_H = 100 \frac{\Delta H_{soln}^o}{\Delta H_{soln}^o + T \Delta S_{soln}^o} \quad (2-16)$$

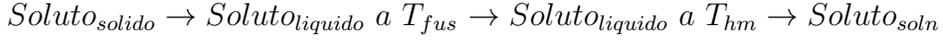
$$\% \zeta_S = 100 \frac{\Delta S_{soln}^o}{\Delta H_{soln}^o + T \Delta S_{soln}^o} \quad (2-17)$$

2.2.3. Teorema de Hess aplicado a la termodinámica de soluciones

Desde el punto de vista termodinámico, el proceso de disolución de un fármaco cristalino puede ser considerado como la suma de dos pasos secuenciales: la fusión y la mezcla. La entalpía para este primer paso es el calor de fusión, mientras en el segundo paso es el calor de mezcla. Para soluciones ideales, ΔH_{soln}^o es igual a cero, debido a que no hay ganancia ni pérdida de calor. Para solutos sólidos la energía del cristal se opone al proceso de disolución, así como los parámetros de mezcla como ΔH_{mix}^o , ΔS_{mix}^o y ΔG_{mix}^o son aparentemente adecuados para comparar la termodinámica del efecto solvente en la solubilidad. El cambio en la energía libre involucrado en dicho proceso, indica el grado de desviación de una solución ideal, y es adecuadamente racionalizado en términos de las interacciones moleculares, del solvente, soluto y soluto + solvente [69].

2.2.4. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de mezcla

Para el caso de soluciones no ideales el proceso de solución de un sólido puede ilustrarse como se indica a continuación[60, 59]:



Así, el proceso hipotético de disolución de un sólido está compuesto de forma general de dos etapas: la fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente y por lo tanto se tienen las funciones entalpía de fusión (ΔH_{fus}^o) y entropía de fusión (ΔS_{fus}^o) (asumiendo que estas propiedades no cambian con la temperatura) y entalpía de mezcla (ΔH_{mix}^o) y entropía de mezcla (ΔS_{mix}^o). De esta forma, la entalpía ΔH_{sol}^o y la entropía ΔS_{sol}^o estándar de solución pueden ser expresadas como:

$$\Delta H_{soln}^o = \Delta H_{fus} + \Delta H_{mix}^o \quad (2-18)$$

$$\Delta S_{soln}^o = \Delta S_{fus} + \Delta S_{mix}^o \quad (2-19)$$

En las ecuaciones anteriores, ΔH_{mix}^o y ΔS_{mix}^o son los cambios de entalpía y entropía debidos a la mezcla de las moléculas de soluto y las del solvente, considerando las correspondientes interacciones[71].

Si las funciones termodinámicas para la etapa de fusión se calculan a la temperatura armónica (T_{hm}), las ecuaciones 2-18 y 2-19 se transforman en:

$$\Delta H_{soln}^o = \Delta H_{fus}^{hm} + \Delta H_{mix}^o \quad (2-20)$$

$$\Delta S_{soln}^o = \Delta S_{fus}^{hm} + \Delta S_{mix}^o \quad (2-21)$$

donde

$$\Delta H_{fus}^{T_{hm}} = \Delta H_{fus}^{PF} - \Delta C_p (T_{fus} - T) \quad (2-22)$$

En la ecuación 2-22 el término ΔH_{fus}^{PF} es equivalente al valor de la entalpía a la temperatura de fusión; C_p puede ser reemplazado aproximadamente por ΔS_{fus}^{PF} que corresponde a la entropía de fusión y T es la temperatura absoluta de interés, en este caso, la temperatura armónica.

A partir de los valores de ΔH_{mix}^o y ΔS_{mix}^o se puede obtener la energía libre estándar de mezcla ΔG_{mix}^o a la temperatura armónica mediante:

$$\Delta G_{mix}^o = \Delta H_{mix}^o - T_{hm} \Delta S_{mix}^o \quad (2-23)$$

Esta ecuación es equivalente a:

$$\Delta G_{soln}^E = \Delta G_{soln}^o - \Delta G_{soln}^{o-id} \quad (2-24)$$

Es decir, la energía libre de exceso G_{soln}^E para el proceso de solución que refleja la desviación a la idealidad[72].

Contribución entálpica y entrópica al proceso de mezcla

De forma análoga al proceso de solución, es posible determinar la contribución porcentual de los términos entálpico $\% \zeta_H$ y entrópico $\% \zeta_{TS}$ a la energía libre estándar del proceso de mezcla, utilizando las siguientes expresiones:

$$\% \zeta_H = 100 \frac{\Delta H_{mix}^o}{\Delta H_{mix}^o + T \Delta S_{mix}^o} \quad (2-25)$$

$$\% \zeta_S = 100 \frac{\Delta S_{mix}^o}{\Delta H_{mix}^o + T \Delta S_{mix}^o} \quad (2-26)$$

2.2.5. Solubilidad ideal y coeficientes de actividad

La solubilidad de un compuesto orgánico cristalino en una solución ideal depende de las temperaturas absolutas del punto de fusión del sólido (T_{fus}) y de la solución (T), del calor molar de fusión ΔH_{fus} (entalpía de fusión), que es el calor absorbido cuando el sólido funde; y de la diferencia en las capacidades caloríficas entre la forma sólida y líquida del compuesto orgánico a presión constante y dentro del intervalo de temperatura experimental, ΔC_P . Utilizando estas propiedades, la solubilidad ideal de un compuesto cristalino en cualquier solvente está dada por:

$$\ln \frac{1}{x_3^{id}} = \frac{\Delta H_{fus}}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_P}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} \quad (2-27)$$

Donde R es la constante de los gases y x_3^{id} es la fracción molar del soluto orgánico en solución. En esta ecuación se asume que entre el punto de fusión y la temperatura de experimentación existe una diferencia constante entre las capacidades caloríficas del soluto en estado sólido y en estado líquido [73, 17].

Puesto que ΔC_P es usualmente bastante pequeño y que $((T_{fus} - T)/T)$ es aproximadamente igual a $\ln(T/T_{fus})$, el término de la ecuación 2-27 puede ser ignorado sin pérdida significativa de la exactitud, obteniéndose[53, 74, 56, 55]:

$$\ln \frac{1}{x_3^{id}} = \frac{\Delta H_{fus}}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) \quad (2-28)$$

Algunos autores han sugerido que una mejor aproximación en el cálculo de la solubilidad ideal, resulta cuando se asume que $\Delta C_P \approx \Delta S_{fus}$ [61, 53, 75].

En una solución ideal la solubilidad no es afectada por la naturaleza del solvente, sin embargo, cuando se tiene la solución no ideal, la disolución y por consiguiente la entalpía de solución depende del calor de fusión ΔH_{fus} y del correspondiente a las interacciones del soluto con el solvente (ΔH_{mix}^o) de acuerdo con el esquema de fusión y de mezcla[65].

Debido a que en muy pocas ocasiones la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la ecuación 2-28 para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_3):

$$a_3 = x_3 \gamma_3 \quad (2-29)$$

Donde x_3 y γ_3 son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente. En una solución ideal, $a_3 = x_3^{id}$, puesto que $\gamma_3 = 1$. De esta manera se obtiene la ecuación:

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \log \gamma_3 = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{RT_{fus}T} + \log \gamma_3 \quad (2-30)$$

Así, la solubilidad en varios solventes puede expresarse como la suma de dos términos: la solubilidad ideal y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto.[17]. El coeficiente de actividad de un soluto γ_3 se puede expresar como:

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (2-31)$$

Donde x_3^{id} es la solubilidad ideal y x_2 la solubilidad experimental del soluto, expresadas en fracción molar[70]. Los coeficientes de actividad son una medida de la desviación a la idealidad.

El término $\log \gamma_3$ de la ecuación 2-30 se obtiene considerando las fuerzas intermoleculares de atracción que deben superarse o el trabajo que debe realizarse para que una molécula de

soluto abandone su propia fase y entre en solución. En el caso de las soluciones regulares, Hildebrand y Scatchard demostraron que el coeficiente de actividad puede obtenerse como:

$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \varphi_1^2}{RT} \quad (2-32)$$

En esta expresión w_{11} , w_{33} y w_{13} representan las energías de interacción solvente-solvente, soluto-soluto y solvente-soluto, respectivamente. V_3 es el volumen molar del soluto como líquido sobreenfriado y es la fracción volumétrica del solvente, expresada como $x_1 V_1 / (x_1 V_1 + x_3 V_3)$; R es la constante de los gases igual a $8.314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ y T es la temperatura absoluta de la solución[17].

Clásicamente se ha considerado que w_{22} representa la energía requerida para pasar una molécula de soluto al estado de vapor, mientras que el término w_{11} representa la energía requerida para separar algunas moléculas del solvente de tal forma que se pueda crear una cavidad del tamaño molecular del soluto, y finalmente el término w_{12} representa la energía liberada después de que la molécula de soluto se aloja en la cavidad dejada por el solvente[76].

2.3. Desempeño del Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)

En este trabajo se presenta el estudio fisicoquímico de la predicción de la solubilidad del la Etilhexil triazona a 298.15 K en mezclas binarias acetato de etilo + etanol. El estudio está basado en el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) desarrollado para ser usado en sistemas de interés farmacéutico[26, 28, 27]. Este estudio es el primero reportado acerca de la aplicación del método MESH en la evaluación de la solubilidad de una sustancia utilizada como filtro solar, como lo es la Etilhexil triazona.

2.3.1. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)

Como se indicó previamente la solubilidad ideal de un soluto sólido (x_3^{id}) en un solvente líquido para obtener una solución líquida[77] se calcula mediante la expresión:

$$\log x_3^{id} = -\frac{\Delta H_{fus} (T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} \quad (2-33)$$

Donde, ΔH_{fus} es la entalpía de fusión del soluto, R es la constante universal de los gases ($8.314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$), T_{fus} es la temperatura absoluta de fusión del soluto, y T es la temperatura absoluta de la solución. Por otra parte, la solubilidad real (x_3) se calcula adicionando

el término de no idealidad ($\log \gamma_3$) a la ecuación 2-33[78], con el fin de obtener la siguiente expresión:

$$-\log x_3 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} + \log \gamma_3 \quad (2-34)$$

El término γ_3 es el coeficiente de actividad del soluto en la solución saturada y debe determinarse experimentalmente en el caso de soluciones reales. Sin embargo, muchas técnicas han sido desarrolladas con el fin de obtener estimaciones razonables para este término. Uno de estos métodos es el referente a las soluciones regulares, introducidas por Hildebrand y Scatchard, en donde, de forma opuesta a las soluciones ideales, es permitido un cambio entálpico ligeramente positivo, esto es, requiere suministrar una pequeña cantidad de energía para que se conduzca el proceso de solución[78].

La solubilidad en soluciones regulares[77, 17] se obtiene a partir de:

$$-\log x_3 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} + \frac{V_3\phi_1^2}{2,303RT} (\delta_1 - \delta_3)^2 \quad (2-35)$$

Donde V_3 es el volumen parcial del soluto (cm^3mol^{-1}), ϕ_1 es la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada y δ_1 y δ_3 son los parámetros de solubilidad del solvente y el soluto, respectivamente. El parámetro de solubilidad (δ) se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva y se calcula como:

$$\delta = \left(\frac{\Delta H_V - RT}{V_1} \right)^{1/2} \quad (2-36)$$

Donde ΔH_V es la entalpía de vaporización y V_l es el volumen molar del líquido. En la literatura[77, 17, 79] se encuentran disponibles los valores de parámetro de solubilidad para muchos solventes y también para algunos compuestos sólidos, entre ellos, varios fármacos.

La gran mayoría de soluciones farmacéuticas se desvían notoriamente de lo predicho por la teoría regular de soluciones (debido a las fuertes interacciones presentadas, tales como puentes de hidrógeno, en adición a las diferencias en los valores de los volúmenes molares de los solutos y los solventes). En este sentido, a los comienzos de los 80's del siglo pasado, Martín y colaboradores desarrollaron el método MESH[26] que ha resultado de gran utilidad para estimar la solubilidad de muchos fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios [26, 28, 27, 31, 32].

Si el término volumétrico-energético A , definido como $V_3\phi^2/(2,303RT)$ es introducido en la ecuación 2-35, la solubilidad real de fármacos y otros compuestos en cualquier sistema solvente puede ser calculada por medio de la siguiente expresión:

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + A (\delta_1^2 + \delta_3^2 - 2W) \quad (2-37)$$

donde el término W es igual a $2K\delta_1\delta_3$, siendo K es el parámetro de Walker, introducido inicialmente para el estudio de soluciones de polímeros[77]. El factor W compensa las desviaciones observadas con respecto al comportamiento de las soluciones regulares, y puede ser calculado a partir de datos experimentales, por medio de la siguiente expresión:

$$W = 0,5 \left(\delta_1^2 + \delta_3^2 - \frac{\log \gamma_3}{A} \right) \quad (2-38)$$

donde γ_3 es el coeficiente de actividad del soluto en la solución, y se calcula como el cociente, x_3^{id}/x_3 .

Los valores experimentales obtenidos para el parámetro W pueden correlacionarse por medio de un análisis de regresión, usando polinomios regulares de orden superior, como función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes, como sigue:

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 + \dots + C_n\delta_1^n \quad (2-39)$$

Estos modelos empíricos pueden usarse para estimar la solubilidad del fármaco mediante una función de regresión obtenida a partir de los datos experimentales, resolviendo esa propiedad a partir del valor W específico obtenido en la respectiva regresión polinómica (Ec 2-39).

2.4. Desempeño del Modelo de Jouyban-Acree en la Correlación de la Solubilidad de Etilhexil Triazona en Mezclas Acetato de Etilo + Etanol

En esta investigación se desafió el modelo de solubilidad propuesto por Jouyban & Acree (J & A) [34] frente a los valores experimentales de solubilidad de la Etilhexil triazona en la mezcla binaria acetato de etilo + etanol.

2.4.1. Modelo de Jouyban y Acree (J & A)

En la literatura farmacéutica se han descrito diferentes métodos para estimar la solubilidad de varias clases de solutos en mezclas cosolventes, algunos de los cuales han sido ampliamente desafiados recientemente frente a la solubilidad experimental de ciertos fármacos[80, 81].

Para evaluar la aplicación de la aproximación semiempírica de Jouyban & Acree como modelo para estimar la solubilidad en el sistema binario acetato de etilo + etanol, se partió de la base de la regla algebraica de mezcla de compuestos semipolares en mezclas binarias, descrita a continuación[82]:

$$\log x_{3-mix} = f_1 \log x_{3-solv_1} + f_2 \log x_{3-solv_2} \quad (2-40)$$

donde x_{3-mix} es la solubilidad calculada del soluto en la mezcla considerada, x_{3-solv_1} es la solubilidad del soluto en el solvente puro 1, x_{3-solv_2} es la solubilidad del soluto en el solvente puro 2, y f_1 y f_2 son las fracciones volumétricas para ambos solventes en la mezcla libre de soluto. La primera es calculada, asumiendo la aditividad de volúmenes, por medio de la siguiente expresión:

$$f_1 = \frac{V_1}{V_1 + V_2} \quad (2-41)$$

donde V_1 y V_2 son los volúmenes de los solventes 1 y 2, respectivamente[83]. Es claro que f_2 es igual a $1 - f_1$.

Sin embargo, se ha encontrado experimentalmente que el comportamiento de muchos solutos lipofílicos se desvía notoriamente de esta simple regla de aditividad de la solubilidad, en particular cuando los solventes empleados son anfipróticos. En un intento de considerar las desviaciones no contempladas en la ecuación 2-40, Jouyban y Acree propusieron la ecuación 2-42, donde T es la temperatura absoluta y J_i son los respectivos coeficientes polinómicos. Estos coeficientes J_i tienen un significado teórico debido a que cada uno de ellos es una función de las energías de interacción entre dos o tres cuerpos, lo que describe las atracciones entre las diferentes moléculas presentes en la solución. La ecuación 2-40, así mismo, se deriva a partir de la ecuación propuesta originalmente por Redlich y Kister [1948] y su desarrollo así como su significado se ha descrito previamente en literatura[84, 23].

$$\log x_{3-mix} = f_1 \log x_{3-solv_1} + f_2 \log x_{3-solv_2} + f_1 f_2 \sum_{i=0}^n J_i (f_1 - f_2)^i \quad (2-42)$$

Recientemente, Jouyban y Acree[85] procesaron por análisis de regresión los valores de solubilidad (como fracción molar) de varios compuestos en mezclas AcOEt + EtOH citadas en literatura[18, 20, 19, 21, 22, 23, 24, 25], a partir de la ecuación 2-42 obteniendo la ecuación 2-43:

$$\log x_{3-mix} = f_1 \log x_{3-solv_1} + f_2 \log x_{3-solv_2} + J - A - Factor \quad (2-43)$$

donde el factor de Jouyban-Acree se define de acuerdo con la siguiente expresión:

$$J - A - Factor = \left(\frac{f_1 f_2}{T} \right) (382,987 + 125,663 \{f_1 - f_2\} + 214,579 \{f_1 - f_2\}^2) \quad (2-44)$$

En la ecuación 2-43 y 2-44 el solvente 1 es aquel donde la solubilidad del soluto es mayor, al comparar los valores individuales de los dos solventes puros considerados. Como ejemplo, para la solubilidad de la cafeína en mezclas AcOEt + EtOH, AcOEt es el solvente 1 y EtOH es el solvente 2, así como para la solubilidad del acetaminofén en el mismo sistema solvente, EtOH es el solvente 1 y AcOEt es el solvente 2[85]

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Estudiar termodinámicamente el proceso de disolución de la Etilhexil triazona en mezclas cosolventes de etanol + acetato de etilo a 5 temperaturas diferentes (298,15; 303,15; 308,15 y 313,15; 318,15 K \pm 0,05 K), para obtener datos útiles en el diseño de medicamentos, y que además puede permitir el desafío de modelos matemáticos usados en la predicción de esta propiedad.

