



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio fisicoquímico de la solubilidad de la Indometacina en algunas mezclas disolventes

Miller Alberto Ruidiaz Martínez

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

Estudio fisicoquímico de la solubilidad de la Indometacina en algunas mezclas disolventes

Miller Alberto Ruidiaz Martínez

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

Director (a):

Dr. Sc. Fleming Martínez Rodríguez

Línea de Investigación:

Solubilidad de Fármacos en Sistemas de Multicomponentes

Grupo de Investigación:

Investigaciones farmacéutico fisicoquímicas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá D.C., Colombia

2013

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mis padres Magdalena Martínez y Alberto Ruidiaz, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaron. Mamá gracias por enseñarme a nunca rendirme y a siempre alcanzar las metas propuestas, todo esto te lo debo a ti.

Agradecimientos

Esta tesis de maestría, si bien ha requerido de esfuerzo por parte del autor y su director de tesis, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación de todas y cada una de las personas que a continuación mencionaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en momentos difíciles durante el trayecto recorrido en esta gran universidad.

A Dios, por darme la fortaleza de recorrer cada uno de los pasos y poner en mi camino aquellas personas que me ayudaron de una u otra manera a alcanzar esta meta.

Al profesor Fleming Martínez por su amistad, continuo apoyo y aceptación en la dirección de este trabajo de grado.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas del Departamento de Farmacia (GIFF-DF) por proporcionar los recursos y equipos necesarios para el desarrollo del presente trabajo.

A la Dirección Nacional de Investigación (DIB) de la Universidad Nacional de Colombia, por la financiación del presente proyecto.

A mis profesores de maestría, Helbert Barbosa, Mario Francisco Guerrero y José Julián López por sus enseñanzas durante el posgrado.

A todos los compañeros con quienes trate durante el postgrado, en especial Nidia Lara y Jimena Ospina, por su amistad y compañía.

A mis compañeros del Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas del Departamento de Farmacia, especialmente a Daniel por su amistad.

Resumen

En este trabajo se presenta información respecto al estudio fisicoquímico del proceso de solución de la Indometacina en mezclas etanol + agua y etanol + acetato de etilo a varias temperaturas, con el fin de incrementar la información disponible acerca de este compuesto de interés farmacéutico.

Partiendo de los datos experimentales de solubilidad se determinaron las funciones aparentes de solución (energía de Gibbs, entalpía y entropía) mediante el uso de las ecuaciones de van't Hoff y Gibbs.

La solubilidad de la Indometacina aumenta a medida que se incrementa la concentración de cosolvente en la mezcla etanol + agua alcanzándose la máxima solubilidad en el etanol puro. Para las mezclas etanol + acetato de etilo, la máxima solubilidad se alcanza en la concentración 0,3 en fracción másica de etanol. El cambio de entalpía estándar aparente es positivo en todas las mezclas disolventes y en los tres solventes puros, indicando que el proceso de solución es endotérmico. Mediante análisis de compensación entálpica-entrópica, ΔG_{soln}^0 vs ΔH_{soln}^0 para el proceso de solución, se obtiene una relación no lineal, con pendiente negativa a partir del agua pura hasta 0,50 en fracción másica de etanol y positiva desde esta composición hasta el etanol puro. Para el caso de las mezclas etanol acetato de etilo la pendiente es positiva en todos los casos.

Finalmente, se desafiaron los modelos, Extendido de Hildebrand (MESH), log-lineal (Y & R) y una extensión de este último, el modelo de Jouyban & Acree (J & A) para la predicción de la solubilidad de la Indometacina en las mezclas disolventes en estudio, obteniéndose un buen carácter predictivo para el caso del MESH y desviaciones tanto positivas como negativas para los modelos log-lineal y J & A respecto a la solubilidad logarítmica experimental.

Abstract

This work presents information regarding the physicochemical study of the process of solution of Indomethacin in ethanol + water and ethanol + ethyl acetate mixtures at various temperatures in order to increase the information available about this compound of pharmaceutical interest. Based on the experimental solubility data by using the equations of van't Hoff and Gibbs, the apparent solution functions (Gibbs energy, enthalpy and entropy) were determined.

The solubility of Indomethacin increases with increasing the concentration of co-solvent in the mixture ethanol + water reaching the maximum solubility in pure ethanol. In the mixtures ethanol + ethyl acetate, the maximum solubility is obtained in the mixture with 0.3 mass fraction of ethanol. The apparent standard enthalpy change is positive in all solvent mixtures and three neat solvents, indicating that the solution process is endothermic. By means of enthalpy-entropy compensation analysis, ΔG_{soln}^0 vs ΔH_{soln}^0 , for solution process, a nonlinear relationship is obtained with negative slope from pure water to 0.50 mass fraction of ethanol and positive from this composition to ethanol. In the case of ethanol + ethyl acetate mixtures the slope obtained is positive in all cases.

Finally, the following models were challenged Extended Solubility Hildebrand Approach (ESHA), log-linear (Y & R) and an extension of the latter, the Jouyban & Acree model (J & A), all intended to the prediction of the solubility of Indomethacin in solvent mixtures studied, obtaining a good predictive value for the case of ESHA and both positive and negative deviations for log-linear and J & A models with respect to the experimental solubility.

Keywords: Indomethacin, Solubility, Solution thermodynamics Extended Solubility Hildebrand Approach, log-linear model, Jouyban & Acree model.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Abstract	X
Lista de figuras.....	XIV
Lista de tablas	XVI
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XVIII
Introducción	1
1. ASPECTOS TEÓRICOS	5
1.1. Fármaco en estudio	5
1.1.1. Propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas	5
Estructura Molecular	5
1.2. Aspectos farmacológicos	6
1.2.1. Farmacocinética.....	6
1.2.2. Indicaciones.....	7
1.2.3. Contraindicaciones.....	7
1.2.4. Precauciones	8
1.2.5. Advertencias	8
1.2.6. Reacciones adversas.....	8
1.3. Estudio termodinámico de la solubilidad de la Indometacina en diferentes sistemas disolventes	9
1.3.1. Solubilidad	9
1.3.2. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de solución	11
1.3.3. Teorema de Hess aplicado a la termodinámica de soluciones	18
1.3.4. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de mezcla.....	19
1.3.5. Solubilidad ideal y coeficientes de actividad.....	21
1.3.6. Solubilización por cosolventes	24
1.3.7. Volumen molar parcial y volumen molar aparente.....	25
1.4. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH).	26
1.4.1. Método Extendido de solubilidad de Hildebrand (MESH).	26
1.5. Modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky & Roseman.	29

1.6.	Modelo de Jouyban & Acree.....	30
2.	OBJETIVOS	33
2.1.	General	33
2.2.	Específicos.....	33
3.	PARTE EXPERIMENTAL	35
3.1.	Materiales.....	35
3.2.	Equipos.....	35
3.3.	Metodología	35
3.3.1.	Validación de la metodología analítica	35
3.3.2.	Ensayos preliminares.....	36
3.3.3.	Caracterización de las mezclas solventes en función de la temperatura..	36
3.3.4.	Caracterización y cuantificación de las soluciones saturadas de indometacina en las diferentes mezclas binarias	36
4.	Resultados y discusión	45
4.1.	Caracterización de las soluciones saturadas de Indometacina en las diferentes mezclas solventes en función de la temperatura.	45
4.1.1.	Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Indometacina.	45
4.1.2.	Determinación de la solubilidad de la Indometacina en las mezclas de solventes EtOH + W y EtOH + AcOEt a varias temperaturas.	45
4.2.	Aspectos termodinámicos	56
4.2.1.	Funciones termodinámicas relativas al proceso de solución de la Indometacina en los diferentes sistemas solventes.....	56
4.2.2.	Funciones termodinámicas de mezcla de la Indometacina en los sistemas disolventes estudiados.....	72
4.2.3.	Funciones termodinámicas de transferencia de la Indometacina en los sistemas disolventes estudiados.....	77
4.3.	Predicción de la solubilidad de la Indometacina	80
4.3.1.	Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)	80
4.3.2.	Desempeño de los modelos de Yalkowsky & Roseman y de Jouyban & Acree en la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas cosolventes Etanol + Agua (EtOH + W)	100
4.3.3.	Desempeño de los modelos logarítmico – lineal y de Jouyban & Acree en la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).....	105
5.	Conclusiones y recomendaciones.....	111
5.1.	Conclusiones.....	111
5.2.	Recomendaciones.....	114
A.	Anexo: Curvas de calibración.....	115
B.	Anexo: Densidades de los sistemas solventes estudiados.....	119

C.	Anexo: Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de indometacina	123
D.	Anexo: Valores de solubilidad de soluciones saturadas de indometacina expresadas en %m/m y %m/v	129
E.	Anexo: Masas molares de las mezclas disolventes empleadas	135
	Bibliografía	137

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Esquema hipotético del teorema de Hess aplicado al proceso de solución de fármacos.....	19
Figura 1-2: Proceso hipotético de disolución de un sólido (fusión y mezcla) (Jiménez & Martínez, 2006).	19
Figura 4-1 Solubilidad de la Indometacina expresada en fracción molar (X) en función de composición de las mezclas Etanol + Agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 ± 0,1°C... 49	49
Figura 4-2: Solubilidad de la Indometacina expresada en molaridad (C) en función de composición de las mezclas etanol + agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 ± 0,1°C.....	51
Figura 4-3: Solubilidad de la Indometacina expresada en fracción molar (X) en función de composición de las mezclas etanol + acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 ± 0,1°C.....	53
Figura 4-4: Solubilidad de la Indometacina en función de composición de las mezclas Etanol + Acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 ± 0,1°C.....	55
Figura 4-5: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,0; 0,1 y 0,2 en el sistema EtOH + W.	61
Figura 4-6: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,3; 0,4; 0,5 y 0,6 en el sistema EtOH + W.....	62
Figura 4-7: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,7; 0,8; 0,9 y 1,0 en el sistema EtOH + W.....	62
Figura 4-8: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,0; 0,1 y 0,2 en el sistema (EtOH + AcOEt).....	63
Figura 4-9: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,3; 0,4; 0,5 y 0,6 en el sistema (EtOH + AcOEt).....	63
Figura 4-10: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,7; 0,8; 0,9 y 1,0 en el sistema (EtOH + AcOEt).....	64
Figura 4-11: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para la solubilidad ideal de la Indometacina.....	65
Figura 4-12: Gráfico de compensación entálpica – entrópica aparentes para el proceso de solución de la Indometacina en la mezcla EtOH + W a 303 K.	71
Figura 4-13: Gráfico de Compensación entálpica – entrópica aparentes para el proceso de solución de la Indometacina en la mezcla EtOH + AcOEt a 303 K.....	71
Figura 4-14: Gráfico comparativo de las funciones termodinámicas de mezcla para el sistema Etanol + Agua a la temperatura armónica media 303 K.	76

Figura 4-15: Gráfico comparativo de las funciones termodinámicas de mezcla para el sistema EtOH + AcOEt de etilo a la temperatura armónica media 303 K.....	77
Figura 4-16: Solubilidad experimental (\circ) y solubilidad calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (\diamond) de al IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH + W a 298,15 K.	82
Figura 4-17: Solubilidad experimental y solubilidad calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand de al IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes EtOH + AcOEt a 298,15 K.	82
Figura 4-18: Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes Etanol + Agua a 298,15 K.	87
Figura 4-19: Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo a 298,15 K.	87
Figura 4-20: Logaritmo decimal de la solubilidad experimental (—) y comportamiento aditivo logarítmico (- - -) de la solubilidad de la IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes Etanol + Agua a 298,15 K.	95
Figura 4-21: Logaritmo decimal de la solubilidad experimental (—) y comportamiento aditivo logarítmico (- - -) de la solubilidad de la IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo a 298,15 K.....	95
Figura 4-22: Solubilidad logarítmica calculada de la IMC usando el modelo de Jouyban & Acree y el modelo de Yalkowsky – Roseman, en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco en EtOH + W a 25,0 °C.....	103
Figura 4-23: Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental – valor según el modelo Y & R] para la IMC y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor J & A – valor Y & R] en función de la fracción volumétrica de EtOH a 25,0 °C.	104
Figura 4-24: Solubilidad logarítmica calculada de la IMC usando el modelo de Jouyban & Acree y el modelo logarítmico – lineal, en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco en EtOH + AcOEt a 25,0 °C.....	108
Figura 4-25: Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental – valor según el modelo log – lineal] para la IMC y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor J & A – valor log – lineal] en función de la fracción volumétrica de AcOEt a 25,0 °C.....	109

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) en mezclas binarias etanol + agua, expresada en fracción molar (X) ($\pm \text{SD}$).	48
Tabla 4-2: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) en mezclas binarias etanol + agua, expresado en molaridad (C) ($\pm \text{SD}$).	50
Tabla 4-3: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) en mezclas binarias etanol + acetato de etilo, expresada en fracción molar (X) ($\pm \text{SD}$).	52
Tabla 4-4: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$) en mezclas binarias Etanol + Acetato de etilo, expresado en molaridad (C) ($\pm \text{SD}$).	54
Tabla 4-5: Algunas propiedades fisicoquímicas de la IMC.	56
Tabla 4-6: Solubilidad Ideal (X_2^{id}) de la Indometacina en función de la temperatura. ..	57
Tabla 4-7: Coeficiente de Actividad (γ_2) de soluciones de Indometacina en las mezclas Etanol + Agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$	58
Tabla 4-8: Coeficiente de Actividad (γ_2) de soluciones de Indometacina en las mezclas Etanol + Acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$	59
Tabla 4-9: Ecuación de regresión lineal correspondiente a los gráficos de solubilidad en fracción molar en función de la temperatura de las soluciones saturadas de Indometacina en la mezcla EtOH + W.	66
Tabla 4-10: Ecuación de regresión lineal correspondiente a los gráficos de solubilidad en fracción molar en función de la temperatura de las soluciones saturadas de Indometacina en la mezcla EtOH + AcOEt.	67
Tabla 4-11: Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de la Indometacina en las mezclas etanol + agua (entalpía, energía libre y entropía a 303 K), expresadas en fracción molar.	68
Tabla 4-12: Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de la Indometacina en las mezclas Etanol + Acetato de etilo (entalpía, energía libre y entropía a 303°K), expresadas en fracción molar.	69
Tabla 4-13: Funciones termodinámicas relativas al proceso de mezcla de la Indometacina en la mezcla Etanol + Agua a 303 K.	74
Tabla 4-14: Funciones termodinámicas relativas al proceso de mezcla de la Indometacina en la mezcla disolvente Etanol + Acetato de etilo a 303 K.	75
Tabla 4-15: Funciones termodinámicas de transferencia de la Indometacina del solvente más polar al solvente menos polar en mezclas disolventes EtOH + W a 303K.	78
Tabla 4-16: Funciones termodinámicas de transferencia de la Indometacina del solvente más polar al solvente menos polar en mezclas disolventes EtOH + AcOEt de etilo a 303 K.	79
Tabla 4-17: Composición de las mezclas solventes en masa y volumen, parámetros de solubilidad de la mezclas cosolventes, solubilidad de la IMC, fracción volumétrica del	

solvente y coeficiente de actividad de la IMC en mezclas cosolventes EtOH + W a 298,15 K.....	80
Tabla 4-18: Composición de las mezclas solventes en masa y volumen, parámetros de solubilidad de la mezclas disolventes, solubilidad de la IMC, fracción volumétrica del solvente y coeficiente de actividad de la IMC en mezclas disolventes EtOH + AcOEt a 298,15 K.....	81
Tabla 4-19: Aplicación de los métodos de Fedors y van Krevelen para la estimación del volumen molar y los parámetros de solubilidad parciales de Hansen y total de Hildebrand para la IMC.....	84
Tabla 4-20: Factor A, factor K, factor W experimental para las mezclas cosolventes Etanol + Agua.....	85
Tabla 4-21: Factor A, factor K, factor W experimental para las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo.....	86
Tabla 4-22: Coeficientes y parámetros estadísticos de W de los polinomios regulares de orden 1 a 5 en función de los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de IMC (ver Ecuación 4.6). Los valores entre paréntesis son las respectivas incertidumbres.....	88
Tabla 4-23: Coeficientes y parámetros estadísticos de W de los polinomios regulares de orden 1 a 5 en función de los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de IMC (ver Ecuación 4.6). Los valores entre paréntesis son las respectivas incertidumbres.....	89
Tabla 4-24: Parámetro W ($J\ cm^{-3}\ a$) calculado utilizando algunos modelos polinómicos para mezclas cosolventes Etanol + Agua a 298,15 K.	90
Tabla 4-25: Parámetro W ($J\ cm^{-3}\ a$) calculado utilizando algunos modelos polinómicos para las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo a 298,15 K.....	90
Tabla 4-26: Solubilidad calculada utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K, en mezclas cosolventes Etanol + Agua.	92
Tabla 4-27: Solubilidad calculada utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K, en mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo.	93
Tabla 4-28: Comparación de los valores de solubilidad calculados directamente y mediante el método extendido de Hildebrand, en mezclas cosolventes Etanol + Agua. .	98
Tabla 4-29: Comparación de los valores de solubilidad calculados directamente y mediante el método extendido de Hildebrand, en mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo.	99
Tabla 4-30: Solubilidad en logaritmo decimal de la IMC en función de la composición cosolvente EtOH + W y la temperatura.....	101
Tabla 4-31: Valores calculados de solubilidad logarítmica de la IMC mediante el modelo de Y – R y J – A y porcentaje de desviación en función de la composición cosolvente EtOH + W y la temperatura.....	102
Tabla 4-32: Solubilidad en logaritmo natural de la IMC en función de la composición disolvente EtOH + AcOEt y la temperatura.....	105
Tabla 4-33: Valores calculados de solubilidad en logaritmo natural de la IMC mediante el modelo log – lineal y J & A y porcentaje de desviación en función de la composición disolvente EtOH + AcOEt y la temperatura.	106

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
a	Intercepto		
b	Pendiente		
C	Concentración en molaridad	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$	$\frac{n}{V}$
C_{soln}	Solubilidad del soluto en molaridad	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$	$\frac{n}{V}$
\ln	Logaritmo natural		
\log	Logaritmo decimal		
m_1	Masa del solvente en la solución saturada	g	
m_2	Masa del soluto en la solución saturada	g	
M_{mix}	Masa molar de los sistemas solventes	$\frac{\text{g}}{\text{mol}}$	
pK_a	Constante de acidez o de disociación		
r^2	Coefficiente de determinación		
R	Constante de los gases		
S	Solubilidad		
t	Temperatura en grados centígrados	°C	
T	Temperatura absoluta	<i>Kelvin</i>	
T^{-1}	Temperatura absoluta recíproca	<i>Kelvin</i>	
T_{fus}	Temperatura de fusión	<i>Kelvin</i>	
T_{hm}	Temperatura armónica media	<i>Kelvin</i>	
UV	Ultravioleta		
VE_1	Volumen específico del solvente		
VEA_2	Volumen específico aparente del soluto en la solución saturada		
X	Concentración en fracción molar		

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
X_1	Fracción molar del solvente		
X_2	Solubilidad del soluto en fracción molar		
X_2^{id}	Solubilidad ideal del soluto en fracción molar		
X_2^{sat}	Solubilidad del soluto en la solución saturada		

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
ΔG_{soln}^0	Cambio de la energía libre estándar		
ΔG_{soln}^{0app}	Cambio de la energía aparente de solución		
ΔG_{soln}^{0id}	energía libre estándar para el proceso de solución ideal		
ΔH_{soln}^0	Cambio en la entalpía estándar de solución		
ΔH_{soln}^{0app}	Cambio en la entalpía estándar de solución aparente		
ΔS_{fus}	Entropía de fusión		
ΔS_{fus}^{thm}	Entropía de fusión a la temperatura armónica media		
ΔS_{mix}^0	Cambio en la entropía estándar de mezcla		
ΔS_{soln}^0	Cambio en la entropía estándar de solución		
ΔS_{soln}^{0id}	Cambio en la entropía estándar de la solución ideal		
ΔS_{soln}^{0X}	Cambio en la entropía estándar de solución expresada en fracción molar		
ΔS_{soln}^{0X-app}	Cambio en la entropía estándar de solución aparente en fracción molar		
ΔS_{solv}^0	Cambio en la entropía estándar de solvatación		
γ_2	Coefficiente de actividad del soluto		

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
δ	Parámetro de solubilidad	MPa ^{1/2}	
μg	Microgramos		10 ⁻⁶ g
ρ_{solvente}	Densidad del solvente	Kg/m ³	
$\rho_{\text{solución sat IMC}}$	Densidad de la solución saturada de Indometacina		
Φ_1	Fracción volumétrica del solvente		
Φ_2	Fracción volumétrica del soluto en solución		
% ζ_H	Contribución entálpica a la energía libre de un proceso determinado		
% ζ_{TS}	Contribución entrópica a la energía libre de un proceso determinado		
ω_{11}	Energía de interacción solvente + solvente		
ω_{12}	Energía de interacción solvente + soluto		
ω_{22}	Energía de interacción soluto + soluto		

Subíndices

Subíndice	Término
fus	Fusión
mix	Mezcla de solventes
Sat:	Saturación
Soln	Solución

Superíndices

Superíndice	Término
app	Aparente
id	ideal
sat	Saturada

Abreviaturas

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

<i>AcOEt</i>	Acetato de etilo
--------------	------------------

<i>EtOH</i>	Etanol absoluto
-------------	-----------------

<i>IMC</i>	Indometacina
------------	--------------

<i>W</i>	Agua
----------	------

Introducción

A partir del descubrimiento en 1971 de que los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de prostaglandinas, se han identificado varias clases de inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico. Quizás los más interesantes por su utilidad clínica son los inhibidores de la ciclooxigenasa, los cuales impiden la oxidación selectiva de los carbonos C-11 y C-15. A este grupo pertenecen los fármacos antiinflamatorios no esteroideos de los grupos del ácido fenil acético, indolacético y arilpropiónicos, tales como la Indometacina, el Sulindac, el Ketoprofeno, y (Trigo & Avendaño, 1990).

