



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio fisicoquímico de la solubilidad de Piroxicam en mezclas etanol + agua

REINALDO GABRIEL SOTOMAYOR PINO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia

Bogotá, Colombia

2012

Estudio fisicoquímico de la solubilidad de Piroxicam en mezclas etanol + agua

REINALDO GABRIEL SOTOMAYOR PINO

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

Director:

Doctor Fleming Martinez Rodriguez

Líneas de investigación:

Caracterización fisicoquímica de mezclas cosolventes farmacéuticas

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia

Bogotá, Colombia

2012

A mi Esposa Natalia y a mis hijas Sofía Isabel y Valentina, por ser mi motivación, para continuar adelante y ser mis razones para superarme cada día más.

A mis padres Fernando e Isabel quienes siempre se enorgullecen con cada uno de mis logros y siempre me impulsan a seguir adelante.

“Las cosas que deben aprenderse, las aprendo; las cosas que pueden encontrarse, las busco; y las restantes se las pido a Dios”

Sófocles.

Agradecimientos

A Dios, primero le doy gracias por darme fuerza en esta etapa académica que retome después de varios años de vida laboral y familiar como padre y esposo.

A mis hermanos Rafael, Luis y Fernando que a pesar de los años seguimos siendo buenos amigos y hermanos a la vez.

Al Profesor Fleming Martinez por su gran apoyo y acertados consejos durante esta maestría y para el desarrollo de este trabajo.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, A Daniel R. Delgado por su valioso y constante apoyo y de igual manera, Andrés, Diana y Gerson.

A laboratorios PROCAPS S.A por su gran apoyo en la realización de este estudio.

A la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá y a la Universidad el Atlántico por permitirme seguir con mi formación académica como estudiante y como ser humano.

A mis compañeros y amigos de estudio y laboratorio, Katia, Fernán, Rahumir, Jorge y Edgar, Alberto, Juan y Erick por su ayuda.

A mis amigos del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de laboratorios PROCAPS S.A por creer en mí y apoyarme.

Resumen

En este trabajo se presenta la información fisicoquímica del proceso de solución del piroxicam (PIR) en mezclas cosolventes etanol + agua de gran uso e interés farmacéutico a cinco temperaturas diferentes.

A partir de los datos experimentales de solubilidad determinados a diferentes temperaturas, mediante el uso de las ecuaciones de Van't Hoff y Gibbs, se calcularon las funciones termodinámicas estándar de solución: energía de Gibbs, entalpía y entropía de solución. La mayor solubilidad fue obtenida en etanol puro.

Se encontró que la solubilidad aumenta a medida que se incrementa la proporción de etanol en la mezcla cosolvente, mostrándose un efecto positivo de aumento de solubilidad para este fármaco no electrolito. Se observa una relación no-lineal al graficar la energía de Gibbs vs la entalpía. En consecuencia el mecanismo conductor para la solubilidad de piroxicam en mezclas ricas en agua es la entropía, lo que probablemente se deba a desestructuración del agua por el etanol alrededor de las zonas no polares del fármaco, mientras que, en las mezclas ricas en etanol el mecanismo conductor es la entalpía, probablemente debido a una mejor solvatación de PIR por las moléculas del cosolvente.

Palabras clave: Piroxicam, Solubilidad, Cosolvente, Termodinámica de Soluciones.

Abstract

This work presents information about the physicochemical process of solution of piroxicam (PIR) at five temperatures in some ethanol + water cosolvent mixtures of great interest and use in the pharmaceutical sciences.

From experimental solubility data determined at different temperatures by using the equations of van't Hoff and Gibbs, we calculated apparent standard thermodynamic functions of solution: the Gibbs energy, enthalpy and entropy of solution. It was found that the highest solubility was obtained in pure ethanol.

It was found that the solubility increases with the proportion of ethanol in the cosolvent mixture, finding a positive cosolvent effect for this non-electrolyte drug. A non-linear relationship by plotting the Gibbs free energy vs enthalpy was observed. Consequently the driving-mechanism for the solubility of piroxicam in rich-water mixtures is the entropy, which is probably due to loss of structured-water around non-polar fragments of the drug by ethanol, while, in ethanol-rich mixtures the driving-mechanism is the enthalpy, probably due to better solvation of the PIR molecules by cosolvents.

Keywords: Piroxicam, Solubility, Cosolvent, Solution Thermodynamics

Contenido

	Pág.
Resumen.....	V
Lista de figuras.....	X
Lista de tablas.....	XII
Lista de símbolos y abreviaturas.....	XIII
Introducción.....	1
1. Aspectos Teóricos.....	3
1.1 Solubilidad y disolución de fármacos.....	5
1.2 Cosolvencia.....	6
1.3 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad.....	7
1.4 Funciones termodinámicas de solución.....	9
1.5 Influencia de la entropía en la energía libre.....	13
1.6. Funciones termodinámicas de mezcla.....	13
1.7 Compensación entálpica–entrópica.....	14
1.8 Características del principio activo estudiado	15
2. Objetivos	17
2.1 General.....	17
2.2 Específicos.....	17

3. Parte Experimental.....	18
3.1 Material.....	18
3.2 Equipos.....	18
3.3 Metodología.....	18
3.3.1 Curva de Calibración para espectrofotometría Ultravioleta, del Piroxicam....	18
3.3.2 Preparación de mezclas cosolventes.....	19
3.3.3 Determinación de la solubilidad del Piroxicam.....	19
3.3.4 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Piroxicam...	19
3.3.5 Análisis de la fase sólida.....	20
3.3.6 Tratamiento matemático de los datos.....	20
4.0 Resultados y discusión.	
4.1 Curvas de calibración en el espectro UV.....	21
4.2 Solubilidad experimental e ideal del PIR obtenida en mezclas cosolventes etanol + agua a 278,15, 283,15, 293,15, 298,15, 303,15 y 308,15 K.....	21
4.3 Coeficientes de actividad del fármaco.....	26
4.4 Funciones termodinámicas correspondientes para el proceso de solución de PIR en mezclas cosolventes etanol +agua.....	27
4.5 Funciones termodinámicas de mezcla.....	31
4.6 Funciones termodinámicas de transferencia.....	34
4.7 Compensación entálpica–entrópica.....	35
5. Conclusiones y recomendaciones.....	38
A. Anexo : Curva de calibración.....	41
B. Anexo : Densidad de las soluciones saturadas.....	45

C. Anexo: Masas molares de las mezclas solventes cosolventes empleadas.....	46
D. Anexo: Termogramas de la fase sólida después del equilibrio a 298,15K.....	47
E. Anexo: Ecuaciones de las rectas obtenidas a partir de la gráfica de Van ´t Hoff	54
Bibliografía	55

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1. Solubilidad experimental del Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en fracción molar.....	24
Figura 4-2. Solubilidad experimental del Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en molaridad ($mol.dm^{-3}$).....	25
Figuras 4-3. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del PIR en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. (\diamond) Agua pura; (\square) 0,1 fracción másica de etanol; (\blacktriangle) 0,2 fracción másica de etanol, (\times) 0,3 fracción másica de etanol.....	29
Figura 4-4. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del PIR en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. (\diamond) 0,4 fracción másica de etanol; (\square) 0,5 fracción másica de etanol; (\blacktriangle) 0,6 fracción másica de etanol, (\times) 0,7 fracción másica de etanol.	30
Figura 4-5. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del PIR en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. (\diamond) 0,8 fracción másica de etanol; (\square) 0,9 fracción másica de etanol; (\blacktriangle) 1,0: etanol puro.....	31
Figura 4-6. Cantidades termodinámicas de mezcla en el sistema cosolvente etanol + agua a 303,0 K como función de la fracción másica de etanol. (\blacksquare): $\Delta_{mix}H^\circ$; (\blacktriangle): $T\Delta_{mix}S^\circ$; (\bullet): $\Delta_{mix}G^\circ$	32
Figura 4-7. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^\circ$ vs $\Delta_{soln}G^\circ$ para el proceso de solución del PIR en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.....	36
Figura 4-8. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^\circ$ vs $T\Delta_{soln}S^\circ$ para el proceso de solución del PIR en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.....	37
Figura A-1. Espectro UV para PIR en etanol (concentración $10 \mu g \cdot g^{-1}$).....	43
Figura A-2. Gráfico de linealidad para PIR en etanol.....	44

Figura D-1. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 1,00.....	50
Figura D-2. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,90.....	50
Figura D-3. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,80.....	51
Figura D-4. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,70.....	51
Figura D-5. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,60.....	52
Figura D-6. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,50.....	52
Figura D-7. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,40.....	53
Figura D-8. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,30.....	53
Figura D-9. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,20.....	54
Figura D-10. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,10.....	55
Figura D-11. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,00(Agua pura).....	55

Lista de tablas

Tabla 4-1: Solubilidad experimental de Piroxicam en mezclas de etanol + agua, expresada en fracción molar.....	22
Tabla 4-2: Solubilidad experimental de Piroxicam en mezclas de etanol + agua, expresada en molaridad.....	23
Tabla 4-3: Coeficientes de actividad de piroxicam (γ_3) en mezclas cosolventes etanol + agua a varias temperaturas.....	27
Tabla 4-4: Funciones termodinámicas de solución del piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua incluyendo procesos ideales a 303,0 K.....	28
Tabla 4-5: Cantidades termodinámicas relativas a la transferencia de piroxicam de mas polar a menos polar en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.....	34
Tabla A-1: Resultados de Absorbancia vs Concentración del PIR.....	44
Tabla A-2: Parámetros estadísticos de la curva de calibración de PIR en etanol.....	46
Tabla B-1: Densidades de las soluciones saturadas.....	47
Tabla C-1. Masa molar (M) ($\text{g}^*\text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes etanol + agua.....	48
Tabla D-1: Valores de entalpía de fusión ($\Delta_{fus}H$ (kJ/mol) y temperatura de fusión (T_{fus}) (K-onset) obtenidos del análisis de la fase sólida después del equilibrio a 298,15 K.....	49

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
A	Solvente más polar	1	Tabla 4-5
<i>a</i>	Intercepto	1	Anexo E
B	Solvente menos polar	1	Tabla 4-5
<i>b</i>	Pendiente	1	$y=mx+b$
C	Molaridad	mol.l ⁻¹	1
C.V	Coefficiente de variación	%	$\frac{SD*100}{X}$
<i>g</i>	gramo	g	1
G ^E	Energía Gibbs de exceso	kJ.mol ⁻¹	Ecuación 1-21
K	Kelvin	K	1
<i>l</i>	Litro	l	1
<i>R</i>	Constante de los gases	J.mol ⁻¹ .K ⁻¹	1
<i>r</i>	Coefficiente de correlación	1	1
SV	Parámetro experimental de variación	1	1
<i>T</i>	Temperatura en Kelvin	K	1
<i>T_{hm}</i>	Temperatura armónica media	K	$T_{hm}=\frac{n}{\sum 1/T}$
<i>X_i</i>	Fracción molar de <i>i</i> .	1	1
$\Delta_{soln}G^0$	Cambio de energía Gibbs estándar aparente de solución	kJ.mol ⁻¹	Ecuación 1-15

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$\Delta_{A \rightarrow B} G^0$	Cambio de energía Gibbs estándar aparente de transferencia desde A hasta B.	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Tabla 4-5
$\Delta_{\text{soln}} H^0$	Cambio de entalpía estándar aparente de solución.	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Ecuación 1-13
$\Delta_{A \rightarrow B} H^0$	Cambio de entalpía estándar aparente de transferencia desde A hasta B	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Tabla 4-5
$\Delta_{\text{soln}} S^0$	Cambio de entropía estándar aparente de solución.	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Ecuación 1-16
$\Delta_{A \rightarrow B} S^0$	Cambio de entropía estándar aparente de transferencia desde A hasta B	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	Tabla 4-5
μg	microgramo	1	1
ΔC_p	Capacidad calorífica molar	$\text{J}/\text{m}^3\cdot\text{K}$	1
V_3	Volumen molar del líquido sobre enfriado	1	1

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
μ_i	Fracción másica de i.	1	1
ρ	Densidad de la solución saturada.	$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1
$\% \zeta_H$	Contribución entálpica al proceso de solución.	1	Ecuación 1-17
$\% \zeta_{TS}$	Contribución entrópica al proceso de solución.	1	Ecuación 1-18

Subíndices

Subíndice	Término
-----------	---------

3	Soluto
<i>fus</i>	Fusión
<i>mix</i>	mezcla
<i>w</i>	Medio acuoso
11	Interacción solvente-solvente
13	Interacción solvente-soluto
33	Interacción soluto-soluto
<i>hm</i>	Armonica media

Superíndices

Superíndice	Término
-------------	---------

<i>id</i>	Ideal
°	Estándar
E	Exceso

Abreviaturas

Abreviatura	Término
-------------	---------

EtOH	Etanol
PIR	Piroxicam

Introducción

Dentro de la variedad de formas farmacéuticas disponibles para el desarrollo de un medicamento, las formas líquidas homogéneas, como lo son las soluciones y sus diferentes vías de administración, son de gran importancia para la industria farmacéutica y por lo tanto, es esencial entender sus propiedades fisicoquímicas, dentro de las cuales se destacan, los factores que afectan la solubilidad y el proceso de disolución, para lograr así un desarrollo exitoso del medicamento. La escogencia adecuada del solvente o mezcla de solventes que permitan la correcta disolución y, así mismo, la estabilidad del principio activo en el producto final, resulta entonces muy relevante. A través de la técnica de cosolvencia se puede conseguir aumentar ampliamente la solubilidad de fármacos poco solubles en medios acuosos que normalmente con un solo solvente resultaría muy difícil o en otros términos, se logra disolver una mayor cantidad de fármaco en una menor cantidad de solvente. La técnica de modificación del solvente para aumentar la solubilidad de los fármacos a través de la cosolvencia resulta de gran interés farmacéutico dadas las características de estabilidad física y química que se le confieren al sistema con la adecuada selección de un sistema de solventes y así mismo, el número de formas farmacéuticas, sobre las cuales se pueden aplicar estos estudios realizados en etapas de preformulación, resulta amplio.

Es bien conocido que el comportamiento de fármacos en mezclas cosolventes ha sido evaluado para los propósitos de purificación, estudios de preformulación y creación de formas de dosificación por diseñadores y desarrolladores de productos (Rubino, 2007).

De otro lado, la dependencia de la temperatura de la solubilidad permite un análisis termodinámico para comprender los mecanismos moleculares implicados en los procesos de disolución (Pacheco *et al.*, 2007).

Aunque PIR ha sido ampliamente utilizado en la terapéutica la información fisicoquímica sobre su solubilidad en medios acuosos es muy escasa (Yalkowsky, 2003; Jouyban, 2010). Por esta razón, el objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de la composición cosolvente en la termodinámica de solubilidad y la disolución del PIR en mezclas binarias conformados por etanol y agua, con base en el método de Van't Hoff, incluyendo las contribuciones respectivas entálpica y entrópica, por la mezcla de este compuesto hacia los procesos de solución. Por lo tanto, este trabajo es similar a la desarrollada con el fármaco análogo meloxicam (Delgado *et al.*, 2011) y es una continuación de los estudios desarrollados en nuestro grupo de investigación con otros fármacos analgésicos no-electrolitos en los mismos cosolventes mezclas (Pacheco *et al.*, 2007; Jiménez *et al.*, 2006; Manrique y Martínez, 2007; Gantiva *et al.*, 2010; Martínez *et al.*, 2011).

1. Aspectos teóricos

La historia de la aspirina es un ejemplo interesante del traslado de un compuesto desde la esfera del folclore, a base de hierbas, a la terapéutica contemporánea. El uso de la corteza y las hojas de sauce para aliviar la fiebre fueron atribuidos a Hipócrates, pero fue más claramente documentada por el Reverendo Edmund Stone en una carta de 1763 al presidente de la Sociedad Real. Propiedades similares fueron atribuidas a pociones preparadas con Reina de los prados (*Spiraea ulmaria*), del cual el nombre aspirina es derivado. En 1899, Hoffman, un químico de los laboratorios Bayer tratando de mejorar el perfil de efectos adversos del ácido salicílico (cual su padre estaba tomando con dificultad para artritis) sintetiza el ácido acetilsalicílico. Fue a través del trabajo inicial del químico francés, Gerhardt, quien había acetilado el ácido salicílico en 1853, aparentemente para aminorar su perfil de efectos desfavorables, pero sin mejorar su eficacia y por eso abandono el proyecto, que se inició la investigación con aspirina. Hoffman reasume la búsqueda y Bayer inicia a ensayar el ácido acetilsalicílico en animales en 1899 (la primera vez que un medicamento fue probado en animales en el ámbito farmacéutico) y prontamente procedió a estudios en seres humanos y la comercialización de aspirina (Brunton *et al*, 2006).