3.2. Objetivos Específicos.

1. Determinar la solubilidad de la Etilhexil triazona en mezclas cosolventes de etanol + acetato de etilo a 5 temperaturas diferentes (298,15; 303,15; 308,15 y 313,15; 318,15 K \pm 0,05 K).
2. Determinar las funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de disolución de la Etilhexil triazona en los sistemas cosolventes considerados.
3. Analizar los resultados obtenidos en función de las posibles interacciones que pueden presentarse entre los solutos en estudio y las mezclas de solventes utilizadas.

4. Parte Experimental

4.1. Materiales

En esta investigación se utilizaron los siguientes reactivos y materiales: Etilhexil triazona obtenida de BASF, acetato de etilo R.A, Merck (AcOEt), etanol absoluto RA (EtOH), Merck; tamices moleculares Merck (números 3 y 4, tamaños de poro de 0,3 y 0,4 *nm*, respectivamente), filtros Durapore[®] de 0,45 μm obtenidos de Millipore Corporation. Material graduado de vidrio. Frascos de vidrio ámbar de 30 mL, tapas de polipropileno, jeringas desechables de 2 y 5 mL.

4.2. Equipos

Baños termostatados Neslab RTE 10 Digital One Termo Electron Company; balanza analítica digital Ohaus Pioneer TM PA 214 (sensibilidad $\pm 0,1$ mg); Balanza digital de platillo externo Metler-Toledo PB302 sensibilidad 0,01 g; Densímetro digital DMA 45 Anton Paar de sensibilidad de $\pm 0,0001 g\ cm^{-3}$; Horno para secado WTB Binder E28; Baño termostatado con agitación (Julabo SW23); Calorímetro Netzsch TGDTA/DSC STA409.

4.3. Metodología

4.3.1. Caracterización y cuantificación de las soluciones saturadas de Etilhexil triazona en mezclas binarias acetato de etilo+etanol

Preparación de las mezclas binarias acetato de etilo + etanol

El etanol deshidratado empleado en este estudio, se mantuvo en tamiz molecular (Merck Número 3, 0,3 nm de tamaño de poro) para obtener un solvente seco previo a la preparación de las mezclas de solventes. El grado de deshidratación del etanol fue corroborado por medio de la determinación de la densidad, cuyo valor obtenido fue $0,7854\ g\ cm^{-3}$ a 298,15 K; este valor coincide con lo reportado en literatura[86, 87]. Todas las mezclas solventes de acetato de etilo + etanol (AcOEt + EtOH) fueron preparadas en cantidades de 10,00 *g* por peso, empleando una balanza analítica Ohaus Pioneer TM PA 214 de sensibilidad ± 0.1 mg, en

fracciones másicas desde de 0,10 hasta 0,90 que variaron en 0,10, con el fin de estudiar nueve mezclas así como ambos solventes puros. A cada sistema binario y a los solventes puros se les determinó la densidad con un densímetro digital DMA 45 Anton Paar de sensibilidad $\pm 0,0001 \text{g cm}^{-3}$ a temperaturas de 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K (Ver Anexo A)

Determinación de la Solubilidad

Un exceso de Etilhexil triazona fue adicionado a cada una de las mezclas de solventes orgánicos evaluados, dentro de frascos ámbar y después fueron cerrados herméticamente. Las mezclas de sólido-líquido fueron depositadas en baños termostatados (Neslab RTE 10 Digital One Termo Electrón Company) mantenidos a temperaturas desde $298,15 \pm 0,05$ hasta $318,15 \pm 0,05$ K con agitación esporádica, por lo menos durante tres días de tal forma que se alcanzara el equilibrio de la solución (este tiempo de equilibrio fue establecido por medio de la cuantificación de Etilhexil triazona, hasta verificar que su concentración se mantuviera en un valor constante).

Con el fin de realizar la equivalencia entre las escalas de concentraciones volumétricas y las gravimétricas, se determinó la densidad de las soluciones saturadas utilizando un densímetro digital DMA 45 Anton Paar de sensibilidad $\pm 0,0001 \text{g cm}^{-3}$, conectado al mismo sistema recirculante del baño termostatado en donde se encontraban los frascos con las diferentes soluciones saturadas a las temperaturas evaluadas. El densímetro se calibró según las instrucciones del catalogo del equipo a las temperaturas de interés: 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K[88]. Así, una vez alcanzado el equilibrio, se tomó una muestra de la solución sobrenadante de cada una de las soluciones y luego se filtraron a través de membranas de tamaño de poro de $0,45 \mu\text{g}$, para remover partículas insolubles, antes del análisis de composición, utilizando materiales precalentados a la temperatura de trabajo establecida, para evitar posibles precipitaciones. La solución fue introducida directamente en el tubo de vibración del equipo, se esperó hasta la estabilización de la lectura de la densidad en la pantalla digital (expresada en gcm^{-3}). Se registró la lectura de cada solución por triplicado después de inyectar en el equipo 3 mL de cada muestra filtrada.

Las concentraciones de Etilhexil triazona fueron determinadas por medio de balance de masas, por pesada de una cantidad específica de la respectiva solución saturada previamente filtrada y permitiendo la evaporación del solvente hasta obtener un peso constante. Todos los experimentos de solubilidad fueron realizados por lo menos por triplicado.

Estudio Calorimétrico

El punto de fusión y la entalpía de fusión de la Etilhexil triazona fueron determinados por estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido-DSC (Calorímetro Netzsch TGDTA/DSC STA409). Los análisis térmicos fueron realizados a una velocidad de calentamiento de 2 Kmin^{-1} bajo una atmósfera dinámica de nitrógeno (60 mLmin^{-1}). Se utilizaron aproximadamente 15,00 mg de Etilhexil triazona. El equipo fue calibrado usando estaño como estándar. El análisis térmico fue desarrollado por lo menos por triplicado y los resultados se promediaron.

4.3.2. Cálculos

Cálculos de concentración

Por medio del respectivo balance de masas, se obtuvieron los valores de concentración en %p/p de Etilhexil triazona en las mezclas binarias acetato de etilo + etanol a las diferentes temperaturas. A través de la aplicación de las ecuaciones que relacionan la densidad con la concentración, se calcularon las diferentes expresiones de concentración a nivel de Molaridad y Fracción Molar del soluto[89, 90].

Estimación de las contribuciones volumétricas

Dado que las ecuaciones 2-35, 2-37 y 2-38 requieren las contribuciones volumétricas de cada componente a la solución saturada, en este estudio se utilizó el volumen específico aparente de Etilhexil triazona (ϕ_V^{spc}) para calcular estas contribuciones. Los valores de ϕ_V^{spc} se calcularon como:[60, 59]:

$$\phi_V^{spc} = \frac{m_3 + m_1 (1 - VE_1 \rho_{soln})}{m_3 \rho_{soln}} \quad (4-1)$$

Donde m_3 y m_1 son las masas de soluto y solvente en la solución saturada, respectivamente, VE_1 es el volumen específico del solvente, y ρ_{soln} es la densidad de la solución. El volumen molar aparente de Etilhexil triazona es calculado multiplicando el valor de ϕ_V^{spc} y la masa molar del soluto ($823,07 \text{ g mol}^{-1}$).

Cálculo de los parámetros termodinámicos

Para el cálculo de la entalpía de solución (ΔH_{soln}^o) en cada mezcla solvente se realizaron las gráficas del logaritmo natural de la concentración de Etilhexil triazona en fracción molar ($\ln x_3$) contra la diferencia en el inverso de la temperatura armónica media y la temperatura absoluta ($T^{-1} - T_{hm}^{-1}$) aplicando la ecuación 2-9.

Para el cálculo de la energía libre de solución (ΔG_{soln}^o) se utilizó la ecuación 2-3, teniendo en cuenta el concepto de T_{hm} , el cual en este caso corresponde a 308 K.

La entropía de solución (ΔG_{soln}^o) se calculó de acuerdo con la ecuación 2-15, considerando la temperatura armónica media y los valores obtenidos de ΔH_{soln}^o y ΔG_{soln}^o para cada uno de los binarios y los solventes puros.

Posteriormente se realizaron los cálculos para determinar las funciones termodinámicas de mezcla de la Etilhexil triazona en cada sistema solvente en estudio, por medio de las ecuaciones 2-18, 2-19, 2-20, 2-21 y 2-22, así como las contribuciones entálpicas y entrópicas a la energía libre de mezcla por medio de las ecuaciones 2-25 y 2-26.

Tratamiento de los datos

Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado promedio de tres determinaciones con su respectiva desviación estándar[91]. Estos valores promediados con su correspondiente desviación estándar fueron utilizados para realizar los gráficos requeridos (gráficos de van't Hoff), que se ajustaron por el método de mínimos cuadrados mediante un programa estadístico de computador, aplicando métodos de propagación de incertidumbres[92, 71].

Cálculos de las Desviaciones

Como criterio de desviación entre los valores experimentales y los valores calculados a través del modelo de Jouyban y Acree (ecuaciones 2-40 y 2-44)[85], el porcentaje de desviación (%D) se determinó considerando los valores de solubilidad sin modificar, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\%D = \frac{|x_{3-mix}^{calc} - x_{3-mix}^{exp}|}{x_{3-mix}^{exp}} \quad (4-2)$$

De forma similar, como criterio general de la utilidad de las ecuaciones 2-40 y 2-44, el porcentaje medio de desviación (M%D) fue calculado por medio de la ecuación 4-2, donde n es el número de mezclas de composición consideradas.

$$M\%D = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{|x_{3-mix}^{calc} - x_{3-mix}^{exp}|}{x_{3-mix}^{exp}} \right) \quad (4-3)$$

5. Resultados y Discusión

5.1. Caracterización de las Soluciones Saturadas de Etilhexil Triazona en el Sistema Binario Etanol + Acetato de Etilo

5.1.1. Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas

La solubilidad experimental de la Etilhexil Triazona se presenta en las escalas de fracción molar (x_3) la cual expresa la proporción en que se encuentran los moles de soluto con respecto a los moles totales de solución, y molaridad (M) que expresa la cantidad de soluto por unidad de volumen de disolución; la primera tiene clara importancia en aplicaciones de termodinámica, debido a que presenta una relación directa entre el número de moles del soluto y del solvente, presentes en la muestra en equilibrio [93], y la segunda por su indiscutible importancia en las ciencias farmacéuticas por ser una expresión volumétrica.

Para expresar la solubilidad en molaridad, se utilizó la densidad de las soluciones saturadas, mediante la ecuación $c = (1000\rho x_3)/(M_1(1 - x_3) + M_3x_3)$ en donde ρ es la densidad de la solución saturada, x_3 es la concentración de la Etilhexil Triazona expresada en fracción molar, M_1 es la masa molar del solvente y M_3 es la masa molar del soluto. Lo anterior con el fin de expresar la concentración en unidades volumétricas a partir de unidades gravimétricas ($g \rightarrow v$).

Los valores de densidad correspondiente a las soluciones saturadas de Etilhexil triazona a las diferentes temperaturas de estudio, se encuentran consignadas en la tabla 5-1. Se observa que la densidad de las soluciones saturadas disminuye al aumentar la concentración de acetato de etilo en las mezclas disolventes y disminuye la temperatura, encontrándose la mayor densidad en etanol puro a 298,15 K y la menor densidad en acetato de etilo a 318,15 K.

Tabla 5-1.: Densidad ($g.cm^{-3}$) de las soluciones saturadas de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo y en los solventes puros a las temperaturas de 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K. Las incertidumbres son dadas en paréntesis.

w_{EtOH}^a	Densidad (ρ)				
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
0,00	0,9634 (0,0016)	0,9615 (0,0015)	0,9695 (0,0004)	0,9763 (0,0002)	0,9823 (0,0002)
0,10	0,9691 (0,0016)	0,9707 (0,0025)	0,9753 (0,0004)	0,9824 (0,0009)	0,9876 (0,0010)
0,20	0,9635 (0,0009)	0,9675 (0,0006)	0,9730 (0,0007)	0,9801 (0,0014)	0,9891 (0,011)
0,30	0,9507 (0,004)	0,9581 (0,0012)	0,9670 (0,006)	0,9745 (0,0002)	0,9867 (0,002)
0,40	0,9330 (0,0022)	0,9433 (0,0011)	0,9557 (0,005)	0,9667 (0,0026)	0,9873 (0,0018)
0,50	0,9082 (0,0007)	0,9211 (0,0020)	0,9366 (0,004)	0,9514 (0,0020)	0,9720 (0,011)
0,60	0,8777 (0,0012)	0,8903 (0,0040)	0,9105 (0,009)	0,9295 (0,001)	0,9535 (0,010)
0,70	0,8458 (0,0013)	0,8551 (0,0005)	0,8738 (0,0026)	0,8974 (0,003)	0,9286 (0,0014)
0,80	0,8211 (0,0004)	0,8233 (0,004)	0,8333 (0,0011)	0,8517 (0,0006)	0,8905 (0,010)
0,90	0,8030 (0,0001)	0,8019 (0,0003)	0,8028 (0,0007)	0,8088 (0,0007)	0,8277 (0,0013)
1,00	0,7901 (0,0001)	0,7874 (0,0025)	0,7854 (0,0006)	0,7854 (0,0007)	0,7878 (0,0005)

^a w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en las mezclas cosolventes libre de Etilhexil triazona.

5.1.2. Determinación de la solubilidad de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas

Los datos de solubilidad se calcularon a partir de los valores obtenidos del balance de masas, obteniéndose inicialmente concentraciones en términos de porcentaje peso a peso (% p/p); estos valores fueron convertidos a escala de fracción molar y molaridad, utilizando las ecuaciones de conversión para términos de concentración reportados en la literatura[17, 94].

Solubilidad en fracción molar de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas

Se espera que la Etilhexil triazona actúe en solución como una base de Lewis (debido a sus grupos funcionales $>NH$ y $-COO-$), de manera que pueda establecer puentes de hidrógeno

al grupo funcional donador de protones del EtOH (grupos $-OH$). Por otra parte, la EHT puede actuar también como un compuesto donador de protones por medio de sus grupos $>N-H$.

En la tabla **5-2** se muestran los valores de la solubilidad de la Etilhexil triazona ($\delta = 22,31 MPa^{1/2}$) en fracción molar, en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas. Se observa que la solubilidad de la Etilhexil triazona, inicialmente aumenta a medida que la fracción másica de etanol ($\delta = 19,3 MPa^{1/2}$) incrementa, hasta mezclas disolventes entre 0,10 y 0,20 en fracción másica de etanol ($\delta = 19,04 - 19,96 MPa^{1/2}$) y a partir de estas mezclas disolventes, hasta etanol puro ($\delta = 26,0 MPa^{1/2}$) disminuye. En este contexto, la máxima solubilidad de la EHT se alcanza en la mezcla disolvente de Etanol + Acetato de Etilo con concentración 0,20 en fracción másica de etanol ($\delta = 19,96 MPa^{1/2}$) a 318,15 K y las mínima en Etanol puro a 298,15 K.

De otro lado, la solubilidad de la Etilhexil triazona incrementa al aumentar la temperatura del sistema, por lo que se puede inferir que el proceso de disolución de este fármaco es endotérmico, ya que al suministrar energía al sistema se observa un favorecimiento en las interacciones soluto-solvente en todas las mezclas disolventes de estudio y los solventes puros (Etanol y Acetato de Etilo).