La Indometacina (IMC) es un fármaco analgésico y anti-inflamatorio ampliamente utilizado en la terapéutica actual para el tratamiento sintomático de varios procesos agudos o crónicos relacionados con dolor e inflamación (Raffa, 2005)

Relacionado con las diferentes formas de dosificación, es bien sabido que las formulaciones líquidas inyectables se caracterizan por suministrar una alta dosis de fármaco en un pequeño volumen de producto; por lo tanto, algunas propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad y los volúmenes ocupados por los principios activos y por los otros componentes en la solución se tornan muy importantes para el diseñador farmacéutico, ya que el conocimiento de estas propiedades, así como el adecuado manejo y de ser posible, la predicción de estos fenómenos, facilita enormemente la labor de este profesional durante su labor en el desarrollo de medicamentos (Jiménez & Martínez, 1995).

De otro lado, el estudio detallado de la solubilidad y de las propiedades relacionadas con esta, puede contribuir a comprender los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de solución. Dentro de este contexto el uso de cosolventes, como una estrategia para aumentar la solubilidad de un fármaco, mejorar su estabilidad física y química, en soluciones para la administración oral, parenteral, de uso tópico, e inyectable, es de gran relevancia, sobre todo por la complejidad estructural de los nuevos agentes terapéuticos;

además de que las mezclas cosolventes, son importantes porque presentan utilidad en métodos de purificación, estudios de preformulación, dosificación, entre otras aplicaciones. Por tanto, el estudio termodinámico de la solubilidad de fármacos en estos sistemas se transforma en una prioridad frente al desarrollo de nuevos medicamentos y/o, el mejoramiento de los mismos.

Por lo anteriormente expuesto, específicamente en lo relacionado con la predicción de las propiedades de los sistemas líquidos, en la presente investigación se presentará un estudio fisicoquímico sobre el efecto de la composición disolvente sobre la solubilidad de la Indometacina a $298,15 \text{ K} \pm 0,05 \text{ K}$. El estudio estará basado en el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH), el cual fue desarrollado por el Prof. Alfred N. Martin y otros investigadores para su aplicación práctica en sistemas de interés farmacéutico (Adjei *et. al.*, 1980; Martín *et. al.*, 1982; Martin & Wu, 1981; Martin & Miralles, 1982). Para este fin se determina la solubilidad de la Indometacina en los solventes puros y en diferentes mezclas disolventes. Además, con el fin de aplicar el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) a los sistemas binarios, a partir de medidas de densidad y de cálculos teóricos basados en contribución de grupos, se calcularán las contribuciones volumétricas de los solutos y de las mezclas solventes a las soluciones saturadas; así mismo se utilizarán algunos datos de la literatura sobre las propiedades relativas a la fusión de este fármaco.

De otro lado y continuando con la predicción de propiedades fisicoquímicas de los sistemas líquidos, en este trabajo se desafiará el modelo de solubilidad propuesto por Jouyban & Acree (J & A) frente a los valores experimentales de solubilidad de la Indometacina en el sistema disolvente etanol + acetato de etilo y etanol + agua y así mismo del modelo logarítmico + lineal (Yalkowsky & Roseman, 1981).

Uno de los retos del diseñador farmacéutico es adecuar un fármaco a una forma de dosificación, en nuestro caso particular a una forma farmacéutica líquida homogénea. El problema radica principalmente en que la mayoría de los fármacos presentan baja solubilidad en agua, solvente de mayor elección como vehículo de las formulaciones; en la actualidad este inconveniente no ha sido completamente resuelto para compuestos cuyo comportamiento no es ideal, como es el caso de la mayoría de fármacos, planteándose por lo tanto la necesidad de realizar este tipo de estudios experimentales,

los cuales se constituyen en un modelo de metodología para afrontar este tipo de inconvenientes (Pérez, 2003).

Antes de los años 1950, la elección de un vehículo farmacéutico se realizaba sobre bases puramente empíricas, en la actualidad existen varias estrategias para mejorar la solubilidad y adecuar el fármaco a una forma farmacéutica, tal es el caso del uso de cosolventes, método altamente versátil y un poderoso medio para alterar (incrementar o disminuir) la solubilidad en medios acuosos. Los cosolventes pueden alterar la solubilidad de una amplia variedad de solutos. Es además, una estrategia muy poderosa para solubilizar solutos no polares en medio acuosos. En muchos casos la solubilidad puede incrementarse en varios órdenes de magnitud (Rubino & Yalkowsky, 1987).

En la etapa de diseño y desarrollo de un medicamento presentado como forma farmacéuticas líquida homogénea, uno de los aspectos más relevantes a considerar es la solubilidad del principio activo y las estrategias como dicha propiedad se puede modificar y los factores extrínsecos e intrínsecos que influyen en ella. Entre los diferentes métodos usados para incrementar la solubilidad verdadera o aparente de fármacos están, el uso de cosolventes, tensioactivos, modificación del pH, formación de profármacos y complejación. (Swarbrick, 2002). El uso de cosolventes y la modificación del pH son las tácticas más usadas y efectivas. La cosolvencia es particularmente importante en la formulación de líquidos inyectables, dado que el objetivo es incorporar la dosis requerida en el volumen mínimo de solución posible (Millard et al, 2002).

Debido a la dependencia de la temperatura, nos interesa evaluar la solubilidad de la Indometacina en función de la composición de las mezclas disolventes y de esta variable termodinámica, particularmente entre 20°C y 40°C, ya que en este intervalo están comprendidas las condiciones de trabajo ambientales y de almacenamiento de un medicamento, además también está incluida la temperatura fisiológica.

Este trabajo se halla enmarcado dentro del proyecto “Estudio termodinámico del proceso de solución de algunos analgésicos en sistemas cosolventes”, desarrollado en el laboratorio del Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas del Departamento de Farmacia en la Universidad Nacional de Colombia. La visión que se proyecta con esta serie de trabajos es contribuir con el diseño racional de medicamentos, aportando datos

relevantes que nos permitan deducir las interacciones químicas existentes entre el soluto y el solvente, por la forma como se comportan termodinámicamente; de esta forma se reúnen bases fisicoquímicas útiles para el perfeccionamiento de formulaciones existentes o para la formulación de nuevas alternativas.

Teniendo en cuenta la importancia que deriva del conocimiento de los aspectos fisicoquímicos de la solubilidad de fármacos, en este trabajo se estudió la solubilidad de la Indometacina, con el fin de disponer de información en lo que respecta al comportamiento del fármaco en solución, termodinámica de soluciones e interpretación de los resultados en términos de interacciones moleculares que tienen lugar en el estado de solución. A continuación se presenta una revisión sobre algunos aspectos teóricos considerados en la realización de este trabajo.

1.Aspectos Teóricos

1.1. Fármaco en estudio

La Indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo perteneciente al grupo de los derivados del ácido indolacético. Estos fármacos además de su acción antiinflamatoria, poseen actividad analgésica y antipirética, y se constituyen en un pequeño y heterogéneo grupo de compuestos que, a diferencia de los analgésicos opiáceos, no poseen capacidad significativa para producir adicción.

1.1.1. Propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas

Número de registro CAS: 53 – 86 – 1.

Nombre CAS: Ácido 1-(4-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1 H- indol-3-acético.

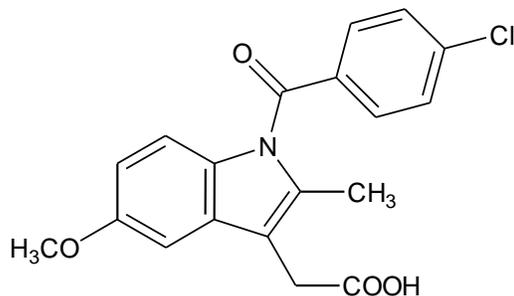
Nombres adicionales: Ácido 1-(p-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolacético.

Fórmula Molecular Condensada: C₁₉H₁₆ClNO₄

Masa Molar: 357,79 g·mol⁻¹

Composición: C 63.78%, H 4.51%, Cl 9.91%, N 3.91%, O 17.89%

Estructura Molecular



Categoría Terapéutica: Antirreumático, antiinflamatorio.

1.2. Aspectos farmacológicos

La Indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido indol acético con propiedades analgésicas y antipiréticas. Mecanismo de acción: Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa para disminuir la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Aunque muchos de los efectos terapéuticos y adversos de la Indometacina se pueden producir por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en distintos tejidos, otras acciones también pueden contribuir significativamente a los efectos terapéuticos del fármaco. Como antirreumático (antiinflamatorio no esteroideo), la Indometacina actúa por mecanismos analgésicos y antiinflamatorios; los efectos terapéuticos no son debidos a la estimulación adrenohipofisaria; el fármaco no afecta el curso progresivo de la artritis reumatoidea. Las acciones analgésicas pueden comprender bloqueo de la generación del impulso del dolor mediante una acción periférica que puede producirse por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y posiblemente por la inhibición de la síntesis o de acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a la estimulación mecánica o química. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) también puede contribuir al efecto analgésico. Puede producir antipiresis por la actuación central sobre el centro hipotalámico que regula la temperatura para producir vasodilatación periférica que da lugar a un aumento del flujo sanguíneo cutáneo, de la sudoración y de la pérdida de calor. La acción central puede implicar la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo. Mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas la Indometacina también puede prevenir o aliviar ciertos tipos de dolores de cabeza que se piensa que son producidos por la dilatación o constricción de los vasos sanguíneos cerebrales, inducidas por prostaglandinas.

1.2.1. Farmacocinética

▪ Absorción

La absorción de Indometacina por vía oral es rápida y completa. Biodisponibilidad del 90%. La absorción de los supositorios es más rápida que la forma oral, pero la cantidad absorbida parece ser menor. Unión a proteínas plasmáticas 99%.

▪ **Metabolismo.**

Hepático. Vida media: Bifásica. Distribución: 1 hora Eliminación: 4,5 horas aproximadamente (intervalo habitual de 2,5 a 11,2 horas).

▪ **Comienzo de la acción.**

Antirreumático: Generalmente en 7 días, pero puede requerir hasta 14 días, dependiendo de la severidad del estado. **Antigotoso:** De 2 a 4 horas. Tiempo hasta el efecto máximo: **Antirreumático:** Hasta 4 semanas, dependiendo de la severidad del estado.

Antigotoso: De 24 a 36 horas (calor, sensibilidad anormal al dolor); de 3 a 5 días (hinchazón). Eliminación: Fundamentalmente por metabolismo hepático, seguido por la excreción del 60 % de la dosis en la orina (del 10 al 20 % como Indometacina inalterada) y el 33 % por vía biliar (el 1,5 % como Indometacina inalterada). La Indometacina no es dializable.

1.2.2. Indicaciones.

La Indometacina se emplea en el tratamiento de: artritis reumatoide; osteoartritis; espondilitis anquilosante; artritis juvenil; artritis psoriásica; enfermedad de Reiter; artritis gotosa aguda; enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico agudo; inflamación no reumática; fiebre, debido a procesos malignos; dolor de cabeza de origen vascular; síndrome de Bartter; dismenorrea.

1.2.3. Contraindicaciones

Síntomas de pólipos nasales asociados con broncoespasmo o angioedema u otras reacciones severas inducidas por el ácido acetilsalicílico; estados de predisposición a la retención de líquidos tales como: función cardíaca comprometida, hipertensión; epilepsia; depresión mental u otros problemas de hemorragia o defectos de la coagulación; úlcera péptica; disfunción renal; síntomas de broncoespasmo; lupus eritematoso sistémico. Hemorragia rectal reciente (se puede reactivar). Proctitis activa o historia de esta enfermedad (puede exacerbarse o reactivarse). Hipersensibilidad conocida al fármaco.

1.2.4.Precauciones

Sensibilidad cruzada y/o problemas asociados: Los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también puede que no toleren la Indometacina. Puede producir broncoconstricción en asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico. Reproducción/Embarazo: La Indometacina atraviesa la placenta. No se recomienda su uso durante la última mitad del embarazo debido a la posibilidad de efectos adversos en el feto. Lactancia: Se excreta en la leche materna. Pediatría: Debido a su toxicidad, se recomienda limitar su uso a pacientes que no respondan o no toleren otros antirreumáticos. Geriátría: Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a los efectos tóxicos de la Indometacina, especialmente a los renales, hepáticos, gastrointestinales y confusión.

1.2.5.Advertencias

Tener precaución si se requiere algún tipo de cirugía, debido a la posible potenciación de la hemorragia. Tener precaución si se producen mareos o somnolencia. No tomar paracetamol simultáneamente a menos que el médico lo ordene. Para asegurar la máxima absorción el supositorio se debe retener al menos 1 hora después de su inserción. Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas.

1.2.6.Reacciones adversas

Gastritis. Úlcera gástrica. Dolor de cabeza. Hemorragia gastrointestinal. Confusión. Falta de memoria. Zumbido en los oídos. Hinchazón de cara, pies o parte inferior de las piernas. Rash cutáneo. Mareos. Náuseas. Vómitos. Ocasionalmente se han reportado: debilidad muscular, movimientos musculares involuntarios, insomnio, discrasias sanguíneas, hematuria, hipertensión, alteraciones retinianas, disnea, convulsiones, crisis de broncoespasmo.

1.3. Estudio termodinámico de la solubilidad de la Indometacina en diferentes sistemas disolventes

1.3.1. Solubilidad

La solubilidad es una de las propiedades fisicoquímicas fundamentales en la caracterización de compuestos químicos, dentro de los cuales se encuentran los fármacos, de tal forma que el uso de herramientas que contribuyan a describir adecuadamente el proceso de solución se constituye en un soporte primordial para un mejor entendimiento del mismo. De esta manera, el estudio de las funciones termodinámicas de transferencia correspondientes a este proceso, como la entalpía (ΔH^0_{soln}), la entropía (ΔS^0_{soln}) y la energía libre (ΔG^0_{soln}), permite obtener información más completa sobre el fenómeno de disolución de solutos orgánicos, involucrando los mecanismos que se pueden estar presentando. Así, cuando se evalúa la solubilidad de un compuesto en un medio determinado, a varias temperaturas, los valores de entalpía y entropía de solución obtenidos son un reflejo directo de los cambios que se puedan estar presentando en la solvatación del compuesto en estudio (Bustamante & Escalera, 1995; Baena, 2003). En la presente investigación se realizó el estudio de la solubilidad en función de la temperatura con el fin de determinar los parámetros termodinámicos mencionados.

Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta en la etapa de diseño y desarrollo de formas farmacéuticas líquidas homogéneas es la solubilidad del principio activo y los factores que pueden modificarla, como son su naturaleza (ácida o básica), pH de la solución, temperatura, efecto de ión común y la naturaleza del solvente usado como vehículo en la formulación entre otros (Vargas, 1999).

Desde el punto de vista fisicoquímico, Martin *et al* (1993) definen la solubilidad como una mezcla homogénea termodinámicamente estable de dos o más componentes, en donde se presenta uno o más solutos dispersos a nivel molecular, en uno o más solventes, mientras que Yalkowsky (1999) expresa la solubilidad como una forma cuantitativa del grado de mezcla de una sustancia en otra, que ocurre cuando las sustancias son colocadas en contacto íntimo, y se permite alcanzar el equilibrio, en donde la disolución es el proceso para alcanzar el equilibrio.

La ecuación 1.1 ha sido habitualmente empleada para calcular la solubilidad de ácidos débiles en función del pH cuando la diferencia entre los valores de pKa y pH es menor de 2.0.

$$S_{(pH)} = S_0 \left(1 + 10^{(pH-pKa)} \right) \quad (1.1)$$

Donde, S_0 es la solubilidad intrínseca correspondiente a la forma no disociada del compuesto (Yalkowsky, 1999).

Los solventes acuosos (agua o mezclas) son generalmente los más empleados a nivel farmacéutico, por lo tanto es de vital importancia entender el proceso de disolución de los compuestos activos en estos medios, así como en los sistemas biológicos que tienen un carácter predominantemente acuoso. Para que el fármaco se pueda unir con su receptor, éste debe estar disperso molecularmente (en solución) antes de ser absorbido a través de las membranas biológicas, de esta manera el proceso de disolución precede al de absorción, en aquellos casos en que el fármaco no sea administrado en forma de solución. (Valvani & Yalkowsky, 1980; Florence & Attwood, 1998).

El proceso mediante el cual se conduce la solubilidad de solutos involucra la remoción de las moléculas de soluto desde su propia fase (sólida) mediante la ruptura de las uniones existentes entre éstas, la creación de una cavidad en el solvente por la separación de sus moléculas, en la que se alojará el soluto y finalmente, la ubicación del soluto en esta cavidad por las fuerzas de interacción existentes entre éste y el solvente. Para romper las uniones entre las moléculas de soluto o de solvente se necesita suministrar energía, mientras que en la interacción soluto + solvente generalmente hay liberación de energía (Florence y Attwood, 1998).

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 (ΔH_{soln}^0) y entrópicas (ΔS_{soln}^0) a la energía libre de este proceso (ΔG_{soln}^0).

1.3.2. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de solución

▪ Energía Libre

Definiendo la solubilidad como la concentración de soluto disuelto en un líquido, en equilibrio con un exceso de sólido no disuelto, se tiene que la solubilidad como cualquier constante de equilibrio K (expresada como $\ln X_{soln}$), está linealmente relacionada con el cambio de la energía libre estándar ΔG_{soln}^0 , cuando se convierte a escala logarítmica (ver Ecuación (1.2)).

$$\Delta G_{soln}^0 = -RT \ln X_{soln} \quad (1.2)$$

En la que X_{soln} es la solubilidad experimental (real) del soluto expresada en fracción molar.

Por lo tanto, la solubilidad permite calcular la energía de transferencia del soluto desde su propia fase sólida hasta la solución saturada (Klotz & Rosenberg, 1994; Shargel, 1994).

La ecuación (1.2) ha sido empleada para determinar el cambio de la energía libre estándar de solución, sin embargo considerando los conceptos propuestos por Krug *et al.* (1976), en lo que respecta al uso de la temperatura armónica media (T_{hm}), la cual se explicará más adelante. De esta forma, el parámetro termodinámico de la ecuación (1.2) se obtiene de una forma más adecuada por medio de la siguiente expresión (ver ecuación (1.3.)) (Bustamante & Bustamante, 1996):

$$\Delta G_{soln}^{0app} = -RT_{hm} \times \text{Intercepto} \quad (1.3)$$

Donde el intercepto es obtenido a partir de la relación de van't Hoff corregida obtenida al graficar $\ln X_{soln}$ en función de $1/T - 1/T_{hm}$ (ver Ecuación (1.3)). Esta propiedad termodinámica, al igual que el cambio entálpico de solución, como se indica más adelante, es normalizada multiplicando por el factor $(\partial \ln a_2 / \partial \ln X_2)_{T,P}$ para expresar la función en términos de la actividad termodinámica del soluto en cambio de su concentración. De esta manera se tiene la ecuación (1.4) (Jiménez & Martínez, 2006):

$$\Delta G_{soln}^0 = \Delta G_{soln}^{0app} \left(\frac{\partial \ln a_2}{\partial \ln X_2} \right)_{T,P} \quad (1.4)$$

La solución ideal es un modelo de referencia que facilita el entendimiento de las propiedades de las soluciones reales, las cuales son caracterizadas frecuentemente por su desviación de las leyes de solución ideal. En la solución ideal, no hay un cambio neto en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto o el solvente cuando ocurre la disolución, por lo que ΔH_{mix}^0 y ΔV_{mix}^0 son cero, y ΔS_{mix}^0 es máxima. Las desviaciones que una solución real presenta frente a la solución ideal pueden ser entrópicas, entálpicas o de los dos tipos (Yalkowsky, 1999; Aulton, 2002).