El crecimiento inicial del grupo de analgésicos antiinflamatorios estaba estrechamente relacionado con la creencia de que la reducción o “curado” de la fiebre es un fin en sí mismo. Los medicamentos que inducían una disminución en la temperatura en condiciones febriles eran considerados bastantes valiosos y eran buscados afanosamente (Block *et al*, 2004).

La mayoría de los AINEs tradicionales disponibles actúan inhibiendo la síntesis de enzimas de prostaglandinas G/H, coloquialmente conocidas como las ciclooxigenasas. La inhibición de ciclooxigenasa-2 (COX-2) se cree que media en gran parte los efectos antipiréticos, analgésicos, y antiinflamatorios de los AINEs, mientras la inhibición

simultánea de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) en gran parte pero no exclusivamente cuenta por los efectos adversos indeseados en el tracto gastrointestinal (Brunton *et al*, 2006).

Todos los AINEs, incluyendo la subclase de los inhibidores selectivos de la COX-2, son antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Los AINEs son un grupo químicamente heterogéneo de compuestos, a menudo no relacionados químicamente (aunque la mayoría de ellos son ácidos orgánicos), que sin embargo comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos adversos. Los principales efectos terapéuticos de los AINEs se derivan de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía de la prostaglandina sintética es la prostaglandina / H sintetasa, también conocida como la ciclooxigenasa o COX. Esta enzima convierte el ácido araquidónico (AA) a la PGG₂ intermediarios inestables y PGH₂ y conduce a la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) y una variedad de prostaglandinas (Brunton *et al*, 2006).

Los AINEs han sido clasificados en grandes grupos de acuerdo a su estructura molecular. En función a la estructura química básica sobre la que se desarrolla cada fármaco, estos pueden ser: (a) salicilatos: aspirina, diflunisal; (b) derivados para-aminofenol: acetaminofen; (c) derivados ácido acético: indometacina, diclofenaco; (d) derivados del ácido propionico: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno; (e) derivados del ácido enólico: meloxicam, piroxicam y (f) los inhibidores selectivos de la COX-2: valdecoxib, celecoxib (Brunton *et al*, 2006).

Dada la variedad de grupo funcionales presentes y la amplia utilización de estos fármacos en formas líquidas homogéneas, variados estudios físicoquímicos de solubilidad aplicando modelos de cosolvencia se han realizado hasta el momento sobre AINEs (Pacheco *et al.*, 2007; Aragón *et al*, 2008; Gantiva *et al.*, 2010; Martínez, 2005).

En particular los oxicanes son derivados del ácido enólico que inhiben COX-1 y COX-2 y tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. En general ellos son inhibidores COX no selectivos, aunque un miembro (meloxicam) muestra una modesta selectividad COX-2 comparable a celecoxib en sangre humana *in vitro* y fue aprobado como inhibidor selectivo COX-2 en algunos países (Brunton *et al*, 2006). Un fármaco representativo de este grupo de oxicanes es el piroxicam que fue desarrollado por la firma farmacéutica Pfizer e incorporado en la práctica medicinal (Mihalic, 1986).

De este grupo de fármacos en particular unos pocos estudios de solubilidad se han realizado: con meloxicam (Delgado *et al.*, 2011), mientras que en el caso del piroxicam se encuentran solamente disponible algunos estudios de solubilidad en medios acuosos (Yalkowsky y He, 2003) y solventes puros (Bustamante *et al.*, 1998a) y no en mezclas de solventes lo que dificulta el desarrollo y diseño de racional de medicamentos presentados en formas líquidas homogéneas que contengan este principio activo.

1.1 Solubilidad y disolución de fármacos

La solubilidad es definida en términos cuantitativos como la concentración de soluto en una solución saturada a una determinada temperatura y presión constante, y en forma cualitativa, como la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecular homogénea. Esta propiedad depende de las características físicas y químicas del soluto y el solvente y de factores como la temperatura, la presión o el pH. La solubilidad depende además de los efectos químicos, eléctricos y estructurales que provocan las interacciones entre el soluto y el solvente (Martin *et al.*, 1993).

Cuando una sustancia se disuelve en un líquido, el aumento de volumen del segundo es menor de lo que cabría esperar. Por consiguiente podemos considerar que el proceso de disolución implica la recolocación de una molécula de soluto que pasa de un medio en el que esta rodeada por otras moléculas idénticas, y con las que experimenta atracciones intermoleculares, a una cavidad en el seno de un líquido, en donde está rodeada por moléculas diferentes, con las que puede actuar de modo distinto (Aulton, 2004). Para romper las uniones entre las moléculas de soluto o solvente se necesita suministrar energía, mientras que en la interacción soluto-solvente generalmente hay liberación de energía. Lo anterior implica que, el componente energético es fundamental dentro del proceso de solución de un compuesto y por lo tanto, para hacer una descripción del proceso es necesario obtener información mediante una evaluación termodinámica completa del sistema, que incluya las contribuciones entálpicas ($\Delta_{soln}H^{\circ}$) y entrópicas ($\Delta_{soln}S^{\circ}$) a la energía libre de este proceso ($\Delta_{soln}G^{\circ}$) (Manrique, 2006).

1.2 Cosolvencia.

Los cosolventes se definen como solventes orgánicos miscibles con agua los cuales se usa en la formulación de formas farmacéuticas líquidas, para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua o para reforzar la estabilidad química y física de un fármaco. La cosolvencia, entonces, se refiere a la técnica de usar cosolventes para los propósitos mencionados; también es llamado mezcla de solventes. La cosolvencia ha sido usada en la preparación de formulaciones líquidas a lo largo de la historia. Para disolver ciertos fármacos de origen vegetal poco solubles en el agua, se requirió la formulación de mezclas agua-etanol para dar una dosis adecuada de ingrediente activo en un volumen pequeño de preparación. Un ejemplo común de este tipo de formulación a base de cosolventes es el elixir, que por definición es una solución hidroalcohólica edulcorada de uso oral. Las tinturas, que generalmente contiene cantidades aun más altas de alcohol, son otro ejemplo clásico de una formulación líquida que contiene un cosolvente. En muchos casos, los cosolventes pueden aumentar la solubilidad de un fármaco no-polar en varios órdenes de magnitud sobre la solubilidad acuosa. El uso de cosolventes para preparar formulaciones de fármacos no polares es el método más simple y eficaz de lograr concentraciones altas del fármaco. Las desventajas principales de la cosolvencia incluyen el potencial efecto biológico y la posibilidad de que el fármaco, una vez se encuentre en medio acuoso precipite. Los efectos biológicos de un cosolvente pueden limitar o eliminar su uso en las formulaciones debido a su posible toxicidad, irritación o daño de tejidos del órgano al cual va dirigido el efecto terapéutico del medicamento. Además, el riesgo de precipitación del fármaco en la dilución con los medios de transporte acuosos o durante la aplicación de la inyección a las membranas mucosas debe ser siempre considerado, definiendo así si un cosolvente debe ser usado o no, como un vehículo para fármacos poco solubles en agua. Otras consideraciones incluyen la viscosidad, la tonicidad y el sabor, así como el efecto del cosolvente en la solubilidad y estabilidad de los componentes de la formulación. Cuando se usa como método para aumentar la estabilidad química del fármaco, los cosolventes pueden ser eficaces por uno o dos mecanismos. Si un fármaco es susceptible a degradación por hidrólisis, los cosolventes pueden reducir la degradación del fármaco sustituyendo parte o la totalidad del agua en la formulación. Alternativamente, cosolvente puede mejorar la estabilidad de un fármaco proporcionando un ambiente menos conveniente para el

estado de la transición de los reactantes, si el estado de transición es más polar que los propios reactante cosolvente puede mejorar la estabilidad de un fármaco proporcionando un ambiente menos conveniente para el estado de la transición de los reactantes, si el estado de transición es más polar que los propios reactantes (Rubino, 2007).

1.3 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad.

El efecto de la temperatura sobre la solubilidad del soluto es fuertemente dependiente de sus propiedades físicas, de tal forma que en la medida en que se incrementa la temperatura disminuye el efecto de la estructura cristalina sobre la solubilidad. La primera acción que ejerce la temperatura en un soluto sólido es la alteración de su solubilidad ideal, en función de la siguiente ecuación:

La solubilidad de un soluto sólido no electrolito en algún solvente puede ser expresado por la Ecuación 1-1:

$$\log x_3^{id} = -\frac{\Delta_{fus} H(T_{fus} - T)}{RT_{fus} T} + \left(\frac{\Delta C_p}{T}\right) \left[\frac{(T_{fus} - T)}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{fus}}\right)\right] \quad \text{Ecuación 1-1}$$

Donde, x_3^{id} es la solubilidad ideal del soluto, ΔH_{fus} es la entalpía molar de fusión, T_{fus} y T son las temperaturas absolutas del punto de fusión del sólido y de la solución, respectivamente, R es la constante de los gases y ΔC_p es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de la hipotética forma líquida sobre-enfriada, a la misma temperatura de solución (Prausnitz *et al.*, 2000). Por lo general se asume que ΔC_p puede aproximarse a la entropía de fusión.

Debido a que en muy pocos casos la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la Ecuación 1-1 para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_3):

$$a_3 = x_3 \gamma_3 \quad \text{Ecuación 1-2}$$

Donde, x_3 y γ_3 son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente. De esta manera se obtiene la siguiente ecuación:

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \log \gamma_3 = \frac{\Delta_{fus} H(T_{fus} - T)}{RT_{fus} T} \left(\frac{\Delta C_p}{T} \right) \left[\frac{(T_{fus} - T)}{T} + \ln \left(\frac{T}{T_{fus}} \right) \right] + \log \gamma_3 \quad \text{Ecuación 1-3}$$

Con lo cual se tiene que la solubilidad en cualquier solvente puede expresarse como la suma de dos términos: la solubilidad ideal y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto (Martin *et al.*, 1993).

Por lo anterior, la solubilidad acuosa de un soluto sólido es controlada por la solubilidad ideal del soluto cristalino y por la actividad termodinámica del soluto en agua, así:

$$\log x_3 = \log x_3^{id} - \log \gamma_w \quad \text{Ecuación 1-4}$$

Donde, x_3 es la solubilidad observada del compuesto, x_3^{id} es la solubilidad ideal y γ_w es el coeficiente de actividad del soluto en medio acuoso (Chow *et al.*, 1995).

Si el valor de $\log \gamma$ es reducido la solubilidad aumenta. La solubilidad máxima para un soluto generalmente ocurre cuando las fuerzas intermoleculares solvente-solvente son iguales a las fuerzas intermoleculares soluto-soluto. Así, la expresión “semejante disuelve semejante”, puede ser entendida gracias a este análisis (Rubino, 2007).

El coeficiente de actividad del soluto γ_3 se puede obtener como:

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad \text{Ecuación 1-5}$$

Donde, x_3^{id} es la solubilidad ideal del soluto en fracción molar (Martínez y Gómez, 2001).

Los solutos orgánicos en el medio acuoso, generalmente no siguen un comportamiento ideal. Los coeficientes de actividad en este medio son una medida de la desviación de la idealidad. Una determinación exacta de los coeficientes de actividad es esencial para

predecir y entender la solubilidad de un compuesto en medios biológicos (usualmente de naturaleza acuosa) (Chow *et al.*, 1995).

A partir de γ_3 se puede inferir una estimación aproximada de las interacciones moleculares soluto-solvente que se pueden presentar mediante la siguiente ecuación:

$$\log \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \phi_1^2}{RT} \quad \text{Ecuación 1-6}$$

Donde el subíndice 1 representa el solvente (en el presente trabajo, alcohol (1) y agua (2)) para la mezcla de solventes; e_{11} , e_{33} y e_{13} , representan la interacciones energéticas, solvente-solvente, soluto-soluto, soluto-solvente, respectivamente; V_3 es el volumen molar del soluto líquido sobreenfriado, y ϕ_1 es la fracción volumétrica del solvente. Una de las primeras aproximaciones, para solubilidades relativamente bajas de x_3 es que el término $V_3 \phi_1^2 / RT$ puede ser considerado como una constante, así, $\ln x_3$ depende únicamente de e_{11} , e_{33} y e_{13} . Los términos e_{11} y e_{33} , son desfavorables para la solubilidad del fármaco y el término e_{13} , favorece la solubilidad del mismo. La contribución del término e_{33} puede ser considerado constante en todas las mezclas.

1.4 Funciones termodinámicas de solución:

Las funciones termodinámicas muestran las relaciones energéticas y organizacionales de las interacciones soluto-solvente, soluto-soluto y solvente-solvente (Ruckenstein y Shulgin, 2009), esta información puede ser empleada en el desarrollo de modelos teóricos que permiten predecir la solubilidad de un fármaco (Domanska *et al.*, 2011). La energía libre estándar de solución se calcula a partir de los datos experimentales de solubilidad mediante la fórmula propuesta por Gibbs (Holguín *et al.*, 2011)

$$\Delta_{\text{soln}} G^0 = -RT \ln x_3 \quad \text{Ecuación 1-7}$$

Donde R es la constante universal de los gases, T es la temperatura en Kelvin y x_3 es la solubilidad del soluto expresada en fracción molar. Debido a que la fracción molar no

supera la unidad se obtienen valores positivos, indicando que aparentemente, el proceso no es espontáneo, sin embargo se debe tener presente que la energía libre estándar de solución no indica la espontaneidad del proceso, sino que esta es definida por $\Delta_{soln}G$, la cual es igual a:

$$\Delta_{soln}G = -RT \ln x_3 + RT \ln x_i \quad \text{Ecuación 1-8}$$

Siendo x_i una concentración diferente a la de saturación x_3 ; reorganizando la ecuación 8, obtenemos:

$$\Delta_{soln}G = RT \ln \frac{x_i}{x_3} \quad \text{Ecuación 1-9}$$

De acuerdo a la ecuación 9, si $x_3 = x_i$, $\Delta_{soln}G^\circ$ es cero, lo que indica que la solución se encuentra en equilibrio, por otro lado, si $x_i < x_3$, $\Delta_{soln}G^\circ$ el cambio de energía Gibb es negativo indicando la espontaneidad del proceso, lo cual se presenta cuando la solución se encuentra insaturada.

Otra forma de obtener $\Delta_{soln}G^\circ$ es mediante:

$$\Delta_{soln}G^\circ = \Delta_{soln}H^\circ - T\Delta_{soln}S^\circ \quad \text{Ecuación 1-10}$$

En donde $\Delta_{soln}H^\circ$ es el cambio de la entalpía estándar de solución, T es la temperatura absoluta y $\Delta_{soln}S^\circ$ es el cambio de la entropía estándar de solución.

Teniendo en cuenta que la solubilidad depende de la temperatura, el cálculo de la entalpía estándar de solución, se obtiene mediante la ecuación de Van't Hoff:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = \frac{\Delta_{soln}H^\circ}{RT^2} \quad \text{Ecuación 1-11}$$

Como $\partial(T^{-1}) = -T^{-2}\partial T$ la ecuación 1-11 se reescribe como:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T^{-1}} = -\frac{\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}}{R} \quad \text{Ecuación 1-12}$$

De acuerdo con la ecuación 1-12 a partir de grafica del logaritmo natural de la solubilidad expresada en fracción molar, en función del inverso de las temperaturas de estudio se obtiene la entalpía estándar de solución. Krugg y colaboradores, introdujeron algunos ajustes a la ecuación de Van't Hoff para reducir la propagación de errores y, por tanto, para separar los efectos químicos de los que son consecuencia de tratamientos estadísticos utilizados cuando se lleva a cabo el análisis de compensación entálpica-entrópica (Krug *et al.*,1976a; Krug *et al.*,1976b).

Por tanto la ecuación 1-12 se expresa como:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1} - T_{hm}^{-1})} = -\frac{\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}}{R} \quad \text{Ecuación 1-13}$$

En donde T_{hm} es la temperatura media armónica calculada como:

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum 1/T} \quad \text{Ecuación 1-14}$$

En este sentido, los valores entalpía estándar de solución indican si el proceso es endotérmico o exotérmico (Levine, 2004), dando una idea global de la formación o ruptura de enlaces.

Al representar gráficamente la ecuación 1-13, en la mayoría de los casos se obtiene una tendencia de orden uno, cuya formula general es $y = mx + b$ en donde m es la pendiente

y b es el intercepto, de tal manera que en el momento que T es igual a T_{hm} el intercepto es igual a $\ln x_3$ por lo que la ecuación 1-10 se transforma en:

$$\Delta_{\text{soln}} G^{\circ} = -RT_{hm} \times \text{Intercepto} \quad \text{Ecuación 1-15}$$

A partir de los datos de energía Gibbs y entalpía, se calcula la entropía estándar de solución despejando esta función a partir de la ecuación 1-15 como:

$$\Delta_{\text{soln}} S^{\circ} = \frac{\Delta_{\text{soln}} H^{\circ} - \Delta_{\text{soln}} G^{\circ}}{T_{hm}} \quad \text{Ecuación 1-16}$$

La entropía de solución, describe el grado de ordenamiento o de desorden de las moléculas del sistema (Castellan, 1983).