Teóricamente se esperaría que la máxima solubilidad de la Etilhexil triazona, se alcanzará en la mezcla disolvente con fracción másica de 0,5 de acetato de etilo, ya esta mezcla tiene un parámetro de solubilidad de $22,57 MPa^{1/2}$ muy similar al de la Etilhexil triazona, cuyo parámetro de solubilidad teórico es $22,31 MPa^{1/2}$, sin embargo, la máxima solubilidad de la Etilhexil triazona se alcanza en la mezcla disolvente de 0,10 en fracción másica de etanol, lo que permite deducir que el parámetro de solubilidad experimental de la Etilhexil triazona es $19,96 MPa^{1/2}$, parámetro que corresponde a la mezcla en donde se alcanza la máxima solubilidad.

Tabla 5-2.: Solubilidad en fracción molar ($100x_3$) de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas. Las incertidumbres son dadas en paréntesis. w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla binaria libre de soluto. En la mayoría de los casos, los coeficientes de variación de la solubilidad fueron inferiores a 2.0 %.

w_{EtOH}^a	Fracción molar de la Etilhexil triazona ($100x_3$)				
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
0,00	5,027 (0,029)	6,10 (0,03)	7,38 (0,09)	8,787 (0,007)	10,46 (0,03)
0,10	6,17 (0,03)	7,24 (0,06)	8,69 (0,10)	10,12 (0,27)	11,69(0,04)
0,20	6,157 (0,018)	7,304 (0,015)	8,687 (0,019)	9,99 (0,04)	12,3(0,4)
0,30	5,37 (0,07)	6,621 (0,026)	8,34 (0,15)	9,501 (0,006)	11,91(0,07)
0,40	4,38 (0,03)	5,583 (0,021)	7,20 (0,16)	8,61 (0,07)	10,98(0,06)
0,50	3,119 (0,009)	4,25 (0,03)	5,75 (0,07)	7,27 (0,05)	9,66 (0,03)
0,60	1,924 (0,012)	2,80 (0,05)	4,20 (0,13)	5,710 (0,019)	8,21 (0,26)
0,70	0,977 (0,011)	1,467 (0,005)	2,443 (0,029)	3,84 (0,05)	6,135 (0,029)
0,80	0,4488 (0,0029)	0,6509 (0,0027)	1,115 (0,009)	1,924 (0,006)	3,38 (0,13)
0,90	0,2035 (0,0006)	0,2740 (0,0022)	0,4230 (0,0005)	0,721 (0,005)	1,436 (0,011)
1,00	0,092 (0,006)	0,1223 (0,0015)	0,186 (0,003)	0,275 (0,005)	0,467 (0,003)

^a w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en las mezclas cosolventes libre de Etilhexil triazona.

Solubilidad en molaridad de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas

En la tabla 5-3 se muestran los valores de la solubilidad de la Etilhexil triazona en molaridad, en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas. De manera similar al comportamiento de la concentración en fracción molar, la molaridad aumenta con el incremento de la fracción másica de etanol, sin embargo en este caso el incremento se presenta hasta la mezcla 0,20 en fracción másica de etanol a 298,15 y 303,15 K y 0,30 en fracción másica de etanol a 308,15, 313,15 y 318,15 K, y disminuye hasta el etanol puro, alcanzando su máxima solubilidad en molaridad en la mezcla binaria cuya concentración de etanol es 0,30 a 318,15 K y las mínima en etanol puro a 298,15K.

La diferencia en los máximos de solubilidad de las dos expresiones de concentración de solubilidad, puede deberse a la diferencia de masas molares entre la Etilhexil triazona y los

solventes en la molaridad además de la influencia de la temperatura en el volumen de la solución.

Tabla 5-3.: Solubilidad en molaridad de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo a varias temperaturas. Las incertidumbres son dadas en paréntesis. w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla binaria libre de soluto. En la mayoría de los casos, los coeficientes de variación de la solubilidad fueron inferiores a 2,0 %.

w_{EtOH}^a	Molaridad de la Etilhexil triazona ($mol.l^{-1}$)				
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
0,00	0,3873 (0,0016)	0,4430 (0,0015)	0,50 (0,004)	0,5618(0,0003)	0,6227(0,0008)
0,10	0,4726 (0,0016)	0,5224 (0,0025)	0,583(0,004)	0,638(0,009)	0,6892(0,0010)
0,20	0,4919(0,0009)	0,5470(0,0006)	0,6058(0,0007)	0,6557(0,0014)	0,729(0,011)
0,30	0,466(0,004)	0,5327(0,0012)	0,611(0,006)	0,6576(0,0003)	0,7393(0,0020)
0,40	0,4178(0,0022)	0,4927(0,0011)	0,578(0,007)	0,6410(0,0026)	0,7332(0,0018)
0,50	0,3360(0,0007)	0,4217(0,0020)	0,516(0,004)	0,5967(0,0020)	0,700(0,011)
0,60	0,2356(0,0012)	0,318(0,004)	0,429(0,009)	0,5271(0,0010)	0,653(0,010)
0,70	0,1348(0,0013)	0,1929(0,0005)	0,2942(0,0026)	0,414(0,003)	0,5642(0,0014)
0,80	0,0678 (0,0004)	0,0958 (0,0004)	0,156(0,0011)	0,24910,0006)	0,391(0,010)
0,90	0,0327 (0,0001)	0,0435 (0,0003)	0,06574 (0,00007)	0,108(0,0007)	0,1997(0,0013)
1,00	0,0154 (0,0001)	0,0205 (0,0003)	0,0307 (0,0003)	0,0448 (0,0007)	0,0740 (0,0005)

^a w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en las mezclas cosolventes libre de Etilhexil triazona.

5.2. Aspectos Termodinámicos de Solución

5.2.1. Funciones termodinámicas relativas al proceso de solución de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo

Solubilidad ideal

La solubilidad ideal se calcula por medio de la ecuación 2-27 a partir de los datos del estudio calorimétrico obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC); que fueron $T_{fu} = 397,3 \pm 0,1 K$ y $\Delta H_{fus} = 55,2 \pm 0,6 kJmol^{-1}$. Dado que el ΔC_P no puede ser fácilmente determinado a nivel experimental, de manera usual se asume que puede ser aproximado a la

entropía de fusión ΔS_{fus} . Para el caso del proceso de solución, la solubilidad ideal representa el estado de referencia [17].

En la tabla 5-4 se presentan los valores de solubilidad ideal calculados a las diferentes temperaturas.

Tabla 5-4.: Valores de solubilidad ideal en fracción molar de la Etilhexil triazona en mezclas solventes etanol+acetato de etilo a las diferentes temperaturas de estudio

Temperatura (K)	x_3^{id}				
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
Solubilidad ideal	8,26 (0,09) $\times 10^{-3}$	1,091 (0,012) $\times 10^{-2}$	1,434 (0,016) $\times 10^{-2}$	1,876 (0,021) $\times 10^{-2}$	2,445 (0,027) $\times 10^{-2}$

La solubilidad experimental es mayor que la ideal a partir del acetato de etilo puro hasta la mezcla 0,70 en fracción másica de EtOH para todas las temperaturas estudiadas, así como en la mezcla 0,80 en fracción másica a 313,15 K y 318,15 K. De forma contraria, los valores de solubilidad experimental son más bajos que los correspondientes valores de solubilidad ideal en los casos restantes.

Coefficientes de Actividad del Soluta

La tabla 5-5 muestra los coeficientes de actividad γ_3 del soluto x_3 , calculados como x_3^{id}/x_3 , considerando los valores de solubilidad respectivos presentados en la tabla 5-2. Los valores de γ_3 son una medida de la no idealidad de los procesos de solución. Desde el acetato de etilo puro hasta la mezcla 0,70 en fracción másica del EtOH, los valores de γ_3 son inferiores que la unidad, y se incrementan a medida que la temperatura aumenta desde el acetato de etilo puro hasta 0,40 en fracción másica de EtOH (el comportamiento de la solubilidad tiende hacia la idealidad), mientras que desde 0,50 hasta 0,70 en fracción másica del EtOH, los valores de γ_3 disminuyen a medida que la temperatura se incrementa, siendo mayor que la unidad a temperaturas desde 298,15 K hasta 308,15 K, pero inferior que la unidad a temperaturas de 313,15 y 318,15 K. Finalmente, en la mezcla 0,90 en fracción másica de EtOH y EtOH puro, los valores de γ_3 son mayores que la unidad y disminuyen a medida que la temperatura se incrementa (nuevamente, el comportamiento de la solubilidad tiende al ideal). Por otra parte, a partir de los valores γ_3 presentados en la Tabla 5-5, se puede realizar una estimación de las interacciones intermoleculares soluto-solvente, considerando la ecuación 2-32.

Tabla 5-5.: Coeficientes de Actividad de la Etilhexil triazona en mezclas de etanol + acetato de etilo a diferentes temperaturas. w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla binaria libre de soluto.

w_{EtOH}^a	Coeficientes de Actividad de la Etilhexil triazona (γ_3)				
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
0,00	0,164	0,179	0,194	0,214	0,234
0,10	0,134	0,151	0,165	0,185	0,209
0,20	0,134	0,149	0,165	0,188	0,200
0,30	0,154	0,165	0,172	0,197	0,205
0,40	0,189	0,195	0,199	0,218	0,223
0,50	0,265	0,256	0,249	0,258	0,253
0,60	0,429	0,390	0,341	0,329	0,298
0,70	0,846	0,743	0,587	0,488	0,399
0,80	1,84	1,68	1,29	0,975	0,723
0,90	4,06	3,98	3,39	2,60	1,70
1,00	9,03	8,92	7,72	6,83	5,24

^a w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en las mezclas cosolventes libre de Etilhexil triazona.

Como una primera aproximación, el término $V_3\phi_1^2/RT$ puede considerarse prácticamente constante a la misma temperatura, y así y depende casi exclusivamente de las interacciones solvente-solvente (w_{11}), soluto-soluto (w_{33}) y soluto-solvente (w_{13})[56]. Los términos w_{11} y w_{33} son desfavorables para el proceso de solución, mientras que el término w_{13} favorece el proceso de solución. El término w_{33} (interacciones soluto-soluto) es constante para un mismo soluto; w_{11} (interacciones solvente-solvente) cambia según el solvente, siendo grande este valor en solventes altamente asociados. El término que involucra w_{13} (interacciones soluto-solvente) también puede variar, así si su valor es pequeño se están produciendo interacciones débiles, mientras que si este es grande las interacciones serán mayores. Por lo tanto, los coeficientes de actividad altos serán un indicativo de interacciones soluto-solvente más débiles[60, 59].

Puede verse en la ecuación 2-32 que la contribución de w_{33} representa el trabajo necesario para tomar moléculas desde el estado sólido hasta el estado de vapor y por tanto, podría

considerarse como constante en todas las mezclas. El término w_{11} es mayor en EtOH (parámetro de solubilidad de Hildebrand, $\delta_{EtOH} = 26,5 MPa^{1/2}$) mientras que es menor en AcOEt ($\delta_{AcOEt} = 18,1 MPa^{1/2}$)[95]. El AcOEt puro y aquellas mezclas hasta 0,70 en fracción másica de EtOH (incluyendo la mezcla de 0,80 en fracción másica de EtOH a 313,15 K y 318,15 K) mostraron bajos valores de (inferiores a la unidad) y teniendo valores pequeños de w_{11} , esto implica valores altos de w_{13} , favoreciendo el proceso de solución de la Etilhexil triazona, además de indicar que la solubilidad experimental es mayor a la solubilidad ideal.

Por otra parte en mezclas ricas en etanol (0,80-1,00), se presenta un desfavorecimiento al proceso de solución de Etilhexil triazona, en donde el coeficiente de actividad es mayor a uno, lo cual indica que las interacciones solvente-solvente (w_{11}) y soluto-soluto (w_{33}), en conjunto son mayores a las interacciones soluto-solvente (w_{13}), presentándose una desviación de la idealidad, obteniéndose solubilidades experimentales menores a la solubilidad ideal.

En este sentido se observa que en mezclas disolventes de menor polaridad (mezclas ricas en acetato de etilo) la solubilidad ideal es menor a la solubilidad experimental, y en mezclas disolventes de mayor polaridad (mezclas ricas en etanol) la solubilidad ideal es menor a la solubilidad experimental, lo que implica que de forma global la adición de acetato de etilo ($\delta_{AcOEt} = 18,1 MPa^{1/2}$), favorece el proceso de solución de la EHT

Gráfico de van ´t Hoff de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo

De acuerdo con el análisis de van ´t Hoff, el cambio de entalpía estándar aparente de la solución es obtenido a partir de la pendiente de la gráfica de $\ln x_3$ en función del inverso de la temperatura T^{-1} . Sin embargo, en tratamientos termodinámicos recientes, se han introducido algunas modificaciones a la ecuación de van ´t Hoff, con el fin de disminuir la propagación de errores. Tales modificaciones permiten separar los efectos químicos de aquellos debidos únicamente al tratamiento estadístico empleados en el desarrollo de las gráficas de compensación de entalpía-entropía, como será visto más adelante. Por esta razón, se usa la temperatura media armónica (T_{hm}) en los análisis de van ´t Hoff. En el presente caso (desde 298.15 K hasta 318,15 K) el valor obtenido de T_{hm} es justo de 308 K. La expresión modificada más ampliamente usada a esta temperatura corresponde a la ecuación 2-9.

Como ejemplo, en la figura 5-1 se muestra la gráfica modificada de van ´t Hoff para la Etilhexil triazona en mezclas que tienen 0,80 y 0,90 en fracción másica de EtOH, así como el EtOH puro. Desde el AcOEt puro hasta 0,70 en fracción másica de EtOH, se obtuvieron modelos lineales con adecuados coeficientes de determinación r^2 (mayores que 0,992), mientras que para composiciones de 0,80 en fracción másica de EtOH hasta el EtOH puro, se obtuvieron modelos de regresión parabólicos, cuyos coeficientes de regresión fueron superior-

res a 0,998. De acuerdo con estos valores de r^2 , se puede considerar que el método de van 't Hoff modificado es útil para el cálculo de las entalpías aparentes de solución de este filtro químico.

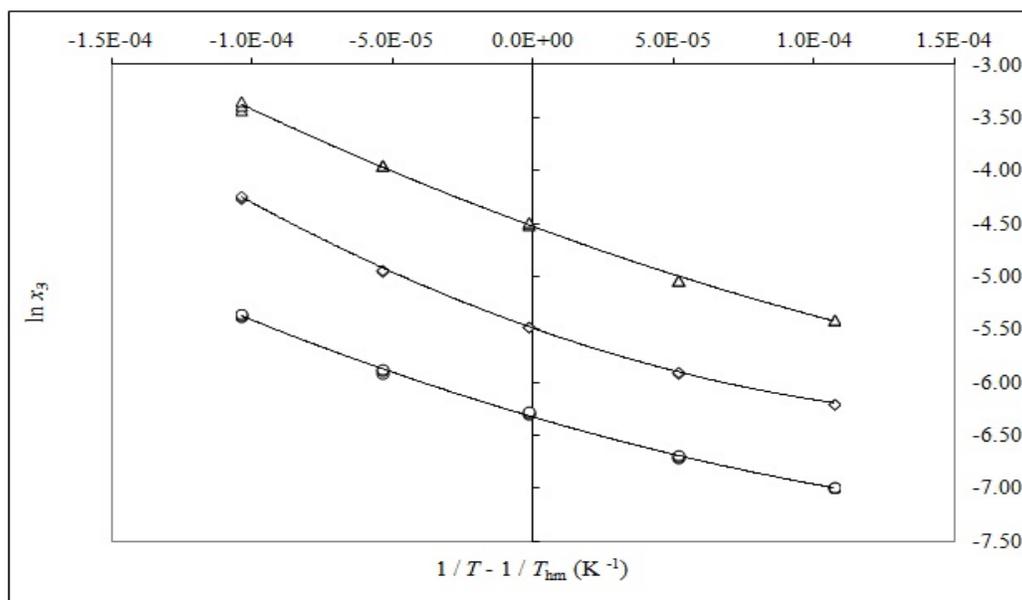


Figura 5-1.: Dependencias de la Solubilidad de la Etilhexil triazona respecto a la temperatura en mezclas de etanol + acetato de etilo expresadas en fracción molar. (Δ): 0,80 en fracción másica de etanol; (\diamond): 0,90 en fracción másica de etanol; (\circ) etanol puro.