La energía libre estándar para el proceso de solución ideal se expresa como muestra la ecuación (1.5).

$$\Delta G_{soln}^{0id} = -RT \ln X_{soln}^{id} \quad (1.5)$$

La energía libre representa el trabajo máximo que puede ser obtenido a partir de un proceso y que puede ser aplicado para propósitos útiles (Schwartz & Paruta, 1976). Cuando el proceso de disolución se conduce espontáneamente a temperatura y presión constantes, el cambio en la energía libre es negativo (particularmente al expresar la solubilidad en molaridad); así cuanto mayor sea el valor negativo de ΔG_{soln}^0 , mayor será la solubilidad (Gupta, 2000).

Además, como el cambio de energía libre de Gibbs de solución se expresa como se muestra en la ecuación (1.6):

$$\Delta G_{soln} = \Delta G_{soln}^0 + RT \ln X_2 \quad (1.6)$$

Siendo $\Delta G_{soln}^0 = -RT \ln X_{2-sat}$, entonces, se obtiene la ecuación (1.7).

$$\Delta G_{soln} = -RT \ln X_{2-sat} + RT \ln X_2 \quad (1.7)$$

Finalmente, reescribiendo la ecuación anterior, se obtiene la ecuación (1.8).

$$\Delta G_{soln} = RT \ln \left(\frac{X_2}{X_{sat}} \right) \quad (1.8)$$

Entonces cuando, se alcanza el equilibrio $\ln (X_2 / X_{sat}) = 1$, por ende la expresión ΔG_{soln}^0 siempre será positivo ya que la escala en la que se expresa la solubilidad es fracción molar.

▪ Entalpía

La entalpía de disolución depende de dos factores: las fuerzas de cohesión que operan entre las moléculas del soluto, las fuerzas de cohesión que operan entre las moléculas del solvente (facilidad para realizar la cavidad) y las interacciones entre las moléculas de soluto y las moléculas del solvente después de la disolución. Para que se lleve a cabo el proceso de disolución es necesario que se superen las fuerzas de cohesión del soluto y del solvente, el requerimiento de energía para este proceso puede ser compensado total o parcialmente por las posteriores interacciones entre las moléculas del soluto y el solvente (Aulton, 2002).

Para muchos propósitos farmacéuticos, especialmente en estudios de preformulación, es necesario determinar la solubilidad de un fármaco en un solvente dado o mezcla de solventes a varias temperaturas y expresar los datos como una curva de solubilidad – temperatura (Grant *et al.*, 1984). Además, la dependencia de la solubilidad con la temperatura puede ser empleada para la predicción de solubilidad en procesos industriales y en eventos de tipo fisiológico. Estos datos, también pueden emplearse para reconocer transiciones polimórficas del soluto y para estimar las funciones termodinámicas del proceso de solución; además, pueden dar indicio de las interacciones moleculares de los solutos con el solvente (Pranker & McKeown, 1990).

El efecto de la temperatura sobre la solubilidad depende del estado físico del soluto, esto es, cuando el soluto es un sólido, la temperatura afecta a la solubilidad ideal y un incremento en la temperatura disminuye el efecto de la energía cristalina sobre su solubilidad. Este parámetro termodinámico está relacionado con el componente energético del proceso y brinda información valiosa respecto al mecanismo que puede ocurrir cuando el soluto entra en solución (Baena, 2003).

De esta forma, el cambio en la entalpía estándar de solución ΔH_{soln}^0 , corresponde al calor producido o absorbido en el proceso de solución. Si se absorbe calor, ΔH_{soln}^0 por

convención es positiva y la solubilidad del soluto aumenta al elevar la temperatura. Si se libera energía durante el proceso, ΔH_{soln}^0 es negativa por convención y la solubilidad disminuye al aumentar la temperatura (Gupta, 2000).

La entalpía de transferencia del proceso de solución puede ser obtenida por medidas directas de tipo calorimétrico o indirectamente estudiando la variación de la solubilidad con la temperatura (Lindenbaum, 1994).

Los gráficos de solubilidad en función de la temperatura son apropiados en el estudio de las propiedades fisicoquímicas de un fármaco, debido a que pueden ser tratados por regresión lineal, que es uno de los tratamientos estadísticos más simples, y por lo tanto permiten realizar interpolaciones y extrapolaciones con bastante exactitud; además que suministran datos termodinámicos para el proceso de solución. Dentro de estos gráficos se encuentra el propuesto por van't Hoff en 1886, que corresponde al logaritmo de la solubilidad ($\log S$) contra el recíproco de la temperatura absoluta (T^{-1}) y el de Hildebrand *et al.* (1970), quienes han demostrado que gráficos de logaritmo natural de la solubilidad ($\ln S$) contra el logaritmo natural de la temperatura absoluta ($\ln T$), proporcionan rectas con un buen comportamiento lineal. Sin embargo, Yalkowsky (1981) y otros investigadores han demostrado que los gráficos de van't Hoff son más apropiados para expresar la dependencia de la solubilidad con la temperatura para sistemas sólido-líquido con comportamientos cercanos a la idealidad (Grant *et al.*, 1984).

Por lo anterior, el calor de solución puede obtenerse a partir de una relación lineal de van't Hoff expresada en términos de solubilidad (Lindenbaum, 1994), como se indica a continuación en la ecuación (1.9):

$$\left(\frac{\partial \ln X_{soln}}{\partial \left(\frac{1}{T} \right)} \right)_p = - \frac{\Delta H_{soln}^{0app}}{R} \quad (1.9)$$

Al aplicar una relación de van't Hoff, se asume que el gráfico de $\ln X_{soln}$ contra T^{-1} generará una línea recta, es decir que ΔH_{soln}^0 es invariante con la temperatura en el intervalo de temperatura estudiado, o alternativamente, se asume que el cambio en la capacidad calorífica ΔC_p es igual a cero (ver ecuación (1.10)).

$$\Delta C_p = \left(\frac{\partial \Delta H_{soln}^0}{\partial T} \right)_p \quad (1.10)$$

Esta aproximación es frecuentemente válida dentro del error experimental y se pueden obtener estimados confiables de ΔH_{soln}^0 determinando la solubilidad como función de la temperatura (Lindenbaum, 1994).

En tratamientos más recientes, algunas correcciones han sido introducidas en la ecuación 1.9, con el propósito de reducir la propagación de errores y por lo tanto diferenciar entre efectos químicos propiamente dichos y aquellos debidos únicamente al tratamiento estadístico utilizado en la regresión, lo que ha llevado a utilizar preferentemente la denominada temperatura armónica media (T_{hm}), la cual corresponde aproximadamente a la temperatura absoluta promedio obtenida entre la más alta y la más baja estudiadas (Krug *et al.*, 1976). De esta manera, el valor de la temperatura armónica media se calcula como se muestra en la ecuación (1.11):

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_i^n \left(\frac{1}{T} \right)} \quad (1.11)$$

Donde, n es el número de temperaturas definidas para determinar la solubilidad experimental (Jiménez & Martínez, 2006).

Al introducir la temperatura armónica en el método de van't Hoff se obtiene la expresión corregida (ver ecuación (1.12)), que ha sido utilizada ampliamente por varios investigadores (Bustamante *et al.*, 1995; 1998):

$$\left(\frac{\partial \ln X_{soln}}{\partial \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)} \right)_p = - \frac{\Delta H_{soln}^{0app}}{R} \quad (1.12)$$

Es importante aclarar que para el caso de las soluciones no ideales la pendiente obtenida a partir de la ecuación (1.9) no proporciona directamente el calor de solución, por esta razón éste se encuentra enunciado como aparente (ΔH_{soln}^{0app}).

Considerando las posibles variaciones de la actividad termodinámica del soluto (a_2) con la concentración del mismo en la solución, a temperatura y presión constantes (Bustamante *et al.*, 1998), el cambio en la entalpía de solución es calculado como se puede ver en la ecuación (1.13).

$$\Delta H_{soln}^0 = \Delta H_{soln}^{0app} \left(\frac{\partial \ln a_2}{\partial \ln X_2} \right)_{T,P} \quad (1.13)$$

Donde el segundo término de la derecha de la ecuación es obtenido de acuerdo con la ecuación (1.14) (Manzo & Ahumada, 1990; Bustamante *et al.*, 1998).

$$\left(\frac{\partial \ln a_2}{\partial \ln X_2} \right)_{T,P} = 1 - \frac{2\phi_2}{X_1} \ln \left(\frac{a_2^{sat}}{X_2^{sat}} \right) \quad (1.14)$$

En la ecuación 1.14 los superíndices “sat” indican la condición de saturación. Además, la expresión involucra la fracción molar del solvente (X_1) y la fracción volumétrica del soluto en la solución (ϕ_2), que puede ser calculada a partir del volumen específico aparente del soluto (VEA_2) en la solución saturada, considerando la composición de la misma, como se indica en la ecuación (1.15).

$$VEA_2 = \frac{m_2 + m_1(1 - VE_1\rho)}{m_2\rho} \quad (1.15)$$

Donde, m_2 y m_1 son las masas del soluto y el solvente en la solución saturada, respectivamente; VE_1 es el volumen específico del solvente y ρ es la densidad de la solución. Para un tratamiento más fino se puede emplear el volumen específico parcial del soluto en cambio de VEA_2 , sin embargo el procedimiento propuesto es también adecuado.

Como es conocido, en el proceso de disolución de solutos sólidos, la actividad termodinámica en la solución saturada es igual a la solubilidad ideal (X_2') (Yalkowsky, 1999), por lo tanto:

$$\left(\frac{\partial \ln a_2}{\partial \ln X_2} \right)_{T,P} = 1 - \frac{2\phi_2}{X_1} \ln \left(\frac{X_2^{id}}{X_2^{sat}} \right) \quad (1.16)$$

El término (X_2^{id} / X_2^{sat}) en la ecuación 1.16 es igual al coeficiente de actividad del soluto en la solución (γ_2), el cual es un indicador del desvío que ésta presenta con respecto al comportamiento de una solución ideal, como se explica en detalle más adelante.

▪ Entropía

Esta función termodinámica proporciona información respecto a la configuración molecular del sistema, por lo que se constituye en una medida del grado de desorden o aleatoriedad en el mismo e indica la probabilidad de combinación entre el soluto y solvente. El aumento en la entropía de solución denota un estado más probable para el sistema como solución, que el correspondiente como soluto y solventes puros separados. Al aumentar el grado de aleatoriedad y desorden para un sistema, la entropía aumenta pero la energía libre disminuye (Schwartz & Paruta, 1976; Aulton, 2002; Baena, 2003).

La entropía de solución ΔS_{soln}^0 se evalúa a partir de los valores de energía libre estándar ΔG_{soln}^0 (ecuación 1.4) y de entalpía estándar de solución ΔH_{soln}^0 (ecuación 1.13), mediante la ecuación termodinámica general (Martínez & Gómez, 2001; Jiménez & Martínez, 2006):

$$\Delta G_{soln}^0 = \Delta H_{soln}^0 - T_{hm} \Delta S_{soln}^0 \quad (1.17)$$

De donde:

$$\Delta S_{soln}^0 = \frac{(\Delta H_{soln}^0 - \Delta G_{soln}^0)}{T_{hm}} \quad (1.18)$$

Al igual que con las funciones termodinámicas anteriores, el cálculo de ΔS_{soln}^0 incluye el término de temperatura armónica media (T_{hm}).

▪ Contribución entálpica y entrópica al proceso de solución

Para determinar las contribuciones entálpicas ($\% \zeta_H$) y entrópicas ($\% \zeta_{TS}$) a la energía libre estándar del proceso de solución, se emplean las ecuaciones (1.19) y (1.20), respectivamente (Jiménez & Martínez, 2006):

$$\% \zeta_H = 100 \frac{|\Delta H_{sln}^0|}{|\Delta H_{sln}^0| + |T\Delta S_{sln}^0|} \quad (1.19)$$

$$\% \zeta_{TS} = 100 \frac{|T\Delta S_{sln}^0|}{|\Delta H_{sln}^0| + |T\Delta S_{sln}^0|} \quad (1.20)$$

Estos términos también pueden aportar información sobre los fenómenos presentados a nivel molecular, cuando el soluto es transferido desde su propia fase (sólida) hasta la solución saturada.

1.3.3. Teorema de Hess aplicado a la termodinámica de soluciones

Desde el punto de vista termodinámico, el proceso de disolución de un fármaco cristalino puede ser considerado como la suma de dos pasos secuenciales, la fusión y la mezcla. La entalpía para este primer paso es el calor de fusión, mientras en el segundo paso es el calor de mezcla. Para mezclas líquidas, ΔH_{soln} es igual a cero, debido a que no se involucra la pérdida o ganancia de calor. Para solutos sólidos la energía del cristal se opone al proceso de disolución, así como los parámetros de mezcla como ΔH_{soln} , ΔS_{soln} y ΔG_{soln} son aparentemente adecuados para comparar la termodinámica del efecto solvente en la solubilidad. El cambio en la Energía libre de exceso involucrado en dicho proceso, indica el grado de desviación de una solución ideal, y es adecuadamente racionalizado en términos de las interacciones moleculares, del solvente, soluto y soluto + solvente (Manzo *et al.*, 1990).

De acuerdo al teorema de Hess, el proceso de solución ocurre mediante el siguiente diagrama hipotético (Reinwald & Zimmerman, 1998; Jiménez, 2005).

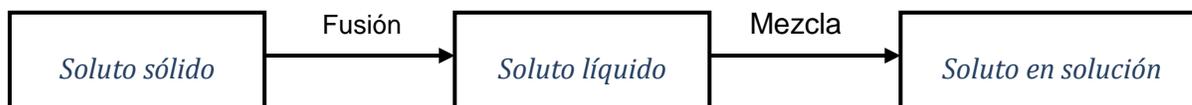
Figura 1-1: Esquema hipotético del teorema de Hess aplicado al proceso de solución de fármacos.



1.3.4. Aspectos termodinámicos relativos al proceso de mezcla

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

Figura 1-2: Proceso hipotético de disolución de un sólido (fusión y mezcla) (Jiménez & Martínez, 2006).



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 ΔH_{fus} y ΔS_{fus} , entalpía y entropía de fusión (asumiendo que estas propiedades no cambian con la temperatura), y ΔH_{mix}^0 y ΔS_{mix}^0 , entalpía y entropía de mezcla, respectivamente.

De esta manera, la entalpía ΔH_{soln}^0 y la entropía ΔS_{soln}^0 estándar de solución pueden ser expresadas como se expresa en las ecuaciones (1.21) y (1.22):

$$\Delta H_{soln}^0 = \Delta H_{fus} + \Delta H_{mix}^0 \tag{1.21}$$

$$\Delta S_{soln}^0 = \Delta S_{fus} + \Delta S_{mix}^0 \quad (1.22)$$

En las ecuaciones anteriores, ΔH_{mix}^0 y ΔS_{mix}^0 son los cambios en la entalpía y la entropía debidos a la mezcla de las moléculas de soluto y las de solvente, considerando las correspondientes interacciones (Martínez, 2001).

Si las funciones termodinámicas para la etapa de fusión se calculan a la temperatura armónica (T_{hm}), las ecuaciones 1.21 y 1.22 se transforman en las ecuaciones 1.23 y 1.24 (Jiménez & Martínez, 2006):

$$\Delta H_{soln}^0 = \Delta H_{fus}^{Thm} + \Delta H_{mix}^0 \quad (1.23)$$

$$\Delta S_{soln}^0 = \Delta S_{fus}^{Thm} + \Delta S_{mix}^0 \quad (1.24)$$

Donde:

$$\Delta H_{fus}^{Thm} = \Delta H_{fus} - \Delta C_p (T_{fus} - T) \quad (1.25)$$

En las ecuaciones anteriores, el término ΔH_{fus} es equivalente al valor de la entalpía en la temperatura de fusión; ΔC_p puede ser reemplazado aproximadamente por ΔS_{fus} que corresponde a la entropía de fusión y T es la temperatura absoluta de interés, en este caso, la temperatura armónica media.

A partir de los valores de ΔH_{mix}^0 y ΔS_{mix}^0 se puede obtener la energía libre estándar de mezcla ΔG_{mix}^0 , a la temperatura armónica (T_{hm}), mediante la ecuación 1.26:

$$\Delta G_{mix}^0 = \Delta H_{mix}^0 - T_{hm} \Delta S_{mix}^0 \quad (1.26)$$

Ésta es equivalente a las ecuación 1.27:

$$\Delta G_{soln}^E = \Delta G_{soln}^0 - \Delta G_{soln}^{0id} \quad (1.27)$$

Es decir, a la energía libre de exceso ΔG_{soln}^E para el proceso de solución que refleja la desviación a la idealidad (Ávila, 2001).

▪ Contribución entálpica y entrópica al proceso de mezcla

De forma análoga al proceso de solución, es posible determinar la contribución porcentual de los términos entálpico ($\% \zeta_h$) y entrópico ($\% \zeta_{ts}$) a la energía libre estándar del proceso de mezcla, utilizando las siguientes expresiones (ver ecuaciones (1.28) y (1.29)):

$$\% \zeta_H = 100 \frac{|\Delta H_{mix}^0|}{|\Delta H_{mix}^0| + |T\Delta S_{mix}^0|} \quad (1.28)$$

$$\% \zeta_{TS} = 100 \frac{|T\Delta S_{mix}^0|}{|\Delta H_{mix}^0| + |T\Delta S_{mix}^0|} \quad (1.29)$$

1.3.5. Solubilidad ideal y coeficientes de actividad

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

$$\ln X_2^{id} = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{RT_{fus}T} + \left(\frac{\Delta C_p}{R}\right) \left[\frac{(T_{fus} - T)}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{fus}}\right) \right] \quad (1.30)$$

Donde, R es la constante de los gases y X_2 es la fracción molar del soluto orgánico en solución. En esta ecuación se asume que entre el punto de fusión y la temperatura de experimentación, existe una diferencia constante entre las capacidades caloríficas del soluto en estado sólido y en estado líquido (Neau & Flynn, 1990; Martin *et al.*, 1993).

Puesto que ΔC_p es usualmente bastante pequeño y que $(T_{fus}-T) / T$ es aproximadamente igual a $\ln (T / T_{fus})$, el término en la ecuación (1.30) puede ser ignorado sin pérdida significativa en la exactitud, obteniéndose (Valvani & Yalkowsky, 1980; Hagen & Flynn, 1983; Klotz & Rosenberg, 1994; Yalkowsky, 1999):

$$\ln X_2^{id} = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{RT_{fus}T} \quad (1.31)$$

Algunos autores han sugerido que una mejor aproximación en el cálculo de la solubilidad ideal, resulta cuando se asume que $\Delta C_p \approx \Delta S_{fus}$ (Schwartz & Paruta, 1976, Yalkowsky, 1981; Mishra & Yalkowsky, 1992).

En una solución ideal la solubilidad no es afectada por la naturaleza del solvente, sin embargo cuando se tiene una solución no ideal, como resulta ser en la mayoría de los casos, la disolución y por consiguiente la entalpía de solución dependen del calor de fusión (ΔH_{fus}) y del correspondiente a las interacciones del soluto con el solvente (ΔH_{mix}^0), de acuerdo con el esquema hipotético presentado en la Figura 1-2. (etapas de fusión y mezcla) (Baena, 2003).

Debido a que en muy pocas ocasiones la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la ecuación (1.31) para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_2):

$$a_2 = X_2\gamma_2 \quad (1.32)$$

Donde, X_2 y γ_2 son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente. En una solución ideal, $a_2 = X_2^{id}$, puesto que $\gamma_2 = 1$. De esta manera se obtiene la siguiente ecuación (1.33):

$$-\log X_2 = -\log X_2^{id} + \log \gamma_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2.303RT_{fus}T} + \log \gamma_2 \quad (1.33)$$

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

El coeficiente de actividad del soluto γ_2 se puede obtener como:

$$\gamma_2 = \frac{X_2^{id}}{X_2} \quad (1.34)$$

Donde, X_2^{id} es la solubilidad ideal y X_2 la solubilidad experimental del soluto, expresadas en fracción molar (Martínez & Gómez, 2001).

Los coeficientes de actividad son una medida de la desviación a 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).

El término $\log \gamma_2$ de la ecuación 1.33 se obtiene considerando las fuerzas intermoleculares de atracción que deben superarse o el trabajo que debe realizarse para que una molécula de soluto abandone su propia fase y entre en solución. En el caso de las soluciones regulares, Hildebrand y Scatchard, demostraron que el coeficiente de actividad se puede obtener como se muestra en la ecuación (1.35):

$$\ln \gamma_2 = \left(w_{11} + w_{22} - 2w_{12} \right) \frac{V_2 \phi_1^2}{RT} \quad (1.35)$$

En esta expresión w_{11} , w_{22} y w_{12} , representan las energías de interacción solvente – solvente, soluto – soluto y solvente – soluto, respectivamente. V_2 es el volumen molar del soluto como líquido sobreenfriado y ϕ_1 es la fracción volumétrica del solvente, expresada como: $X_1 V_1 / (X_1 V_1 + X_2 V_2)$, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) y T es la temperatura absoluta de la solución (Martin *et al.*, 1993).