Adicionalmente mediante las ecuaciones 1-17 y 1-18 se evalúa la contribución fraccional de los términos entálpico y entrópico de la energía de Gibbs, lo cual en principio puede aportar información sobre los fenómenos a nivel molecular (Perlovich *et al*, 2003), ya que la energía libre comprende tanto un factor energético correspondiente a la entalpía y un factor organizacional correspondiente a la entropía.

$$\zeta_H = \frac{|\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}|}{|\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| + |T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}|} \quad \text{Ecuación 1-17}$$

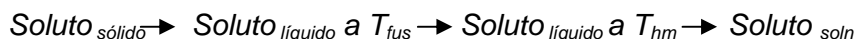
$$\zeta_{TS} = \frac{|\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}|}{|\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| + |T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}|} \quad \text{Ecuación 1-18}$$

1.5 Influencia de la entropía en la energía libre

De acuerdo a la ecuación 1-8, la energía Gibbs depende directamente de la concentración de la solución; a medida que la concentración disminuye la magnitud del logaritmo natural, por lo tanto la energía Gibbs se incrementa; en este sentido una menor solubilidad involucra una mayor energía Gibbs, factor que desfavorece el proceso de solución, de hecho, las interacciones entre las moléculas de soluto y el solvente son de tal naturaleza que los estados de menor solubilidad son los de mayor energía Gibbs, por lo que el estado de equilibrio está favorecido en este caso a su mayor probabilidad, teniendo en cuenta que de acuerdo a la ecuación 1-10, a mayor entropía menor energía Gibbs (Van Holde, 1979). En presencia de moléculas hidrofóbicas (fármacos poco solubles en medios acuoso), el agua adopta en torno de ellas una estructura muy ordenada que maximiza las interacciones entre sus propias moléculas (hidratación hidrofóbica) lo que disminuye la entropía del sistema, de otro la formación de estructuras “tipo clatrato” descrita por Wen y Saito (De Lisi *et al*, 1990), que reduce la movilidad de la molécula de soluto, contribuye en una configuración de baja entropía, que resulta energéticamente desfavorable.

1.6 Funciones termodinámicas de mezcla

Para el caso de soluciones no ideales el proceso de solución de un sólido puede ilustrarse como se indica en el siguiente esquema hipotético:



El esquema anterior está compuesto de forma general por dos etapas: la fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente, y por tanto se tienen las funciones, $\Delta_{fus}H$ y $\Delta_{fus}S$, entalpía y entropía de fusión (asumiendo que estas propiedades no cambian con la temperatura), y $\Delta_{mix}H$ y $\Delta_{mix}S$, entalpía y entropía de mezcla, respectivamente. De acuerdo con lo indicado anteriormente, la entalpía y entropía de solución pueden ser expresadas como:

$$\Delta_{soln}H^\circ = \Delta_{fus}H + \Delta_{mix}H^\circ \quad \text{Ecuación 1-19}$$

$$\Delta_{soln}S^\circ = \Delta_{fus}S + \Delta_{mix}S^\circ \quad \text{Ecuación 1-20}$$

En las ecuaciones anteriores, $\Delta_{mix}H^\circ$ y $\Delta_{mix}S^\circ$ son los cambios de entalpía y la entropía debidos a la mezcla de las moléculas del soluto, considerando las correspondientes interacciones (Delgado *et al.*, 2011).

En cuanto a las funciones de exceso son la diferencia entre el valor de una propiedad termodinámica de solución y el valor de esa misma propiedad para una solución ideal, en las mismas condiciones de temperatura, presión y composición. En una solución ideal, todas las funciones de exceso son cero.

La energía Gibbs de exceso, G^E se define como (Prausnitz *et al.*, 2000; Marcus, 1977):

$$G^E = G_{soln,T,P,x}^o - G_{soln,T,P,x}^{id} \quad \text{Ecuación 1-21}$$

1.7 Compensación entálpica-entrópica

Según la literatura, la elaboración de gráficos $\Delta_{soln}H^\circ$ Vs $\Delta_{soln}G^\circ$ a la temperatura media armónica, de acuerdo a los criterios de Krug y colaboradores, permite identificar los mecanismos de la acción cosolvente (Bustamante *et al.*, 1998; Tomlinson, 1983); pendientes con valores negativos indican que el proceso es conducido por la entropía y valores positivos por la entalpía (Delgado *et al.*, 2012).

Existen varios reportes en la literatura que han demostrado la existencia de efectos no lineales de compensación entálpica-entrópica para la solubilidad de los fármacos en diversos medios acuosos (Gantiva *et al.*, 2010a, Gantiva *et al.*, 2010b; Martínez *et al.*, 2011; Romero *et al.*, 1996; Bustamante *et al.*, 1998). Este análisis ha sido usado en orden para identificar los mecanismos de acción cosolvente sobre el proceso de disolución de fármacos.

Otra forma de determinar la compensación entálpica-entrópica, es graficando $\Delta_{soln}H^\circ$ en función de $T\Delta_{soln}S^\circ$ estos gráficos, pueden presentar dos tendencias lineales; una ecuación lineal con pendientes menor a uno, corresponde a procesos de solución conducido por la entropía, mientras que aquella con pendientes superiores a uno, corresponde a procesos conducidos por la entalpia (Delgado *et al.*, 2012; Rodriguez *et al.*, 2012).

1.8 Característica del principio activo estudiado:

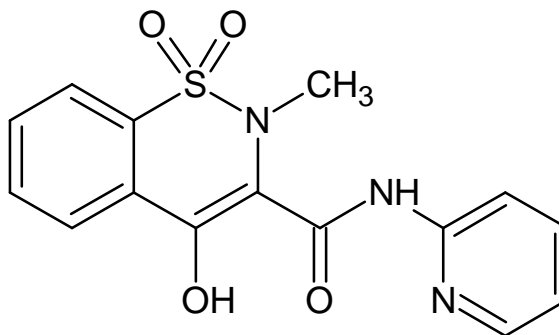
Descripción: Polvo cristalino sin olor ni color, de sabor amargo.

Nombre primario o nombre DCI: Piroxicam

Nombre químico: 4-Hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido.

Número CAS: 36322-90-4

Formula estructural:



Formula molecular: $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

Masa Molar: 331,35 g/mol.

Solubilidad: Piroxicam no es soluble en agua ni en ciclohexano, es escasamente soluble en eterdiisopropilico y en tolueno y solo ligeramente más soluble en alcoholes alifáticos inferiores metanol, etanol e isopropanol (Mihalic, 1986).

Coeficiente de Reparto: Piroxicam tiene un coeficiente de reparto de 1,8 entre n-octanol y buffer acuoso pH 7,4.

Acidez (pKa): Valoración potenciométrica de solución de piroxicam en una mezcla de dioxano y agua (2:1) dio un valor de pKa de 6,3 efectuado por el grupo hidroxilo enólico en C4 (Mihalic, 1986).

Solubilidad en agua: 0,00006941 mol/L, 0,023 gramos/L (Yalskowsky y He, 2003).

Polimorfismo: Dos modificaciones polimórficas (designadas como forma cúbica y forma de aguja) han sido reportadas. La forma cúbica fue designada como beta y la de forma de aguja designada como alfa. Nuevas estructuras designadas como alfa2 fueron propuestas por los estudios de difracción de rayos X desarrollados por Reck mientras que la ya conocida forma de aguja forma alfa fue designada como alfa1 (Vrečer *et al*, 2003).

2. Objetivos

2.1 Objetivo General.

Estudiar termodinámicamente el proceso de disolución del Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua a 5 temperaturas diferentes (293,15; 298,15; 303,15;308,15 y 313,15 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.

2.2 Objetivos Específicos.

2.2.1. Determinar la solubilidad del Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua a 5 temperaturas diferentes (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K \pm 0,05 K).

2.2.2. Determinar las funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de disolución de Piroxicam en los sistemas cosolventes considerados.

2.2.3. Analizar los resultados obtenidos en función de las posibles interacciones que pueden presentarse entre los solutos en estudio y las mezclas de solventes utilizadas.

3. Parte Experimental

3.1 Materiales.

Piroxicam (4-hidroxi-2-metil-n-2-piridinil-2h-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dioxido), CAS [36322-90-4], calidad USP, agua destilada con conductividad $< 2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, Etanol Absoluto A.R., Merck, filtros Millipore 0.45 μm de diámetro de poro Corp. Swinnex®-13, frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, jeringas plásticas, material de vidrio graduado y/o aforado, crisol de aluminio de 40 μl .

3.2 Equipos.

Balanza analítica digital Ohaus Pioneer™ sensibilidad $\pm 0,1$ mg, Balanza digital de platillo externo Ohaus pioneer™ sensibilidad ± 0.01 g, agitador mecánico Wrist Action Burrel modelo 75, baño termostataado con agitación Julabo SW23, baño termostataado de recirculación Thermo Scientific Neslab RTE Horno para secado y esterilización WTB Binder E28, densímetro digital Anton Paar DMA 45, Espectrofotómetro Biomate 3 Thermo Electron Corporation, calorímetro diferencial de barrido DSC823 Mettler Toledo .

3.3 Metodología

3.3.1 Elaboración de las Curvas de Calibración para espectrofotometría Ultravioleta, de Piroxicam

En el Anexo 1 pagina 45 se indica el procedimiento para la realización de las curvas de calibración para PIR.

3.3.2 Preparación de mezclas cosolventes

Todas las mezclas cosolventes etanol + agua se prepararon por masa, en cantidades de 50,000 g, en fracciones máscas de etanol, w_{EtOH} de las nueve mezclas binarias fueron preparadas variadas por 0,100 a 0,900.

3.3.3 Determinación de la solubilidad de Piroxicam.

Se adicionó una cantidad conocida de Piroxicam a un volumen determinado de solvente, contenido en frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, hasta presentar un exceso de fármaco no disuelto. Las muestras fueron sometidas a agitación mecánica durante 3 horas y posteriormente se ubicaron en el baño termostatzado a la temperatura de estudio ($\pm 0,05$ K) durante siete días agitando continuamente hasta alcanzar el equilibrio, el cual se verificó por la constancia en el valor de la concentración en función del tiempo.

Finalmente se tomó un volumen de solución de cada una de las muestras y se filtró a través de membranas con diámetro de poro de $0,45 \mu m$, para asegurar la ausencia de partículas sólidas; se tuvo en cuenta que las jeringas y filtros estuvieran termostatzadas a una temperatura superior para evitar la precipitación del fármaco. Luego de filtrar se hicieron las respectivas diluciones en etanol y se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro, usando como blanco el medio respectivo con el cual se hicieron las diluciones (etanol). Se aseguró que la absorbancia se encontrara en la zona de linealidad de la curva de calibración establecida para piroxicam.

3.3.4 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Piroxicam.

Este procedimiento se realizó con el fin de convertir la solubilidad de piroxicam expresada en fracción molar a molaridad (expresiones gravimétrica y volumétrica, respectivamente). Para ello se empleó un densímetro digital que permite determinar la densidad con cuatro cifras decimales. Las muestras fueron previamente filtradas antes de la realización de la lectura que se expresa en $g \cdot cm^{-3}$.

3.3.5 Análisis de la fase sólida.

De la fase sólida obtenida a la temperatura de estudio de 298,15 K se analizó el sólido obtenido a través de un equipo de calorimetría diferencial de barrido Mettler Toledo para verificar que los solventes y las mezclas en las diferentes proporciones no promovieron transiciones polimórficas en la fase sólida en equilibrio con la solución saturada.

3.3.6 Tratamiento matemático de los datos.

Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado del promedio de mínimo tres determinaciones con su respectivo coeficiente de variación, expresada aplicando el criterio del 3-30 (Shoemaker y Garland, 1968). Dichos valores se utilizaron para realizar los gráficos respectivos que se ajustaron por el método de los mínimos cuadrados, aplicando a su vez métodos de propagación de incertidumbre (Bevington, 1969).

4. Resultados y discusión.

4.1. Curvas de calibración en el espectro UV.

Los resultados en las curvas de calibración para Piroxicam en etanol, se encuentran consignados en el Anexo A página 43.

4.2 Solubilidad experimental e ideal de Piroxicam obtenida en mezclas cosolventes etanol + agua a 293,15; 298,15; 303,15; 308,15 y 303,15 K ($\pm 0,05$ K).

La solubilidad experimental de Piroxicam se presenta en las escalas de, fracción molar (X_3) y molaridad (C); la primera tiene clara importancia en aplicaciones de termodinámica, debido a que expresa una relación directa entre el número de moles del soluto y del solvente, presentes en la muestra en equilibrio (Mora, 2006). Para expresar la solubilidad en molaridad, se utilizó la densidad de las soluciones saturadas, las cuales se encuentran consignadas en las tablas del Anexo 2, además de la composición de cada cosolvente con el fin de determinar la masa molar ponderada de estos. En las tablas del Anexo 3, se consignan las masas molares de las mezclas cosolventes.

La tablas 4-1 y 4-2 muestra la solubilidad experimental de Piroxicam en las escalas de concentración anteriormente mencionadas. En todos los casos los coeficientes de variación porcentuales son menores al 2.0 %.

Tabla 4-1. Solubilidad experimental de Piroxicam en mezclas de etanol + agua, expresada en fracción molar, incluyendo solubilidad ideal a varias temperaturas (valores en paréntesis son las desviaciones estándar).

w_{EtOH}^a	X_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	2,554 (0,028) $\times 10^{-7}$	4,01 (0,03) $\times 10^{-7}$	5,46 (0,07) $\times 10^{-7}$	7,034 (0,024) $\times 10^{-7}$	8,53 (0,08) $\times 10^{-7}$
0,10	4,56 (0,05) $\times 10^{-7}$	6,86 (0,05) $\times 10^{-7}$	1,125 (0,018) $\times 10^{-6}$	1,516 (0,013) $\times 10^{-6}$	1,99 (0,04) $\times 10^{-6}$
0,20	6,19 (0,05) $\times 10^{-7}$	1,529 (0,007) $\times 10^{-6}$	2,69 (0,04) $\times 10^{-6}$	3,80 (0,03) $\times 10^{-6}$	4,96 (0,06) $\times 10^{-6}$
0,30	1,572 (0,020) $\times 10^{-6}$	4,56 (0,07) $\times 10^{-6}$	8,15 (0,12) $\times 10^{-6}$	1,163 (0,008) $\times 10^{-5}$	1,454 (0,006) $\times 10^{-5}$
0,40	4,56 (0,08) $\times 10^{-6}$	9,64 (0,05) $\times 10^{-6}$	1,721 (0,026) $\times 10^{-5}$	2,35 (0,04) $\times 10^{-5}$	2,97 (0,04) $\times 10^{-5}$
0,50	1,188 (0,019) $\times 10^{-5}$	1,978 (0,022) $\times 10^{-5}$	3,019 (0,010) $\times 10^{-5}$	4,13 (0,07) $\times 10^{-5}$	5,37 (0,07) $\times 10^{-5}$
0,60	2,182 (0,018) $\times 10^{-5}$	3,71 (0,07) $\times 10^{-5}$	5,319 (0,028) $\times 10^{-5}$	6,91 (0,04) $\times 10^{-5}$	8,80 (0,04) $\times 10^{-5}$
0,70	3,813 (0,011) $\times 10^{-5}$	6,33 (0,05) $\times 10^{-5}$	9,07 (0,04) $\times 10^{-5}$	1,182 (0,005) $\times 10^{-4}$	1,450 $\times 10^{-4}$ (0,006)
0,80	6,22 (0,06) $\times 10^{-5}$	9,66 (0,13) $\times 10^{-5}$	1,430 (0,011) $\times 10^{-4}$	1,865 (0,014) $\times 10^{-4}$	2,225 (0,015) $\times 10^{-4}$
0,90	9,78 (0,15) $\times 10^{-5}$	1,488 (0,006) $\times 10^{-4}$	2,171 (0,005) $\times 10^{-4}$	2,721 (0,013) $\times 10^{-4}$	3,156 (0,006) $\times 10^{-4}$
1,00	1,660 (0,016) $\times 10^{-4}$	2,139 (0,019) $\times 10^{-4}$	2,695 (0,013) $\times 10^{-4}$	3,201 (0,006) $\times 10^{-4}$	3,730 (0,020) $\times 10^{-4}$
Ideal	1,268 (0,013) $\times 10^{-2}$	1,479 (0,015) $\times 10^{-2}$	1,721 (0,017) $\times 10^{-2}$	1,997 (0,020) $\times 10^{-2}$	2,312 (0,023) $\times 10^{-2}$

^a w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezclas cosolvente libre de piroxicam.