Cambio de energía libre estándar aparente, cambio de entalpía estándar aparente y cambio de entropía estándar aparente para el proceso de solución

El cambio de energía libre estándar para el proceso de solución (ΔG_{soln}^o), considerando la aproximación propuesta por Krug y colaboradores [1976], es calculada a 308 K por medio de la ecuación 2-3, donde el intercepto usado es aquel obtenido en el análisis por el tratamiento del $\ln x_3$ como función de $T^{-1} - T_{hm}^{-1}$ (ecuación 2-9). Aunque la entalpía obtenida empleando la ecuación 2-9 es la misma obtenida por medio del método tradicional, es ligeramente diferente con respecto a la calculada por medio de $-RT_{hm} \ln x_3$ a 308,15 K, ya que en el primer caso, depende de todos los valores obtenidos para la solubilidad, mientras que de la forma tradicional, depende únicamente del valor obtenido para dicha temperatura. El cambio de entropía estándar aparente para el proceso de solución (ΔS_{soln}^o) es obtenido a partir de los respectivos valores de ΔH_{soln}^o y ΔG_{soln}^o reemplazándolos en la ecuación 2-15, con el uso de

la temperatura armónica media.

La tabla **5-6** reúne las funciones termodinámicas estándar aparentes experimentales para el proceso de solución de Etilhexil triazona en todas las mezclas solventes incluyendo aquellas funciones para el correspondiente proceso ideal. Con el fin de calcular las magnitudes termodinámicas de solución experimental, se usaron algunos métodos de propagación de incertidumbres[92]. Se encontró que la energía libre estándar de solución es positiva en todos los casos; es decir, el proceso de disolución aparentemente no es espontáneo, lo que puede explicarse en términos de la escala de concentración utilizada (fracción molar), donde el estado de referencia es la solución ideal teniendo la unidad como concentración de activo, esto es, el soluto sólido puro. Sin embargo, es importante mencionar que la energía libre estándar no es un indicador de la espontaneidad del proceso de solución, ya que la solubilidad es un proceso de equilibrio, por tanto la energía libre de solución es cero.

De otro lado se puede observar que la energía libre estándar inicialmente disminuye hasta la mezcla disolvente 0,2 en fracción másica de etanol, como consecuencia del aumento de la solubilidad de la Etilhexil triazona, a partir de esta mezcla binaria, la energía libre estándar incrementa con la adición de etanol a la mezcla disolvente lo que aumenta la polaridad de la mezcla alcanzando su máximo valor en etanol puro a 298,15 K, en donde la Etilhexil triazona es menos soluble.

La entalpía de solución es positiva en todas las composiciones estudiadas; por tanto el proceso es siempre endotérmico, indicando además que hay desfavorecimiento entálpico (componente energético) al proceso de solución de la Etilhexil triazona. La entropía de solución así mismo es positiva en todos los casos, indicando que la entropía o componente organizacional, favorece el proceso de disolución en todos los sistemas binarios. El valor decrece desde el acetato de etilo puro hasta 0,10 en fracción másica del EtOH, y a partir de esta composición se incrementa de forma no lineal hasta 0,90 en fracción másica de EtOH y disminuye hasta el EtOH puro.

Las funciones termodinámicas para el proceso de solución ideal de la Etilhexil triazona son mayores que las presentadas en mezclas binarias ricas en acetato de etilo, indicando que la solubilidad calculada mediante la ecuación de solubilidad ideal es menor a la determinada experimentalmente. Además se puede notar como en mezclas disolvente cuya concentración son 0,70 y 0,80 en fracción másica de etanol, la energía libre estándar experimental es similar a la ideal, sin embargo tanto la entalpía y entropía son aproximadamente el doble a las del proceso ideal.

Contribuciones entálpicas y entrópicas al proceso de solución

Con el ánimo de comparar las contribuciones relativas de la entalpía ($\% \zeta_H$) y la entropía ($\% \zeta_{TS}$) al proceso de solución, se emplearon las ecuaciones 2-16 y 2-17, respectivamente. Los valores se reportan en la tabla 5-6.

De la tabla 5-6 se observa que en todos los casos, las contribuciones a la energía estándar de Gibbs al proceso de solución son similares, aunque la principal contribución proviene de la entalpía (que es superior a 53%). Es interesante anotar que las contribuciones de la entalpía y la entropía a la solubilidad de Etilhexil triazona en la mezcla 0,10 en fracción másica de EtOH, en el EtOH puro e ideales, son muy cercanas, pero sus valores de entalpía y entropía son significativamente diferentes.

Tabla 5-6.: Funciones Termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de EHT en mezclas de etanol + acetato de etilo, incluyendo el proceso ideal a 308 K^a

w_{EtOH}^b	$\Delta_{soln}G^o / kJ.mol^{-1}$	$\Delta_{soln}H^o / kJ.mol^{-1}$	$\Delta_{soln}S^o / J.mol^{-1}K^{-1}$	$T\Delta_{soln}S^o / kJ.mol^{-1}$	ζ_H^c	ζ_{TS}^b
0,00	6,700 (0,004)	28,86 (0,17)	72,0 (0,4)	22,16 (0,13)	56,6	43,4
0,10	6,294 (0,009)	25,5 (0,4)	62,2 (1,0)	19,2 (0,3)	57,1	42,9
0,20	6,273 (0,009)	26,6 (0,6)	66,1 (1,4)	20,4 (0,4)	56,7	43,3
0,30	6,454 (0,015)	30,8 (0,7)	79,2 (1,7)	24,4 (0,5)	55,8	44,2
0,40	6,813 (0,012)	35,8 (0,5)	94,3 (1,4)	36,8 (0,5)	54,6	45,4
0,50	7,393 (0,013)	44,1 (0,6)	119,3 (1,7)	29,0 (0,4)	55,3	44,7
0,60	8,222 (0,016)	57,0 (0,7)	158,5 (2,1)	48,8 (0,6)	53,9	46,1
0,70	11,593 (0,028)	73,1 (0,9)	206,4 (2,5)	63,6 (0,8)	53,5	46,5
0,80	9,530 (0,019)	81,1 (0,8)	225,6 (2,4)	69,5 (0,7)	53,8	46,2
0,90	14,054 (0,011)	77,5 (0,3)	205,8 (0,8)	63,4 (0,3)	55,0	45,0
1,00	16,205 (0,022)	64,5 (0,7)	156,8 (1,6)	48,3 (0,5)	57,2	42,8
Ideal	10,880 (0,007)	42,8 (0,3)	103,6 (0,7)	31,91 (0,22)	57,3	42,7

^a Las incertidumbres se encuentran dentro de los paréntesis.

^b w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en la mezcla de solventes libre de soluto.

^c ζ_H, ζ_{TS} son las contribuciones relativas de entalpía y entropía a la energía Gibbs de solución.

5.2.2. Funciones termodinámicas del proceso de mezcla de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo

El proceso de solución puede representarse a través de las siguientes etapas hipotéticas[59, 60]:



Donde, los procesos parciales que componen el proceso de solución son la fusión del soluto y su mezcla a la misma temperatura (308 K), lo que permite calcular las contribuciones termodinámicas parciales entálpicas y entrópicas al proceso total de solución, por medio de las ecuaciones 2-20 y 2-21 respectivamente.

En estas ecuaciones, ΔH_{fus}^{308} y ΔS_{fus}^{308} representan las funciones termodinámicas del proceso de fusión a la temperatura armónica (308 K). El valor de la entalpía de fusión ΔH_{fus}^{303} se calculó a partir de $\Delta H_{fus}^T = \Delta H_{fus}^{mp} - \Delta C_P (T_{fus} - T)$, usando ΔS_{fus}^{mp} en lugar de ΔC_P , obteniendo valores de $42,8 \text{ kJmol}^{-1}$ para este filtro solar, lo que coincide con el cambio entálpico para soluciones ideales. En contraste, la entropía de fusión a 308 K ($139,0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) no coincide con la entropía ideal del proceso de solución a esta temperatura ($103,6 \text{ Jmol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), aunque para los fines prácticos de este análisis, se utilizó ΔS_{soln}^{0-id} en lugar de ΔS_{fus}^{303} . En la tabla 5-7 se relacionan los valores obtenidos para las funciones termodinámicas del proceso de mezcla.

Por medio del análisis de las contribuciones parciales de la solución ideal (relacionadas con el proceso de fusión del soluto) y del proceso de mezcla a la entalpía y entropía de solución, se encuentra que ΔH_{fus}^{308} y ΔS_{fus}^{308} son positivas (tabla 5-7), mientras que las contribuciones de las funciones termodinámicas relacionadas con el proceso de mezcla dentro del proceso de solución, son variables; es decir ΔH_{mix}^o y ΔS_{mix}^o son negativas desde el acetato de etilo puro hasta 0.40 en fracción másica de EtOH y positivas en todos los demás sistemas. Puede concluirse que, en general, el proceso de solución de este compuesto en mezclas ricas en acetato de etilo es conducido principalmente por la entropía de solución y la entalpía de mezcla, mientras que en aquellas mezclas ricas en EtOH, el proceso es conducido por las entropías de solución y mezcla.

La variación neta en los valores de ΔH_{mix}^o resulta de la contribución de varias clases de interacción. La entalpía de la formación de la cavidad (requerida para la acomodación del soluto) es endotérmica ya que se requiere el suministro de energía en contra de las fuerzas cohesivas del solvente. Este proceso decrece la solubilidad. Por otra parte, la entalpía de la interacción soluto-solvente es exotérmica y resulta principalmente de las interacciones de tipo van der Waals y ácido-base de Lewis; este proceso favorece la solubilidad.

Tabla 5-7.: Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de mezcla de la Etilhexil triazona en mezclas etanol + acetato de etilo a 308 K^a

w_{EtOH}^b	$\Delta_{mix}G^o /$ $kJ.mol^{-1}$	$\Delta_{mix}H^o /$ $kJ.mol^{-1}$	$\Delta_{mix}S^o /$ $J.mol^{-1}K^{-1}$	$T\Delta_{mix}S^o /$ $kJ.mol^{-1}$	ζ_H^c	ζ_{TS}^b
0,00	-4,180 (0,008)	-13,9 (0,3)	-31,6 (0,8)	-9,74 (0,26)	58,8	41,2
0,10	-4,585 (0,011)	-17,3 (0,5)	-41,4 (1,2)	-12,7 (0,4)	57,6	42,4
0,20	-4,606 (0,011)	-16,1 (0,7)	-37,5 (1,6)	-11,5 (0,5)	58,3	41,7
0,30	-4,425 (0,016)	-11,9 (0,7)	-24,4 (1,9)	-7,5 (0,6)	61,4	38,6
0,40	-4,066 (0,013)	-6,9 (0,6)	-9,3 (1,6)	-2,9 (0,5)	70,7	29,3
0,50	-3,487 (0,015)	1,4 (0,7)	15,7 (1,8)	4,8 (0,6)	21,9	78,1
0,60	-2,657 (0,018)	14,2 (0,8)	54,9 (2,2)	16,9 (0,7)	45,7	54,3
0,70	-1,350 (0,020)	30,3 (0,9)	102,8 (2,6)	31,7 (0,8)	48,9	51,1
0,80	0,713 (0,029)	38,3 (0,9)	122,0 (2,5)	37,6 (0,8)	50,5	49,5
0,90	3,174 (0,012)	34,7 (0,4)	102,2 (1,1)	31,5 (0,3)	52,4	47,6
1,00	5,325 (0,023)	21,7 (0,7)	53,2 (1,8)	16,4 (0,5)	57,0	43,0

^a Las incertidumbres se encuentran dentro de los paréntesis.

^b w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en la mezcla de solventes libre de soluto.

^c ζ_H, ζ_{TS} son las contribuciones relativas de entalpía y entropía a la energía Gibbs de mezcla. Estos valores son calculados por medio de las ecuaciones 2-25 y 2-26 respectivamente.

5.2.3. Funciones termodinámicas de transferencia de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo

Con el fin de verificar el efecto presentado por la polaridad de las mezclas (composición de mezclas binarias) sobre la función termodinámica que conduce el proceso de solución, en la tabla 5-8 se presentan las funciones termodinámicas de transferencia de la Etilhexil triazona desde las mezclas de solventes de menor polaridad hasta aquellas mezclas de mayor polaridad. Estas nuevas funciones de transferencia se calcularon como las respectivas diferencias entre las cantidades termodinámicas de mezcla del filtro químico en las mezclas de mayor polaridad y las mezclas de menor polaridad.

Si se considera la adición de EtOH sobre AcOEt, sucede lo siguiente: desde el EtOH puro hasta 0,10 en fracción másica de EtOH ($\Delta G_{A \rightarrow B}^o < 0, \Delta H_{A \rightarrow B}^o < 0$ y $\Delta S_{A \rightarrow B}^o < 0$) el proceso de solución es conducido por la entalpía, mientras que desde 0,10 hasta 0,20 en fracción

másica de EtOH ($\Delta G_{A \rightarrow B}^o < 0$, $\Delta H_{A \rightarrow B}^o > 0$ y $\Delta S_{A \rightarrow B}^o > 0$) el proceso de solución es conducido por la entropía. En cambio, desde 0,20 hasta 0,80 en fracción másica de EtOH ($\Delta G_{A \rightarrow B}^o > 0$, $\Delta H_{A \rightarrow B}^o > 0$ y $\Delta S_{A \rightarrow B}^o > 0$) el proceso de solución es conducido por la entalpía, mientras que desde 0,80 en fracción másica hasta el EtOH puro ($\Delta G_{A \rightarrow B}^o > 0$, $\Delta H_{A \rightarrow B}^o < 0$ y $\Delta S_{A \rightarrow B}^o < 0$) el proceso de solución es nuevamente conducido por la entropía; sin embargo, no existe una explicación disponible para estos resultados.

Tabla 5-8.: Funciones Termodinámicas de Transferencia de EHT desde solventes de menor polaridad hasta mayor polaridad en mezclas de etanol + acetato de etilo a 308K^a

w_{EtOH}^b		$\Delta G_{A \rightarrow B}^o /$ $kJ.mol^{-1}$	$\Delta H_{A \rightarrow B}^o /$ $kJ.mol^{-1}$	$\Delta S_{A \rightarrow B}^o /$ $J.mol^{-1}K^{-1}$	$T\Delta S_{A \rightarrow B}^o /$ $kJ.mol^{-1}$
A ^c	B ^c				
0,00	0,10	-0,405 (0,010)	-3,4 (0,4)	-9,8 (1,1)	-3,0 (0,3)
0,10	0,20	-0,021 (0,013)	1,2 (0,7)	3,9 (1,8)	1,2 (0,5)
0,20	0,30	0,181 (0,017)	4,2 (0,9)	13,1 (2,3)	4,0 (0,7)
0,30	0,40	0,359 (0,019)	5,0 (0,9)	15,1 (2,3)	4,6 (0,7)
0,40	0,50	0,579 (0,018)	8,3 (0,8)	25,1 (2,2)	7,7 (0,7)
0,50	0,60	0,830 (0,021)	12,9 (1,0)	39,1 (2,7)	12,1 (0,8)
0,60	0,70	1,307 (0,025)	16,1 (1,1)	48 (3)	14,8 (1,0)
0,70	0,80	2,06 (0,03)	8,0 (1,2)	19 (3)	5,9 (1,1)
0,80	0,90	2,46 (0,03)	-3,6 (0,9)	-19,8 (2,5)	-6,1 (0,8)
0,90	1,00	2,151 (0,025)	-12,9 (0,7)	-49,0 (1,8)	-15,1 (0,6)

^a Estas magnitudes se calculan como $\Delta\Psi_{A \rightarrow B}^o = \Delta\Psi_{MedioA}^o - \Delta\Psi_{MedioB}^o$ donde Ψ es G, H o S. Las incertidumbres se encuentran dentro de los paréntesis.

^b w_{EtOH} es la fracción másica del etanol en las mezclas cosolventes libre de Etilhexil triazona.

^c A y B son los medios más polar y menos polar, respectivamente.

5.2.4. Compensación entálpica-entrópica al proceso de solución

Bustamante y colaboradores[19, 96] han demostrado algunos efectos de compensación química para la solubilidad de muchos fármaco en mezclas cosolventes acuosas. Este análisis puede ser útil con el fin de identificar el mecanismo de acción de la cosolvencia. La elaboración de gráficas ponderadas de ΔH_{soln}^o en función de ΔG_{soln}^o a la temperatura media armónica permite observar mecanismos similares para el proceso de solución, de acuerdo con las tendencias

obtenidas[97, 98].

La figura 5-2 muestra que la Etilhexil triazona en el sistema solvente EtOH + AcOEt presenta una compensación no lineal ΔH_{soln}^o vs ΔG_{soln}^o con una pendiente negativa para el intervalo desde EtOH puro hasta 0,80 en fracción másica de EtOH, indicando que la entropía conduce el proceso de solución. De forma contraria, desde 0,80 hasta 0,20 en fracción másica de EtOH, se obtiene una pendiente positiva, indicando que la entalpía conduce el proceso de solución. Estos resultados están de acuerdo con los ya descritos para las funciones de transferencia, aunque la explicación para éstos aún es incierta, por la falta de información acerca de la naturaleza estructural de éstas mezclas; mientras que en el caso de mezclas etanol + agua (EtOH + W), se ha observado que la entropía conduce la disolución de algunos fármacos en mezclas ricas en agua, y éste resultado puede ser atribuido a la pérdida de la estructura del agua alrededor de grupos no polares del fármaco causado por la adición del cosolvente.[68, 59, 60].