Clásicamente se ha considerado que w_{22} representa la energía requerida para pasar una molécula de soluto al estado de vapor, mientras que el término w_{11} representa la energía requerida para separar algunas moléculas del solvente de tal forma que se pueda crear una cavidad del tamaño molecular del soluto, y finalmente el término w_{12} representa la energía liberada después de que la molécula de soluto se aloja en la cavidad creada en el solvente (Mora *et al.*, 2005).

1.3.6. Solubilización por cosolventes

La cosolvencia está definida como una técnica en la cual se usa un solvente orgánico miscible con el agua, con el fin de mejorar la solubilidad o incrementar la estabilidad química de los fármacos utilizados en la preparación de formulaciones líquidas homogéneas. Un ejemplo muy común de formulaciones que utilizan esta técnica son los elixires, los cuales pueden definirse como soluciones hidroalcohólicas edulcoradas para uso oral, como el elixir aromático USP que contiene entre el 21 y el 23 % de alcohol USP (USP 23, 1994) o las tinturas, las cuales pueden llegar a contener altas cantidades de alcohol.

El uso de cosolventes es una forma muy versátil y útil de alterar (para incrementar o para disminuir) la solubilidad del soluto en el medio. Los cosolventes son compuestos orgánicos miscibles con el agua, incluyendo azúcares y polímeros hidrofílicos de alto peso molecular como polietilenglicol y polivinil pirrolidona.

Los cosolventes más usados en la práctica farmacéutica y en particular el que se usó en este trabajo tiene carácter polar y además se encuentra en estado líquido, es importante tener claro el término miscibilidad, referido a la solubilidad de los componentes en sistemas líquido-líquido, en general, los sistemas líquidos se pueden dividir en dos categorías de acuerdo a la solubilidad: Miscibilidad completa, por ejemplo los solventes polares y semipolares, como agua y alcohol; glicerina y alcohol; alcohol y acetona, son completamente miscibles entre ellos en todas las proporciones. Así mismo solventes no polares como benceno y tetracloruro de carbono son completamente miscibles entre ellos. Por otra parte, la miscibilidad parcial se observa cuando se mezclan solventes de carácter polar fuerte y no polares o con baja polaridad, por ejemplo agua y fenol; agua y éter, se forman dos capas de líquido separadas, pero cada una contiene cierta cantidad del otro solvente en su fase, en estado de solución y la cantidad de líquido soluble en cada fase está relacionada directamente con la temperatura (Rubino, 1988).

Aunque se han propuesto varios modelos para describir el efecto cosolvente, el modelo logarítmico lineal de Yalkowsky y colaboradores es el más usado. Este modelo establece la cuantificación de la alteración de la solubilidad en términos de las propiedades del soluto y del cosolvente. Aunque puede utilizarse en muchas circunstancias, puede aplicarse cuando la polaridad del soluto es mucho menor que la del agua y la del

cosolvente, esto es, para solutos insolubles en agua. Este modelo asume que el soluto no se altera por efecto del solvente y que el solvente no se disuelve en el soluto, el cual permanece puro.

1.3.7. Volumen molar parcial y volumen molar aparente

El volumen es una propiedad que depende de la masa, cuando se estudia el proceso de disolución, teniendo en cuenta que en una solución el soluto se encuentra en forma molecular, se puede considerar a la solución como una dispersión a nivel molecular, de tal forma que el soluto disperso puede estar aparentemente expandido de acuerdo con su estructura y naturaleza, así como con las propiedades del solvente.

Entonces en una solución, propiedades como el volumen y la densidad no pueden deducirse a partir de la suma de las propiedades de soluto y solvente, por lo tanto el volumen molar parcial es descrito como el volumen eficaz de un soluto en una solución, es decir representa el cambio en el volumen de la solución por cada mol de soluto adicionado.

El volumen es una propiedad extensiva que depende de la cantidad presente del compuesto (número de moles ó masa). Generalmente durante el proceso de formación de soluciones y mezclas, los volúmenes de las sustancias participantes sufren fenómenos de expansión ó contracción debido a las interacciones que ocurren entre ellas; estas interacciones son consecuencia de la estructura y naturaleza de los componentes (Klotz & Rosemberg, 2000). Por esta razón el volumen y las propiedades que se derivan de él, como la densidad, en la mayoría de los casos no son propiedades aditivas; es decir, son pocos los sistemas o intervalos de composición para los cuales se puede establecer una relación lineal entre la composición de una solución ó una mezcla y su volumen (Kestin, 1979).

El volumen molar parcial representa el volumen eficaz de un soluto en una solución, esto es, el incremento de volumen por mol de soluto adicionado. Este volumen no refleja únicamente el volumen que ocupan las moléculas del soluto, sino que adicionalmente refleja el efecto de las interacciones soluto-solvente en el volumen del solvente (Klotz y Rosemberg, 2000), y por eso se define de acuerdo con la ecuación (1.36):

$$\bar{V}_2 = \left(\frac{dv}{dn_2} \right)_{T,P,n_1} \quad (1.36)$$

Donde V es el volumen de la solución y n_2 el número de moles del soluto. La determinación del volumen molar parcial se puede hacer a partir de datos experimentales en forma gráfica o analítica (Yalkowsky, 1999).

1.4. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH).

En la presente investigación se presenta un estudio fisicoquímico sobre la predicción de la solubilidad de la IMC a 298,15 K en mezclas binarias formadas por etanol + agua y etanol + acetato de etilo. El estudio está basado en el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) desarrollado para ser usado en sistemas de interés farmacéutico (Adjei *et al.*, 1980; Martin & Wu, 1981; Martin & Miralles, 1982; Martin *et al.*, 1982). Con este fin se determinó la solubilidad de la IMC en los solventes puros y en diferentes mezclas disolventes y se calculó el volumen molar y el parámetro de solubilidad del fármaco mediante algunos métodos basados en contribución de grupos; así mismo se utilizaron algunos datos de la literatura sobre las propiedades relativas a la fusión del fármaco. Esta investigación se constituye en una ampliación de lo presentado recientemente en la literatura sobre el estudio de la predicción de la solubilidad de otros AINES en sistemas cosolventes (Manrique *et al.*, 2006; Pacheco *et al.*, 2007; Aragón *et al.*, 2008).

1.4.1. Método Extendido de solubilidad de Hildebrand (MESH).

Como se indicó anteriormente, la solubilidad ideal (X_2^{id}) de un soluto sólido en un solvente líquido para obtener una solución líquida (Martin y Bustamante, 1989), se calcula adecuadamente mediante la expresión:

$$\log X_2^{id} = -\frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} \quad (1.37)$$

En la cual, ΔH_{fus} es la entalpía de fusión del soluto, R es la constante de los gases (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹), T_{fus} es la temperatura absoluta de fusión del soluto y T es la temperatura absoluta de la solución. Por otro lado, la solubilidad real (X_2) se calcula adicionando el término de no-idealidad ($\log \gamma_2$) a la expresión anterior (Hildebrand *et al.*, 1970), para obtener la ecuación:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} + \log \gamma_2 \quad (1.38)$$

El término γ_2 es el coeficiente de actividad del soluto en la solución saturada y debe ser determinado experimentalmente para soluciones reales, en las cuales se presentan interacciones de diversa índole, tales como los enlaces de hidrógeno, sin embargo, se han desarrollado diferentes técnicas para hacer estimados razonables de este término. Un ejemplo específico de tales aproximaciones, lo constituyen las denominadas soluciones regulares introducidas por Hildebrand y Scatchard, en las cuales, a diferencia de las soluciones ideales, se permite un ligero cambio entálpico positivo, esto es, se requiere suministrar una pequeña cantidad de energía para que se conduzca el proceso de solución, mientras que el cambio entrópico es el correspondiente a una solución ideal.

La solubilidad en las soluciones regulares (Martin & Bustamante, 1989; Martin *et al.*, 1993) se obtiene a partir de la ecuación (1.39):

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_{fus}(T_{fus} - T)}{2,303RT_{fus}T} + \frac{V_2\phi_1^2}{2,303RT}(\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (1.39)$$

Donde, V_2 es el volumen molar parcial del soluto (cm³ mol⁻¹), ϕ_1 es la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada y δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad del solvente y del soluto, respectivamente. El parámetro de solubilidad se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva y se calcula como se muestra en la ecuación (1.40):

$$\delta = \left(\frac{\Delta H_v - RT}{V_1} \right)^{0.5} \quad (1.40)$$

Donde, ΔH_v es la entalpía de vaporización y V_1 es el volumen molar del líquido. En la literatura (Martin & Bustamante, 1989; Martin *et al.*, 1993; Hansen *et al.*, 1971) se

encuentran disponibles los valores de parámetro de solubilidad para muchos solventes y también para algunos compuestos sólidos, entre ellos varios fármacos.

La mayoría de soluciones de interés farmacéutico se desvían notoriamente del comportamiento de las soluciones regulares (debido al tipo de interacciones presentes, en particular la formación de enlaces de hidrógeno, y a la diferencia entre los volúmenes molares de solutos y solventes). Así, a comienzos de los años 80 del siglo pasado, Martin *et al.* Plantearon el MESH (Adjei *et al.*, 1980), el cual ha resultado muy útil para estimar la solubilidad de varios fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios (Adjei *et al.*, 1980; Manrique *et al.*, 2006; Pacheco *et al.*, 2007; Aragón *et al.*, 2008; Ruidiaz & Martínez, 2009).

Si se introduce el término volumétrico-energético, A , definido como $V_2\phi_1^2/(2,303RT)$, la solubilidad real de un soluto en cualquier sistema solvente se puede calcular a partir de:

$$-\log X_2 = -\log X_2^{\text{id}} + A(\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad (1.41)$$

En la cual, el término W es igual a $2K\delta_1\delta_2$, y en donde K es el parámetro de Walker, introducido inicialmente para el estudio de soluciones de polímeros (Martin & Bustamante, 1989). El factor W compensa las desviaciones respecto al comportamiento de soluciones regulares, y se calcula a partir de datos experimentales como:

$$W = 0,5 \times \left(\delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\log \gamma_2}{A} \right) \quad (1.42)$$

Donde, γ_2 como se indicó anteriormente, es el coeficiente de actividad del soluto en la solución y se calcula como el cociente X_2^{id}/X_2 .

Los valores obtenidos experimentalmente para el factor W pueden ser correlacionados mediante análisis de regresión usando polinomios regulares de orden superior en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes así:

$$W = C_0 + C_1\delta_1 + C_2\delta_1^2 + C_3\delta_1^3 \dots + C_n\delta_1^n \quad (1.43)$$

Estos modelos polinómicos pueden ser utilizados para estimar la solubilidad del fármaco por cálculo reverso (regresión en el cálculo, usando la ecuación obtenida a partir de los

datos experimentales), resolviendo esta propiedad a partir del factor W obtenido de la regresión polinómica (ver Ecuación 1.43).

1.5. Modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky & Roseman.

En la literatura farmacéutica y química se han descrito diferentes métodos para estimar la solubilidad de varias clases de solutos en mezclas disolventes, algunos de los cuales han sido ampliamente desafiados recientemente frente a la solubilidad experimental de ciertos fármacos (Jouyban & Gharamaleki *et al.*, 1999; Nokhodchi *et al.*, 2002).

Como se ha indicado previamente (Manrique *et al.*, 2007), uno de los modelos más simples para estimar esta propiedad en mezclas cosolvente-agua está basado en la regla de la mezcla algebraica, la cual, para el caso de fármacos no polares en una mezcla binaria adquiere la forma:

$$\ln X_{2-\text{Mix}} = f \ln X_{2-\text{Cosolv}} + (1-f) \ln X_{2-\text{Water}} \quad (1.44)$$

Donde $X_{2-\text{Mix}}$ es la solubilidad calculada en la mezcla cosolvente considerada, $X_{2-\text{Cosolv}}$ es la solubilidad en el cosolvente puro, $X_{2-\text{Water}}$ es la solubilidad en agua pura, y f es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto, la cual a su vez, es calculada asumiendo aditividad de volúmenes como:

$$f = V_{\text{Cosolv}} / (V_{\text{Cosolv}} + V_{\text{Water}}) \quad (1.45)$$

En la cual, V_{cosolv} y V_{water} son los volúmenes de cosolvente y agua, respectivamente (Connors, 2002). La ecuación (1.44) es una forma práctica del modelo logarítmico-lineal (Yalkowsky & Roseman, 1981), y que tiene la forma:

$$\ln S_{2-\text{Mix}} = \ln S_{2-\text{Water}} + \sigma \cdot f \quad (1.46)$$

Donde $S_{2-\text{Mix}}$ y $S_{2-\text{Water}}$ son las solubilidades (expresadas en molaridad o fracción molar) en la mezcla cosolvente y en el agua, respectivamente, y σ es el factor de potencia cosolvente – solubilizante (disolvente) del respectivo sistema soluto-solvente. El término σ de la ecuación (1.46) ha sido correlacionado con diferentes índices de polaridad de los solventes, tales como el coeficiente de reparto octanol – agua, el parámetro de

solubilidad de Hildebrand, y las tensiones interfaciales, entre otros (Rubino & Yalkowsky, 1987). La ecuación (1.46) ha sido ampliamente utilizada en el estudio de diversos solutos de interés farmacéutico (Yalkowsky & Roseman, 1981; Yalkowsky, 1999; Millard et al., 2002).

1.6. Modelo de Jouyban & Acree.

El modelo de Jouyban & Acree ha sido usado para correlacionar diferentes propiedades fisicoquímicas en sistemas de mezclas disolventes, la forma básica para calcular la solubilidad de un soluto en estas mezclas es como se muestra en la ecuación (1.47):

$$\ln X_m = f_1 \ln X_1 + f_2 \ln X_2 + f_1 f_2 \sum_{i=0}^2 A_i (f_1 - f_2)^i \quad (1.47)$$

Donde X_m es la solubilidad del soluto en la mezcla disolvente expresada en fracción molar, f_1 y f_2 son las fracciones volumétricas de los solventes en ausencia de soluto, X_1 y X_2 son las solubilidades expresadas en fracción molar de los solventes 1 y 2 y A_i son los coeficientes del sistema. El subíndice 1 de los términos f y X representa la fracción de solvente y la solubilidad de soluto en el solvente con más alta solubilidad y para todos los solventes del sistema $X_1 > X_2$. El modelo fue extendido para calcular la solubilidad de fármacos en mezclas solventes binarias a diferentes temperaturas como:

$$\ln X_{m,T} = f_1 \ln X_{1,T} + f_2 \ln X_{2,T} + \left(\frac{f_1 f_2}{T} \right) \sum_{i=0}^2 J_i (f_1 - f_2)^i \quad (1.48)$$

Donde $X_{m,T}$, $X_{1,T}$, $X_{2,T}$ son la solubilidad del soluto en la mezcla disolvente, los solventes 1 y 2 a la temperatura (T , K) y J_i , son las constantes del modelo, las cuales presentan significado teórico puesto que cada coeficiente es una función de las energías de interacción entre dos y tres cuerpos que describen las atracciones entre las diferentes moléculas en solución.

Jouyban et al., plantearon el modelo para calcular la solubilidad de fármacos en la mezcla agua – etanol a diferentes temperaturas. En este modelo al igual que el anterior necesita los datos de la solubilidad experimental del fármaco en el sistema monosolvente. El método propuesto es: (Jouyban & Acree, 2006)

$$\log X_{m,T} = f_c \log X_{c,T} + f_w \log X_{w,T} + f_c f_w \times \left[\frac{724.21}{T} + \frac{485.17(f_c - f_w)}{T} + \frac{194.41(f_c - f_w)^2}{T} \right]$$

(1.49)

Recientemente, Jouyban (2007) propuso un modelo para predecir la solubilidad de algunos fármacos en la mezcla disolvente etanol – acetato de etilo a diferentes temperaturas. El modelo mostró un alto coeficiente de correlación (R= 0.9978), que provee precisiones precisas. El modelo es:

$$\ln X_{m,T} = f_1 \ln X_{1,T} + f_2 \ln X_{2,T} + \left(\frac{f_1 f_2}{T} \right) \left[382.987 + 125.663(f_1 - f_2) + 214.579(f_1 - f_2)^2 \right]$$

(1.50)

2. Objetivos

2.1. General

Estudiar el comportamiento de la solubilidad de Indometacina en mezclas binarias etanol + agua y etanol + acetato de etilo, a cinco temperaturas, como aporte a la generación y sistematización de información fisicoquímica de este fármaco en solución.

2.2. Específicos

2.2.1. Determinar la solubilidad de la Indometacina en las mezclas etanol + agua y etanol + acetato de etilo a cinco temperaturas, utilizando el método espectrofotométrico.

2.2.2. Construir los perfiles de solubilidad del analgésico en función de la temperatura y de la composición de las mezclas disolventes.

2.2.3. Calcular las correspondientes funciones termodinámicas aparentes de solución, energía libre, entalpía y entropía, a partir de los valores de solubilidad utilizando las ecuaciones de Gibbs y van't Hoff.

2.2.4. Analizar la compensación entálpica – entrópica de solución y su relación con la solubilidad de este fármaco.

2.2.5. Desafiar el modelo desarrollado por Martín et al. sobre el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH) para el estudio de la predicción de la solubilidad de la Indometacina en las mezclas etanol + agua y etanol + acetato de etilo.

2.2.6. Desafiar el modelo logarítmico-lineal de solubilidad desarrollado por Yalkowsky y Roseman en el estudio de la solubilidad de la Indometacina en el sistema etanol + agua.

2.2.7. Desafiar el modelo logarítmico-lineal de solubilidad en el estudio de la solubilidad de la Indometacina en el sistema etanol + acetato de etilo.

2.2.8. Desafiar el modelo de Jouyban & Acree para la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas disolventes etanol + agua y etanol + acetato de etilo.

2.2.9. Interpretar los resultados obtenidos y plantear hipótesis sobre el comportamiento de la Indometacina en las diferentes mezclas disolventes.

3. Parte Experimental

3.1. Materiales.

Indometacina (BP), agua destilada con conductividad $< 2 \mu\text{s cm}^{-1}$, etanol absoluto R. A. Merck, acetato de etilo R. A. Merck, filtros Target ® de $0.45 \mu\text{m}$ de diámetro de poro, frascos de 25 ml de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, jeringas plásticas de 5 ml, barras magnéticas, material de vidrio graduado.

3.2. Equipos.

Balanza analítica digital Ohaus Pioneer TM PA214 con sensibilidad de 0,1 mg, agitador magnético IKA RO 10, baño termostatado con agitación Julabo SW23, baño termostatado con agitación Julabo SW24, baño termostatado con enfriamiento Neslab10 RTE Scientific, horno para secado WTB Binder E28, densímetro digital Anton Paar DMA 45, baño sonicador Elma ® elmasonic E 60 H.

3.3. Metodología

3.3.1. Validación de la metodología analítica

Se corrió un espectro completo en la región ultravioleta en el espectrofotómetro UV-VIS Unicam UV2-100 v 400, el cual cuenta con una sensibilidad en absorbancia de ± 0.001 , usando una solución de Indometacina en Alcohol Absoluto de $20 \mu\text{g/g}$, detectándose máxima absorción a 232 nm.

Se evaluaron 18 concentraciones entre 3 y $20 \mu\text{g/g}$, en dicho intervalo se encontró que el sistema y el método cumplen los parámetros de linealidad, exactitud, precisión.

Del sobrenadante de cada solución saturada se tomó una muestra y se filtró por membrana de celulosa de 0.45 μm , esta alícuota se pesó en un frasco de vidrio ámbar (± 0.0001 g) y se diluyó con alcohol absoluto, se tapó herméticamente cada frasco con papel de parafina y se agitó mecánicamente por medio de agitador magnético. Estas diluciones se leyeron inmediatamente en el espectrofotómetro a temperatura ambiente una longitud de onda establecida de 232 nm.

3.3.2. Ensayos preliminares

El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de solución en cada medio solvente se determinó según procedimientos reportados en otros estudios (Fonseca & Coronado, 1998; Ávila, 2001). Estos consistieron básicamente en la realización de muestreos sucesivos y la respectiva cuantificación del fármaco, hasta encontrar valores relativamente constantes de solubilidad. En general, el tiempo de equilibrio para solución fue de cinco días como mínimo.

3.3.3. Caracterización de las mezclas solventes en función de la temperatura.

En el **Anexo B**, se presentan los resultados de la densidad de las mezclas solventes en función de la temperatura y de los solventes puros a 20.0 °C, 25.0 °C, 30.0 °C, 35.0 °C y 40.0 °C.

3.3.4. Caracterización y cuantificación de las soluciones saturadas de indometacina en las diferentes mezclas binarias

▪ Preparación de las Mezclas Solventes y Preparación de las Soluciones Saturadas de Indometacina.