Tabla 4-2. Solubilidad experimental de Piroxicam en mezclas de etanol + agua, expresada en molaridad ($mol \cdot l^{-1}$), a varias temperaturas.

w_{EtOH}^a	Molaridad ($mol \cdot l^{-1}$) x 1000				
	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,5 K
0,00	0,0141	0,0222	0,0302	0,0388	0,0469
0,10	0,0233	0,0350	0,0574	0,0772	0,1012
0,20	0,0292	0,0720	0,1266	0,1779	0,2316
0,30	0,0680	0,197	0,350	0,498	0,620
0,40	0,179	0,377	0,670	0,911	1,145
0,50	0,419	0,695	1,055	1,436	1,860
0,60	0,685	1,157	1,653	2,139	2,706
0,70	1,053	1,739	2,481	3,214	3,921
0,80	1,494	2,306	3,394	4,406	5,221
0,90	2,006	3,032	4,402	5,490	6,325
1,00	2,841	3,641	4,561	5,386	6,237

^a w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezclas cosolvente libre de piroxicam

Es importante considerar que Piroxicam tiene grupos aceptores y donores de hidrogeno y podría actuar como una base o acido de Lewis, de manera que puede establecer enlaces de hidrogeno con grupos funcionales aceptores o donores de protones presentes en los solventes (grupos OH) (Martin *et al.*, 1993). De otro lado podría también interactuar por medio de fuerzas débiles de London debido a sus grupos alifáticos y aromáticos.

La más alta solubilidad de este fármaco se obtiene en etanol puro a 313,15 K, mientras que el valor más bajo fue encontrado en agua pura a 293,15 K. No obstante, es importante anotar que si estos valores son expresados en la escala de molaridad la máxima solubilidad a 308,15 y 313,15 K es obtenida en la mezcla de fracción molar 0,90 de etanol (Figura 4-2). Este comportamiento ha sido reportado previamente también para acetaminofén en mezclas propilenoglicol + agua (Jiménez y Martínez, 2006). De manera

diferente al piroxicam, el fármaco similar meloxicam exhibe su máxima solubilidad expresada en fracción molar en la mezcla $w_{EtOH} = 0,90$ en lugar de etanol puro (Delgado *et al.*, 2011). El valor de solubilidad en etanol puro ($2,14 \times 10^{-4}$ en fracción molar) a 298,15 K está casi en concordancia con el reportado en la literatura ($1,41 \times 10^{-4}$ en fracción molar) (Jouyban, 2010).

Por otro lado, el valor en agua pura ($2,220 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$) es diferente a el reportado por Yalkowsky y He ($6,94 \times 10^{-5} \text{ mol.dm}^{-3}$) (Yalkowsky y He, 2003). Las razones para tal discrepancia en medio acuosa podrían ser debidas a diferentes estados polimórficos o diferentes tiempos de saturación, entre otras posibles causas.

Figura 4-1. Solubilidad experimental del Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en fracción molar.

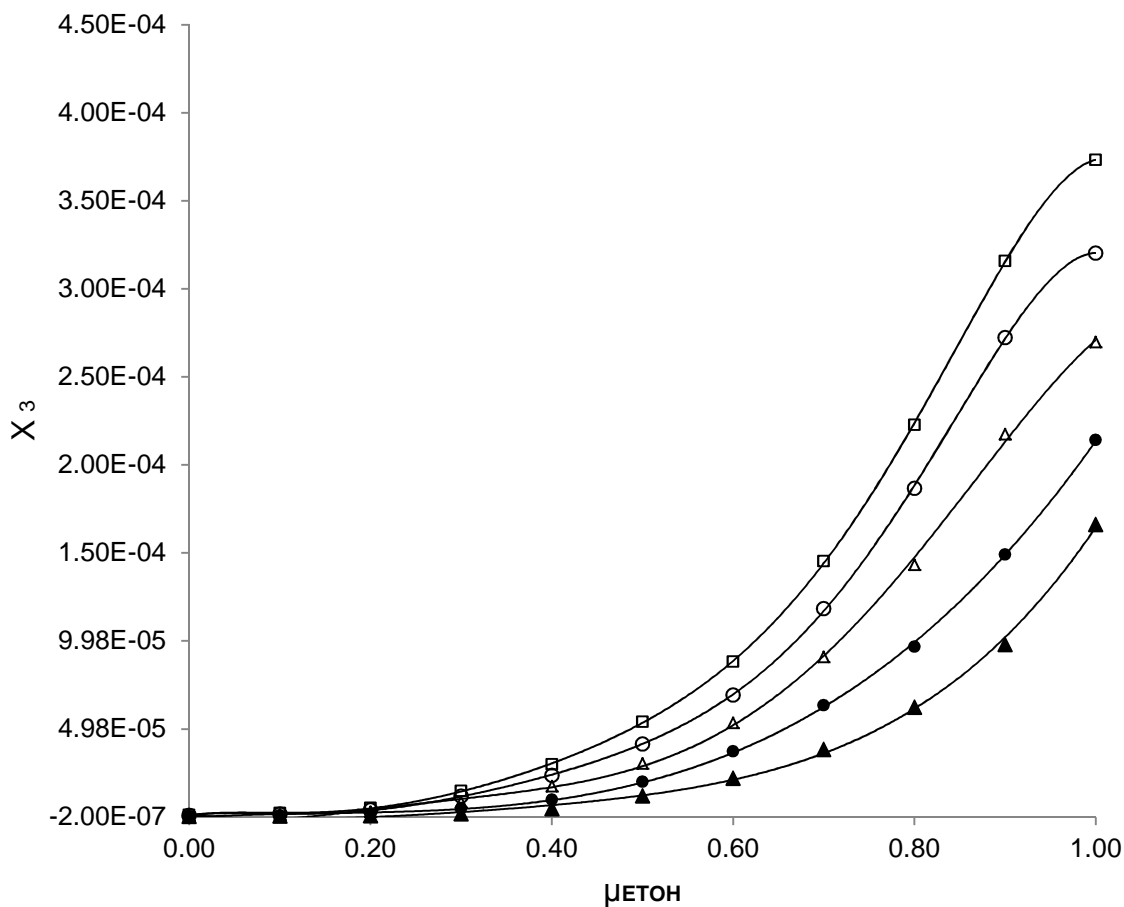
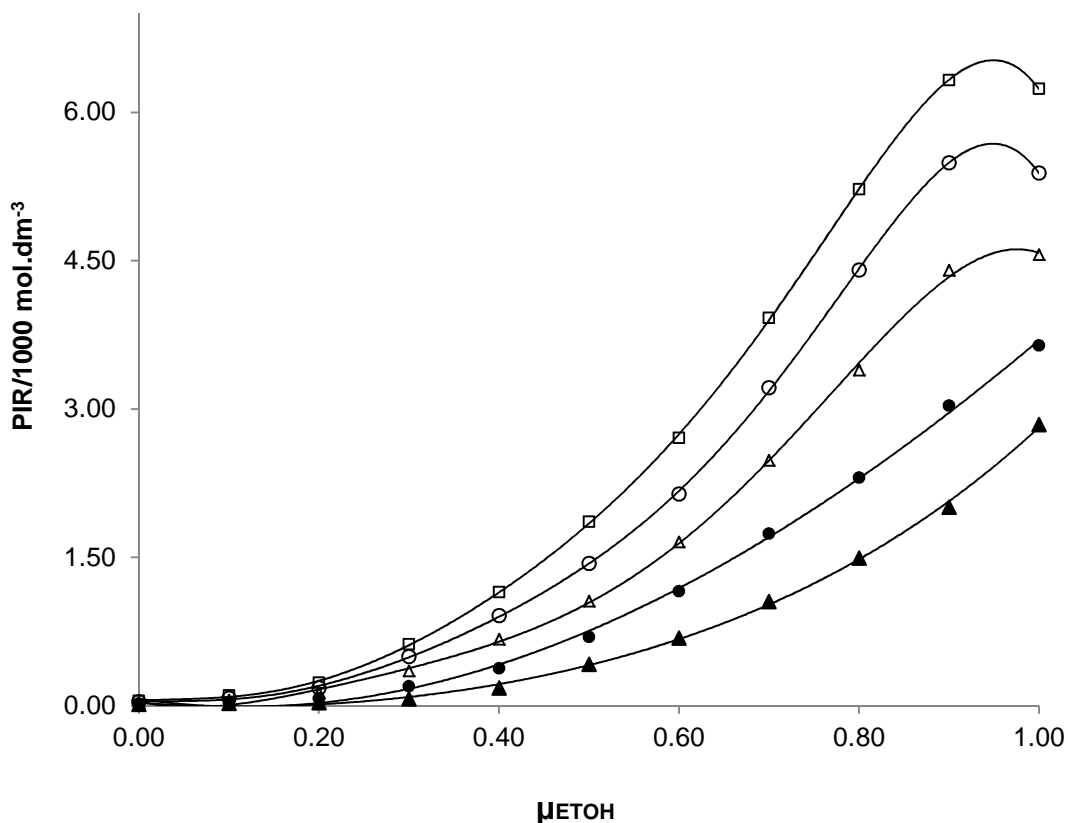


Figura 4-2. Solubilidad experimental del Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua expresada en molaridad ($\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$).



De otra parte con los valores obtenidos en la fase sólida de entalpía de fusión $\Delta_{fus}H$ y temperatura de fusión T_{fus} se realizaron los cálculos para obtener la solubilidad ideal de piroxicam. Los valores obtenidos promedios por calorimetría diferencial de barrido para $\Delta_{fus}H$ y T_{fus} fueron de $35,85 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ y $473,7 \text{ K}$, respectivamente (Anexo D, termogramas de la fase sólida después del equilibrio). Los valores de solubilidad ideal para el piroxicam también están presentados en la tabla 4-1. En todos los casos las solubilidades ideales fueron mayores que las experimentales independientemente de las composiciones de las mezclas cosolvente.

4.3 Coeficientes de actividad del fármaco:

La tabla 4-3 muestra los coeficientes de actividad γ_3 de piroxicam, calculado como x_{3-id}/X_3 de los respectivos valores de solubilidad experimentales e ideales presentados en la tabla 4-1.

Basado en el hecho que el comportamiento calorimétrico de las fases sólidas en equilibrio con la solución saturada fue la misma de la muestra original del fármaco como podemos observar en el Anexo D donde se presentan los valores de entalpía y punto de fusión de la fase sólida en equilibrio, puede decirse que la contribución del término e_{33} puede ser constante en todo sistema cosolvente.

Como una aproximación cualitativa, el siguiente análisis puede ser hecho basado en las magnitudes y cantidades energéticas descritas en la Ecuación 1-6. El término e_{11} es más alto en agua sola (Parámetro de solubilidad de Hildebrand $\delta = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$) y es más pequeño en etanol ($\delta = 26,6 \text{ MPa}^{1/2}$) (Martin *et al.*, 1993; Barton, 1991). Los valores γ_3 exhibidos en agua pura, que son mayores de 27000 podrían implicar bajas interacciones solvente-soluto, en cambio, de otro lado, en etanol y mezclas ricas en etanol (exhibiendo γ_3 cercanos a 100), los valores e_{11} son relativamente bajos y entonces el término e_{13} sería relativamente alto. En consecuencia, la solvatación de PIR podría ser superior en mezclas ricas en etanol. Los valores de γ_3 disminuyen a medida que la temperatura se eleva tendiendo a ser más ideal el proceso de solución. Es interesante anotar que los valores de γ_3 para piroxicam son similares a los de meloxicam en etanol puro, pero son casi 10 veces mayores en agua (Delgado *et al.*, 2011), aunque las solubilidades acuosas son similares, las solubilidades etanolicas difieren en un orden de magnitud (Delgado *et al.*, 2011) siendo mayor la solubilidad de piroxicam (tabla 4-1).

Tabla 4-3. Coeficientes de actividad de piroxicam (γ) en mezclas cosolventes etanol + agua a varias temperaturas.

w_{EtOH}^A	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	49643 (735)	36897 (489)	31499 (528)	28392 (300)	27112 (373)
0,10	27832 (397)	21555 (259)	15295 (287)	13173 (174)	11609 (253)
0,20	20494 (259)	9673 (107)	6385 (109)	5258 (70)	4662 (72)
0,30	8064 (129)	3246 (58)	2110 (37)	1717 (21)	1590 (17)
0,40	2781 (58)	1534 (17)	1000 (18)	850 (18)	779 (13)
0,50	1067 (20)	748 (11)	570 (6)	484 (9)	430 (7)
0,60	581 (7)	399 (8)	323 (4)	289 (3)	263 (3)
0,70	333 (3)	234 (3)	189.6 (2,1)	168,9 (1,8)	159,5 (1,7)
0,80	203,7 (2,8)	153,1 (2,6)	120.3 (1,5)	107,1 (1,3)	103,9 (1,3)
0,90	129,6 (2,4)	99,4 (1,1)	79.2 (0,8)	73,4 (0,8)	73,3 (0,7)
1,00	76,4 (1,1)	69,1 (0,9)	63.9 (0,7)	62,4 (0,6)	62,0 (0,7)

^a w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezclas cosolvente libre de piroxicam

4.4 Funciones termodinámicas correspondientes al proceso de solución de piroxicam en mezclas cosolvente etanol + agua.

Las funciones termodinámicas estándar de solución para el piroxicam en todas las mezclas cosolvente etanol + agua, fueron calculadas a partir de la graficas de Van't Hoff. La temperatura armónica calculada a partir de la ecuación 1-14, es 303,0 K. Los valores de la pendiente y el intercepto con sus respectivas desviaciones estándar fueron calculados y aparecen consignados en el Anexo E. Las gráficas resultantes son lineales para piroxicam para todas las mezclas cosolventes (Figuras 4-3 a 4-5), obteniéndose coeficientes de correlación muy cercanos a 1 (Anexo E) para la regresión lineal de primer

orden ($y=ax+b$), las desviaciones estándar para los cambios estándares de la energía Gibbs son proporcionales a los de la solubilidad y en el caso de la entalpía de solución estos son proporcionales a las desviaciones de la pendiente; de otro lado, la desviación estándar para el cambio estándar aparente de entropía de solución se calculó como raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía Gibbs y entalpía respectivamente. La tabla 4-4 presenta las funciones termodinámicas molares estándar para la disolución de piroxicam en todas las mezclas solventes, incluyendo aquellas para solventes puros y procesos ideales de solución.

Tabla 4- 4. Funciones termodinámicas de solución del piroxicam en mezclas cosolventes etanol +agua incluyendo procesos ideales a 303,0 K. (Valores en los paréntesis son las desviaciones estándar).

w_{EtOH}^a	$\Delta_{soln}G^\circ /$ kJ·mol ⁻¹	$\Delta_{soln}H^\circ /$ kJ·mol ⁻¹	$\Delta_{soln}S^\circ /$ J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹	$T\Delta_{soln}S^\circ /$ kJ·mol ⁻¹	ζ_H^b	ζ_{TS}^b
0,00	36,3 (0,3)	45,1 (0,6)	29,0 (0,5)	8,78 (0,15)	0,837	0,163
0,10	34,6 (0,4)	56,9 (1,0)	73,6 (1,6)	22,3 (0,5)	0,719	0,281
0,20	32,3 (0,3)	76,7 (1,1)	146,2 (2,5)	44,3 (0,7)	0,634	0,366
0,30	29,5 (0,3)	81,2 (1,3)	171 (3)	51,7 (1,0)	0,611	0,389
0,40	27,7 (0,4)	70,1 (1,5)	140 (4)	42,4 (1,1)	0,623	0,377
0,50	26,3 (0,3)	57,0 (1,0)	101,5 (2,2)	30,7 (0,7)	0,650	0,350
0,60	24,82 (0,20)	51,7 (0,6)	88,9 (1,3)	26,9 (0,4)	0,658	0,342
0,70	23,47 (0,11)	50,0 (0,3)	87,5 (0,7)	26,50 (0,22)	0,653	0,347
0,80	22,35 (0,20)	48,6 (0,7)	86,7 (1,4)	26,3 (0,4)	0,649	0,351
0,90	21,31 (0,11)	44,6 (0,4)	76,9 (0,7)	23,29 (0,22)	0,657	0,343
1,00	20,74 (0,12)	30,8 (0,3)	33,1 (0,4)	10,03 (0,11)	0,754	0,246
Ideal	10,24 (0,10)	22,9 (0,3)	41,9 (0,8)	12,69 (0,23)	0,644	0,356

^a w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de piroxicam.