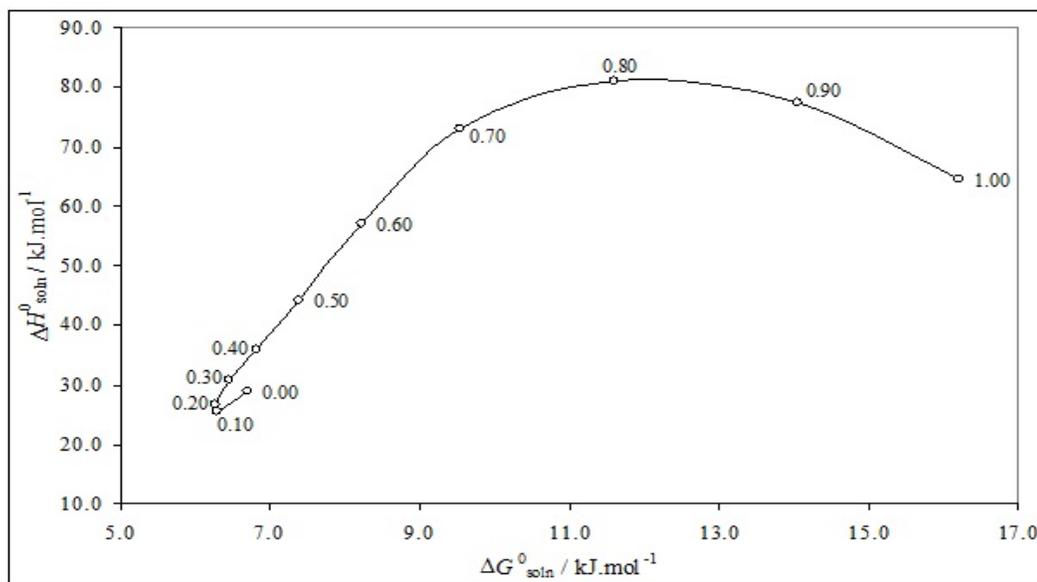


Figura 5-2.: ΔH_{soln}^o vs ΔG_{soln}^o Gráfica de compensación entálpica-entrópica para la solución de EHT en mezclas etanol + acetato de etilo a 308 K (La composición se encuentra expresada en fracción másica de etanol)

5.3. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)

La información sobre la polaridad y el comportamiento volumétrico de las mezclas de acetato de etilo + etanol como función de la composición, ha sido presentada en literatura[33, 99]. Por otra parte, los valores calorimétricos de EHT, fueron los siguientes: $T_{fus} = 397,3 \pm 0,1$ K y $\Delta H_{fus} = 55,2 \pm 0,6$ kJmol⁻¹. A partir de estos resultados, la solubilidad ideal calculada para este filtro solar fue $3,87(0,04) \times 10^{-3}$.

Tabla 5-9.: Fracción volumétrica (ϕ) (en ausencia el soluto), parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas disolventes (δ_1), solubilidad de la EHT expresada en porcentaje de masa y fracción molar ($100.x_3$), la densidad de las mezclas saturadas ($\rho_{sat-soln}$), volumen molar aparente de la EHT (ϕ_V^{sat}), fracción volumétrica del solvente (ϕ_1) en las soluciones saturadas, y logaritmo de los coeficientes de actividad de la EHT ($\log \gamma_3$), a 298,15 K.

ϕ AcOEt	δ_1 (MPa ^{1/2})	ETH		$\rho_{sat-soln}$ (g.cm ⁻³)	ϕ_V^{mol} (cm ³ mol ⁻¹)	ϕ_1	$-\log \gamma_3$
		%p/p	100.x ₃				
0,0000	26,50	1,610 (0,010)	0,0915 (0,0006)	0,7901	652,6	0,9899	-0,626
0,0889	25,75	3,535 (0,010)	0,2035 (0,0006)	0,803	716,4	0,9766	-0,279
0,1800	24,99	6,79 (0,04)	0,449 (0,003)	0,8211	712,7	0,9517	0,064
0,2734	24,20	13,12 (0,13)	0,977 (0,011)	0,8458	721,4	0,9027	0,402
0,3692	23,40	22,10 (0,11)	1,924 (0,012)	0,8777	723,1	0,8296	0,697
0,4675	22,57	30,45 (0,07)	3,119 (0,009)	0,9082	724,3	0,7566	0,906
0,5684	21,73	36,86 (0,19)	4,38 (0,03)	0,933	726,1	0,6966	1,054
0,6720	20,86	40,31 (0,34)	5,37 (0,07)	0,9507	725,6	0,6622	1,142
0,7784	19,96	42,02 (0,08)	6,157 (0,018)	0,9635	725,8	0,643	1,202
0,8877	19,04	40,14 (0,14)	6,17 (0,03)	0,9691	722,8	0,6584	1,203
1,0000	18,1	33,09 (0,13)	5,03 (0,03)	0,9634	721,1	0,7207	1,114

La tabla 5-9 muestra la solubilidad de Etilhexil triazona expresada en porcentaje de masa y fracción molar, la densidad de las mezclas saturadas, el volumen molar aparente de Etilhexil triazona, y la fracción volumétrica del solvente en las soluciones saturadas a 298,15 K. La figura 5-3 muestra la solubilidad experimental y la solubilidad calculada por medio del uso del modelo de soluciones regulares (2-35) como función del parámetro de solubilidad de las

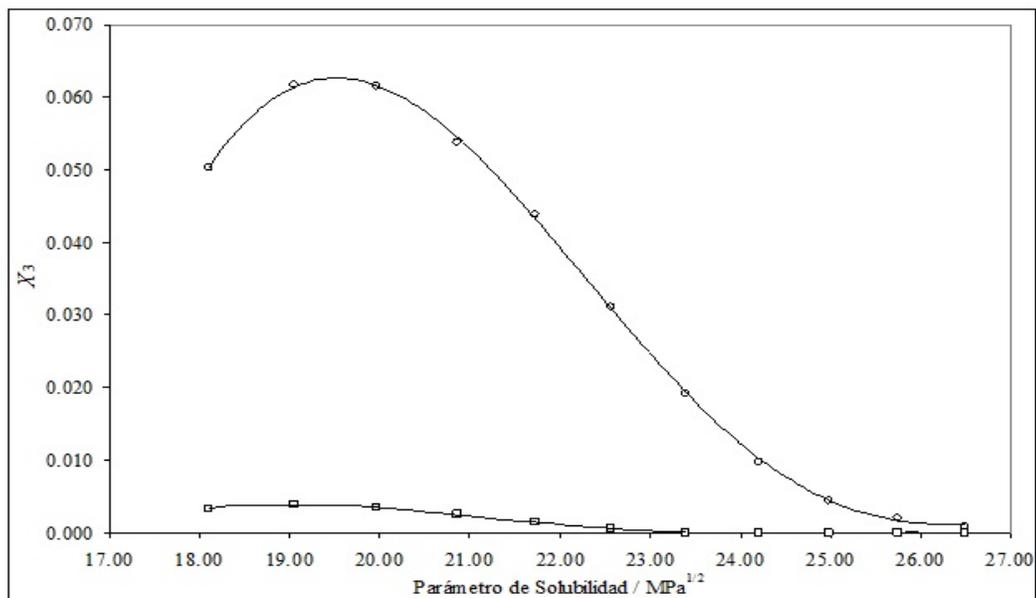


Figura 5-3.: Solubilidad experimental (\circ) y solubilidad calculada de acuerdo con el modelo de Hildebrand de soluciones regulares (\diamond) de EHT como función del parámetro de solubilidad de las mezclas de solventes a 298.15 K.

mezclas de solventes. La solubilidad es mayor en la mezcla de 0,8877 en fracción volumétrica de AcOEt ($\delta_1 = 19,04 MPa^{1/2}$).

A partir de los valores de densidad de las mezclas de solventes[33, 99] de las soluciones saturadas (5-9), además de la solubilidad de la Etilhexil triazona expresada en porcentaje de masa (5-9), se calcularon la fracción volumétrica del solvente (ϕ_1) y el volumen molar aparente del soluto (ϕ_V^{mol}) en las mezclas saturadas. Estos valores también se presentan en la tabla 5-9.

Según la literatura[77] el volumen molar de un soluto en soluciones saturadas ha sido considerado como un valor constante cuando se utiliza el método MESH. De esta forma, para compuestos sólidos, esta propiedad es generalmente calculada por medio del método de contribución de grupos propuesto por Fedors [1974][95]. Sin embargo, esta propiedad no es independiente de la composición del solvente como puede verse en la tabla 5-9, para los volúmenes molares aparentes de Etilhexil triazona. Este hecho puede deberse a diferentes interacciones moleculares, dependiendo de las respectivas proporciones del solvente. Por esta razón, en esta investigación se emplearon los volúmenes molares aparentes experimentales de Etilhexil triazona, en lugar del valor calculado ($650,4 cm^3 mol^{-1}$), tabla 5-10[95].

Tabla 5-10.: Volumen molar, parámetros parciales de solubilidad y parametro de solubilidad total de la Etilhexiltriazona

Grupo o átomo	Número de grupos	Fedors V/ $cm^3.mol^{-1}$	Van Krevelen		
			$F_d/$ $J^{1/2}.cm^{3/2}.mol^{-1}$	$F_p^2/$ $J.cm^3.mol^{-2}$	$U_h/$ $J.mol^{-1}$
-CH ₃	6	6×33,5	5×420	6×0	6×0
-CH ₂ -	15	15×16,1	15×270	2×0	15×0
>CH-	3	3×-1	2×80	3×0	3×0
>CH=	3	3×-5,5	3×70	3×0	3×0
Fenileno (m)	3	3×52,4	3×1270	3×110	3×0
-COO-	3	3×18	3×390	3×490	3×7000
-NH-	3	3×4,5	3×160	3×210	3×3100
-NO=	3	3×4,0	3×164	3×1323	1×1759
Total		650.4	5670	696400	28500
δ_d		$5670/304,4=18,63MPa^{1/2}$			
δ_p		$(696400)^{1/2}/304,4=2,74MPa^{1/2}$			
δ_h		$(28500/304,4)^{1/2}=9,68MPa^{1/2}$			
δ_T		$(18,63^2 + 2,74^2 + 9,68^2)^{1/2} = 21,18MPa^{1/2}$			

Por otra parte, de acuerdo con la literatura[77], la fracción volumétrica de la mezcla de solventes en la solución saturada se ha calculado por medio de la siguiente expresión,

$$\phi_1 = \frac{V_1 (1 - x_3)}{V_1 (1 - x_3) + V_1 x_3} \quad (5-1)$$

Donde, V_1 es el volumen molar del solvente (calculado para las mezclas de solventes como $V_{1mix} = \sum_{i=1}^n V_{1,i}\phi_i$, asumiendo aditividad de volúmenes). Sin embargo, es bien conocido que los volúmenes de mezcla no son aditivos en aquellas mezclas que presentan una fuerte presencia de puentes de hidrógeno y grandes diferencias en los volúmenes molares entre sus componentes. Por esta razón, para este estudio, se usaron las fracciones volumétricas experimentales para todos los cálculos involucrados (tabla 5-9).

Igualmente los coeficientes de actividad de Etilhexil triazona como logaritmos decimales son también presentados en la tabla 5-9. Estos valores fueron calculados a partir de los datos de solubilidad experimental (tabla 5-9) y la solubilidad ideal a 298,15 K ($x_3 = 3,87 \times 10^{-3}$). En casi todos los casos, los valores de γ_3 fueron inferiores que la unidad debido a que las

solubilidades experimentales son mayores que la ideal, excepto para el EtOH puro y la mezcla 0,0889 en fracción volumétrica de AcOEt.

Por otra parte, los parámetros A , K , y W son presentados en la tabla 5-11. Con el fin de calcular el parámetro W , se usó el parámetro de solubilidad experimental de Etilhexil triazona. Este valor de δ_3 es el mismo de la mezcla de solventes donde se encontró la mayor solubilidad del activo solar ($19,04MPa^{1/2}$, tabla 5-9). Es interesante anotar que el valor experimental de Etilhexil triazona es bastante diferente respecto al calculado de acuerdo con el método de contribuciones de grupos sustituyentes ($22,31MPa^{1/2}$, tabla 5-10), aunque las razones para este hecho no lograron esclarecerse.

Tabla 5-11.: Densidad (gcm^{-3}) de las soluciones saturadas de la Etilhexil triazona en mezclas binarias etanol + acetato de etilo y en los solventes puros a las temperaturas de 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K. Las incertidumbres son dadas en paréntesis.

δ_1 ($MPa^{1/2}$)	A (cm^3J^{-1})	K ($J.cm^{-3}$) ^a	W_{exp} ($J.cm^{-3}$) ^a	$W_{calculado}/Jcm^{-3}$ ^a				
				1	2	3	4	5
26,50	0,112020	0,524773	529,659	525,707	528,483	530,018	529,727	529,669
25,75	0,119684	0,521761	511,781	510,306	511,553	511,405	511,640	511,739
24,99	0,113078	0,518864	493,815	494,520	494,512	493,500	493,790	493,825
24,20	0,102981	0,516558	476,183	478,334	477,368	476,174	476,275	476,220
23,40	0,087184	0,515123	459,069	461,733	460,130	459,271	459,137	459,059
22,57	0,072630	0,514500	442,334	444,700	442,807	442,607	442,335	442,314
21,73	0,061722	0,514660	425,859	427,219	425,412	425,966	425,735	425,793
20,86	0,055736	0,514966	409,047	409,272	407,956	409,092	409,075	409,157
19,96	0,052560	0,515590	391,995	390,840	390,455	391,687	391,940	391,943
19,04	0,054887	0,515105	373,614	371,903	372,922	373,404	373,722	373,613
18,10	0,065613	0,512955	353,620	352,439	355,378	353,841	353,575	353,623

^a $1 Jcm^{-3} = 1MPa$

Como se ha indicado, el parámetro W cuantifica las desviaciones presentadas por soluciones reales con respecto a las soluciones regulares. Estas desviaciones son principalmente debidas a interacciones específicas tales como puentes de hidrógeno. El filtro químico y los solventes estudiados pueden establecer estas interacciones como aceptor o donador de hidrógeno (5-1).

La Figura 5-4 muestra que la variación del parámetro W con relación al parámetro de solubilidad de la mezcla de solventes, presenta una pequeña desviación del comportamiento

lineal. Los valores W calculados por medio del uso de polinomios regulares de orden 1 a 5 también se presentan en la tabla 5-11 (las regresiones empíricas son obtenidas usando MS Excel y TableCurve 2D v5.01). Es claro, que estos valores dependen del modelo empleado en la resolución de la ecuación. Comportamientos similares se han citado en literatura para otros compuestos[26, 28, 27, 29, 30, 31, 40, 33].

La tabla 5-12 muestra los valores de solubilidad obtenidos por medio del uso de los valores de W obtenidos a través del despeje de los modelos polinomiales presentados en la tabla 5-11. Ya que se busca el mejor ajuste de regresión, el primer criterio usado para definir el orden del polinomio, fueron las incertidumbres obtenidas de acuerdo con el ajuste estándar, los cuales fueron 0,7569, 0,7778, 0,1615, 0,0951, y 0,0765, para órdenes de uno a cinco, respectivamente. Como criterio de comparación, en la tabla 5-12 también se muestran los porcentajes de la diferencia entre la solubilidad experimental y aquellas calculadas por medio del uso de MESH.