La solubilidad de la Indometacina se evaluó en los sistemas etanol + agua (EtOH + W) y etanol + acetato de etilo (EtOH + AcOEt) preparando por pesada en cantidades cercanas a 20,00 g en una balanza analítica Ohaus Pioneer TM PA214 (sensibilidad ± 0.1 mg) variando la composición de la mezcla solvente en proporciones de 10% m/m cada vez

desde 0 hasta 100%, para obtener en total 21 soluciones saturadas de Indometacina así, 3 soluciones de cada uno de los solventes puros y 18 de las mezclas de los sistemas binarios, 9 por cada uno, a las cinco temperaturas evaluadas 20.0, 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0 $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

La mezcla solvente de los sistemas etanol + agua y etanol + acetato de etilo se prepararon en porcentaje en masa, adicionando la cantidad necesaria de cada solvente, a esta mezcla disolvente después de agitarla se le agregó un exceso de Indometacina, los frascos se taparon herméticamente con varias capas de Teflón o papel de parafina y finalmente con la tapa de polipropileno. Las mezclas preparadas se sometieron a agitación mecánica durante una hora y luego fueron introducidas en un baño sonicador Elma ® elmasonic E 60 H durante 15 min. Trascurrido este tiempo, cada una de las soluciones fue colocada en el baño termostatado a una temperatura de 40,0 $^\circ\text{C}$ con el fin de saturar a la máxima temperatura y así la máxima solubilidad alcanzable.

Posteriormente, las soluciones se ubicaron en baños termostatados a 20.0, 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0 $\pm 0.1^\circ\text{C}$ durante el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio de precipitación, que fue determinado en los ensayos preliminares de la investigación.

▪ **Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Indometacina en función de la temperatura**

La determinación de la densidad de las soluciones saturadas en las mezclas cosolventes, se realizó en el densímetro digital DMA 45 Anton Paar el cual tiene una sensibilidad de $\pm 0.0001\text{ g}\cdot\text{cm}^3$, este estuvo conectado a un termostato en donde se encontraban los frascos con las diferentes soluciones a las temperaturas evaluadas. El densímetro se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo a las temperaturas de trabajo: 20.0 $^\circ\text{C}$, 25.0 $^\circ\text{C}$, 30.0 $^\circ\text{C}$, 35.0 $^\circ\text{C}$ y 40.0 $^\circ\text{C}$ (Anton Paar, 1980), registrándose los valores numéricos para el agua y el aire, a partir de los cuales se calcularon los parámetros de operación. Se tomó una muestra de la solución sobrenadante de cada una de las soluciones y luego se filtraron a través de membranas de tamaño de poro de 0,45 μm , utilizando materiales precalentados a la temperatura de trabajo establecida, para evitar posibles precipitaciones. La solución fue introducida directamente en el tubo de vibración del equipo, se esperó hasta la estabilización de la lectura de densidad en la pantalla digital (expresada en g cm^{-3}). (Martínez & Rojas, 1999; Vargas, 1999)

Se tomó la lectura de cada solución por triplicado después de inyectar en el equipo 3 ml de cada muestra filtrada y esperar a su estabilización por espacio de 2 minutos.

▪ **Caracterización de las diluciones de soluciones saturadas.**

Se tomó una muestra del sobrenadante de cada una de las soluciones saturadas de Indometacina, teniendo la precaución de precalentar las jeringas plásticas y los filtros utilizados en esta actividad (se trabajó en condiciones isotérmicas para evitar la precipitación del fármaco a causa de un descenso en la temperatura de la solución), la porción tomada fue filtrada a través de filtro Target ® de PVDF membrana de diámetro de poro de 0.45 μm , para asegurar la ausencia de partículas sólidas no disueltas y seguidamente pesada y recolectada en frasco ámbar. Consecutivamente fue diluida gravimétricamente con Etanol absoluto. Cada dilución fue tapada con una tapa de polipropileno y sometida a agitación durante 3 minutos en un agitador magnético IKA RO 10. En los casos necesarios se procedió a realizar una segunda dilución a partir de la primera, tomando la alícuota con pipeta Nichyro ®, pesada y diluida a peso con etanol, de manera que esta última solución fuera leída directamente en el espectrofotómetro.

▪ **Determinación de la solubilidad de la Indometacina en las diferentes mezclas solventes en función de la temperatura.**

El método escogido para la cuantificación de Indometacina fue el espectrofotométrico, considerando la facilidad de manipulación del equipo y de cada dilución de las muestras a ser leídas, además por las características del método y del equipo, la lectura se realizó a temperatura ambiente, facilitando aún más la manipulación de las muestras.

Se realizó la valoración del soluto mediante la técnica espectrofotométrica en la región ultravioleta, obteniendo lecturas de absorbancia dentro de la zona de linealidad en las curvas de calibración elaboradas (**Anexo A**). A partir de los valores de absorbancia obtenidos de las diluciones de soluciones saturadas, se determinó la concentración por medio de las ecuaciones que relacionan la absorbancia con la concentración de Indometacina en cada una de las mezclas solventes a cada temperatura y conociendo el factor de dilución en peso que se le aplicó a cada muestra, se halló la concentración en la solución saturada para cada mezcla solvente a la temperatura que se trabajó. Para todos los medios solventes se prepararon como mínimo tres muestras independientes (Ávila, 2001; Baena, 2003).

Una vez saturadas las mezclas, se filtraron las soluciones a temperatura constante para remover partículas no disueltas antes de tomar alícuotas. Después de realizar las diluciones requeridas se determinaron las concentraciones de fármaco mediante espectrofotometría UV (UV/VIS biomate 3 Thermo Electron Company spectrophotometer).. Para permitir la interconversión entre expresiones de concentración gravimétricas y volumétricas se determinó la densidad de las soluciones saturadas utilizando un densímetro digital (DMA 45 Anton Paar) conectado a un baño termostático de recirculación (Neslab RTE 10 Digital Thermo Electron Company). Todos los procedimientos fueron realizados por triplicado.

▪ **Cálculos, Análisis de los datos obtenidos y desafío de ecuaciones termodinámicas**

Con los valores de densidad de las soluciones saturadas, el valor de la concentración de las soluciones saturadas en miligramo por gramo de solución, conocido el factor de dilución en peso de cada muestra y por medio de las ecuaciones que relacionan la densidad y la concentración, se calcularon para cada muestra, las diferentes expresiones de concentración que condujeron al estudio fisicoquímico de las propiedades de la Indometacina en las soluciones estudiadas.

En primer lugar se obtuvo el porcentaje en masa de Indometacina en solución, por medio de la ecuación (3.1):

$$\%m/m = \frac{mg\ IMC}{g\ soln} \times \frac{1g}{1000mg} \times 100g\ soln \quad (3.1)$$

Conociendo los gramos de Indometacina en 100 gramos de solución, se pueden conocer las moles de Indometacina en 100 gramos de solución y a partir de allí obtener la Molaridad y fracción molar de la solución.

Para obtener el valor de la fracción molar del Indometacina es necesario hacer uso de una transformación de los datos de concentración de los solventes involucrados en cada solución, para obtener la masa molar del “solvente” de la solución (lo que se pretende es considerar la contribución en moles de cada solvente y sumarla para obtener la cantidad total en moles de solvente que participa en el proceso de solución) y así calcular la fracción molar que ocupa la Indometacina en la solución.

Primero, se calcula la cantidad en gramos ocupada por cada solvente en la solución y con esta se procede a calcular los moles de cada solvente presentes, mediante las ecuaciones (3.2) y (3.3).

$$g \text{ solvente } A = g \text{ solvente total} \times \frac{\% \text{ de solvente } A}{100\%} \quad (3.2)$$

$$n \text{ solvente } A = \frac{g \text{ de solvente } A}{M_1 \text{ solvente } A} \quad (3.3)$$

Habiendo calculado las moles de cada solvente que participan en la solución, se suman los moles de cada disolvente para obtener las moles totales de “solvente” que participaron en el proceso de solución de la Indometacina.

Conociendo el número total de moles de “solvente” y basándose en la ecuación (3.4), se calcula la fracción molar que ocupa cada solvente en la solución.

$$\text{Fracción molar solvente } A = X_A = \frac{\text{moles de solvente } A}{\sum \text{moles de solventes}} \quad (3.4)$$

El cálculo aproximado de la masa molar del “solvente” de Indometacina, se hace sumando el producto de la fracción molar ocupada por cada solvente por su respectiva masa molar para calcular con ello la masa molar de cada mezcla de disolventes (ver ecuación (3.5)):

$$M_{\text{Mix}} = (X_A \times M_A) + (X_B \times M_B) \quad (3.5)$$

Con este dato calculado es ahora seguro hacer el cálculo de la fracción molar (X_{IMC}) de Indometacina en cada solución, la cual será el punto de partida para los cálculos de las funciones termodinámicas.

$$X_{IMC} = \frac{C}{C + \left[\frac{1000 \times \rho_{soln} - (C \times M_{IMC})}{M_{mix}} \right]} \quad (3.6)$$

Donde, C es la concentración expresada en molaridad, M_{IMC} es la masa molar de la Indometacina y ρ_{soln} es la densidad de la solución en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

▪ Cálculo del volumen de desplazamiento y volumen específico aparente de la Indometacina a saturación en las soluciones obtenidas

Conociendo la densidad de las mezclas solventes (a partir del trabajo realizado por Jiménez *et al*, 2004, 2005 y 2006), con la densidad de las soluciones saturadas y su concentración en porcentaje peso a volumen se calcularon los volúmenes de desplazamiento de la Indometacina mediante las siguientes ecuaciones (3.7) a 3.9), consignadas en los trabajos de Baena 2001, Pérez 2003 y Cárdenas & Guevara, 2003:

Para aplicar las ecuaciones, todos los cálculos se hacen tomando como volumen total de la solución 100.0 mL.

$$m_T = V_T \rho_{\text{Solución Saturada}} \quad (3.7)$$

En la cual, m_T es la masa total de la solución, es decir solventes más Indometacina, V_T es el volumen total de la solución (100ml) y $\rho_{\text{Solución saturada}}$ es la densidad de la solución saturada.

Como ya se conocía la densidad de la mezcla solvente sin Indometacina (ρ_0), usando la siguiente ecuación se obtuvo el volumen (V_c) ocupado por ella en las soluciones, siendo m_c la masa de la mezcla solvente.

$$V_c = \frac{m_c}{\rho_0} \quad (3.8)$$

Por último, el volumen de desplazamiento (V_d) se calculó por la ecuación (3.9):

$$V_d = \frac{(V_T - V_C)}{\% \frac{p}{v}} \quad (3.9)$$

En donde %p/v es la solubilidad de la Indometacina en cada solución, expresada en porcentaje peso a volumen.

▪ Cálculo de los parámetros termodinámicos ΔH^{0app}_{soln} , ΔS^{0app}_{soln} , ΔG^{0app}_{soln} .

Para el cálculo de la entalpía aparente de solución (ΔH^{0app}_{soln}) en cada mezcla solvente, se realizaron las gráficas de logaritmo natural de la concentración de IMC en fracción molar ($\ln X$), contra la diferencia entre los inversos de la temperatura y la temperatura armónica media absoluta ($1/T - 1/T_{hm}$), aplicando la ecuación (1.12).

Para el cálculo de la energía libre aparente de solución (ΔG^{0app}_{soln}) se utilizó la ecuación (1.3), teniendo en cuenta el concepto de T_{hm} el cual en este caso corresponde a ≈ 303 K (≈ 30 °C).

La entropía aparente de solución (ΔS^{0app}_{soln}) se calculó teniendo en cuenta la ecuación 1.18, considerando la temperatura armónica media absoluta 303 K (≈ 30 °C) y los valores obtenidos de ΔH^{0app}_{soln} , ΔG^{0app}_{soln} para cada una de las mezclas y para los solventes puros.

Posteriormente se realizaron los cálculos correspondientes para determinar las funciones termodinámicas de mezcla de IMC en cada una de las mezclas solventes en estudio por medio de las ecuaciones (1.21), (1.22), (1.23), (1.24), y (1.25), así como las contribuciones de entalpía y entropía a la energía libre de mezcla.

▪ Tratamiento de los datos

Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado promedio de tres determinaciones con su respectiva desviación estándar (Shoemaker & Garland, 1968). Estos valores promediados con su correspondiente desviación estándar fueron utilizados para realizar los gráficos requeridos (gráficos de van't Hoff), que se ajustaron por el

método de mínimos cuadrados mediante un programa estadístico para computador, aplicando métodos de propagación de errores (Bevington, 1969; Martínez, 2001).

▪ Cálculo de errores

Como medida de comparación entre los valores individuales experimentales y calculados mediante los modelos Y & R y J & A (Jouyban & Acree, 2006), se calcularon los porcentajes individuales de desviación (PID), con base en la solubilidad logarítmica, según la ecuación (3.10).

$$\text{PID} = 100 \left| \frac{\log X_{2-\text{Calc}} - \log X_{2-\text{Expt}}}{\log X_{2-\text{Expt}}} \right| \quad (3.10)$$

Así mismo, como medida general de la validez de los dos modelos (Jouyban & Acree, 2006), se calcularon los porcentajes medios de desviación según la ecuación 3.11, en la cual n es el número de puntos de composición solvente considerados.

$$\text{PMD} = \frac{100}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{\log X_{2-\text{Calc}} - \log X_{2-\text{Expt}}}{\log X_{2-\text{Expt}}} \right| \quad (3.11)$$

4.Resultados y discusión

4.1.Caracterización de las soluciones saturadas de Indometacina en las diferentes mezclas solventes en función de la temperatura.

La caracterización de las soluciones saturadas de Indometacina en los sistemas disolventes estudiados se realizó por medio de la cuantificación de la densidad de las soluciones saturadas.

4.1.1.Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Indometacina.

En el **Anexo C**, se presentan los resultados de la densidad de las mezclas solventes y de los solventes puros en función de la temperatura a 20.0 °C, 25.0 °C, 30.0 °C, 35.0 °C y 40.0 °C.

4.1.2.Determinación de la solubilidad de la Indometacina en las mezclas de solventes EtOH + W y EtOH + AcOEt a varias temperaturas.

Dentro de las escalas de concentración empleadas para expresar resultados de propiedades fisicoquímicas relacionadas con la concentración de solutos se encuentran la molaridad y la fracción molar. La molaridad (*C*) es una unidad de concentración volumétrica de uso común en el campo farmacéutico y en química analítica, la cual

puede convertirse a porcentaje peso a volumen (gramaridad), facilitando así la visualización de los resultados. La escala de fracción molar (X) es de uso común en experimentación y en aplicaciones termodinámicas debido a que suministra una medida de las proporciones relativas de moles de cada constituyente, y permite expresar relaciones directas entre el número de moléculas de soluto y de solvente en una muestra (Martin *et al.*, 1993).

En las Tablas 4-1 a 4-4 se presentan los resultados obtenidos de la solubilidad de la IMC en los diferentes medios solventes en función de la temperatura, expresada en las escalas de fracción molar y molaridad. Con el propósito de realizar una mejor visualización de los datos, se obtuvieron las Figuras 4-1 a 4-4 para representar la solubilidad en escala de fracción molar y molaridad. Además es importante mencionar que, para efectos de esta investigación y en general, la escala de fracción molar, es más útil para la interpretación de los resultados en términos de las interacciones intermoleculares y por consiguiente en estudios termodinámicos (Labastidas y Martínez, 2006).

Los datos de solubilidad se calcularon a partir de los valores de absorbancia obtenidos en cada caso, los cuales fueron interpolados en las respectivas curvas de calibración (**Anexo A**), obteniendo inicialmente concentraciones en $\mu\text{g/g}$. Teniendo en cuenta las diluciones correspondientes, se determinó la concentración de IMC en la solución saturada, la cual se convirtió en escala de molaridad mediante la masa molar del fármaco ($357,79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Para convertir los datos de solubilidad a la escala de fracción molar se emplearon las densidades de las soluciones saturadas de soluto presentadas en las tablas del **Anexo C** y considerando la composición de cada sistema solvente, se calcularon las moles de cada componente en la solución.

De esta forma, se determinó la solubilidad a las temperaturas de 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y $40,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$ expresados en % m/m y luego transformados a otras escalas de concentración como Molaridad, Fracción molar y % p/v utilizando para ello las ecuaciones (4.1) a (4.3) (Jiménez., 2005).

$$\% \frac{p}{v} = \% \frac{m}{m} \times \rho_{soln \text{ sat}} \quad (4.1)$$

$$C = \% \frac{m}{m} \times \frac{10\rho_{soln\ sat}}{M_{IMC}} \quad (4.2)$$

$$X = \frac{\% \frac{m}{m}}{M_{IMC}} \quad (4.3)$$

$$\frac{\% \frac{m}{m}}{M_{IMC}} + \frac{\left(100 - \% \frac{m}{m}\right)S1}{100M_{S1}} + \frac{\left(100 - \% \frac{m}{m}\right)S2}{100M_{S2}}$$

Donde $\rho_{solnsat}$ es la densidad de la solución saturada, M_{IMC} es la masa molar de la Indometacina ($357,79 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), M_{S1} y M_{S2} corresponden a la masa molar de los solventes uno y dos, respectivamente ($\text{EtOH} = 46,07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\text{AcOEt} = 88,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $W = 18,02 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), $S1$ y $S2$ son los porcentajes de cada solvente en la mezcla.

En el **Anexo D** se presenta la solubilidad del IMC en las escalas de concentración %m/m, %m/v, tabulados y en forma gráfica. A continuación se presenta la solubilidad de la IMC en las escalas de fracción molar y molaridad tabulados y en forma gráfica.

▪ **Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).**

Tabla 4-1: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) en mezclas binarias etanol + agua, expresada en fracción molar (X) (\pm SD).

Etanol fracción másica	Fracción molar				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	7,81 (0,16) $\times 10^{-7}$	9,32 (0,23) $\times 10^{-7}$	1,104 (0,022) $\times 10^{-6}$	1,274 (0,021) $\times 10^{-6}$	1,52 (0,04) $\times 10^{-6}$
0,10	1,217 (0,022) $\times 10^{-6}$	1,50 (0,04) $\times 10^{-6}$	1,88 (0,04) $\times 10^{-6}$	2,34 (0,04) $\times 10^{-6}$	2,81 (0,06) $\times 10^{-6}$
0,20	2,409 (0,025) $\times 10^{-6}$	3,06 (0,08) $\times 10^{-6}$	3,84 (0,10) $\times 10^{-6}$	4,90 (0,09) $\times 10^{-6}$	6,57 (0,16) $\times 10^{-6}$
0,30	8,50 (0,22) $\times 10^{-6}$	1,146 (0,023) $\times 10^{-5}$	1,53 (0,03) $\times 10^{-5}$	1,95 (0,05) $\times 10^{-5}$	2,73 (0,06) $\times 10^{-5}$
0,40	3,42 (0,08) $\times 10^{-5}$	4,53 (0,05) $\times 10^{-5}$	6,39 (0,07) $\times 10^{-5}$	8,40 (0,17) $\times 10^{-5}$	1,134 (0,021) $\times 10^{-4}$
0,50	1,196 (0,022) $\times 10^{-4}$	1,60 (0,04) $\times 10^{-4}$	2,11 (0,04) $\times 10^{-4}$	2,90 (0,03) $\times 10^{-4}$	4,035 (0,020) $\times 10^{-4}$
0,60	3,345 (0,014) $\times 10^{-4}$	4,63 (0,10) $\times 10^{-4}$	6,46 (0,18) $\times 10^{-4}$	8,07 (0,21) $\times 10^{-4}$	1,06 (0,03) $\times 10^{-3}$
0,70	7,96 (0,07) $\times 10^{-4}$	1,056 (0,029) $\times 10^{-3}$	1,43 (0,03) $\times 10^{-3}$	1,80 (0,04) $\times 10^{-3}$	2,24 (0,06) $\times 10^{-3}$
0,80	1,695 (0,029) $\times 10^{-3}$	2,18 (0,04) $\times 10^{-3}$	2,78 (0,06) $\times 10^{-3}$	3,45 (0,08) $\times 10^{-3}$	4,285 (0,025) $\times 10^{-3}$
0,90	2,70 (0,06) $\times 10^{-3}$	3,40 (0,06) $\times 10^{-3}$	4,26 (0,10) $\times 10^{-3}$	5,22 (0,15) $\times 10^{-3}$	6,21 (0,16) $\times 10^{-3}$
1,00	3,32 (0,08) $\times 10^{-3}$	4,17 (0,05) $\times 10^{-3}$	4,892 (0,024) $\times 10^{-3}$	6,16 (0,04) $\times 10^{-3}$	7,411 (0,029) $\times 10^{-3}$

Figura 4-1 Solubilidad de la Indometacina expresada en fracción molar (X) en función de composición de las mezclas Etanol + Agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 ± 0,1°C.