^b ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones relativas de entalpía y entropía hacia la energía Gibbs de solución. Estos valores fueron calculados por promedio de las ecuaciones [1-17] y [1-18], respectivamente.

La energía estándar Gibbs de solución es positiva en todos los casos como lo es también la entalpía y entropía de solución; de ahí los respectivos procesos son siempre endotérmicos y conducidos entrópicamente. Los valores de $\Delta_{soln}H^\circ$ y $\Delta_{soln}S^\circ$ incrementan de agua pura a la mezcla $w_{EtOH} = 0,30$ y después ellos disminuyen hasta etanol puro. Esos resultados son muy diferentes comparados con los resultados obtenidos para

meloxicam en las mismas mezclas, donde los máximos valores de $\Delta_{soln}H^\circ$ y $\Delta_{soln}S^\circ$ fueron obtenidos en etanol puro (Delgado *et al.*, 2011).

Las contribuciones relativas por entalpía (ζ_H) y entropía (ζ_{TS}) hacia el proceso de solución son dadas por las ecuaciones 1-17 y 1-18. El principal contribuyente a la energía estándar molar Gibbs de solución de piroxicam es la entalpía ($\zeta_H > 0,61$) en todos los casos, indicando predominancia energética sobre el proceso de disolución. Es interesante notar que ζ_H and ζ_{TS} para los procesos ideales son similares a los de la mezcla $w_{EtOH} = 0,80$, aunque las cantidades termodinámicas son diferentes en magnitud.

Figuras 4-3. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del PIR en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. (\diamond) Agua pura; (\square) 0,1 fracción másica de etanol; (\blacktriangle) 0,2 fracción másica de etanol, (\times) 0,3 fracción másica de etanol.

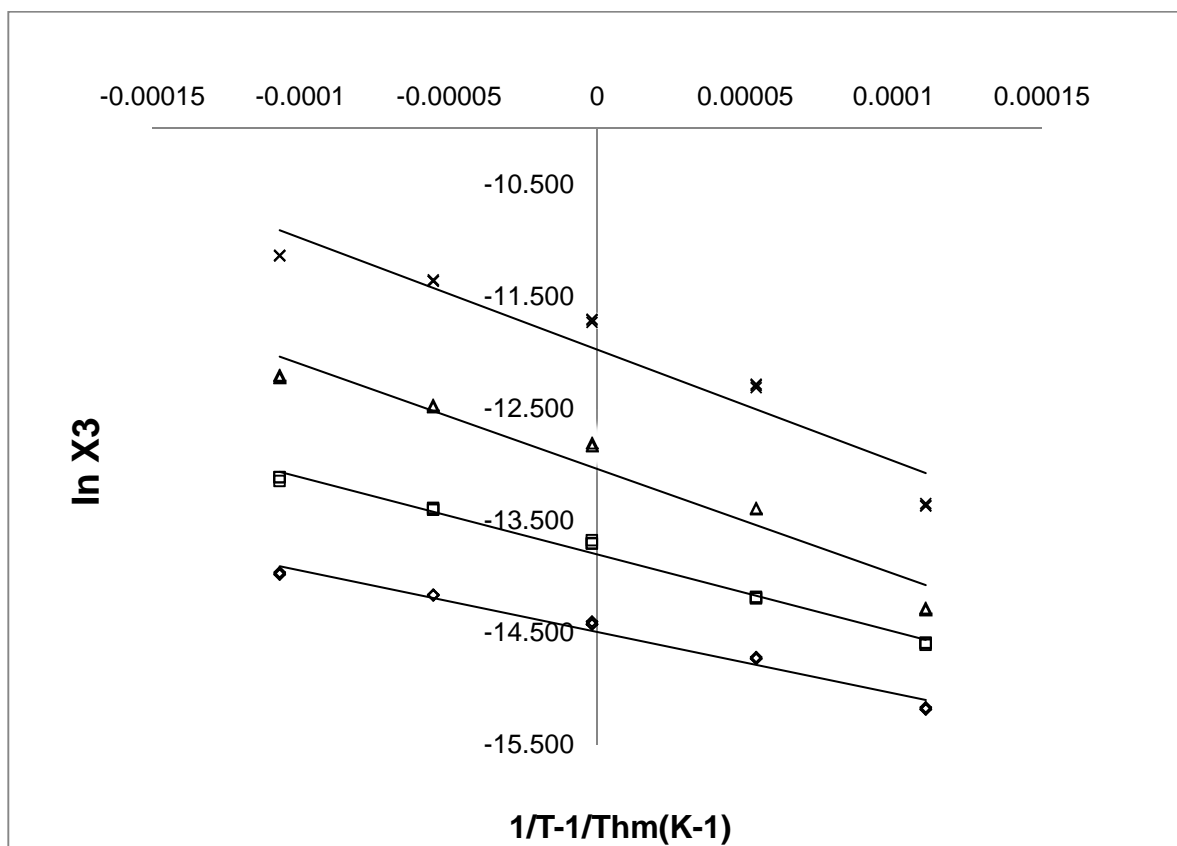


Figura 4-4. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del PIR en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. (\diamond) 0,4 fracción másica de etanol; (\square) 0,5 fracción másica de etanol; (\blacktriangle) 0,6 fracción másica de etanol, (\times) 0,7 fracción másica de etanol.

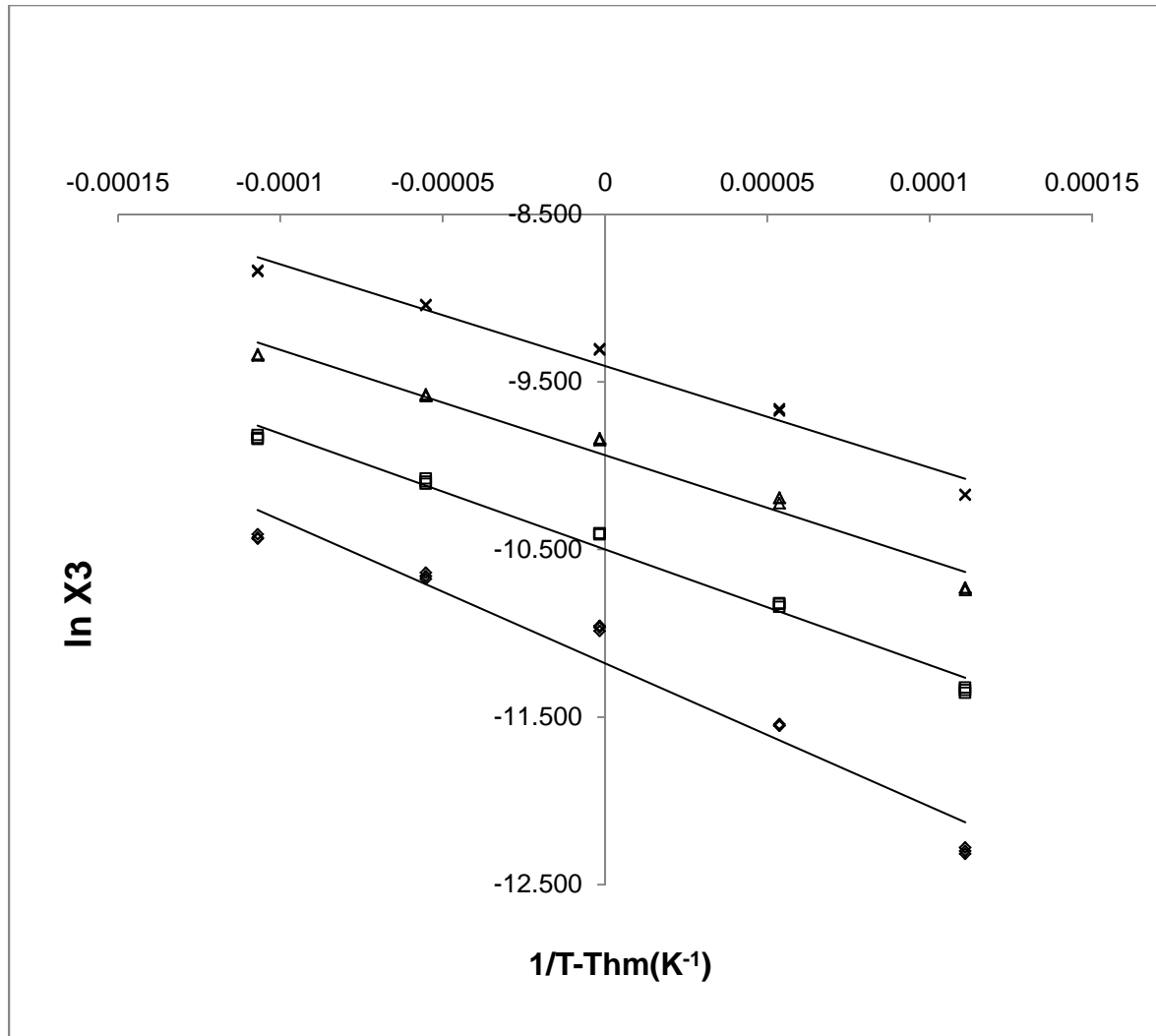
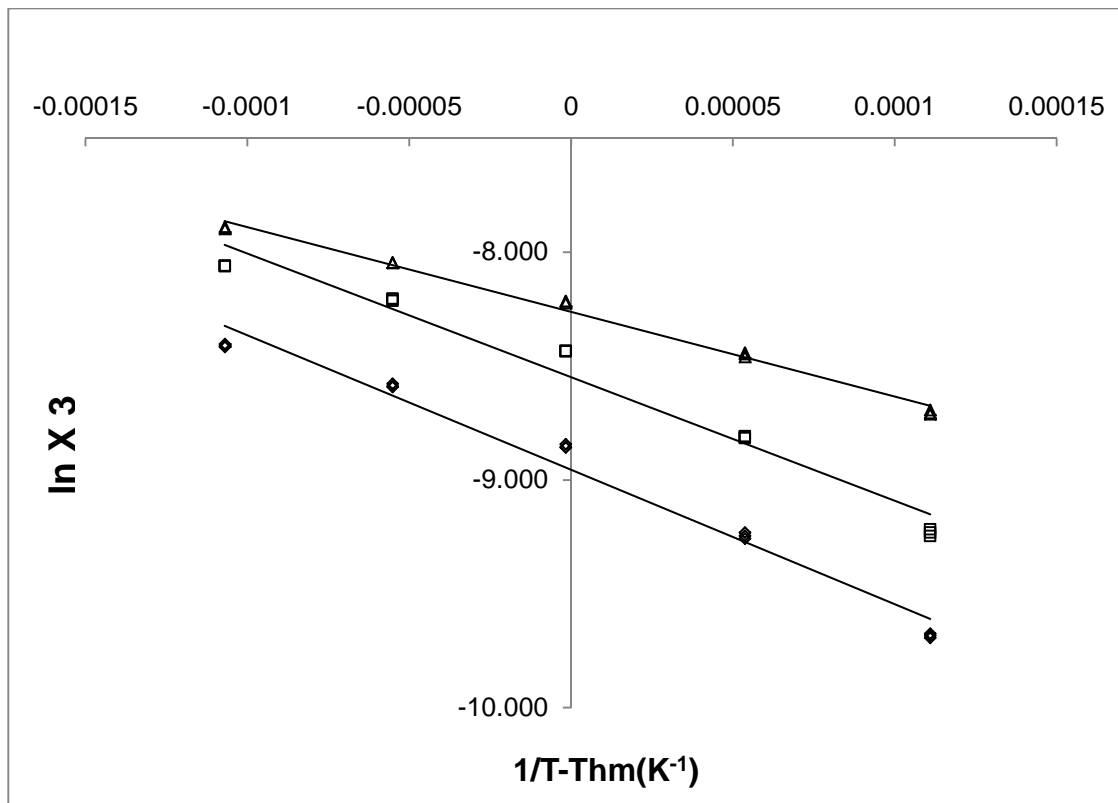


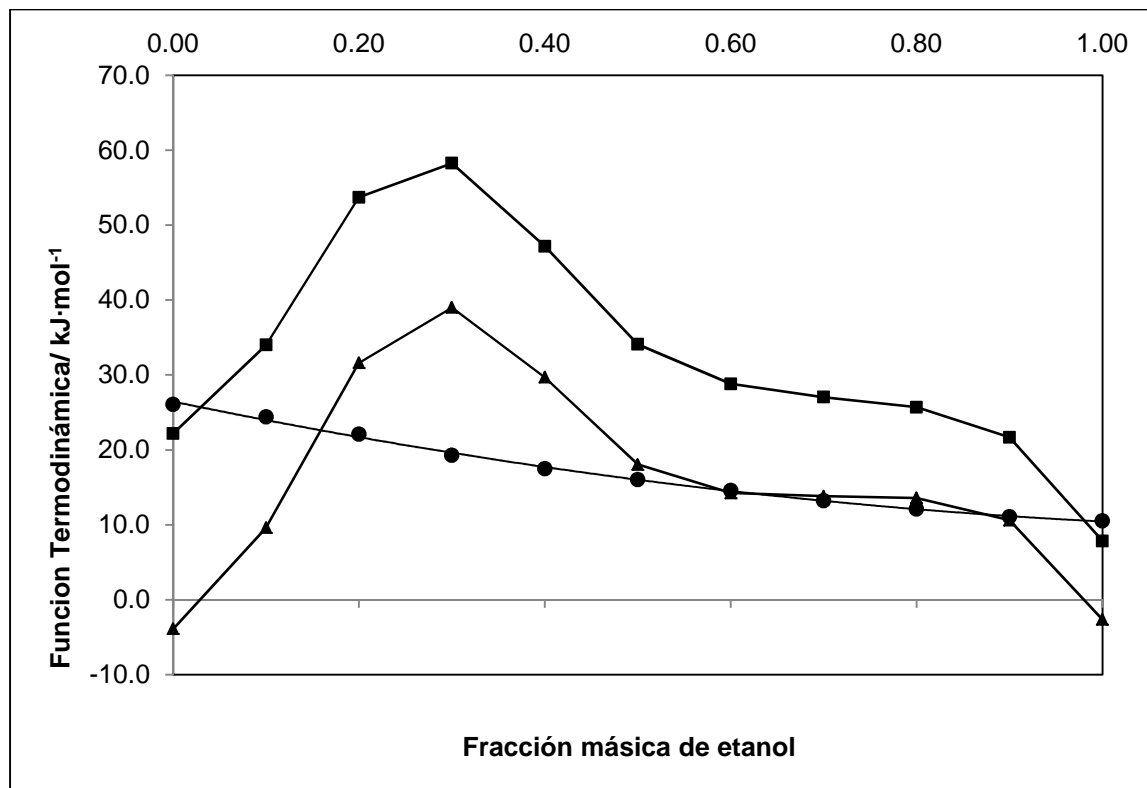
Figura 4-5. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del PIR en algunas mezclas cosolventes etanol + agua. (\diamond) 0,8 fracción másica de etanol; (\square) 0,9 fracción másica de etanol; (\blacktriangle) 1,0: etanol puro.



4.5 Funciones termodinámicas de mezcla

Para obtener las funciones termodinámicas de mezcla, se calcularon los valores hipotéticos de fusión a la temperatura armónica media, 303.0 K. Sin embargo, en esta investigación los valores de $\Delta_{soln}H^{\sigma id}$ y $\Delta_{soln}S^{\sigma id}$ para el proceso de solución ideal fueron usados en lugar de los de $\Delta_{fus}H^{303}$ y $\Delta_{fus}S^{303}$, como se ha hecho previamente en la literatura (Pacheco *et al.*, 2007; Jiménez y Martínez, 2006; Manrique y Martínez, 2007., 2007; Gantiva *et al.*, 2011; Martínez *et al.*, 2011). La Figura 4-6 resume las cantidades termodinámicas de mezcla de piroxicam como líquido sobre-enfriado con todas las mezclas cosolventes. La energía Gibbs es positiva en todos los casos, porque las solubilidades experimentales son más bajas que las solubilidades ideales a todas las temperaturas.

Figura 4-6. Cantidades termodinámicas de mezcla en el sistema cosolvente etanol + agua a 303,0 K como función de la fracción másica de etanol. (■): $\Delta_{mix}H^\circ$; (▲): $T\Delta_{mix}S^\circ$; (●): $\Delta_{mix}G^\circ$.



Las contribuciones al proceso de disolución ideal (relacionado al proceso de fusión del soluto), a la entalpía y entropía de disolución de piroxicam, es decir, $\Delta_{soln}H^{\circ-id}$ y $\Delta_{soln}S^{\circ-id}$, son positivos (tabla 4-5), excepto para la entropía en etanol y agua como solventes puros. Estos resultados son diferentes a los reportados para el fármaco análogo meloxicam, donde las entalpías y entropías negativas de mezcla fueron obtenidas en mezclas ricas en agua (Delgado *et al.*, 2011). De otro parte, es claro que la contribución de los aspectos energéticos y organizacionales de los procesos de mezcla hacia disolución global es casi proporcional en el sistema cosolvente presente.