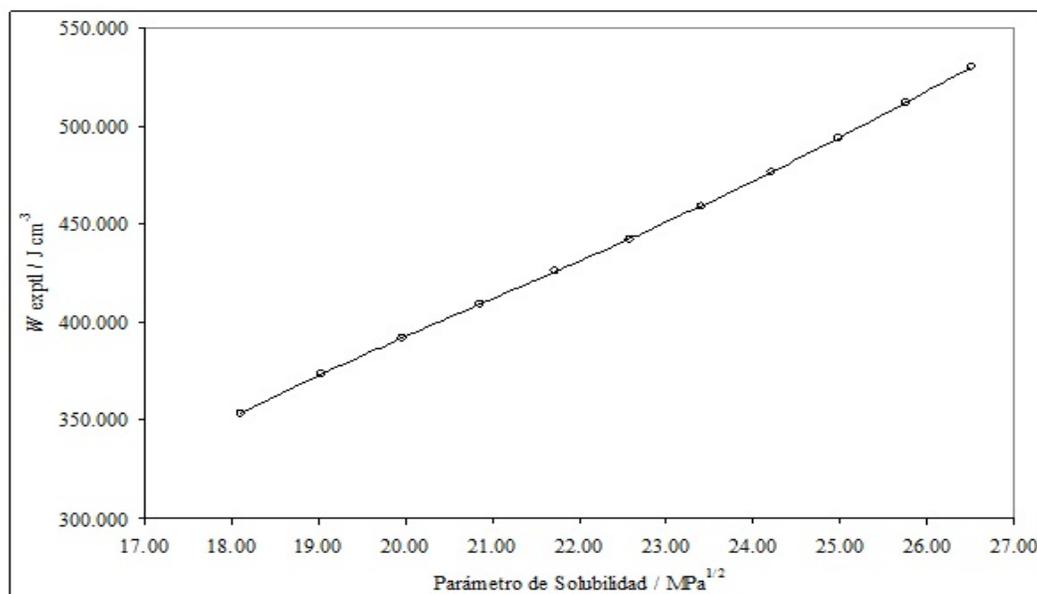


Figura 5-4.: Variación del parámetro W como función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes a 298,15 K

Tabla 5-12.: Solubilidad calculada de EHT empleando los parámetros W obtenidos a partir de los modelos de regresión en órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y los porcentajes de diferencia con relación a los valores experimentales a 298,15 K.

δ_1 (MPa ^{1/2})	$x_3(\text{calculado})$					% dev. ^a				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
26,50	$1,19 \times 10^{-4}$	$4,99 \times 10^{-4}$	$1,10 \times 10^{-3}$	$9,48 \times 10^{-4}$	$9,20 \times 10^{-4}$	87,0	45,5	20,4	3,6	0,5
25,75	$9,03 \times 10^{-4}$	$1,79 \times 10^{-3}$	$1,65 \times 10^{-3}$	$1,88 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-3}$	55,6	11,8	18,7	7,5	2,3
24,99	$6,48 \times 10^{-3}$	$6,45 \times 10^{-3}$	$3,81 \times 10^{-3}$	$4,43 \times 10^{-3}$	$4,51 \times 10^{-3}$	44,4	43,7	15,1	1,3	0,5
24,20	$2,71 \times 10^{-2}$	$1,71 \times 10^{-2}$	$9,73 \times 10^{-3}$	$1,02 \times 10^{-2}$	$9,94 \times 10^{-3}$	177,4	75,4	0,4	4,5	1,8
23,40	$5,61 \times 10^{-2}$	$2,95 \times 10^{-2}$	$2,09 \times 10^{-2}$	$1,98 \times 10^{-2}$	$1,92 \times 10^{-2}$	191,4	53,1	8,4	2,7	0,4
22,57	$6,88 \times 10^{-2}$	$3,65 \times 10^{-2}$	$3,42 \times 10^{-2}$	$3,12 \times 10^{-2}$	$3,10 \times 10^{-2}$	120,7	17,2	9,6	0,1	0,7
21,73	$6,44 \times 10^{-2}$	$3,86 \times 10^{-2}$	$4,51 \times 10^{-2}$	$4,23 \times 10^{-2}$	$4,30 \times 10^{-2}$	47,2	11,9	3,1	3,5	1,8
20,86	$5,69 \times 10^{-2}$	$4,06 \times 10^{-2}$	$5,43 \times 10^{-2}$	$5,41 \times 10^{-2}$	$5,52 \times 10^{-2}$	6,0	24,4	1,2	0,7	2,9
19,96	$4,66 \times 10^{-2}$	$4,24 \times 10^{-2}$	$5,72 \times 10^{-2}$	$6,08 \times 10^{-2}$	$6,08 \times 10^{-2}$	24,4	31,1	7,2	1,3	1,2
19,04	$4,00 \times 10^{-2}$	$5,18 \times 10^{-2}$	$5,85 \times 10^{-2}$	$6,34 \times 10^{-2}$	$6,17 \times 10^{-2}$	35,1	16,0	5,2	2,8	0,0
18,10	$3,52 \times 10^{-2}$	$8,55 \times 10^{-2}$	$5,37 \times 10^{-2}$	$4,96 \times 10^{-2}$	$5,03 \times 10^{-2}$	30,0	70,1	6,9	1,4	0,1
Total ^b						74,5	36,4	8,7	2,7	1,1
Error típico ^b						18,9	6,9	2,0	0,6	0,3
Desviación estándar ^b						62,7	22,9	6,7	2,1	0,9

^a Calculado como $100 \times (|x_{3-expt} - x_{3-calc}| / x_{3-expt})$.

^b Calculado considerando los valores obtenidos tanto en los solventes puros, así como en las nueve mezclas binarias.

De acuerdo con la tabla 5-12, se observa que entre mayor complejidad muestra el polinomio usado, mayor la correlación entre las solubilidades experimentales y las calculadas. Este hecho se confirma con base en los porcentajes de desviación (2,7% y 1,1%, para órdenes 4 y 5, respectivamente). De forma contraria, a lo encontrado por otras investigaciones similares,[29, 30, 31, 40], en este caso, el incremento más importante en concordancia es el obtenido al pasar de orden 2 a orden 3 (desde 36,4 hasta 8,7%), aunque los incrementos más significativos se obtienen más adelante. Este comportamiento es similar al encontrado con la indometacina en mezclas de EtOH + AcOEt[33].

Sin embargo, en los cálculos del presente estudio, se empleó el modelo con menor desviación (orden 5, ecuación 5-2):

$$W = C_o + C_1\delta + C_2\delta^2 + C_3\delta^3 + C_4\delta^4 + C_5\delta^5 \quad (5-2)$$

Donde, $C_o = -5362(1952)$, $C_1 = 1161(445)$, $C_2 = -97(40)$, $C_3 = 4,1(1,8)$, $C_4 = -8,8(4,1) \times 10^{-2}$, $C_5 = 7,6(3,7) \times 10^{-4}$. Los coeficientes de determinación $r^2 = 0,999999$ y la incertidumbre estándar de ajuste = 0,076468.

Tabla 5-13.: Comparación de los valores de solubilidad de la Etilhexil triazona calculados directamente y los calculados usando MESH.

δ_1 (MPa ^{1/2})	$x_3(\text{calculado})$			% dev. ^a	
	Experimental	Calculado directamente ^b	Calculado MESH W ^c	Calculado directamente	Calculado MESH W
26,50	$9,15 \times 10^{-4}$	$1,04 \times 10^{-3}$	$9,20 \times 10^{-4}$	13,7	0,5
25,75	$2,035 \times 10^{-3}$	$1,64 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-3}$	19,4	2,3
24,99	$4,49 \times 10^{-2}$	$4,44 \times 10^{-3}$	$4,51 \times 10^{-3}$	1,2	0,5
24,20	$9,77 \times 10^{-3}$	$1,03 \times 10^{-2}$	$9,94 \times 10^{-3}$	5,3	1,8
23,40	$1,924 \times 10^{-2}$	$1,93 \times 10^{-2}$	$1,92 \times 10^{-2}$	0,3	0,4
22,57	$3,119 \times 10^{-2}$	$3,08 \times 10^{-2}$	$3,10 \times 10^{-2}$	1,3	0,7
21,73	$4,38 \times 10^{-2}$	$4,32 \times 10^{-2}$	$4,30 \times 10^{-2}$	1,2	1,8
20,86	$5,37 \times 10^{-2}$	$5,45 \times 10^{-2}$	$5,52 \times 10^{-2}$	1,4	2,9
19,96	$6,157 \times 10^{-2}$	$6,16 \times 10^{-2}$	$6,08 \times 10^{-2}$	0,0	1,2
19,04	$6,17 \times 10^{-2}$	$6,14 \times 10^{-2}$	$6,17 \times 10^{-2}$	0,5	0,0
18,10	$5,03 \times 10^{-2}$	$5,04 \times 10^{-2}$	$5,03 \times 10^{-2}$	0,2	0,1
Total ^d				4,1	1,1
Error típico ^d				1,9	0,3
Desviación estándar ^d				6,5	0,9

^a Calculado como $100 \times (|x_{3-expt} - x_{3-calc}| / x_{3-expt})$.

^b Calculado usando la Ecuación 2-19

^c Calculado usando la Ecuación 2-18

^d Calculado considerando los valores obtenidos tanto en los solventes puros, así como en las nueve mezclas binarias.

Una consideración importante sobre la utilidad del método MESH se refiere a la justificación de cálculos complejos que involucran muchas otras variables del sistema considerado (ecuación 2-37, tablas 5-11 y 5-12), en lugar de una regresión simple empírica de las solubilidades experimentales como función de los parámetros de solubilidad de las mezclas de solventes (tabla 5-9, 5-3). Por esta razón en la tabla 5-13, las solubilidades experimentales son comparadas con aquellas calculadas directamente por medio del polinomio regular de grado 5 de x_3 como función de los valores δ de las mezclas de solventes (5-3, ecuación 5-3). Así como aquellas calculadas involucrando el parámetro W obtenido de la ecuación 5-2 (tabla 5-11). Es importante anotar que ambos polinomios comparados tienen el mismo orden.

Los correspondientes porcentajes de diferencia son presentados en la tabla **5-13**.

$$x_3 = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 + f\delta^5 \quad (5-3)$$

Donde, $a = 23,8(4,6)$, $b = -5,6(1,1)$, $c = 0,51(0,10)$, $d = -2,3(0,4) \times 10^{-2}$, $e = 5,1(1,0) \times 10^{-4}$, $f = -4,5(0,9) \times 10^{-6}$. Coeficiente de determinación $r^2 = 0,9998135e$ incertidumbre estándar de ajuste = $1,8060 \times 10^{-4}$. **5-12** también se muestran los porcentajes de la diferencia entre la solubilidad experimental y aquellas calculadas por medio del uso de MESH.

Basados en los porcentajes de desviación promedios, presentados en la tabla **5-13** (4,1% y 1,1% para el cálculo directo y el método MESH, respectivamente) se observa que existen diferencias significativas entre los valores obtenidos al emplear ambos métodos. De forma similar al lo encontrado para el acetaminofén[29, 30] y de forma opuesta a lo encontrado para el ibuprofeno y naproxeno en algunos sistemas cosolventes,[40, 31], así como la indometacina en mezclas de AcOEt + EtOH [33], en el caso de Etilhexil triazona, el presente resultado debería mostrar una gran utilidad de método MESH. Este último punto puede ser controversial, al considerar que el método MESH implica experimentación adicional, que involucra la medición de la densidad y la caracterización térmica del equilibrio sólido-líquido para el compuesto sólido. Sin embargo, es necesario tener en mente, que el método MESH considera la solubilidad del activo desde un enfoque fisicoquímico sistemático. Además, solamente sería necesario encontrar un método efectivo para calcular el parámetro Walker (K) para así calcular el término W de acuerdo con la expresión $2K\delta_1\delta_3$, ya que los términos δ_1 y δ_3 , serían conocidos, y entonces, la solubilidad experimental podría ser calculada en cualquier mezcla solvente.

En este estudio el método MESH ha sido adecuado para evaluar la solubilidad de EHT en mezclas + EtOH + AcOEt al utilizar los valores experimentales de los parámetros de solubilidad de Hildebrand y los volúmenes molares del filtro químico. En particular, se ha encontrado un buen carácter predictivo por medio del uso de un polinomio regular de orden cinco del parámetro de interacción W , como función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes.

5.4. Desempeño del modelo de Jouyban-Acree en la estimación de la Solubilidad de la Etilhexil Triazona en mezclas de Acetato de Etilo + Etanol

Es bien conocido que las escalas de concentración volumétricas dependen de la variación de temperatura, según sus respectivos coeficientes de expansión de térmico-volumétricos

(α). Por esta razón, en la tabla **5-14**, se muestra la dependencia de la fracción volumétrica respecto a la temperatura en mezclas AcOEt + EtOH con una variación de la composición de 0,10 en fracción másica (μ_{AcOEt}). Así mismo se muestra la correspondiente descripción estadística.

Tabla 5-14.: Fracción Volumétrica (f) de AcOEt en mezclas de AcOEt + EtOH como función de la composición de las mezclas y la temperatura.

w_{AcOEt}	f_{AcOEt}						%VC ^b
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K	Promedio (SD) ^b	
0,1000	0,1125	0,1123	0,1122	0,1120	0,1120	0,1122 (0,0002)	0,19
0,2000	0,2219	0,2216	0,2214	0,2211	0,2210	0,2214 (0,0004)	0,17
0,3000	0,3283	0,3280	0,3277	0,3274	0,3272	0,3277 (0,0005)	0,14
0,4000	0,4319	0,4316	0,4312	0,4309	0,4307	0,4313 (0,0005)	0,12
0,5000	0,5328	0,5325	0,5321	0,5317	0,5315	0,5321 (0,0005)	0,10
0,6000	0,6311	0,6308	0,6304	0,6301	0,6299	0,6305 (0,0005)	0,08
0,7000	0,7269	0,7266	0,7263	0,7260	0,7258	0,7263 (0,0004)	0,06
0,8000	0,8202	0,8200	0,8198	0,8196	0,8194	0,8198 (0,0003)	0,04
0,9000	0,9112	0,9111	0,9110	0,9109	0,9108	0,9110 (0,0002)	0,02

^a SD es la desviación estándar

^b %VC es el porcentaje del coeficiente de variación

Aunque los valores de α para el **AcOEt** y el **EtOH** son significativamente diferentes, $1,397 \times 10^{-3} K^{-1}$ y $1,123 \times 10^{-3} K^{-1}$, respectivamente[99], la dependencia de f con la temperatura es relativamente baja, siendo en nueve de los casos, inferior a 0,19%, lo que con fines prácticos es considerado como insignificante. Aún más, los valores medios obtenidos son similares a aquellos obtenidos a 303,15 K. Por esta razón, al emplear las ecuaciones 2-40 a 2-43, se usaron valores obtenidos a esta temperatura, de la misma forma que se ha hecho en otras investigaciones similares[38, 100, 101].

La Tabla **5-15** muestra los valores experimentales para la solubilidad en equilibrio de la Etilhexil triazona, expresada como logaritmo decimal de la fracción molar. Los valores empleados como datos de entrada de las ecuaciones de 2-40 a 2-43 fueron aquellos obtenidos en los solventes puros para todas las temperaturas.

Tabla 5-15.: Solubilidad experimental de la Etilhexil triazona expresada en logaritmo decimal como función de la composición de las mezclas y la temperatura. Los valores en paréntesis son los coeficientes de variación de la solubilidad en equilibrio.

w_{AcOEt}	f_{AcOEt}	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
0,0000	0,0000	-3,153 (1,3)	-3,039 (0,6)	-2,913 (1,3)	-2,731 (1,8)	-2,561 (1,7)
0,1000	0,1122	-2,791 (1,1)	-2,691 (0,3)	-2,562 (0,8)	-2,374 (0,1)	-2,142 (0,8)
0,2000	0,2214	-2,463 (0,8)	-2,348 (0,6)	-2,186 (0,4)	-1,953 (0,8)	-1,716 (0,3)
0,3000	0,3277	-2,122 (0,9)	-2,010 (1,1)	-1,834 (0,3)	-1,612 (1,2)	-1,416 (1,2)
0,4000	0,4312	-1,767 (1,7)	-1,716 (0,6)	-1,553 (1,7)	-1,377 (3,1)	-1,243 (0,3)
0,5000	0,5321	-1,531 (2,1)	-1,506 (0,3)	-1,371 (0,7)	-1,240 (1,2)	-1,138 (0,6)
0,6000	0,6304	-1,364 (1,3)	-1,359 (0,8)	-1,253 (0,4)	-1,142 (2,2)	-1,065 (0,8)
0,7000	0,7263	-1,273 (1,1)	-1,270 (1,3)	-1,179 (0,4)	-1,079 (1,8)	-1,022 (0,1)
0,8000	0,8198	-1,216 (0,5)	-1,211 (0,3)	-1,136 (0,2)	-1,061 (0,2)	-1,001 (0,4)
0,9000	0,9110	-1,221 (1,8)	-1,210 (0,5)	-1,141 (0,8)	-1,061 (1,1)	-0,995 (2,6)
1,0000	1,0000	-1,326 (2,0)	-1,299 (0,6)	-1,214 (0,5)	-1,132 (1,2)	-1,056 (0,1)

Por otra parte, la figura 5-5 muestra la solubilidad experimental de la Etilhexil triazona en función de la polaridad del solvente (Mezclas disolventes y solventes puros) a 298,15 K expresada como fracción molar. La máxima solubilidad de la Etilhexil triazona, se obtiene en la mezcla disolvente con concentración 0,8 en fracción másica de acetato de etilo, cuyo parámetro de solubilidad es de $19,96 MPa^{1/2}$, el cual difiere del calculado para EHT $22,31 MPa^{1/2}$, mediante el método de contribución de grupos propuesto por Fedors. En cuanto a los solventes puros la EHT, es mas soluble en acetato de etilo ($\delta_{AcOH} = 18,10 MPa^{1/2}$) que en etanol ($\delta_{EtOH} = 26,50 MPa^{1/2}$), posiblemente debido a que el parámetro de solubilidad experimental de la EH ($\delta_{EHT}^{exp} = 19,96 MPa^{1/2}$, es más cercano al de AcOH que al del EtOH, indicando que la EHT es más afín por el AcOH que por el EtOH en donde se presenta la menor solubilidad de la EHT.