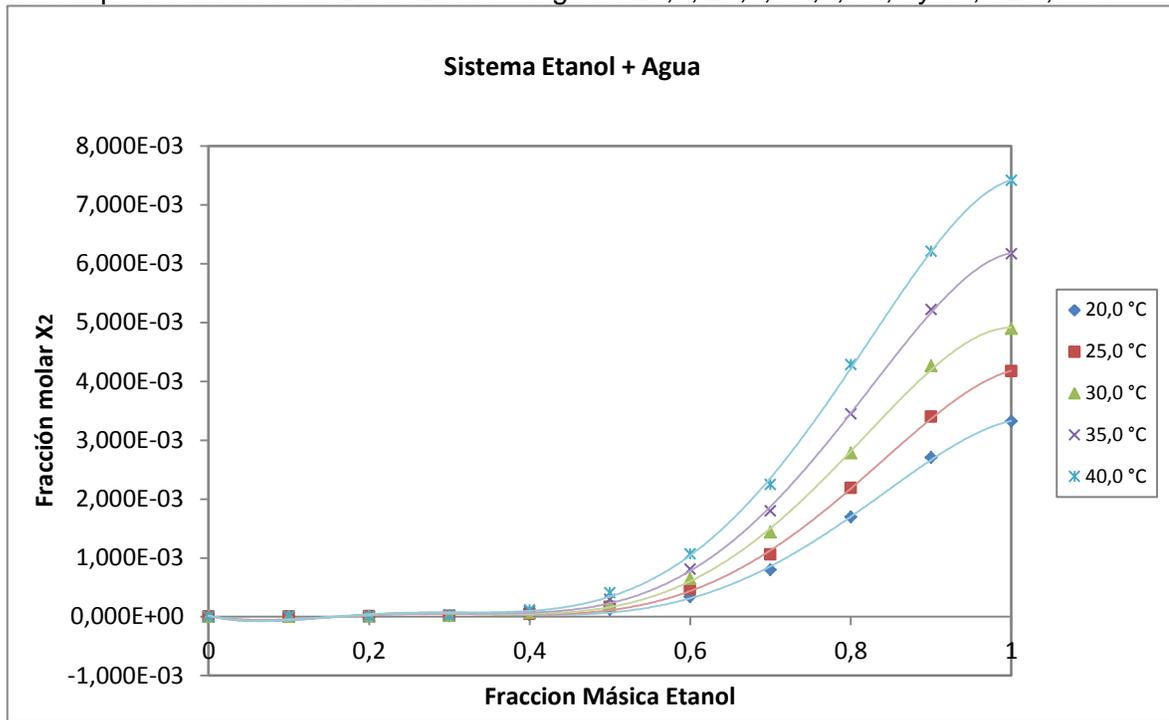
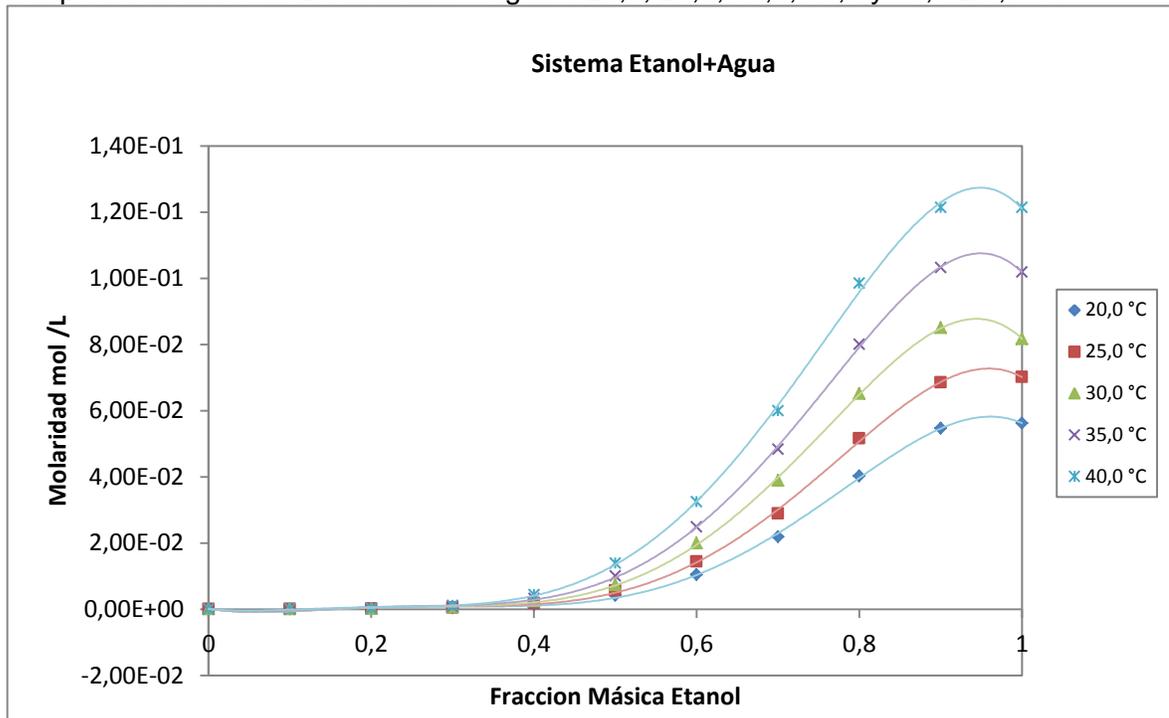


Tabla 4-2: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) en mezclas binarias etanol + agua, expresado en molaridad (C) (\pm SD).

Etanol fracción másica	mol L ⁻¹				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	4,32 (0,09) $\times 10^{-5}$	5,16 (0,13) $\times 10^{-5}$	6,10 (0,12) $\times 10^{-5}$	7,03 (0,11) $\times 10^{-5}$	8,38 (0,22) $\times 10^{-5}$
0,10	6,23 (0,11) $\times 10^{-5}$	7,67 (0,20) $\times 10^{-5}$	9,57 (0,22) $\times 10^{-5}$	1,190 (0,022) $\times 10^{-4}$	1,43 (0,03) $\times 10^{-4}$
0,20	1,137 (0,012) $\times 10^{-4}$	1,44 (0,04) $\times 10^{-4}$	1,81 (0,05) $\times 10^{-4}$	2,30 (0,04) $\times 10^{-4}$	3,07 (0,08) $\times 10^{-4}$
0,30	3,68 (0,09) $\times 10^{-4}$	4,95 (0,10) $\times 10^{-4}$	6,575 (0,14) $\times 10^{-4}$	8,35 (0,20) $\times 10^{-4}$	1,17 (0,27) $\times 10^{-3}$
0,40	1,34 (0,03) $\times 10^{-3}$	1,772 (0,018) $\times 10^{-3}$	2,490 (0,025) $\times 10^{-3}$	3,257 (0,07) $\times 10^{-3}$	4,38 (0,08) $\times 10^{-3}$
0,50	4,22 (0,08) $\times 10^{-3}$	5,61 (0,14) $\times 10^{-3}$	7,37 (0,13) $\times 10^{-3}$	1,009 (0,011) $\times 10^{-2}$	1,394 (0,007) $\times 10^{-2}$
0,60	1,048 (0,004) $\times 10^{-2}$	1,44 (0,03) $\times 10^{-2}$	2,00 (0,05) $\times 10^{-2}$	2,484 (0,07) $\times 10^{-2}$	3,25 (0,09) $\times 10^{-2}$
0,70	2,189 (0,020) $\times 10^{-2}$	2,89 (0,08) $\times 10^{-2}$	3,89 (0,09) $\times 10^{-2}$	4,84 (0,10) $\times 10^{-2}$	6,00 (0,17) $\times 10^{-2}$
0,80	4,03 (0,07) $\times 10^{-2}$	5,160 (0,10) $\times 10^{-2}$	6,52 (0,14) $\times 10^{-2}$	8,00 (0,19) $\times 10^{-2}$	9,85 (0,06) $\times 10^{-2}$
0,90	5,47 (0,13) $\times 10^{-2}$	6,86 (0,12) $\times 10^{-2}$	8,51 (0,21) $\times 10^{-2}$	0,103 (0,003)	0,121 (0,003)
1,00	5,62 (0,14) $\times 10^{-2}$	7,01 (0,08) $\times 10^{-2}$	8,17 (0,04) $\times 10^{-2}$	0,1019 (0,0007)	0,1214 (0,0005)

Figura 4-2: Solubilidad de la Indometacina expresada en molaridad (C) en función de composición de las mezclas etanol + agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 ± 0,1°C.



▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Tabla 4-3: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) en mezclas binarias etanol + acetato de etilo, expresada en fracción molar (X) ($\pm\text{SD}$).

Etanol fracción másica	Fracción molar				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	1,047 (0,017) $\times 10^{-2}$	1,197 (0,003) $\times 10^{-2}$	1,38 (0,04) $\times 10^{-2}$	1,569 (0,026) $\times 10^{-2}$	1,798 (0,011) $\times 10^{-2}$
0,10	2,259 (0,008) $\times 10^{-2}$	2,48 (0,04) $\times 10^{-2}$	2,725 (0,018) $\times 10^{-2}$	2,974 (0,017) $\times 10^{-2}$	3,251 (0,011) $\times 10^{-2}$
0,20	2,944 (0,002) $\times 10^{-2}$	3,150 (0,003) $\times 10^{-2}$	3,452 (0,013) $\times 10^{-2}$	3,74 (0,04) $\times 10^{-2}$	3,989 (0,010) $\times 10^{-2}$
0,30	3,093 (0,012) $\times 10^{-2}$	3,363 (0,020) $\times 10^{-2}$	3,616 (0,015) $\times 10^{-2}$	3,906 (0,016) $\times 10^{-2}$	4,123 (0,012) $\times 10^{-2}$
0,40	2,87 (0,06) $\times 10^{-2}$	3,14 (0,05) $\times 10^{-2}$	3,40 (0,09) $\times 10^{-2}$	3,696 (0,016) $\times 10^{-2}$	3,913 (0,007) $\times 10^{-2}$
0,50	2,39 (0,04) $\times 10^{-2}$	2,62 (0,05) $\times 10^{-2}$	2,850 (0,016) $\times 10^{-2}$	3,188 (0,004) $\times 10^{-2}$	3,445 (0,007) $\times 10^{-2}$
0,60	1,84 (0,05) $\times 10^{-2}$	2,05 (0,04) $\times 10^{-2}$	2,30 (0,03) $\times 10^{-2}$	2,602 (0,017) $\times 10^{-2}$	2,858 (0,020) $\times 10^{-2}$
0,70	1,307 (0,007) $\times 10^{-2}$	1,506 (0,006) $\times 10^{-2}$	1,689 (0,007) $\times 10^{-2}$	1,983 (0,009) $\times 10^{-2}$	2,224 (0,014) $\times 10^{-2}$
0,80	8,82 (0,07) $\times 10^{-3}$	1,005 (0,027) $\times 10^{-2}$	1,183 (0,014) $\times 10^{-2}$	1,433 (0,009) $\times 10^{-2}$	1,640 (0,002) $\times 10^{-2}$
0,90	5,57 (0,10) $\times 10^{-3}$	6,58 (0,07) $\times 10^{-3}$	7,829 (0,017) $\times 10^{-3}$	9,65 (0,13) $\times 10^{-3}$	1,128 (0,002) $\times 10^{-2}$
1,00	3,32 (0,08) $\times 10^{-3}$	4,17 (0,05) $\times 10^{-3}$	4,892 (0,024) $\times 10^{-3}$	6,16 (0,04) $\times 10^{-3}$	7,411 (0,029) $\times 10^{-3}$

Figura 4-3: Solubilidad de la Indometacina expresada en fracción molar (X) en función de composición de las mezclas etanol + acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0,1°C.

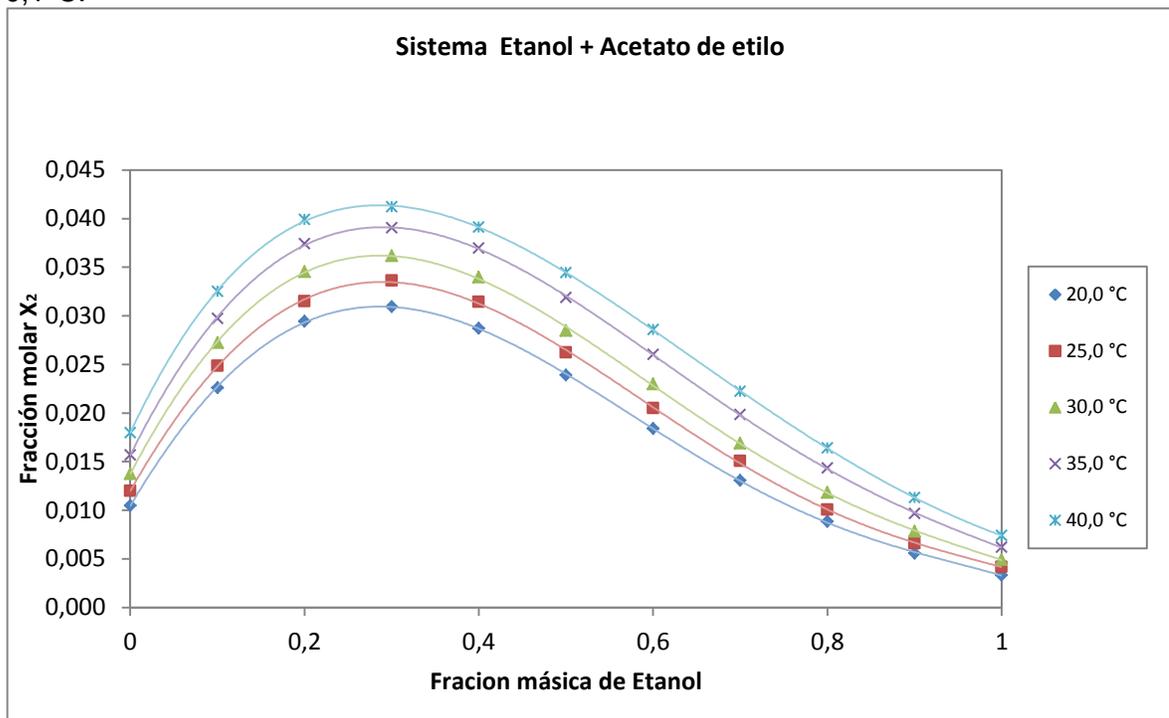
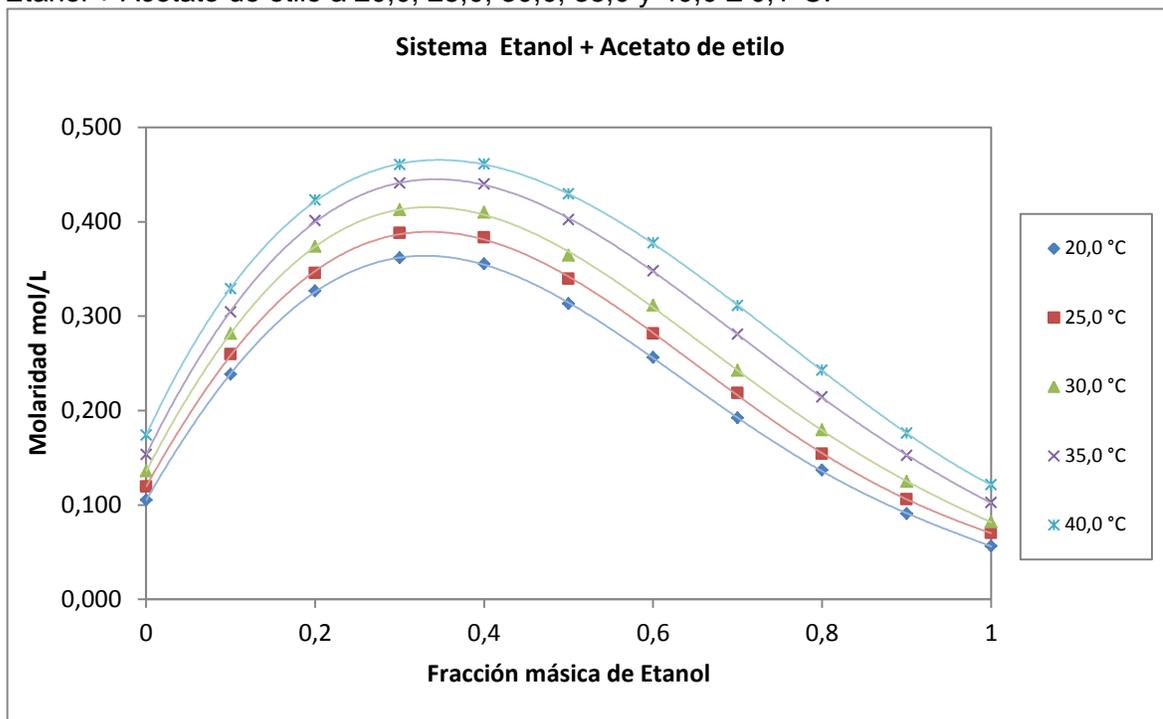


Tabla 4-4: Solubilidad experimental de IMC en función de la temperatura ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) en mezclas binarias Etanol +Acetato de etilo, expresado en molaridad (C) (\pm SD).

Etanol fracción másica	mol L ⁻¹				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	0,1052 (0,0017)	0,1193 (0,0003)	0,136 (0,004)	0,1534 (0,0025)	0,1740 (0,0011)
0,10	0,2384 (0,0009)	0,259 (0,004)	0,2815 (0,0018)	0,3043 (0,0017)	0,3290 (0,0011)
0,20	0,3264 (0,0002)	0,3456 (0,0003)	0,3739 (0,0014)	0,401 (0,004)	0,4231 (0,0011)
0,30	0,3618 (0,0015)	0,3880 (0,0024)	0,4127 (0,0017)	0,4408 (0,0018)	0,4603 (0,0014)
0,40	0,355 (0,007)	0,383 (0,006)	0,410 (0,011)	0,4400 (0,0019)	0,4610 (0,0008)
0,50	0,313 (0,006)	0,340 (0,007)	0,3645 (0,0020)	0,4023 (0,0005)	0,4295 (0,0009)
0,60	0,256 (0,006)	0,281 (0,005)	0,311 (0,004)	0,3479 (0,0023)	0,3775 (0,0027)
0,70	0,1922 (0,0010)	0,2185 (0,0008)	0,2424 (0,0010)	0,2808 (0,0013)	0,3112 (0,0020)
0,80	0,1367 (0,0012)	0,154 (0,004)	0,1793 (0,0021)	0,2144 (0,0013)	0,2426 (0,0002)
0,90	9,04 (0,17) $\times 10^{-2}$	0,1059 (0,0012)	0,1248 (0,0003)	0,1522 (0,0020)	0,1760 (0,0003)
1,00	5,62 (0,14) $\times 10^{-2}$	7,01 (0,08) $\times 10^{-2}$	8,17 (0,04) $\times 10^{-2}$	0,1019 (0,0007)	0,1214 (0,0005)

Figura 4-4: Solubilidad de la Indometacina en función de composición de las mezclas Etanol + Acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0,1°C.



En mezclas etanol + agua, la Indometacina presenta una baja solubilidad en las mezclas ricas en agua y en el agua pura posiblemente debido a las fuertes interacciones presentes en la fase sólida (soluto – soluto), pero esta aumenta considerablemente a partir de las mezclas que contienen una fracción másica de etanol superior a 0,5 debido a la disminución de la polaridad del medio, lo que lleva a una reducción de las interacciones solvente – solvente y favoreciendo las interacciones soluto – solvente. Por otra parte, en el sistema Etanol + Acetato de etilo la Indometacina muestra una mayor solubilidad ya que este medio presenta una polaridad menor, la máxima solubilidad se alcanzó en la fracción másica de 0,3 en etanol.

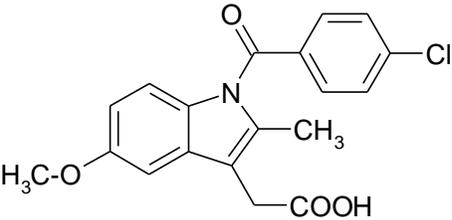
4.2. Aspectos termodinámicos

4.2.1. Funciones termodinámicas relativas al proceso de solución de la Indometacina en los diferentes sistemas solventes

▪ Solubilidad Ideal

Teniendo en cuenta los valores de entalpía de fusión ($39,46 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) y temperatura de fusión ($432,6 \text{ K}$) de la Indometacina, se calculó la solubilidad ideal (X_2^{id}) para la Indometacina por medio de la ecuación (1.30) (valores presentados en la Tabla 4-6), a cada una de las temperaturas en estudio: $20,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $25,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $30,0 \text{ }^\circ\text{C}$, $35,0 \text{ }^\circ\text{C}$ y $40,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Ya que ΔC_p no puede ser fácilmente determinado experimentalmente, usualmente se asume que puede ser aproximado a la entropía de fusión ΔS_{fus} . Para el caso del proceso de solubilidad, la solubilidad ideal representa el estado de referencia (Martin *et al.*, 1993).

Tabla 4-5: Algunas propiedades fisicoquímicas de la IMC.

Estructura molecular ^(a)	M / g mol ⁻¹ (a)	ΔH_{fus} / KJ mol ⁻¹ (b)	T_{fus} / K ^(b)	ΔS_{fus} / J mol ⁻¹ (c)	X_2^{id} ^(d)
	357,79	39,46	432,6	91,2	0,020

^(a) Tomada de O'Neil *et al.* Año 2006.