Acorde a la figura 4-6, los valores de $\Delta_{mix}G^\circ$ disminuyen como la proporción de etanol se incrementa en la mezcla, en cambio, los valores de $\Delta_{mix}H^\circ$ y $\Delta_{mix}S^\circ$ incrementan no linealmente de agua pura hasta la mezcla con $w_{EtOH} = 0,30$, donde los mayores valores son obtenidos y después ellos disminuyen alcanzando los valores más bajos en etanol.

Ha sido ampliamente reportado que la variación neta en los valores de $\Delta_{mix}H^\circ$ resultan de la contribución de varias clases de interacciones. Así, la entalpía de formación de cavidad en la mezcla solvente (requerida para la acomodación para el soluto) es endotérmica, porque alguna energía debe ser suministrada contra las fuerzas de energía cohesiva entre las moléculas de los solventes. Este proceso disminuye la solubilidad, lo cual está en concordancia con la discusión de e_{11} y los parámetros de solubilidad de agua y etanol, hecha previamente. De otra parte, la entalpía de la interacción solvente-soluto (correspondiente a la energía e_{13}) es exotérmica y resulta principalmente de interacciones de tipo Van Der Waals y ácido-base de Lewis. La estructuración de moléculas de agua alrededor de los grupos no polares del soluto (hidratación hidrofóbica) contribuye a la disminución de $\Delta_{mix}H^\circ$ a valores menores o incluso negativos en mezclas ricas en agua; no obstante, este hecho no es observado con este fármaco analgésico en este sistema cosolvente.

La energía de formación de cavidad debe disminuir como la proporción de etanol incrementa porque la polaridad de la mezcla disminuye. Este efecto es bien observado para el PIR en mezclas ricas en etanol ($W_{EtOH} > 0.30$), donde $\Delta_{mix}H^\circ$ disminuye como la proporción de cosolvente se incrementa. Acorde a la literatura (Romero *et al.*, 1996), en la porción inicial de la curva de solubilidad los enlaces de hidrogeno del fármaco pueden incrementarse con la concentración de etanol en la mezcla cosolvente, como también ocurre con fármacos analgésicos naproxeno, ketoprofeno e indometacina (Pacheco y Martinez. 2007; Gantiva *et al.*, 2010; Martinez *et al.*, 2011) en el mismo sistema cosolvente. Sin embargo, a mayores proporciones de cosolvente, esta interacción puede ser saturada, convirtiéndose en una contribución constante. De otra parte, los efectos no específicos y de la cavidad no son saturados y varían con la proporción cosolvente en las mezclas. De la figura 6 es claro que para el PIR, los valores de $\Delta_{mix}H^\circ$ también disminuyen como la proporción de etanol se incrementa en la mezcla, como ya se había dicho.

4.6 Funciones de termodinámicas de transferencia

En orden para verificar el efecto de la composición cosolvente sobre la función termodinámica conductora del proceso de solución, la tabla 4-5 resume las funciones termodinámicas de transferencia de Piroxicam desde el solvente más polar hasta el solvente menos polar. Esas nuevas funciones fueron calculadas como la diferencia entre las cantidades termodinámicas de solución obtenidas en la mezcla más polar y en la mezcla menos polar.

Tabla 4-5. Cantidades termodinámicas relativas a la transferencia de piroxicam de mas polar a menos polar en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K (valores en paréntesis son las desviaciones estándar).

$w_{\text{EtOH}}^{a, b}$		$\Delta_{A \rightarrow B} G^\circ /$	$\Delta_{A \rightarrow B} H^\circ /$	$\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ /$	$T\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ /$	ζ_H^c	ζ_{TS}^c
A	B	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$		
0,00	0,10	-1,7 (0,5)	11,8 (1,2)	44,6 (1,7)	13,5 (0,5)	0,467	0,533
0,10	0,20	-2,3 (0,5)	19,7 (1,5)	72,6 (3,0)	22,0 (0,9)	0,473	0,527
0,20	0,30	-2,8 (0,4)	4,6 (1,7)	24,4 (3,9)	7,4 (1,2)	0,382	0,618
0,30	0,40	-1,8 (0,5)	-11,1 (2,0)	-30,7 (5,0)	-9,3 (1,5)	0,544	0,456
0,40	0,50	-1,5 (0,5)	-13,1 (1,8)	-38,4 (4,6)	-11,6 (1,3)	0,530	0,470
0,50	0,60	-1,4 (0,4)	-5,3 (1,2)	-12,6 (2,6)	-3,8 (0,8)	0,580	0,420
0,60	0,70	-1,4 (0,2)	-1,8 (0,7)	-1,4 (1,5)	-0,40 (0,5)	0,806	0,194
0,70	0,80	-1,1 (0,2)	-1,4 (0,8)	-0,8 (1,6)	-0,20 (0,5)	0,850	0,150
0,80	0,90	-1,0 (0,2)	-4,0 (0,8)	-9,8 (1,6)	-3,0 (0,5)	0,574	0,426
0,90	1,00	-0,6 (0,2)	-13,8 (0,5)	-43,8 (1,6)	-13,3 (0,2)	0,511	0,489

^a w_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de piroxicam.

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

^c ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones relativas por entalpía y entropía hacia energía de Gibbs de transferencia. Esos valores son calculados por medios de ecuación análogas a [1-17] y [1-18] respectivamente.

Si se considera la adición de etanol al agua (es decir, la mezcla solvente comienza a ser menos polar cuando la proporción de etanol incrementa), como se ha hecho anteriormente (Pacheco y Martínez, 2007; Jiménez y Martínez, 2006; Manrique y Martínez, 2007; Gantiva *et al.*, 2010; Martínez *et al.*, 2011), ocurre lo siguiente: de agua pura hasta 0,30 en fracción másica de etanol ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$, y $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$) el proceso de solubilidad es conducido por la entropía; en cambio, desde esta proporción de etanol hasta etanol puro ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$, y $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ < 0$), el proceso de solución es conducido por la entalpía. Estos resultados pueden ser interpretados como el resultado de pérdida de agua estructurada alrededor de las partes no polares del fármaco debido a la adición de cosolvente en mezclas ricas en agua, como ha sido propuesto para otros fármacos similares (Pacheco y Martínez, 2007; Jiménez y Martínez, 2006; Manrique y Martínez, 2007; Gantiva *et al.*, 2010; Martínez *et al.*, 2011)

4.7 Compensación entálpica–entrópica

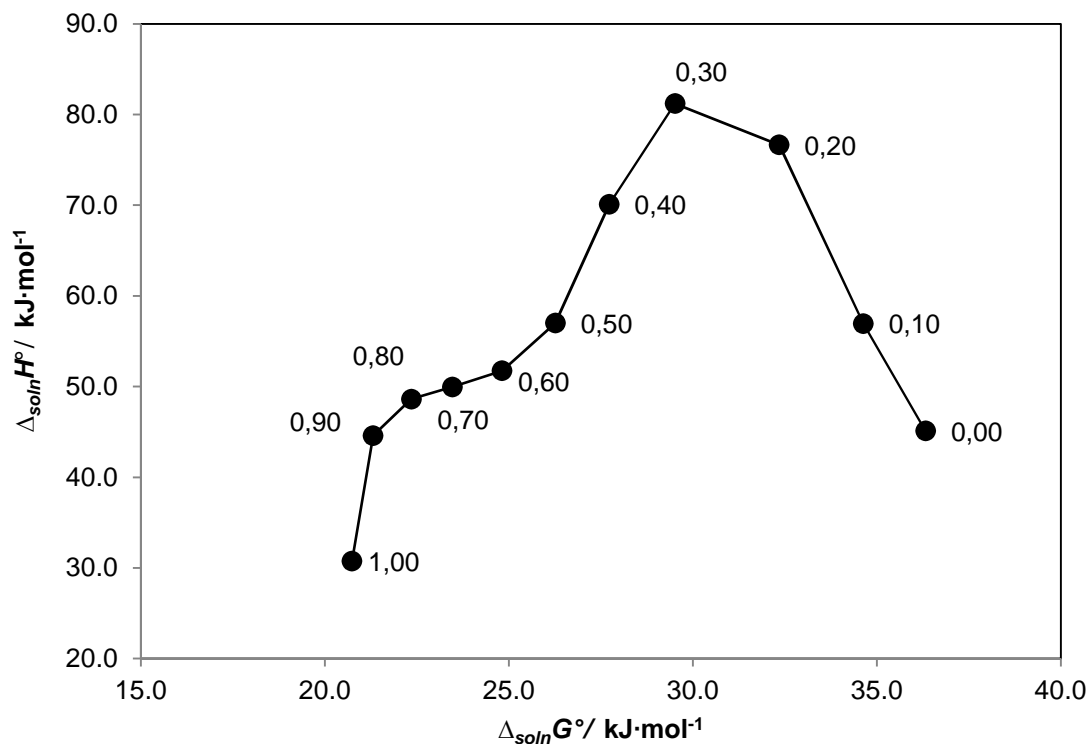
La figura 4-7 muestra que el piroxicam en sistema solvente etanol + agua presenta una curva no-lineal $\Delta_{soln}H^\circ$ vs. $\Delta_{soln}G^\circ$ con una variable pendiente negativa en el intervalo de agua pura hasta fracción de etanol = 0,30 y a partir de esta proporción de etanol hasta etanol puro, una tendencia pero con pendiente positiva es obtenida.

En consecuencia, el mecanismo conductor para la solubilidad es la entropía en el primer caso, implicando probablemente una pérdida de agua estructurada, en cambio en el segundo caso el mecanismo conductor es la entalpía, probablemente debido a una mejor solvatación del fármaco por las moléculas de etanol, como ya se ha dicho. Este resultado es también diferente con respecto al reportado para meloxicam, en la mismas mezclas, donde la pendiente negativa fue obtenida de agua hasta la mezcla $w_{EtOH} = 0,85$ y positiva desde esta proporción de etanol hasta etanol puro (Delgado *et al.*, 2011).

De otro lado, en concordancia con la literatura (Gantiva *et al.*, 2010; Holguin *et al.*, 2012), otro interesante gráfico de compensación es obtenido graficando $\Delta_{soln}H^\circ$ como una función de $T\Delta_{soln}S^\circ$. Normalmente son obtenidas dos líneas conforme a la composición de la mezcla, y en esta forma, ecuaciones lineares con pendiente menores que 1,0 son correspondientes al proceso de solución conducido por entropía, en cambio aquellas con

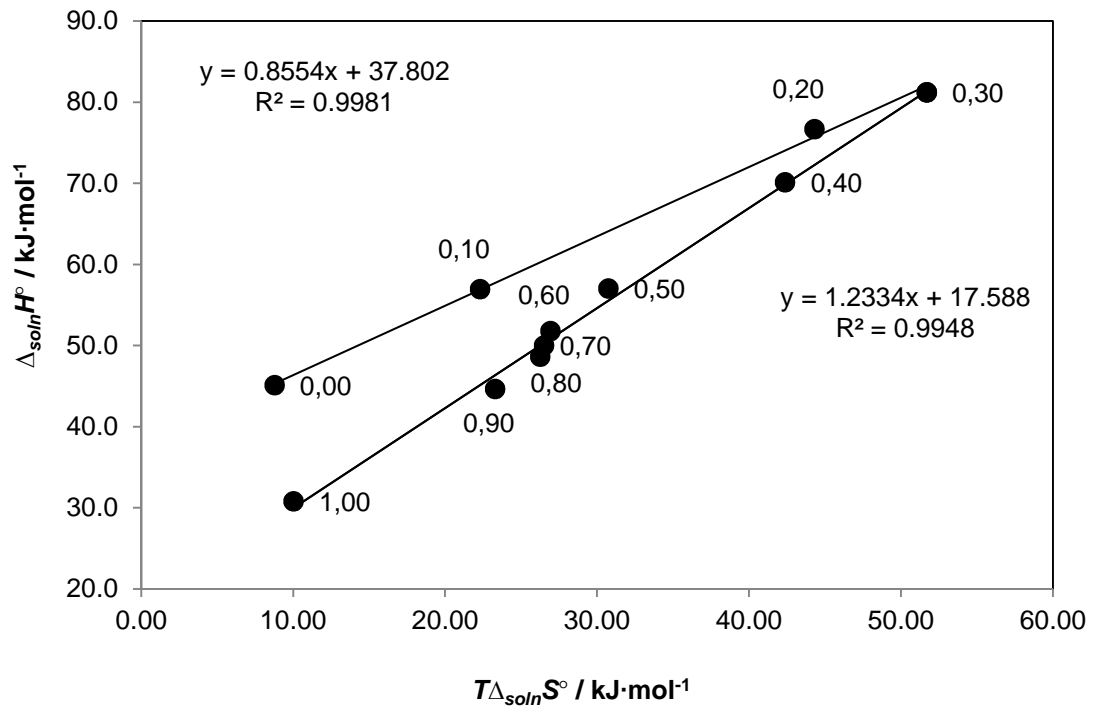
pendientes mayores de 1,0 pueden ser correspondientes a procesos conducidos por entalpía.

Figura 4-7. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^\circ$ vs $\Delta_{soln}G^\circ$ para el proceso de solución del PIR en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.



La figura 4-8 efectivamente muestra que dos ecuaciones lineales son obtenidas para piroxicam como sigue; para la región de $0,00 \leq w_{EtOH} \leq 0,30$ la ecuación $\Delta_{soln}H^\circ = 0,855 (0,026) \times T\Delta_{soln}S^\circ + 37,8 (0,9)$, con r^2 ajustado: 0,99 y error típico: 0,896, fue obtenida; en cambio, para la región $0,30 \leq w_{EtOH} \leq 1,00$ la ecuación $\Delta_{soln}H^\circ = 1,23 (0,04) \times T\Delta_{soln}S^\circ + 17,6 (1,2)$, con r^2 ajustado: 0,99 y error típico: 1,21, fue obtenida.

Figura 4-8. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs $T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ para el proceso de solución del PIR en mezclas cosolventes etanol + agua a 303,0 K.



5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

De acuerdo a los datos de la solubilidad experimental del piroxicam en las mezclas cosolventes etanol + agua a las cinco temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K, con lo cual la temperatura armónica es 303,0 K), y después del debido tratamiento de datos para el cálculo de las funciones termodinámicas estándares aparentes de solución del fármaco en mención, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

La solubilidad de piroxicam, en todas las mezclas cosolventes etanol + agua, depende directamente de la temperatura del sistema, alcanzando su máxima solubilidad a la temperatura de estudio más alta (303,15 K) y la menor solubilidad a la más baja (293,15 K).

La cosolvencia, tiene un efecto positivo en la solubilidad de piroxicam en todas las temperaturas de estudio, puesto que se observa un aumento en la solubilidad a medida que la fracción másica de etanol aumenta en el sistema solvente (con lo cual disminuye la constante dieléctrica), lo que evidenciaría una posible desestructuración del agua alrededor de las partes hidrofóbicas del fármaco y además permitiendo una mayor solvatación por parte del mismo por el etanol, aumentando la solubilidad del fármaco.

Los valores de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ para piroxicam en todas mezclas cosolventes son positivas, indicando la aparente no espontaneidad del proceso de solución, sin embargo, debe tenerse presente que el cambio de energía de Gibbs estándar aparente no define la espontaneidad del proceso. Además, esta función fue calculada a partir de los datos experimentales de solubilidad expresados en fracción molar, los cuales no son mayores a la unidad, obteniendo valores negativos del logaritmo natural de X_3 y de acuerdo a ecuación 8, valores positivos para $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$. La espontaneidad es definida por el cambio de

energía de Gibbs del proceso global, el cual en equilibrio es cero, lo que indica que para que el proceso sea espontáneo la solución debe estar insaturada $\Delta_{\text{soln}}G^{\circ} < 0$.

El cambio entálpico estándar aparente para el proceso de solución, en todos los casos es positivo indicando que el proceso es endotérmico para el piroxicam.

En cuanto a los resultados de las contribuciones energéticas (ζ_H) y organizacionales (ζ_{TS}) para el piroxicam hay una mayor contribución entálpica al cambio estándar aparente de la energía Gibbs, para la solubilidad desde agua, pasando por todas las mezclas cosolventes etanol + agua hasta etanol puro, indicando el predominio del factor energético en el cambio estándar aparente de energía de Gibbs para el proceso de solución de este fármaco frente al factor organizacional.