Las tablas 5-16 y 5-17 muestran los valores logarítmicos de la solubilidad calculados por medio de las ecuaciones 2-40 y 2-43 como función de la composición de las mezclas y la temperatura. Los porcentajes de desviación individuales y grupales con relación a las solubilidades en equilibrio también se muestran en estas tablas.

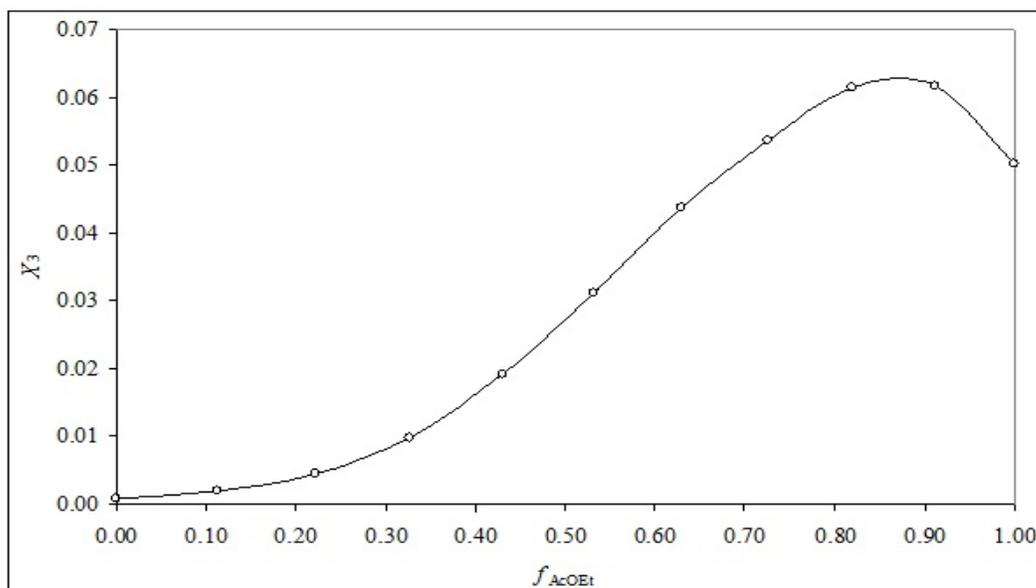


Figura 5-5.: Solubilidad experimental expresada como fracción molar de EHT (\circ) como función de la fracción volumétrica del AcOEt en mezclas AcOEt + EtOH a 298,15 K.

Tabla 5-16.: Solubilidad de EHT calculada por medio del modelo logarítmico aditivo (ecuación 2-40) expresada en logaritmo decimal como función de la composición de las mezclas y la temperatura. Los valores en paréntesis son los porcentajes de desviación calculados de acuerdo con la ecuación 2-2

f_{AcOEt}	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K	M%D ^a
0,1122	-2,948 (30,3)	-2,843 (29,5)	-2,722 (30,8)	-2,552 (33,6)	-2,392 (43,7)	33,6 ± 5,9
0,2214	-2,749 (48,2)	-2,653 (50,5)	-2,537 (55,4)	-2,377 (62,4)	-2,228 (69,2)	57,1 ± 8,7
0,3277	-2,554 (63,1)	-2,468 (65,2)	-2,356 (70,0)	-2,207 (74,6)	-2,068 (77,7)	70,1 ± 6,2
0,4312	-2,365 (74,8)	-2,288 (73,2)	-2,180 (76,4)	-2,042 (78,4)	-1,912 (78,5)	76,3 ± 2,3
0,5321	-2,181 (77,6)	-2,113 (75,3)	-2,009 (77,0)	-1,880 (77,1)	-1,760 (76,1)	76,6 ± 0,9
0,6304	-2,001 (76,9)	-1,942 (73,9)	-1,842 (74,2)	-1,723 (73,7)	-1,612 (71,6)	74,1 ± 1,9
0,7263	-1,826 (72,0)	-1,775 (68,7)	-1,679 (68,4)	-1,570 (67,7)	-1,468 (64,2)	68,2 ± 2,8
0,8198	-1,655 (63,6)	-1,612 (60,3)	-1,520 (58,7)	-1,420 (56,3)	-1,327 (52,9)	58,4 ± 4,1
0,9110	-1,488 (46,0)	-1,454 (43,0)	-1,366 (40,4)	-1,274 (38,8)	-1,190 (36,2)	40,9 ± 3,8
Promedio total de los porcentaje de desviación, incluyendo todas las composiciones						62 ± 15

^a M%D es el porcentaje de desviación promedio para cada composición de mezcla, calculado de acuerdo con la ecuación 2-3

Tabla 5-17.: Solubilidad de EHT calculada por medio del modelo de Jouyban-Acree (ecuaciones 2-3 y 2-44) expresada como logaritmo decimal en función de la concentración de las mezclas y la temperatura. Los valores en paréntesis son los porcentajes de desviación calculados de acuerdo con la ecuación 2-2

f_{AcOEt}	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K	M %D ^a
0,1122	-2,807 (3,6)	-2,705 (3,0)	-2,586 (5,3)	-2,418 (9,7)	-2,260 (23,8)	9,1 ± 8,6
0,2214	-2,525 (13,4)	-2,434 (18,0)	-2,321 (26,6)	-2,165 (38,6)	-2,019 (50,2)	29,4 ± 5,1
0,3277	-2,280 (30,5)	-2,199 (35,2)	-2,091 (44,7)	-1,946 (53,7)	-1,811 (59,8)	44,8 ± 2,2
0,4312	-2,056 (48,6)	-1,984 (46,1)	-1,881 (53,0)	-1,747 (57,4)	-1,622 (58,2)	52,7 ± 5,3
0,5321	-1,848 (51,8)	-1,785 (47,4)	-1,687 (51,7)	-1,564 (52,5)	-1,449 (51,1)	50,9 ± 2,0
0,6304	-1,659 (49,3)	-1,605 (43,3)	-1,511 (44,8)	-1,398 (44,4)	-1,292 (40,7)	44,5 ± 3,1
0,7263	-1,498 (40,4)	-1,452 (34,3)	-1,362 (34,4)	-1,258 (33,7)	-1,161 (27,3)	34,0 ± 4,6
0,8198	-1,377 (31,0)	-1,339 (25,6)	-1,252 (23,3)	-1,156 (19,6)	-1,067 (14,2)	22,8 ± 6,3
0,9110	-1,314 (19,3)	-1,282 (15,3)	-1,197 (12,1)	-1,108 (10,3)	-1,027 (7,0)	12,8 ± 4,7
Promedio total de los porcentaje de desviación, incluyendo todas las composiciones						33 ± 175

^a M %D es el porcentaje de desviación promedio para cada composición de mezcla, calculado de acuerdo con la ecuación 2-3

Al revisar los resultados obtenidos, es claro que el modelo de Jouyban-Acree (Ecuación 2-43) es mejor descriptor que el comportamiento aditivo (Ecuación 2-40), ya que su valor de M %D 33 ± 17 %, es menor que frente a 62 ± 15 % obtenido para la EHT en el caso de la primera ecuación. Entonces, el modelo J - A puede ser de utilidad en las estimaciones de solubilidad en equilibrio, donde pueda permitirse una incertidumbre del 30 %

Para ver claramente estos efectos, la figura 5-6 muestra las diferencias entre las solubilidades experimentales obtenidas a 298,15 K frente a aquellas calculadas por medio de la ecuación 2-40. La figura 5-6 también muestra las diferencias obtenidas entre los valores obtenidos por las ecuaciones 2-40 y 2-43 (y 2-44), respectivamente.

La figura 5-6 muestra que las diferencias obtenidas son positivas en todos los casos, y que dependen de la composición del solvente. Entonces, las solubilidades experimentales son mayores que aquellas predichas por las ecuaciones 2-40 y 2-43 (y 2-44). Es interesante observar, que el máximo de solubilidad de EHT se encuentra en la mezcla con composición cerca a 0,50 en fracción volumétrica de AcOEt.

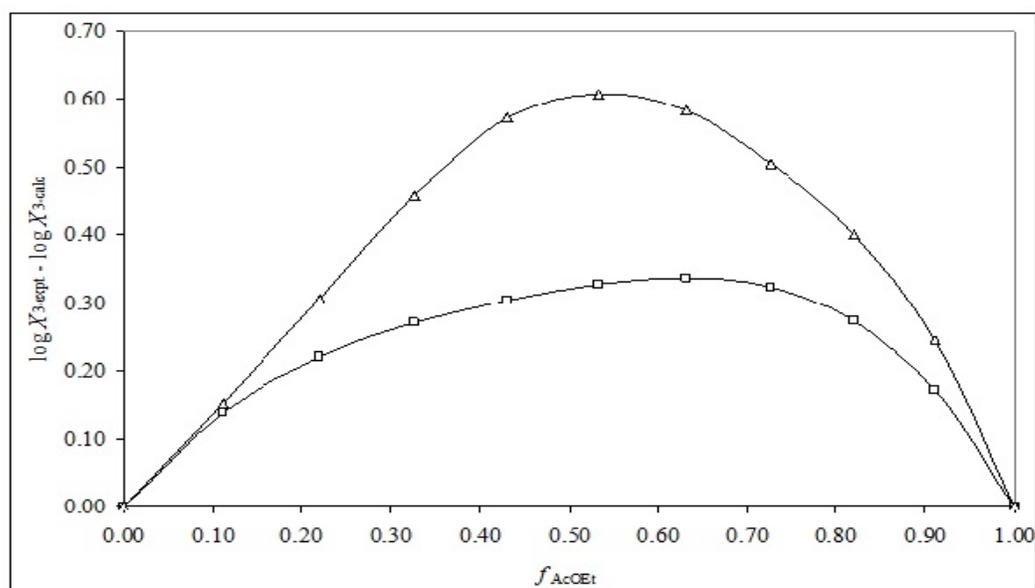


Figura 5-6.: Diferencias logarítmicas de las solubilidades [valores experimentales después de restar el valor calculado de acuerdo con la ecuación 2-40] - EHT (Δ). Diferencias logarítmicas de las solubilidades calculadas [valores de acuerdo con el modelo J - A (Ecuación 2-43) después de restar la diferencia del valor de acuerdo con la Ecuación 4] (\times), como función de la proporción de AcOEt en mezclas de AcOEt + EtOH a 298,15 K.

Debido a que la ecuación 2-43 (modelo J & A) es una extensión de la ecuación 2-40, la Figura 5-6 muestra el factor de exceso de Jouyban-Acree (Factor J & A), el cual es equivalente a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas por medio de ambas ecuaciones.

Inicialmente, y de manera opuesta a lo descrito recientemente en investigaciones similares [100, 101, 38], donde las desviaciones obtenidas fueron explicadas en términos de pérdida en la estructura del agua, por la adición de algunos cosolventes, por ejemplo EtOH o propilenglicol, en la presente investigación, no se puede dar el mismo tratamiento, debido a la carencia de información sobre los efectos estructurales del sistema binario AcOEt + EtOH.

A partir de todos los tópicos discutidos previamente, se tiene que la solubilidad de EHT presenta desviaciones positivas frente a aquellas predichas por el modelo de Jouyban-Acree en el sistema solvente binario AcOEt + EtOH para todas las composiciones estudiadas. Estas diferencias de estimaciones se encuentran alrededor del 30%, lo que hace posible el uso del modelo de Jouyban-Acree, considerando que estas diferencias si son permitidas en las

diferentes etapas de diseño y desarrollo de nuevos productos en las industrias farmacéuticas y cosméticas.

6. Conclusiones

1. Se caracterizó termodinámicamente el proceso de solución del soluto Etilhexil triazona en el sistema de mezclas binarias de Etanol (EtOH) + Acetato de Etilo (AcOEt) al determinar las funciones termodinámicas de energía libre, entalpía y entropía, empleando las ecuaciones de van 't Hoff y Gibbs, en todo el rango de composición para la mezcla de solventes.
2. Se realizó un análisis de compensación entalpico-entrópica por medio de la elaboración de la gráfica ΔH_{soln}° vs. ΔG_{soln}° que mostró pendientes tanto positivas como negativas. Este análisis indicó que para altas proporciones de Etanol (EtOH), o, Acetato de Etilo (AcOEt), la fuerza conductora del proceso es la entropía, mientras que para las mezclas de composición intermedia, la fuerza conductora del proceso es la entalpía.
3. Se concluye que el proceso de solución de la Etilhexil triazona en el sistema binario de mezclas de EtOH + AcOEt, es bastante complejo y es altamente dependiente de la composición de la mezcla de solventes.
4. Se aplicó el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) al estudio de la solubilidad de la EHT en mezclas binarias acetato de etilo (AcOEt) + etanol (EtOH) obteniéndose una adecuada capacidad predictiva del MESH al relacionar el parámetro de interacción W con el parámetro de solubilidad de las mezclas solventes; de esta forma, las desviaciones obtenidas en la solubilidad estimada, fueron de magnitud inferior a las obtenidas al calcular esta propiedad directamente, a partir de modelo de regresión para la solubilidad experimental del fármaco en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes.
5. Se evaluó la validez del modelo de Jouyban-Acree (J & A) para la estimación de la solubilidad de la Etilhexil triazona en mezclas AcOEt + EtOH, en función de la composición solvente y de la temperatura, encontrándose que los valores obtenidos con el compuesto presentan algunas desviaciones relativamente notorias respecto a los valores experimentales.
6. La información presentada en este estudio, con relación al proceso de solución de la ETH en el sistema binario AcOEt + EtOH, amplía la información fisicoquímica

disponible para este filtro químico; esta información puede ser de utilidad en el proceso de diseño y desarrollo de protectores solares que involucren esta sustancia como parte de su formulación.

7. Recomendaciones

1. Ampliar la información fisicoquímica generada en el presente estudio, por medio de la caracterización termodinámica del proceso de solución de la Etilhexil triazona en otros solventes de interés farmacéutico y cosmético.
2. Aplicar la metodología de estudio empleada en el presente trabajo para la caracterización fisicoquímica y termodinámica de otros activos ampliamente usados en la formulación de protectores solares.
3. Verificar la capacidad predictiva del Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH), al aplicarlo para el proceso de solución de sustancias relacionadas con el presente trabajo.
4. Verificar la capacidad predictiva del modelo de Jouyban-Acree (J & A), al aplicarlo para el proceso de solución de sustancias relacionadas con el presente trabajo.

A. Caracterización de las Mezclas Binarias Acetato de Etilo+Etanol en Función de la Temperatura

A continuación se presentan los resultados de la densidad de los sistemas binarios acetato de etilo + etanol y de los solventes puros a 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K.