^(b) Tomada de Forster *et al.*

^(c) Calculada como $\Delta H_{fus} / T_{fus}$.

^(d) Calculada mediante la ecuación 1.30 reemplazando ΔC_p por ΔS_{fus} .

Tabla 4-6: Solubilidad Ideal (X_2^{id}) de la Indometacina en función de la temperatura.

T / K	X_2^{id}
293,15	0,014
298,15	0,017
303,15	0,020
308,15	0,024
313,15	0,029

De acuerdo con los datos obtenidos para la solubilidad ideal (Tabla 4-6), se observa que ésta aumenta con el incremento en la temperatura, disminuyéndose de esta manera el efecto de la estructura cristalina del soluto sobre esta propiedad (Yalkowsky, 1999). En el sistema etanol + agua, las solubilidades experimentales son menores que la solubilidad ideal, de tal forma que los resultados del medio solvente que más se acercan a los valores ideales, son los correspondientes a etanol (solvente en el cual la IMC es más soluble). En el sistema etanol + acetato de etilo, la solubilidad experimental es menor que la solubilidad ideal en las fracciones etanólicas 0,0 y de 0,7 a 1,0. La máxima solubilidad en este sistema se alcanza su máximo valor en la fracción etanólica 0,3.

▪ Coeficientes de actividad

En las Tablas 4-7 y 4-8 se presentan los coeficientes de actividad (γ_2) calculados para la Indometacina en los distintos sistemas solventes en función de la temperatura, mediante la ecuación 1.34, empleando para ello los datos de solubilidad en la escala de fracción molar, reportados en las Tablas 4-1 y 4.3; y los correspondientes a la solubilidad ideal que se reportan en la Tabla 4-6.

Tabla 4-7: Coeficiente de Actividad (γ_2) de soluciones de Indometacina en las mezclas Etanol + Agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0,1°C.

Etanol fracción másica	Coeficientes de Actividad de la Indometacina a saturación (γ_2)				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	17923	18078	18311	18984	18976
0,10	11493	11217	10770	10350	10286
0,20	5809	5503	5261	4933	4390
0,30	1645	1470	1322	1241	1056
0,40	409	372	316	288	255
0,50	117	105	96	83	72
0,60	41,8	36,4	31,3	30,0	27,2
0,70	17,6	16,0	14,1	13,5	12,9
0,80	8,3	7,7	7,3	7,0	6,7
0,90	5,2	5,0	4,7	4,6	4,7
1,00	4,2	4,0	4,1	3,9	3,9

Tabla 4-8: Coeficiente de Actividad (γ_2) de soluciones de Indometacina en las mezclas Etanol + Acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0.1 °C.

Etanol fracción másica	Coeficientes de Actividad de la Indometacina a saturación (γ_2)				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	1,34	1,41	1,47	1,54	1,61
0,10	0,62	0,68	0,74	0,81	0,89
0,20	0,48	0,53	0,59	0,65	0,72
0,30	0,45	0,50	0,56	0,62	0,70
0,40	0,49	0,54	0,59	0,65	0,74
0,50	0,59	0,64	0,71	0,76	0,84
0,60	0,76	0,82	0,88	0,93	1,01
0,70	1,07	1,12	1,20	1,22	1,30
0,80	1,59	1,68	1,71	1,69	1,76
0,90	2,51	2,56	2,58	2,51	2,56
1,00	4,22	4,04	4,12	3,91	3,90

Los valores del coeficiente de actividad son una medida de la no-idealidad para el proceso de solución. Los coeficientes de actividad varían desde 0,45 (fracción de EtOH 0,3 a 20.0 °C) hasta 18976 (fracción W 0,1 a 40.0 °C). Estos resultados son consecuencia de las diferentes interacciones entre las moléculas de soluto y las de solvente. En general, en los solventes orgánicos estos valores son mucho más bajos, que los obtenidos en los medios acuosos, indicando con ello que la IMC presenta interacciones moleculares más grandes con las mezclas disolventes orgánicas que con las mezclas disolventes acuosas. Se observa que en el sistema etanol + agua los coeficientes de actividad disminuyen por efecto del incremento de la temperatura, lo cual significa, que el proceso de solución se favorece a altas temperaturas, haciéndose más ideal, exceptuando en agua pura en la que hay un efecto contrario en la solubilidad. Por otra parte, todos los coeficientes de actividad en las mezclas etanol + acetato de etilo presentan valores que aumentan a medida que se incrementa la temperatura pero estos

valores a diferencia del sistema etanol + agua, se acercan a la unidad con lo que se puede inferir que las interacciones soluto – solvente se ven favorecidas, ya que el sistema tiende a la idealidad, lo anterior no describe el comportamiento de la mezcla 0,9 en fracción másica de etanol y en el etanol puro a quienes el aumento de temperatura influye de manera positiva.

La ecuación 1.35 permite reforzar el análisis sobre las posibles interacciones intermoleculares entre el soluto y el solvente, de esta manera se tiene que el término ($V_2 \phi_1^2 / RT$), en una primera aproximación puede ser considerado constante para un determinado soluto, a una misma temperatura, de tal forma que el coeficiente de actividad dependería casi exclusivamente de los términos de interacción w_{11} , w_{22} , w_{12} (Kristl & Vesnaver, 1996; Garzon & Martinez, 2004; Hildebrand *et al.*, 1970). De estos términos unos pueden variar mientras que otros pueden permanecer constantes. Así es como w_{22} (interacciones soluto-soluto), es constante para un mismo soluto, w_{11} (interacciones solvente-solvente) cambia según el solvente, siendo grande el valor en solventes altamente asociados, como el agua y bajo en solventes con el comportamiento contrario. El término que involucra w_{12} (interacciones soluto-solvente), también puede variar, es decir que si su valor es pequeño, se están produciendo interacciones débiles, mientras que si éste es grande, las interacciones serán mayores. Por lo anterior, los coeficientes de actividad (γ_2) altos, serán un indicativo de interacciones soluto-solvente más débiles (Baena, 2003; Jiménez y Martínez, 2006).

Se evidencia que la mezcla disolvente en la cual se presenta la solución más cercana a la ideal es la 0,7 en fracción de EtOH + AcOEt, donde los valores de coeficiente de actividad son cercanos a la unidad. Además, esta secuencia es consistente con los resultados de solubilidad (fracción molar) encontrados en los diferentes solventes, de tal forma que los valores bajos de γ_2 para las mezclas de EtOH + AcOEt, indican que las interacciones entre el fármaco y estos solventes son superiores a las existentes entre las moléculas de cada solvente, favoreciéndose así el proceso de solución en estos medios, que se ve reflejado en los valores mayores de solubilidad obtenidos.

En el caso del medio acuoso, el término w_{11} es alto en agua, se evidencian magnitudes muy altas para el coeficiente de actividad, cuyos resultados son consecuencia de las fuertes interacciones entre las moléculas de agua generadas por la gran capacidad de formación de enlaces de hidrógeno, que a la vez se manifiesta en la alta polaridad de

este solvente (parámetro de solubilidad de Hildebrand, $\delta = 47.05 \text{ Mpa}^{1/2}$), mientras es comparativamente baja en EtOH ($\delta = 26.59 \text{ Mpa}^{1/2}$). El agua pura y las mezclas ricas en agua tienen altos valores de γ_2 e implican altos valores de w_{11} y bajos valores de w_{12} .

▪ Gráficos de solubilidad de Van't Hoff de la Indometacina en las mezclas disolventes estudiadas.

En las Figuras 4-5 a 4-10 se presentan los gráficos realizados del logaritmo natural de solubilidad (fracción molar) en función de la diferencia entre los recíprocos de la temperatura absoluta y la temperatura armónica media ($1/T - 1/T_{hm}$), de acuerdo con lo expuesto con anterioridad en los Aspectos Teóricos.

Teniendo en cuenta que en la investigación se emplearon cinco temperaturas experimentales (20.0, 25.0, 30.0, 35.0 y 40.0 ± 0.1 °C), la temperatura armónica fue calculada mediante la ecuación (1.11) obteniéndose un valor aproximado de 303 K.

Estas gráficas evidencian que en todos los sistemas solventes se presentó un incremento de la solubilidad con el aumento en la temperatura. Además, los datos tienen un comportamiento lineal con coeficientes de determinación r^2 , mayores a 0.995, por lo cual fue posible aplicar el tratamiento de van't Hoff para determinar los parámetros termodinámicos correspondientes.

▪ Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).

Figura 4-5: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de ($1/T - 1/T_{hm}$), para las fracciones másicas de EtOH 0,0; 0,1 y 0,2 en el sistema EtOH + W.

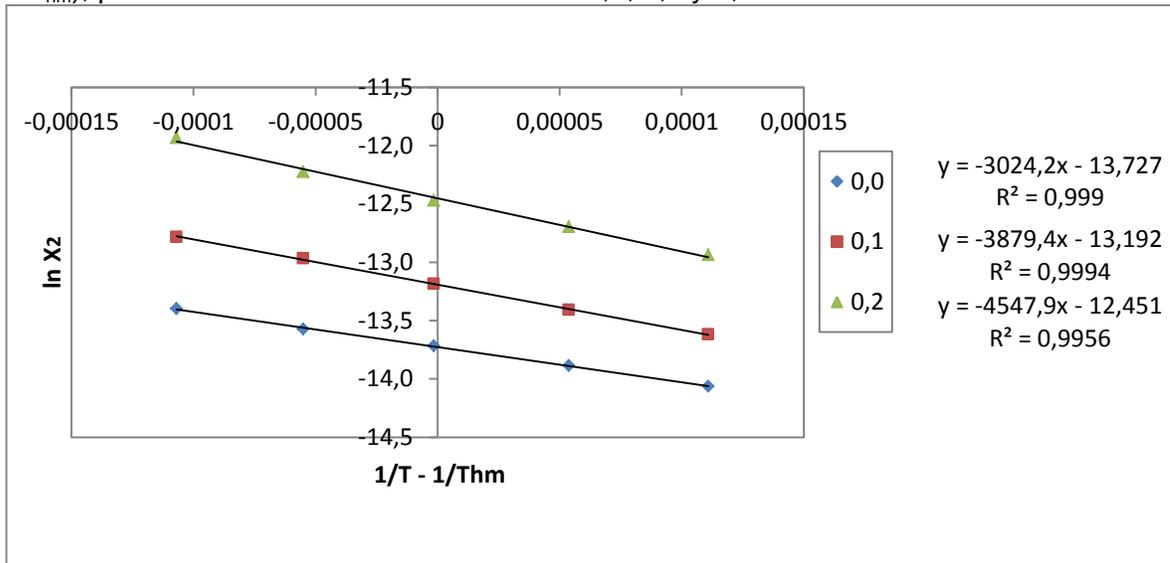


Figura 4-6: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,3; 0,4; 0,5 y 0,6 en el sistema EtOH + W.

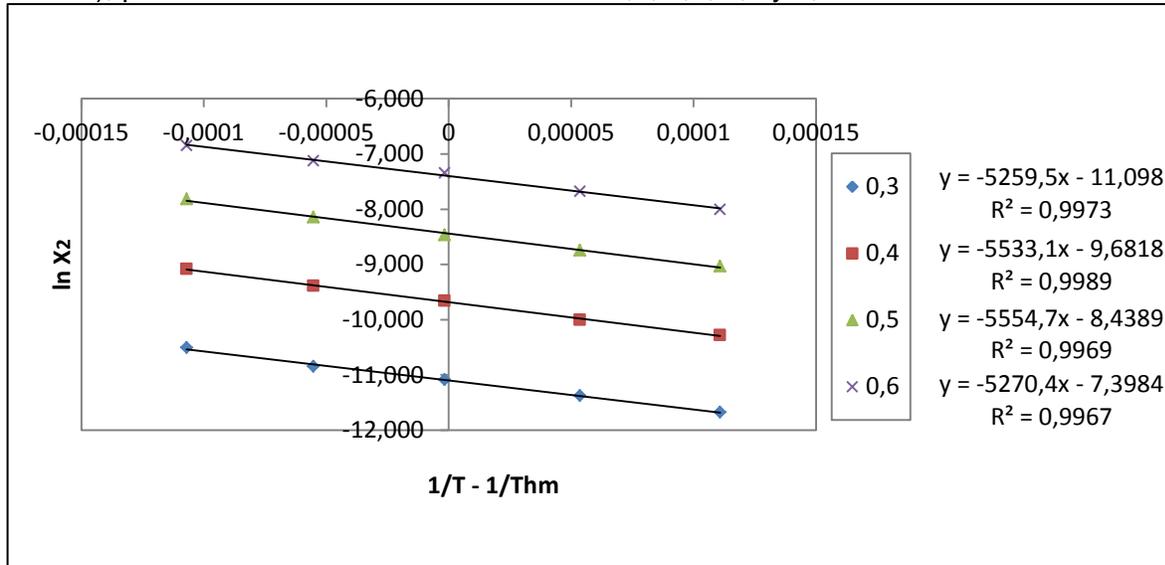
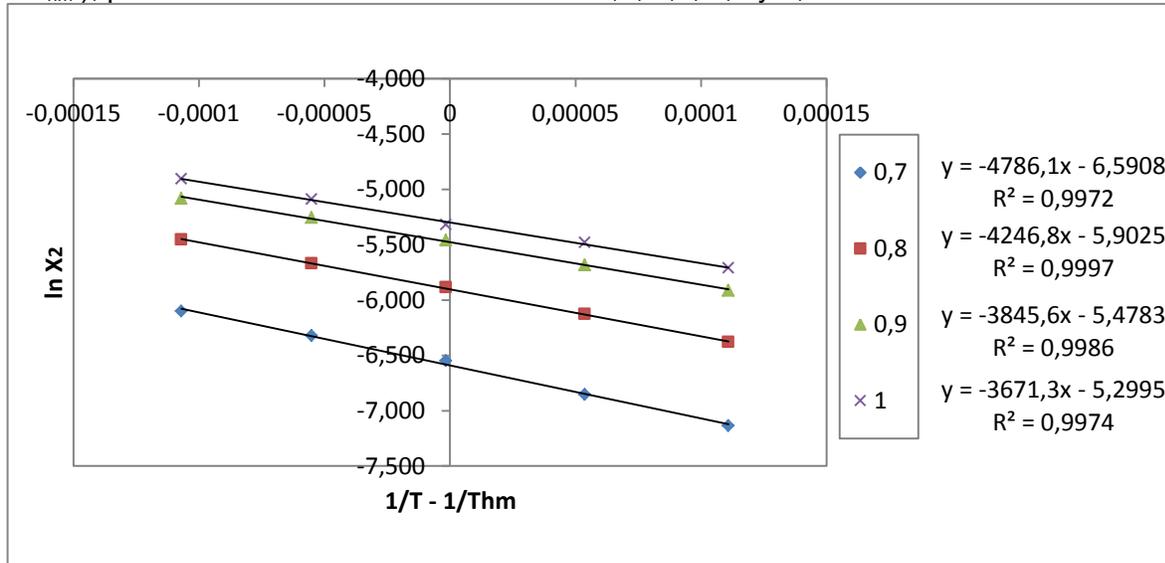


Figura 4-7: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,7; 0,8; 0,9 y 1,0 en el sistema EtOH + W.



▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Figura 4-8: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{nm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,0; 0,1 y 0,2 en el sistema (EtOH + AcOEt).

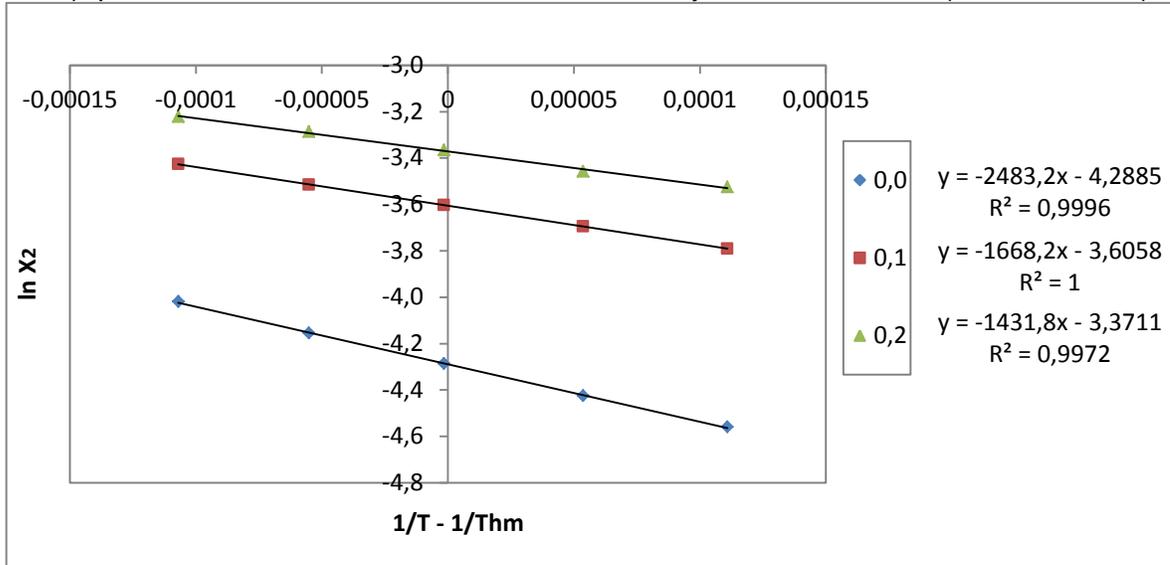


Figura 4-9: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/Thm)$, para las fracciones másicas de EtOH 0,3; 0,4; 0,5 y 0,6 en el sistema (EtOH + AcOEt).

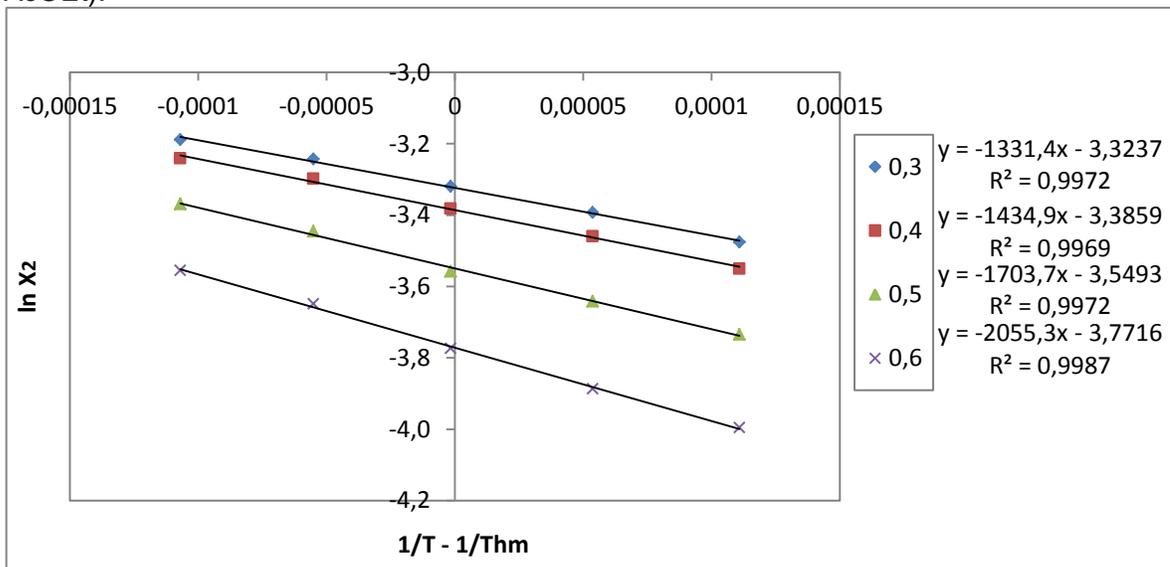
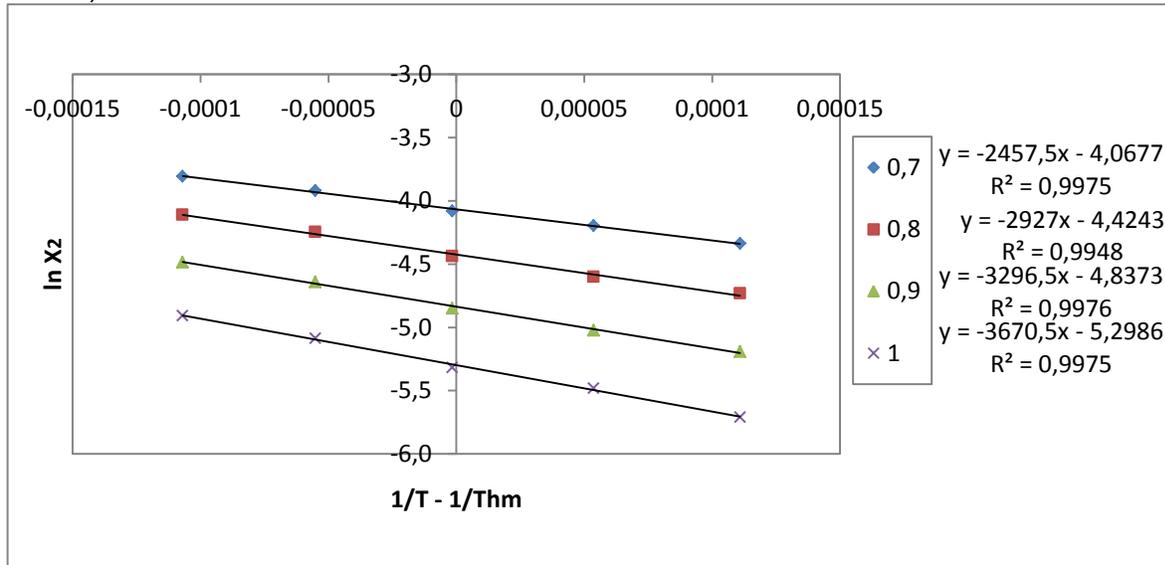