El gráfico de compensación entálpica-entrópica del piroxicam presenta una curva no lineal $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}$ vs $\Delta_{\text{soln}}G^{\circ}$ con una pendiente negativa variable en el intervalo de agua pura hasta la fracción másica en etanol 0,30 y más de esta proporción de etanol hasta etanol puro una pendiente variable, pero con pendiente positiva fue obtenida. Acorde a esto el mecanismo conductor es la entropía, en el primer caso, probablemente implicando la pérdida de agua estructurada, en cambio el segundo caso el mecanismo conductor es la entalpía, probablemente debido a una mejor solvatación del fármaco por las moléculas del etanol.

5.2 Recomendaciones

Dada la baja solubilidad encontrada para el piroxicam en estas mezclas cosolvente se recomienda ampliar estos estudios termodinámicos con otros solventes de uso frecuente en el desarrollo farmacéutico, como propilenglicol, glicerina o polietilenglicol que nos permitan obtener información útil para el desarrollo de formas farmacéuticas líquidas.

De igual manera realizar un estudio termodinámico de la solubilidad de piroxicam en un sistema ternario que puede brindarnos una mayor cantidad de datos de la solubilidad de este fármaco.

Se recomienda en estudios posteriores realizar diferentes análisis complementarios a la fase sólida después del equilibrio, como difracción de rayos X y espectroscopia infrarroja que nos permita realizar un análisis mas profundo del efecto de las diferentes mezclas cosolventes sobre el fármaco en estado sólido.

Realizar un análisis comparativo con otros fármacos con semejanzas estructurales, como el meloxicam, que permitan establecer diferencias y similitudes en diferentes mezclas cosolventes a diferentes temperaturas.

Desafiar modelos de solubilidad, que permitan la predicción de estos fármacos en mezclas cosolventes con composición diferente a la estudiada en el presente trabajo, en adición a otros solventes y temperaturas posibles.

Anexo A: Curva de calibración.

Para determinar la λ_{max} se preparó una solución de concentración conocida ($10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) en etanol de piroxicam y se realizó un barrido en la región ultravioleta entre 240 y 400 nm, obteniendo el espectro de absorción para piroxicam (Figura A-1), en donde el valor de absorbancia máxima para este fármaco se obtuvo a 326 nm.

La ecuación de regresión lineal y la representación gráfica de la curva de calibración para la cuantificación de piroxicam, se presentan en la figura 10, la cual se realizó determinando las absorbancias de las soluciones de concentración conocida (entre 3 y $18 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$), graficando Abs. vs Conc., con sus respectivos parámetros estadísticos.

Figura A-1. Espectro UV para PIR en etanol (concentración $10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)

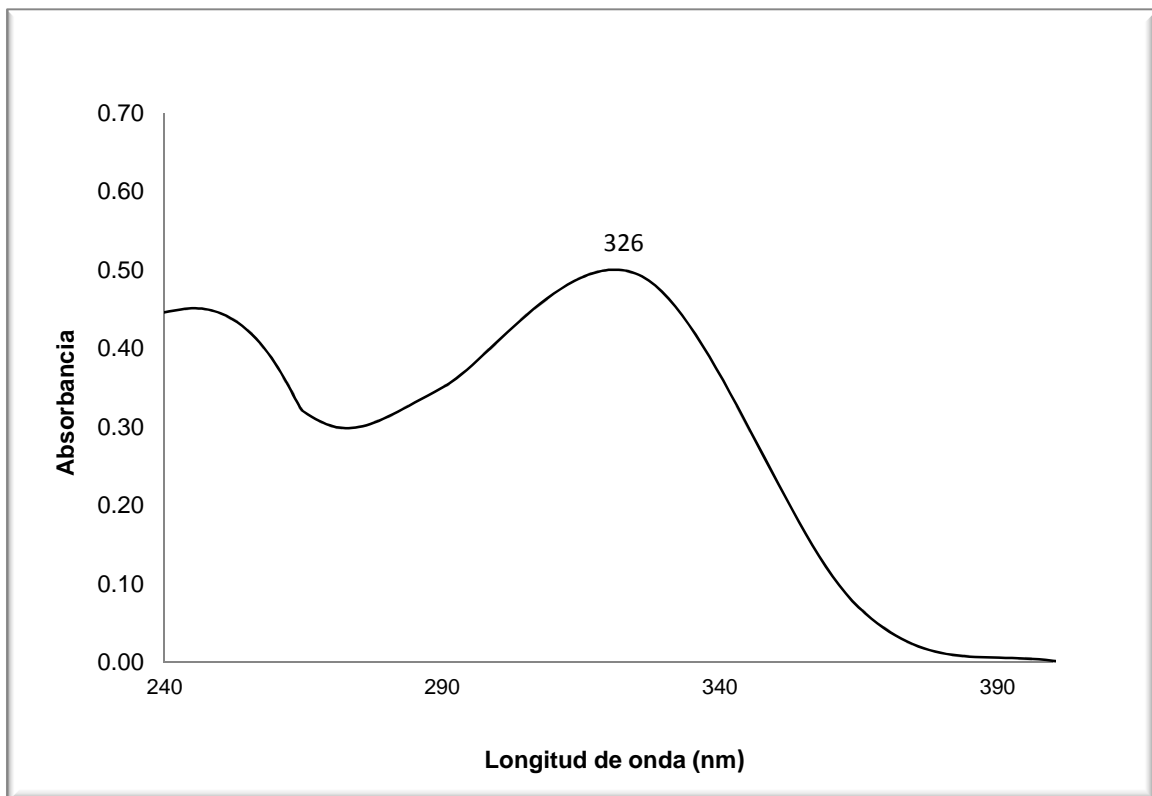


Tabla A-1. Resultados de Absorbancia vs Concentración del PIR ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)

Réplica 1		Réplica 2		Réplica 3	
[$\mu\text{g}/\text{g}$]	A	[$\mu\text{g}/\text{g}$]	A	[$\mu\text{g}/\text{g}$]	A
0,0000	0,000	0,0000	0,000	0,0000	0,000
3,0102	0,117	3,0074	0,129	3,0024	0,122
7,0032	0,314	7,0076	0,310	7,0066	0,310
10,9985	0,492	11,0037	0,482	11,0007	0,498
15,0020	0,684	15,0074	0,675	15,0014	0,674
18,9975	0,856	19,0085	0,847	19,0023	0,852

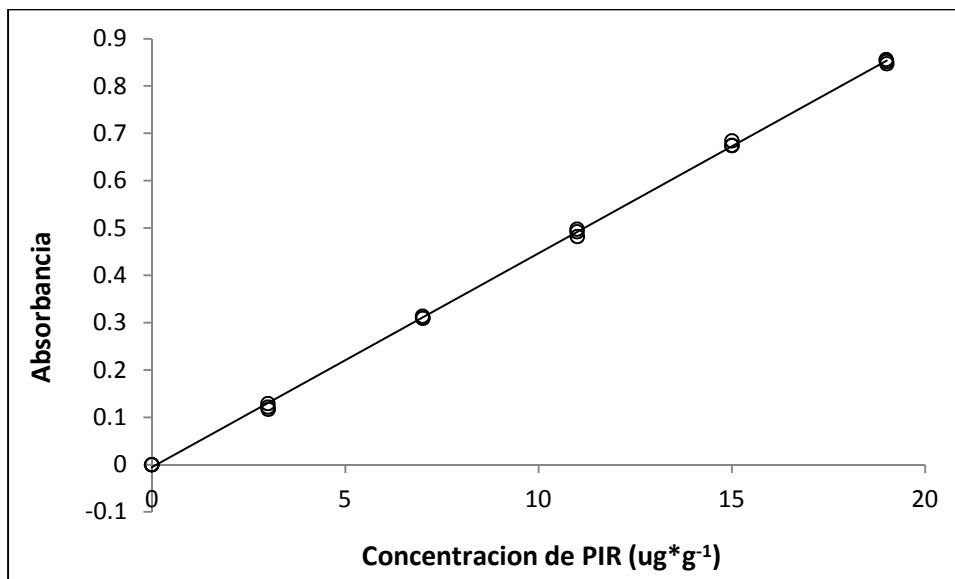
Figura A-2. Gráfico de linealidad para PIR en etanol

Tabla A-2. Parámetros estadísticos de la curva de calibración de PIR en etanol.

Ecuación de la forma $y = a + bx$		
Parámetro	Valor	Error estándar
Coeficiente de determinación (r^2)	0,999	0,006
Coeficiente de determinación ajustado (r^2)	0,999	
Intercepto (a)	-0,010	0,0028
Pendiente (b)	0,045	0,0002

Anexo B: Densidad de las soluciones saturadas.

Densidades experimentales ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) de las soluciones de Piroxicam en mezclas cosolventes etanol + agua a diferentes temperaturas.

Tabla B-1. Densidades de las soluciones saturadas.

<i>Composición</i>	<i>Densidad</i>					
	<i>X EtOH</i>	<i>T=293,15</i>	<i>T=298,15</i>	<i>T=303,15</i>	<i>T=308,15</i>	<i>T=313,15</i>
0	0,0000	0,9982	0,9970	0,9957	0,9940	0,9920
10	0,0417	0,9818	0,9802	0,9787	0,9767	0,9747
20	0,0891	0,9686	0,9666	0,9639	0,9612	0,9585
30	0,1436	0,9538	0,9509	0,9474	0,9441	0,9407
40	0,2068	0,9352	0,9321	0,9277	0,9241	0,9202
50	0,2812	0,9138	0,9100	0,9059	0,9017	0,8977
60	0,3698	0,8911	0,8872	0,8829	0,8793	0,8744
70	0,4772	0,8677	0,8637	0,8592	0,8547	0,8505
80	0,6101	0,8435	0,8392	0,8347	0,8311	0,8261
90	0,7788	0,8180	0,8132	0,8094	0,8058	0,8007
100	1,0000	0,7895	0,7853	0,7811	0,7767	0,7720

Anexo C: Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas.

Para la determinación de la masa molar de las mezclas cosolventes Etanol + Agua, se tuvo en cuenta la composición de cada una de estas y se determinó la contribución de cada componente multiplicando la fracción molar del componente por su masa molar como se indica a continuación:

$$M_{Mix} = \sum_{i=1}^n M_i X_i$$

En donde M_i es la masa molar de cada uno de los componentes de la mezcla cosolvente y X_i corresponde a su fracción molar y M_{Mix} es la masa molar resultante para cada sistema solvente. A continuación en la tabla, se indica la masa molar de los solventes puros y de las mezclas cosolventes.

Tabla C-1. Masa molar (M_i) ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes etanol + agua.

Mezclas cosolventes etanol + agua			Masa Molar de la mezcla cosolvente etanol+agua
μ_{EtOH}^1	X_{Agua}	X_{EtOH}	
0,00	1,0000	0,0000	18,015
0,10	0,9584	0,0416	19,184
0,20	0,9109	0,0891	20,514
0,30	0,8565	0,1435	22,042
0,40	0,7932	0,2068	23,816
0,50	0,7189	0,2811	25,902
0,60	0,6303	0,3697	28,387
0,70	0,5229	0,4771	31,400
0,80	0,3900	0,6100	35,128
0,90	0,2213	0,7787	39,861
1,00	0,0000	1,0000	46,068

¹ μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

Anexo D: Termogramas de la fase sólida después del equilibrio.

Tabla D-1. Valores de entalpía de fusión ($\Delta_{fus}H$ (kJ/mol) y temperatura de fusión (T_{fus}) (K-onset) obtenidos del análisis de la fase sólida después del equilibrio a 298,15 K.

w_{EtOH}	$\Delta_{fus}H$ (kJ/mol)	T_{fus} (K-onset)
0,00	36,72	473,74
0,10	34,48	473,75
0,20	36,85	473,81
0,30	36,00	473,86
0,40	36,77	474,00
0,50	35,42	474,02
0,60	36,92	474,05
0,70	35,24	474,20
0,80	35,04	474,05
0,90	35,44	474,05
1,00	35,44	471,90

Figura D-1. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 1,00.

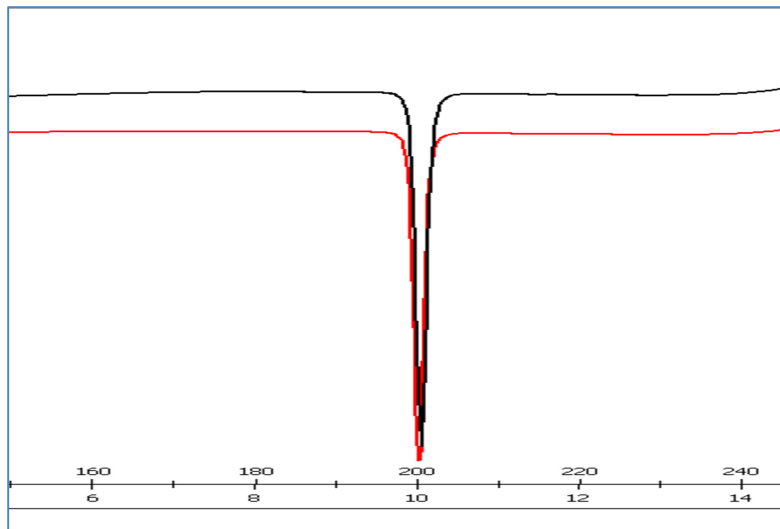


Figura D-2. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,90.

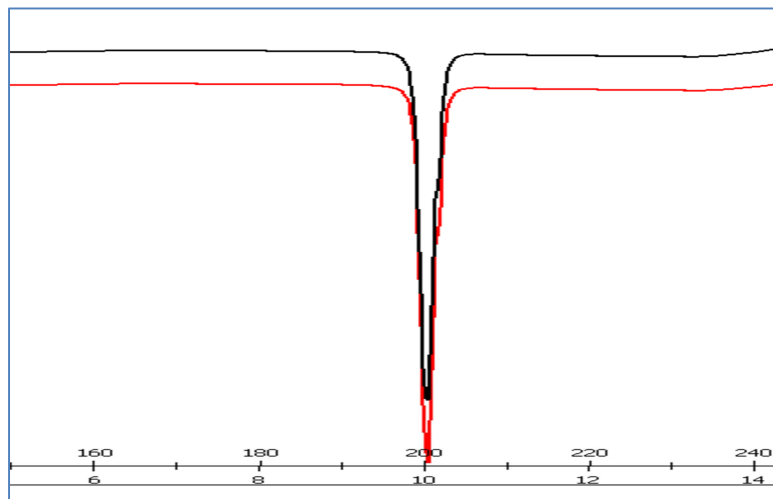


Figura D-3. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,80.

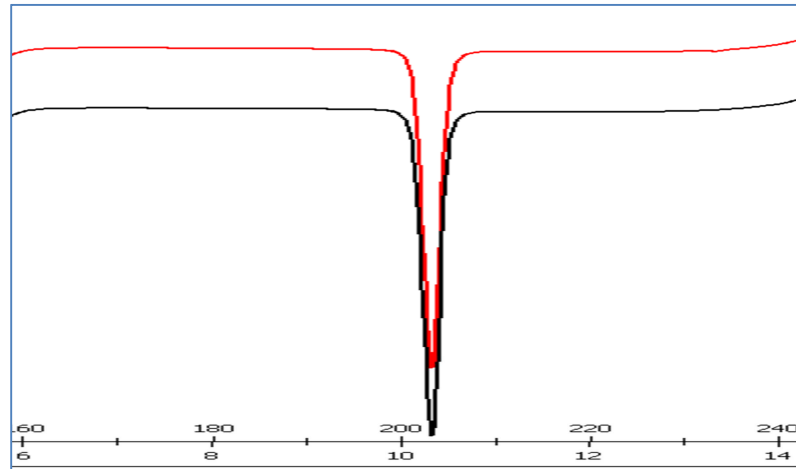


Figura D-4. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,70.

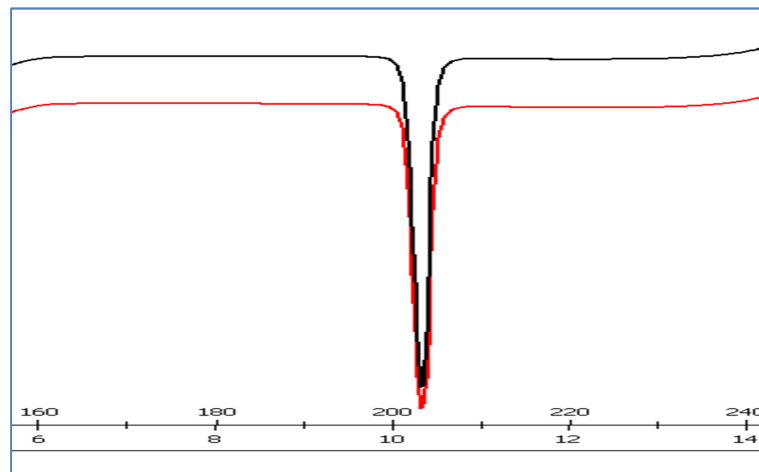


Figura D-5. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,60.