Tabla A-1.: Densidades ($g.cm^{-3}$) ($\pm 0,0001g/cm^3$) de las mezclas binarias acetato de etilo + etanol y los solventes puros a varias temperaturas.

w_{EtOH}	Densidades ($g.cm^{-3}$) de las soluciones saturadas				
	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	318,15 K
0,00	0,9005	0,8944	0,8883	0,8820	0,8759
0,10	0,8871	0,8811	0,8752	0,8691	0,8631
0,20	0,8746	0,8688	0,8631	0,8572	0,8514
0,30	0,8628	0,8570	0,8515	0,8458	0,8401
0,40	0,8514	0,8457	0,8403	0,8348	0,8294
0,50	0,8404	0,8348	0,8295	0,8243	0,8190
0,60	0,8298	0,8242	0,8191	0,8142	0,8090
0,70	0,8197	0,8140	0,8091	0,8044	0,7994
0,80	0,8096	0,8042	0,7996	0,7950	0,7901
0,90	0,7995	0,7947	0,7903	0,7858	0,7810
1,00	0,7895	0,7853	0,7811	0,7767	0,7720

Bibliografía

- [1] I. M. Tomislav Cvitas, K. H. Nikola Kallay, and K. Kuchitsu. *Quantities, Units and Symbol in Physical Chemistry*. International Union of Pure and Applied Chemistry and published for them by Blackwell Science Ltde, Paris, France, second edition, 1993.
- [2] P. Kullavanijaya and H. W. Lim. Photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(6):937–958, 2005.
- [3] N. Serpone, D. Dondi, and A. Albini. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorganica Chimica Acta*, 360(3):794 – 802, 2007.
- [4] J. Degwert, W. Pape, and U. Hoppe. In vitro analysis of immunoprotective effects of topical sunscreens. *Toxicology in Vitro*, 8(4):747 – 749, 1994.
- [5] Z.D. Draelos. A dermatologist’s perspective on the final sunscreen monograph. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(1):109 – 110, 2001.
- [6] S. Scalia, A. Molinari, A. Casolari, and A. Maldotti. Complexation of the sunscreen agent, phenylbenzimidazole sulphonic acid with cyclodextrins: effect on stability and photo-induced free radical formation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(4):241 – 249, 2004.
- [7] H. Schaefer, D. Moyal, and A. Fourtanier. State of the art sunscreens for prevention of photodermatoses. *Journal of Dermatological Science*, 23, Supplement 1(0):S62 – S74, 2000.
- [8] M.D. Palm and M.N. O’Donoghue. Update on photoprotection. *Dermatologic Therapy*, 20(5):360–376, 2007.
- [9] N.A. Sat. *The Encyclopedia of Ultraviolet Filtres*. Wiley and Sons, New York, 2004.
- [10] N. Shaath. *Sunscreens. Regulations and Comercial Development*. Taylor & Francis, New York, fourth edition, 2005.
- [11] S. González, M. Fernández-Lorente, and Y. Gilaberte-Calzada. The latest on skin photoprotection. *Clinics in Dermatology*, 26(6):614 – 626, 2008.

- [12] D.C Pérez. *Volúmenes de Desplazamiento del Acetaminofén en Mezclas agua-etanol a 25,0 C*. Trabajo de Grado, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2001.
- [13] J. Swarbrick. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, Inc., New York, 2nd edition edition, 2002.
- [14] J.T. Rubino and S. Yalkowsky. Cosolvency and cosolvent polarity. *Pharmaceutical Research*, 4(3):220–230, 1987.
- [15] V. Brezová, S. Gabcová, D. Dvoranová, and A. Stasko. Reactive oxygen species produced upon photoexcitation of sunscreens containing titanium dioxide. *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 79:121–134, 2005.
- [16] F. Tewes, F. Boury, and J.P. Benoit. *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*. Taylor & Francis Group, New York, 2nd edition edition, 2006.
- [17] A. N. Martin, P. Bustamante, and A. H. C. Chun. *Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. Lea & Febiger, Philadelphia, fourth edition, 1993.
- [18] P. Bustamante, R. Ochoa, A. Reillo, and J.B. Escalera. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. solubility curves with two maxima. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 42:1129–1133, 1994.
- [19] P. Bustamante and B. Escalera. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxypyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 47(7):550–555, 1995.
- [20] J B Escalera, P Bustamante, and A Martin. Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 46(3):172–6, 1994.
- [21] S. Romero, A. Reillo, B. Escalera, and P. Bustamante. The behaviour of paracetamol in mixtures of aprotic and amphiprotic-aprotic solvents. relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 44(5):1061–1066, 1996.
- [22] S. Romero, B. Escalera, and P. Bustamante. Solubility behavior of polymorphs I and II of mefenamic acid in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 178(2):193 – 202, 1999.

- [23] A. Jouyban, S. Romero, H-K. Chan, B.J. Clark, and P. Bustamante. A cosolvency model to predict solubility of drugs at several temperatures from a limited number of solubility measurements. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(5):594–599, 2002.
- [24] P. Bustamante, J. Navarro, S. Romero, and B. Escalera. Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: Niflumic acid and caffeine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(3):874–883, 2002.
- [25] A. Peña, A. Reillo, B. Escalera, and P. Bustamante. Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 321(1-2):155 – 161, 2006.
- [26] A. Adjei, J. Newburger, and A. Martin. Extended Hildebrand approach: Solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(6):659–661, 1980.
- [27] A. Martin and M. J. Miralles. Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of tolbutamide, acetohexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4):439–442, 1982.
- [28] A. Martin, P. L. Wu, A. Adjei, M. Mehdizadeh, K. C. James, and Carl Metzler. Extended Hildebrand solubility approach: Testosterone and testosterone propionate in binary solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(12):1334–1340, 1982.
- [29] F. Martínez. Aplicación del método extendido de Hildebrand al estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas etanol-propilenglicol. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 24:215–224, 2005.
- [30] F. Martínez. Aplicación del método extendido de Hildebrand al estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas etanol-propilenglicol. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 29:429–38, 2005.
- [31] D.P. Pacheco, Y.J. Manrique, E.F. Vargas, H.J. Barbosa, and F. Martínez. Validez del método extendido de hildebrand en la predicción de solubilidades de ibuprofen y naproxen en mezclas propilenoglicol-etanol. *Revista Colombiana de Química*, 36:55–72, 2007.
- [32] D.M. Aragón, Pacheco, M.A Ruidiaz, A. Sosnik, and F. Martínez R. Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad de naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua. *VITAE*, 15:113–122, 2008.

- [33] M.A. Ruidiaz and F. Martinez. Extended Hildebrand solubility approach in the estimation of indomethacin solubility in ethyl acetate + ethanol mixtures. *Revista Colombiana de Química*, 38:235–247, 2009.
- [34] A. Jouyban and W.E. Acree Jr. Prediction of drug solubility in ethanol-ethyl acetate mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 17:159–160, 2007.
- [35] C.L. Hexsel, S.D. Bangert, A.A. Hebert, and H.W. Lim. Current sunscreen issues: 2007 food and drug administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(2):316 – 323, 2008.
- [36] F. Urbach. The historical aspects of sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 64(2-3):99–104, 2001.
- [37] R. Wolf, D. Wolf, F. Morganti, and V. Ruocco. Sunscreens. *Clinics in Dermatology*, 19(4):452–459, 2001.
- [38] L.R. Gaspar and P.M.B.G. Maia Campos. Evaluation of the photostability of different UV filter combinations in a sunscreen. *International Journal of Pharmaceutics*, 307(2):123 – 128, 2006.
- [39] C-A. Muriel, S. Briganti, M. Picardo, O. Nikaido, Y. Gall, J. Ginestar, and A. Taieb. Epidermal reconstructs: a new tool to study topical and systemic photoprotective molecules. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 68(2-3):79 – 87, 2002.
- [40] T. Armeni, A. Damiani, M. Battino, L. Greci, and G. Principato. Lack of in vitro protection by a common sunscreen ingredient on UVA-induced cytotoxicity in keratinocytes. *Toxicology.*, 203:165–178, 2004.
- [41] I. Serre, J.P. Cano, M. Picot, J. Meynadier, and L. Meunier. Immunosuppression induced by acute solar-simulated ultraviolet exposure in humans: Prevention by a sunscreen with a sun protection factor of 15 and high UVA protection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 37(2, Part 1):187–194, 1997.
- [42] J. Peguet-Navarro, C. Dalbiez-Gauthier, B. Le Varlet, P. Courtellemont, and D. Schmitt. Determination of sunscreen immune protection factors using human dendritic cell suspensions. *Toxicology in Vitro*, 18(3):359 – 364, 2004.

- [43] K. Jung, M. Seifert, Th. Herrling, and J. Fuchs. UV-generated free radicals (FR) in skin: Their prevention by sunscreens and their induction by self-tanning agents. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69(5):1423 – 1428, 2008.
- [44] M. Petrazzouli. Advances in sunscreens. *Current Problems in Dermatology*, pages 287–290, 2000.
- [45] M.W. Wright, S.T. Wright, and R.F. Wagner. Mechanisms of sunscreen failure. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 44(5):781 – 784, 2001.
- [46] T.J. Phillips, J. Bhawan, M. Yaar, Y. Bello, D. LoPiccolo, and J.F. Nash. Effect of daily versus intermittent sunscreen application on solar simulated UV radiation-induced skin response in humans. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(4):610 – 618, 2000.
- [47] D. D. Moyal and A. M. Fourtanier. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5, Supplement 2):S149 – S154, 2008.
- [48] C. Kerr. The effects of two UVB radiation-absorbing sunscreens on UV radiation-induced carcinogenesis, suppression of the contact hypersensitivity response and histological changes in the hairless mouse. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 422(1):161 – 164, 1998.
- [49] S. Forestier. Rationale for sunscreen development. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5, Supplement 2):S133 – S138, 2008.
- [50] C. Couteau, A. Faure, J. Fortin, E. Paparis, and L.J.M. Coiffard. Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF in vitro. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44(1):270 – 273, 2007.
- [51] G.J. Nohynek and H. Schaefer. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 33(3):285 – 299, 2001.
- [52] M. E. Aulton. *Farmacía: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. Elsevier, Madrid España, segunda edición, 2004.
- [53] S.H. Yalkowsky and S.C. Valvani. Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(8):912–922, 1980.

- [54] A.T. Florence and D. Attwood. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Pharmaceutical Press, London-Chicago, fourth edition, 2006.
- [55] S.H. Yalkowsky. *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*. American Chemical Society and Oxford University Press, New York, 1999.
- [56] I.M. Klotz and R.M. Rosenberg. *Thermodynamics: Basic Theory and Methods*. John Wiley & Son, New York, second edition, 1994.
- [57] R. R. Krug, W. G. Hunter, and R. A. Grieger. Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *Journal of Physical Chemistry*, 80(21):2341–2351, 1976.
- [58] C. Bustamante and P. Bustamante. Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water solvent mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10):1109–1111, 1996.
- [59] J.A. Jimenez and F. Martinez. Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17(1):125–134, 2006.
- [60] J.A. Jiménez and F. Martínez. Temperature dependence of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + ethanol mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 35(3):335–352, 2006.
- [61] P. A. Schwartz and A. N. Paruta. Solution thermodynamics of alkyl p-aminobenzoates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65(2):252–257, 1976.
- [62] P.K. Gupta. Preformulation in solid dosage form development. In *Remington. The science and practice of pharmacy 20 Edition*, pages 208–226. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
- [63] D.J.W. Grant, M. Mehdizadeh, A.H.L. Chow, and J.E. Fairbrother. Non-linear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation. *International Journal of Pharmaceutics*, 18(1-2):25 – 38, 1984.
- [64] R.J. Prankerd and R.H. McKeown. Physico-chemical properties of barbituric acid derivatives part I. solubility-temperature dependence for 5,5-disubstituted barbituric acids in aqueous solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 62(1):37 – 52, 1990.

- [65] Y Baena. *Estudio termodinámico del reparto de algunos analgésicos derivados de la acetanilida entre medios acuosos y algunos sistemas orgánicos*. Tesis de Maestría en Ciencias Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2003.
- [66] S Lindenbaum. Calorimetry in pharmaceutical research and development. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 2, pages 233–237. Swarbrick, J. & J.C Boyland, New York, 1994.
- [67] S.H. Yalkowsky. Solubility and partitioning V: Dependence of solubility on melting point. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(8):971–973, 1981.
- [68] P. Bustamante, S. Romero, A. Peña, B. Escalera, and A. Reillo. Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane-water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(12):1590–1596, 1998.
- [69] R.H. Manzo and A.A. Ahumada. Effects of solvent medium on solubility. V: Enthalpic and entropic contributions to the free energy changes of Di-substituted benzene derivatives in ethanol: Water and ethanol: Cyclohexane mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(12):1109–1115, 1990.
- [70] F. Martínez and A. Gómez. Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents. *Journal of Solution Chemistry*, 30:909–923, 2001.
- [71] F. Martínez. *Aspectos termodinámicos de la transferencia de sulfonamidas entre medios acuosos y sistemas orgánicos*. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2001.
- [72] C.M Avila. *Estudio termodinámico del reparto de benzocaína entre algunos sistemas orgánicos y medios acuosos*. Trabajo de Grado, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2001.
- [73] S. Neau and G. Flynn. Solid and liquid heat capacities of n-alkyl para-aminobenzoates near the melting point. *Pharmaceutical Research*, 7(11):1157–1162, 1990.
- [74] T. A. Hagen and G. L. Flynn. Solubility of hydrocortisone in organic and aqueous media: Evidence for regular solution behavior in apolar solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(4):409–414, 1983.
- [75] D.S. Mishra and S.H. Yalkowsky. Ideal solubility of a solid solute: Effect of heat capacity assumptions. *Pharmaceutical Research*, 9(7):958–959, 1992.

- [76] C.P. Mora, H.R. Lozano, and F. Martínez. Aspectos termodinámicos de la miscibilidad parcial entre n-octanol y el agua. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41:13–26, 2005.
- [77] P. Martín, A.; Bustamante. El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 55(2):175–202, 1989.
- [78] J.H. Hildebrand, J. M. Prausnitz, and R.L. Scott. *Regular and Related Solutions*. Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1970.
- [79] C.M. Hansen, A. Beerbower, and A. E. Standen. *Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology*. John Wiley & Son, New York, second edition, 1971.
- [80] A. Jouyban-Gharamaleki, L. Valaee, M. Barzegar-Jalali, B.J. Clark, and W.E. Acree Jr. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 177(1):93 – 101, 1999.
- [81] A. Nokhodchi, J. Shokri, M. Barzegar-Jalali, and T. Ghafourian. Prediction of benzodiazepines solubility using different cosolvency models. *II Farmaco*, 57(7):555 – 557, 2002.
- [82] E.F. Vargas, Y.J. Manrique, D.P. Pacheco, N.S. Torres, and F. Martínez. Desviaciones al modelo logarítmico-lineal en la solubilidad de ibuprofen y naproxen en mezclas cosolventes propilenoglicol-agua. *Química Nova*, 30(8):1945–1950, 2007.
- [83] K.A. Conors. *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy*. Hoboken NJ: Wiley-Interscience, New York, 2002.
- [84] W. E. Acree Jr. Mathematical representation of thermodynamic properties: Part 2. derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model. *Thermochimica Acta*, 198:71–79, 1992.
- [85] A. Jouyban and W.E. Acree Jr. In silico prediction of drug solubility in water-ethanol mixtures using Jouyban-Acree model. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(2):262–269, 2006.
- [86] R. Belda, J.V., Herraiez, and O. Diez. Rheological study and thermodynamic analysis of the binary system (water/ethanol): influence of concentration. *Physics and Chemistry of Liquids*, 42:467–476, 2004.

- [87] J.M. Resa, C. González, J.M. Goenaga, and M. Iglesias. Temperature dependence of excess molar volumes of ethanol + water + ethyl acetate. *Journal of Solution Chemistry*, 33(2):169–198, 2004.
- [88] K.G. Anton Paar. *DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual*. Graz, Austria, 1980.
- [89] M. Gantiva, A. Yurquina, and F. Martínez. Desempeño de los modelos de Yalkowsky & Roseman y de Jouyban & Acree en la estimación de la solubilidad del ketoprofeno en mezclas cosolventes etanol + agua. *Vitae*, 16(3):361–368, 2009.
- [90] M Gantiva. *Estudio fisicoquímico del proceso de solución del ketoprofeno en algunos sistemas cosolventes*. Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2009.
- [91] D.P Shoemaker and G.W. Garland. *Experimentos de fisicoquímica*. Editorial Hispano Americana, México, 1968.
- [92] P. R. Bevington and D. K. Robinson. *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*. McGraw-Hill, United States, 1992.
- [93] S. Buchman. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. Marcel Dekker, New York, 2 edition, 2001.
- [94] J.A. Jimenez. *Solubilidad del acetaminofén en mezclas binarias cosolventes formadas por agua, etanol y propilenglicol en función de la temperatura*. Trabajo de Grado, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2005.
- [95] A.F.M. Barton. *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*. CRC Press, Washington, D.C., 2 edition, 1991.
- [96] P. Bustamante, S. Romero, and A. Reillo. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 1(11):505–507, 1995.
- [97] E. Grunwald Leffler, J.E. *Rates and Equilibria of Organic Reactionss*. John Wiley & Son, New York, second edition, 1963.
- [98] E. Tomlinson. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 13(2):115 – 144, 1983.
- [99] M.A. Ruidiaz, F. Vargas, and F. Martinez. Study of some volumetric properties of the pharmaceutical model solvent system ethanol + ethyl acetate at several temperatures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 29(2):306–312, 2010.

-
- [100] E.F. Vargas E., H.J. Barbosa B., and F. Martínez. Utilidad del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas cosolventes. *Revista Ingeniería e Investigación*, 28(2):30–36, 2008.
- [101] E.F. Vargas E., A. Sosnik, and F. Martínez. Aplicación del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad del naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua. *Latin American Journal of Pharmacy*, 27(5):654–660, 2008.