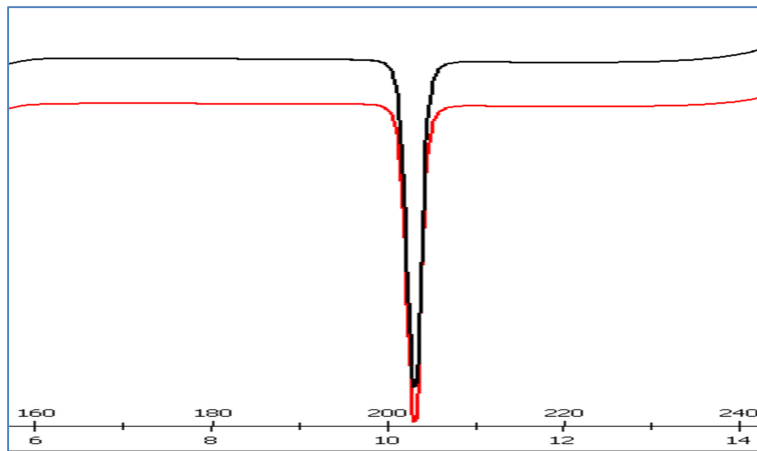


Figura D6. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,50.

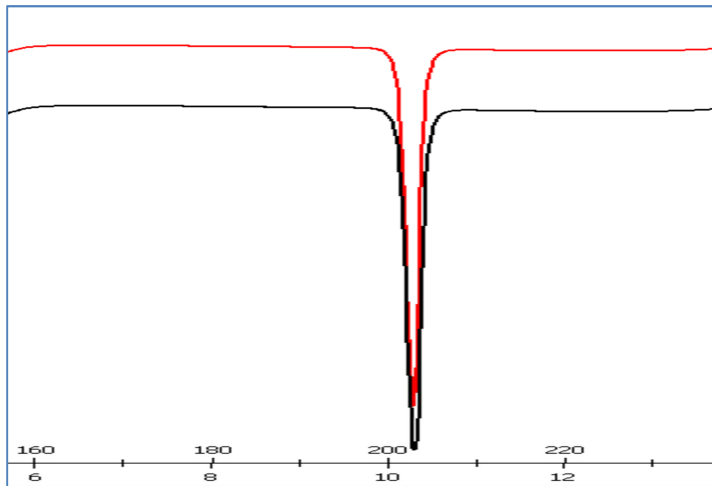


Figura D-7. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,40.

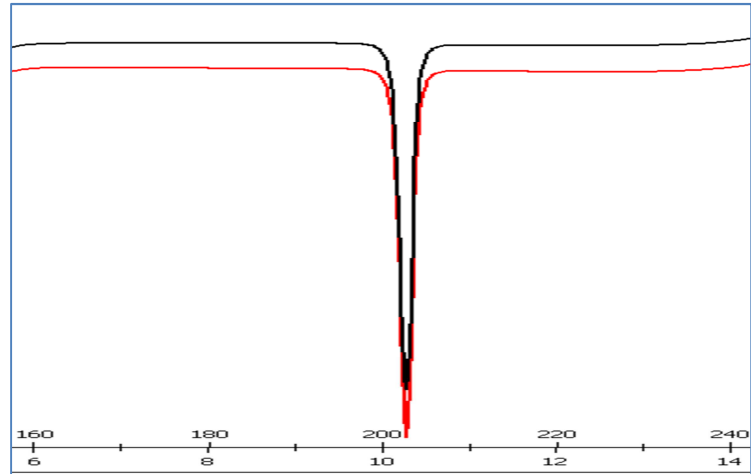


Figura D-8. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,30.

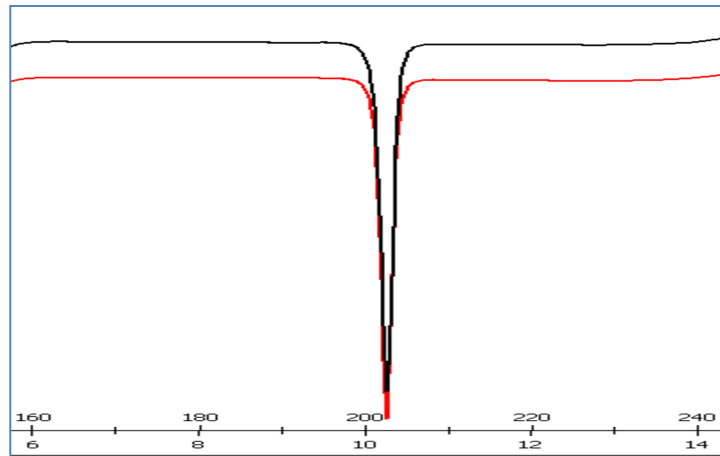


Figura D-9. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,20.

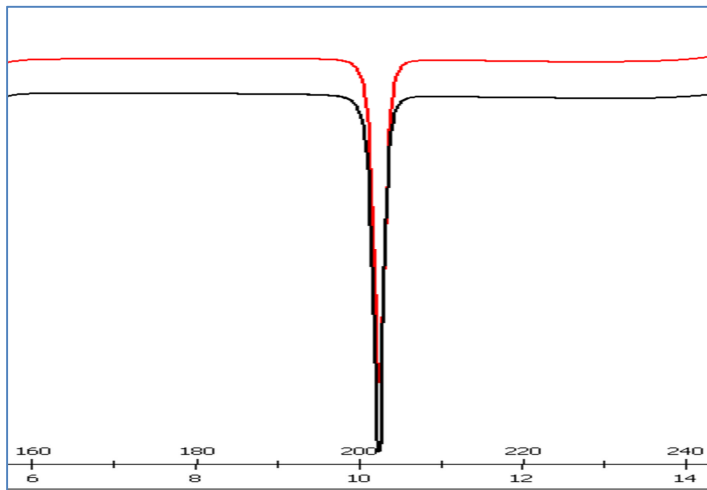


Figura D-10. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,10.

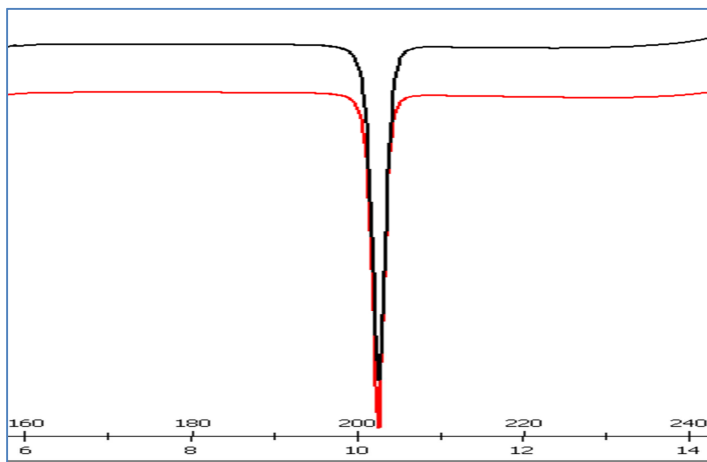
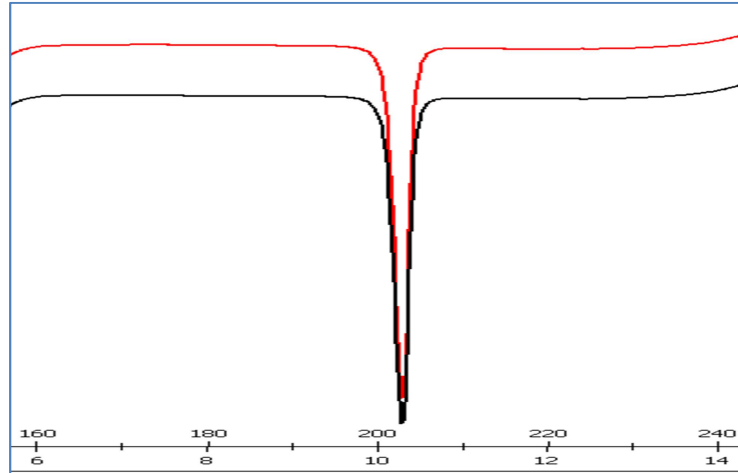


Figura D-11. Termograma por calorimetría diferencial de barrido para la fase sólida después del equilibrio. Fracción másica etanol 0,00 (agua pura).



Anexo E: Ecuaciones de la recta a partir de la gráfica de van 't Hoff.

Las siguientes ecuaciones se obtuvieron de las gráficas que relacionan el logaritmo natural de las concentraciones expresadas en fracción molar, en función de $1/T - 1/T_{hm}$. Se asume que la ecuación es del tipo $y = a+bx$.

Tabla E-1. Valores de la pendiente (\pm desviación estándar), del intercepto (\pm desviación estándar) y del coeficiente de correlación de las gráficas de Van 't Hoff para PIR.

Mezcla Cosolvente (μ_{EtOH})	b	a	r^2
0,0	-5,43E+03 (223,2)	-1,44E+01 (0,07)	0,9991
0,1	-6,85E+03 (198,5)	-1,37E+01 (0,06)	0,9965
0,2	-9,22E+03 (610,1)	-1,28E+01 (0,18)	0,9981
0,3	-9,77E+03 (788,9)	-1,17E+01 (0,23)	0,9970
0,4	-8,43E+03 (520,6)	-1,10E+01 (0,15)	0,9990
0,5	-6,86E+03 (226,8)	-1,04E+01 (0,07)	0,9995
0,6	-6,22E+03 (269,3)	-9,85E+00 (0,08)	0,9984
0,7	-6,01E+03 (272,8)	-9,32E+00 (0,08)	0,9995
0,8	-5,85E+03 (252,9)	-8,87E+00 (0,08)	0,9992
0,9	-5,37E+03 (273,5)	-8,46E+00 (0,08)	0,9989
1,0	-3,70E+03 (95,1)	-8,23E+00 (0,03)	0,9994

Bibliografía

Aragón, D.; Pacheco, D.P.; Ruidiaz, M., Sosnik, A., Martínez, F. (2008), Método Extendido en la predicción de la solubilidad de Naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua, *Vitae, Rev. Fac. Quím. Farm.*, 15, 113-122.

Aulton, M. (2004), *Farmacología, La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2a edición. Elsevier, Madrid.

Barton, A. (1991), *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, 2nd edition, CRC Press, New York.

Bevington, P.R. (1969) *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*, McGraw-Hill Book Co., New York.

Bustamante, P.; Peña, M.A.; Barra, J. (1998a) Partial solubility of piroxicam and niflumic acid, *Int. J. Pharm.* 174, 141-150.

Block, J.; Beale, Jr., J.M. (2004) *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11th edition, Lippincott Williams & Wilkins, p. 753.

Brunton, L.; Lazo, J.; Parker, K. (2006) *Goodman E Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, pp. 671-681.

Bustamante, P.; Romero, S.; Peña, A., Escalera, B.; Reillo, A. (1998b), Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water, *J. Pharm. Sci.* 87, 1590-1596.

Castellan, G.W. (1983) *Physical Chemistry*, 4th edition, McGraw Hill, Madrid, pp. 171-198.

Chow, H.; Chen, H.; Ng, T.; Myrdal, P., Yalkowsky, S.H. (1995) Using back-propagation networks for the estimation of aqueous activity coefficients of aromatic organic compounds, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 35, 723-728.

Delgado, D.; Holguín, A.R.; Almanza, O.A.; Martínez, F.; Marcus, Y. (2011), Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol + water solvent mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 305, 88-95.

Delgado, D.R.; Romdhani, A.; Martínez, F. (2012) Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures, *Fluid Phase Equilibria*, 322, 113-119.

De Lisi, R.; Milioto, S.; Verrall, R.E. (1990), Partial molar volumes and compressibilities of alkylmethylammonium bromides, *J. Solution Chem.*, 19, 665-692.

Domńska, U.; Pobudkowska, A., Pelczarska, A.; Zukowski, L (2011) Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs, *Int. J. Pharm.*, 403, 115-122.

Gantiva, M.; Yurquina, A.; Martínez, F. (2010), Solution thermodynamics of ketoprofen in ethanol + water cosolvent mixtures, *J. Chem. Eng. Data* 55, 113-118.

Gantiva, M.; Martínez, F. (2010), Thermodynamic analysis of the solubility of ketoprofen in some propyleneglycol + water solvent mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 293, 242-250.

Holguín, A.; Delgado, D.R. Martínez, F.; Marcus, Y. (2011), Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol + water mixtures, *J. Solution Chem.*, 40, 1987-1999.

Jiménez, J.A.; Martínez, F. (2006), Thermodynamic magnitudes of mixing and solvation of acetaminophen in ethanol + water cosolvent mixtures, *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* 30, 87-99.

Jouyban, A. (2010), *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals*, CRC Press, Boca Raton, FL.

Krug, R.R.; Hunter, W.G.; Grieger, R.A. (1976a), Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of Van't Hoff and Arrhenius data, *J. Phys. Chem.*, 80, 2335-2341.

Krug, R.R.; Hunter, W.G.; Grieger, R.A. (1976b), Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effects, *J. Phys. Chem.*, 80, 2341-2351.

Levine, I.N. (2004), *Fisicoquímica*, 5a edición, McGraw Hill, Madrid.

Manrique, J.; Martínez, F. (2007), Solubility of ibuprofen in some ethanol + water cosolvent mixtures at several temperatures, *Lat. Am. J. Pharm.* 26, 344-354.

Manrique Y.J. (2006), Aspectos Termodinámicos de la Solubilidad del Ibuprofén en Mezclas Cosolventes. Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia.

Marcus, Y. (1977) *Introduction to Liquid State Chemistry*. John Wiley & Sons, New York.

Martin, A.; Bustamante, P. Chun, A.H.C. (1993), *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in The Pharmaceutical Sciences*, 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 212-242.

Martínez, F.; Gómez, A. (2001), Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents, *J. Solution Chem.*, 30, 909-923.

Martínez, F. (2005), Aplicación del Método Extendido de Hildebrand al Estudio de la solubilidad del Acetaminofén en mezclas etanol-Propilenoglicol, *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 24, 215-224.

Martínez, F.; Peña, M.A.; Bustamante, P. (2011), Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures, *Fluid Phase Equilibria*, 308, 98-106.

Mihalic, M. (1986), Piroxicam. In: Florey, K. (Ed.), *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 15, Academic Press, New York, pp. 509-531.

Mora, C.P., (2006), Estudio Termodinámico de la Transferencia de Naproxeno entre Medios Acuosa y Algunos Sistemas Orgánicos, Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

Pacheco, D.; Manrique, Y.; Vargas, E.; Barbosa, H.; Martínez, F. (2007), Validez del Método extendido de Hildebrand en la predicción de las solubilidades de Ibuprofén y Naproxén en mezclas propilenoglicol+etanol, *Rev. Colomb. Quím.*, 36, 55-72.

Pacheco, D.P.; Martínez, F. (2007), Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures, *Phys. Chem. Liq.* 45, 581-595.

Perlovich, G.L.; Kurkov, S.V.; Bauer-Brandl, A. (2003), Thermodynamics of solutions: II. flurbiprofen and diflunisal as models for studying solvation of drug substances, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 19, 423-432.

Prausnitz, J.M.; Lichtenthaler, R.N.; Azevedo, E.G. (2000), *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de Fase*, 3a Edición, Prentice Hall, Madrid.

Rodríguez, G.A.; Delgado, D.R.; Martínez, F.; Jouyban, A.; Acree, Jr., W. E. (2012), Solubility of naproxen in ethyl acetate + ethanol mixtures at several temperatures and correlation with the Jouyban-Acree model, *Fluid Phase Equilibria*, 320, 49-55.

Romero, S.; Reillo, A.; Escalera, B., Bustamante, P. (1996), The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents: Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions, *Chem. Pharm. Bull.* 44, 1061-1064.

Ruckenstein E.; Shulgin I.L. (2009), *Thermodynamics of Solutions From Gases to Pharmaceutical to Proteins*. Springer, New York.

Rubino, J.T. (2007) Cosolvents and cosolvency, In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. (eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, New York, Vol 2.

Tomlinson, E. (1983), Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems, *Int. J. Pharm.*, 13, 115 -144.

Van Holde, K.E. (1979), *Bioquímica física*, Alhambra, S. A., Madrid, pp. 1-26.

Vrečer, F.; Vrbinc, M.; Meden, A. (2003), Characterization of piroxicam cristal modifications, *Int. J. Pharm.*, 256, 3-15.

Yalkowsky, S.H.; He, Y. (2003), *Handbook of Aqueous Solubility Data*, CRC Press, Boca Raton, FL.