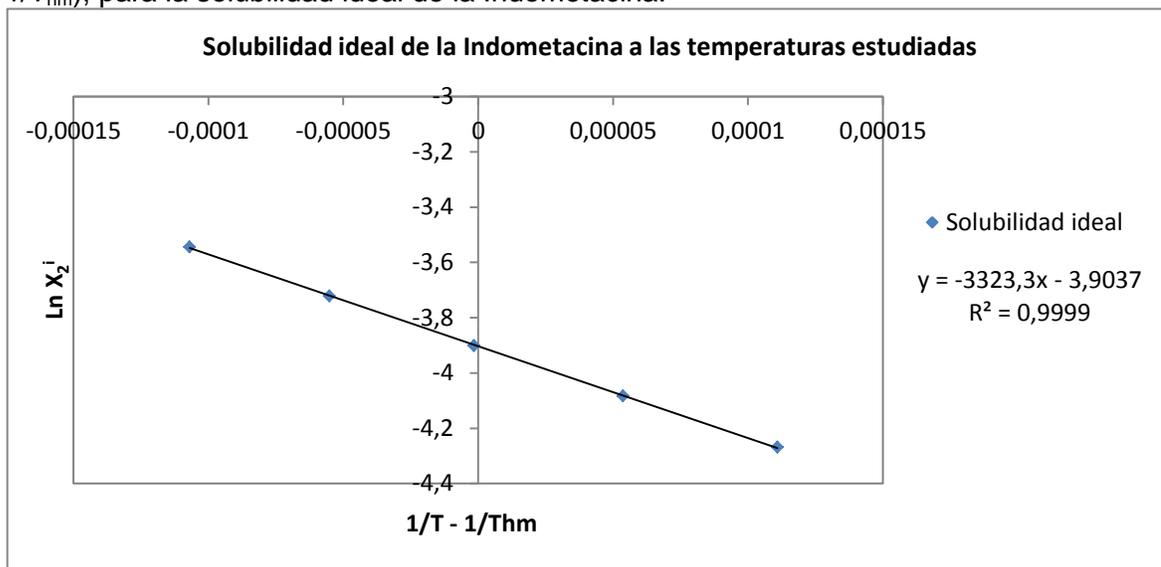
Figura 4-10: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para las fracciones másicas de EtOH 0,7; 0,8; 0,9 y 1,0 en el sistema (EtOH + AcOEt).



▪ Solubilidad ideal del compuesto en estudio en función de la temperatura

La Figura 4-11 presenta el comportamiento de la solubilidad ideal de la Indometacina ($\ln X_2^{id}$) en función de la diferencia del recíproco de temperaturas absoluta y armónica media $(1/T - 1/Thm)$, en el cual se observa que esta propiedad se incrementa con el aumento en la temperatura. Los datos graficados evidencian una tendencia lineal, con un coeficiente de determinación r^2 de 0.9999. De esta manera, fue posible aplicar el tratamiento de van't Hoff para determinar los parámetros termodinámicos correspondientes al proceso de solución ideal.

Figura 4-11: Gráfico de solubilidad de van't Hoff en fracción molar en función de $(1/T - 1/T_{hm})$, para la solubilidad ideal de la Indometacina.



▪ Entalpía y Entropía aparentes de solución de la Indometacina en las mezclas disolventes.

En las Tablas 4-11 y 4-12 se reportan las funciones termodinámicas en estudio, como son la entalpía (ΔH°_{soln}) y la entropía (ΔS°_{soln}) de solución en los diferentes sistemas solventes, las cuales se expresan en las escalas de fracción molar. Los valores de la entalpía fueron obtenidos a partir de la pendiente de los gráficos del $\ln X_2$ en función de la temperatura ($1/T - 1/T_{hm}$), de acuerdo con la ecuación (1.12). En las Tablas 4.11 y 4.12 se presentan adicionalmente, los resultados de la energía libre (ΔG°_{soln}) calculada a la temperatura armónica (303 K), mediante la ecuación (1.3), la cual incluye el valor del intercepto obtenido a partir de los gráficos ya mencionados. La entropía de solución fue determinada a partir de los datos de entalpía y energía libre a 303 K, aplicando la ecuación (1.18).

▪ **Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).**

Tabla 4-9: Ecuación de regresión lineal correspondiente a los gráficos de solubilidad en fracción molar en función de la temperatura de las soluciones saturadas de Indometacina en la mezcla EtOH +W.

Etanol fracción másica	PENDIENTE	INTERCEPTO	r²
0,00	-3024,2	-13,7	0,9999
0,10	-3879,4	-13,19	0,9994
0,20	-4547,9	-12,4	0,9956
0,30	-5259,5	-11,10	0,9973
0,40	-5533,1	-9,7	0,9989
0,50	-5554,7	-8,4	0,9969
0,60	-5270,4	-7,4	0,9967
0,70	-4786,1	-6,6	0,9972
0,80	4246,8	5,9	0,9997
0,90	3845,6	5,5	0,9986
1,00	-3671,3	-5,30	0,9974

▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Tabla 4-10: Ecuación de regresión lineal correspondiente a los gráficos de solubilidad en fracción molar en función de la temperatura de las soluciones saturadas de Indometacina en la mezcla EtOH + AcOEt.

Etanol fracción másica	PENDIENTE	INTERCEPTO	r²
0,00	-2483,2	-4,29	0,9996
0,10	-1668,2	-3,6	1,000
0,20	-1431,8	-3,3	0,9972
0,30	-1331,4	-3,3	0,9972
0,40	-1434,9	-3,3	0,9969
0,50	-1703,7	3,5	0,9972
0,60	-2055,3	-3,7	0,9987
0,70	-2457,7	4,07	0,9975
0,80	-2927,0	-4,4	0,9948
0,90	-3296,5	-4,8	0,9976
1,00	-3670,5	-5,30	0,9975

▪ **Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).**

Tabla 4-11: Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de la Indometacina en las mezclas etanol + agua (entalpía, energía libre y entropía a 303 K), expresadas en fracción molar.

Etanol / fracción másica	$\Delta G^0_{soln} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta H^0_{soln} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^0_{soln} /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^0_{soln} /$ KJ mol ⁻¹	% ζ_H (a)	% ζ_{TS} (a)
0,00	34,6 (0,013)	25,1 (0,6)	-31,1 (0,7)	-9,44 (0,22)	72,7	27,3
0,10	33,23 (0,013)	32,3 (0,6)	-3,2 (0,1)	-0,98 (0,02)	97,0	3,0
0,20	31,4 (0,020)	37,8 (0,9)	21,3 (0,5)	6,44 (0,15)	85,4	14,6
0,30	27,9 (0,020)	43,7 (0,8)	52,1 (1,0)	15,8 (0,3)	73,5	26,5
0,40	24,4 (0,014)	46,0 (0,6)	71,3 (0,9)	21,6 (0,3)	68,0	32,0
0,50	21,26 (0,019)	46,2 (0,8)	82,3 (1,5)	24,9 (0,4)	64,9	35,1
0,60	18,6 (0,022)	43,8 (0,9)	83,1 (1,8)	25,2 (0,5)	63,5	36,5
0,70	16,6 (0,020)	39,8 (0,9)	76,5 (1,6)	23,2 (0,5)	63,2	36,8
0,80	14,9 (0,011)	35,3 (0,5)	67,4 (0,9)	20,4 (0,27)	63,3	36,7
0,90	13,8 (0,016)	32,0 (0,7)	59,9 (1,3)	18,2 (0,4)	63,8	36,2
1,00	13,3 (0,012)	30,5 (0,5)	56,7 (1,0)	17,2 (0,3)	64,0	36,0
Ideal	9,8	27,6	58,7	17,8	60,8	39,2

^(a) % ζ_H y % ζ_{TS} son las contribuciones entálpicas y entrópicas a la energía libre del proceso de solución. Esos valores fueron calculados por medio de las ecuaciones (1.19) y (1.20), respectivamente.

▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Tabla 4-12: Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de la Indometacina en las mezclas Etanol + Acetato de etilo (entalpía, energía libre y entropía a 303°K), expresadas en fracción molar.

Etanol fracción másica	$\Delta G^0_{soln} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta H^0_{soln} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^0_{soln} /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^0_{soln} /$ KJ mol ⁻¹	% ζ_H ^(a)	% ζ_{TS} ^(a)
0,00	10,8 (0,010)	20,6 (0,4)	32,5 (0,7)	9,8 (0,20)	67,7	32,3
0,10	9,08 (0,005)	13,9 (0,2)	15,8 (0,2)	4,8 (0,07)	74,3	25,7
0,20	8,5 (0,005)	11,9 (0,2)	11,3 (0,2)	3,4 (0,06)	77,7	22,3
0,30	8,4 (0,005)	11,1 (0,2)	8,9 (0,4)	2,7 (0,05)	80,4	19,6
0,40	8,5 (0,010)	11,9 (0,4)	11,2 (0,4)	3,4 (0,13)	77,8	22,2
0,50	8,9 (0,008)	14,2 (0,4)	17,3 (0,4)	5,23 (0,13)	73,0	27,0
0,60	9,5 (0,010)	17,1 (0,4)	25,1 (0,6)	7,6 (0,19)	69,2	30,8
0,70	10,24 (0,007)	20,4 (0,3)	33,6 (0,5)	10,18 (0,16)	66,7	33,3
0,80	11,14 (0,014)	24,3 (0,6)	43,5 (1,1)	13,2 (0,3)	64,8	35,2
0,90	12,18 (0,011)	27,4 (0,5)	50,2 (0,9)	15,22 (0,26)	64,3	35,7
1,00	13,3 (0,012)	30,5 (0,5)	56,7 (1,0)	17,2 (0,3)	64,0	36,0
Ideal	9,8	27,6	58,7	17,8	60,8	39,2

(a) % ζ_H y % ζ_{TS} son las contribuciones entálpicas y entrópicas a la energía libre del proceso de solución. Esos valores fueron calculados por medio de las ecuaciones (1.19) y (1.20), respectivamente.

Los resultados del cambio de la energía libre de solución a la temperatura armónica (303 K), para los dos sistemas, son positivos debido a lo explicado en el numeral 1.3.2.

Respecto a los valores de la entalpía de solución, se evidencia que en todos los casos, éstos son positivos, indicando que el proceso de solución en los distintos medios solventes es endotérmico, es decir que se absorbe calor y por lo tanto es necesario suministrar energía para que el proceso se lleve a cabo. De igual manera las entropías de solución son positivas, por lo anterior, la conducción del proceso de solución es conducido entrópicamente en casi todas las mezclas, es decir, que la interacción entre las moléculas de IMC y los diferentes sistemas disolventes está generando desorden en el sistema, que favorece dicho proceso, excepto en el caso de agua pura y la fracción 0,1 de etanol, donde el valor de la entropía es negativo y por ende no beneficia el proceso de solución.

Las contribuciones entálpicas (% ζ_H) y entrópicas (% ζ_{TS}), al proceso de solución del fármaco, son presentadas en las Tablas 4-11 y 4-12 donde los valores correspondientes a estos parámetros, fueron calculados empleando las ecuaciones (1.19) y (1.20), respectivamente.

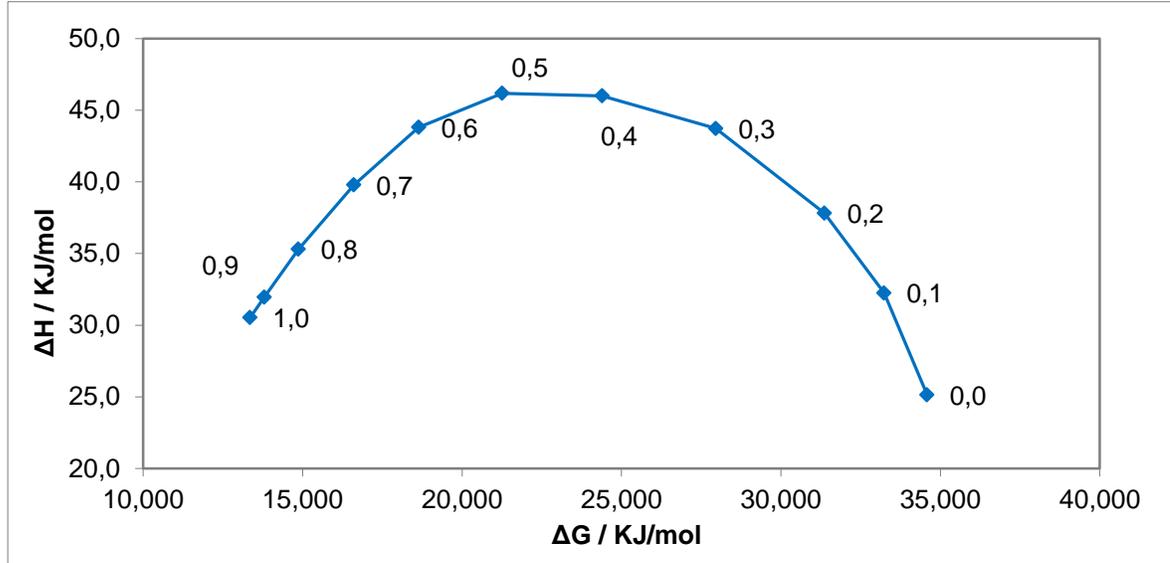
Las Tablas 4-11 y 4-12 muestran que el principal factor que influye en la energía libre estándar del proceso de solución es la entalpía, en particular para mezclas ricas en agua, donde los valores de ζ_H estuvieron por encima del al 77%.

▪ Efectos de la compensación Entalpía – Energía Libre y Entalpía – Entropía

Para el análisis de estos fenómenos, se construyeron gráficas de la entalpía de solución aparente contra la energía libre de solución aparente ($\Delta H_{soln}^0 - \Delta G_{soln}^0$) y gráficos de la entalpía de solución aparente contra el factor entrópico aparente de solución ($\Delta H_{soln}^0 - T\Delta S_{soln}^0$) que nos permitirá observar mecanismos similares para el proceso de solución de acuerdo a las tendencias obtenidas (Leffler & Grunwald, 1963; Tomlinson, 1983). En las Figuras 4-12 y 4-13 se muestran los efectos de compensación para los diferentes sistemas solventes.

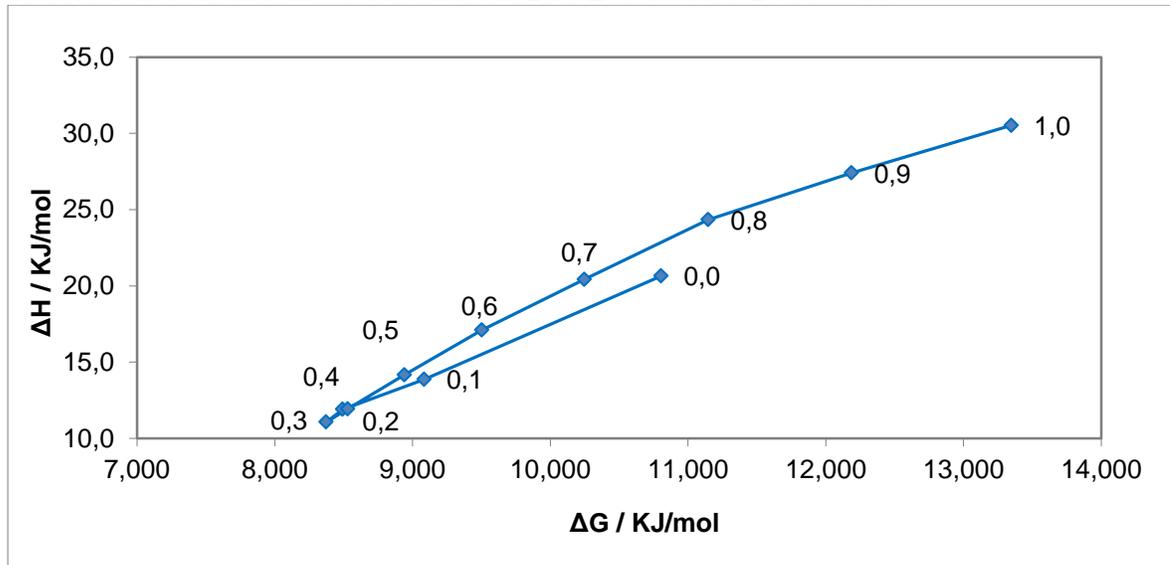
▪ **Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).**

Figura 4-12: Gráfico de compensación entálpica – entrópica aparentes para el proceso de solución de la Indometacina en la mezcla EtOH + W a 303 K.



▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Figura 4-13: Gráfico de Compensación entálpica – entrópica aparentes para el proceso de solución de la Indometacina en la mezcla EtOH + AcOEt a 303 K.



Por medio de las gráficas del cambio entálpico de solución en función del cambio de energía libre y del cambio entálpico en función del cambio entrópico para cada sistema a la temperatura armónica media, se pretende evaluar las Figuras 4-12 y 4-13 como

herramienta para proponer el mecanismo del proceso de solución de acuerdo con las tendencias observadas.

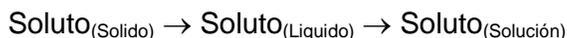
Para la solubilidad del acetaminofén en mezclas EtOH + W, Bustamante *et al.* (1995), obtuvieron una tendencia no lineal usando siete composiciones cosolvente incluyendo a los solventes puros. Esos datos fueron ajustados a un modelo de regresión parabólica obteniendo un máximo para la fracción del 20% de EtOH. De 0 a 20% de EtOH, una pendiente negativa fue obtenida, mientras que por encima de esta proporción de EtOH una pendiente positiva fue obtenida; de acuerdo con estos autores, este efecto implica un cambio de conducción entrópica a conducción entálpica en el proceso de solución.

La Figura 4-12 muestra que la IMC en el sistema EtOH + W presenta una compensación no lineal ΔH^0_{soln} vs. ΔG^0_{soln} con pendiente negativa en el intervalo del agua pura hasta el 0,5 en fracción másica de EtOH. Luego de esta fracción se obtienen pendientes positivas. De acuerdo con estas gráficas se observa que el mecanismo dominante para la solubilidad es la entropía en el caso donde se está perdiendo la estructura del agua, mientras que luego predomina la entalpia, debido probablemente a la solvatación de la IMC por moléculas de EtOH. Por otra parte, en la Figura 4-13 del sistema EtOH + AcOEt, se pueden observar dos tendencias claras del comportamiento del sistema, que a diferencia del sistema EtOH + W, las dos presentan una pendiente positiva, por tanto, se puede inferir que el mecanismo dominante para el proceso de la solubilidad es la entropía.

4.2.2. Funciones termodinámicas de mezcla de la Indometacina en los sistemas disolventes estudiados.

▪ Funciones termodinámicas de mezcla.

El proceso de solución se puede representar por los siguientes estados hipotéticos, Garzón & Martínez (2004):



En donde fusión y mezcla son los procesos parciales que en su orden conducen al proceso de solución. Esta aproximación permite calcular las contribuciones termodinámicas parciales en el proceso de solución.

Las Tablas 4-13 y 4-14 contienen las funciones termodinámicas para el proceso de mezcla, en los distintos medios solventes en estudio. De esta manera, el cambio en la entalpía estándar de mezcla (ΔH_{mix}^0), fue obtenido mediante la ecuación (1.21), empleando los datos de la entalpía de solución en fracción molar (Tablas 4-11 y 4-12). ΔH_{fus}^{Thm} fue calculado de acuerdo a la ecuación (1.25), los datos que se presentan en la Tabla 4-12, utilizan ΔS_{fus} en lugar de ΔC_p . El valor de ΔH_{fus}^{Thm} corresponde a 27,63 KJ·mol⁻¹.

La entropía de fusión a la temperatura armónica 303 K ($\Delta S_{fus}^{Thm} = 58,7 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) fue utilizado para calcular el cambio en la entropía estándar de mezcla (ΔS_{mix}^0) empleando la ecuación (1.22).

A partir de los datos de ΔH_{mix}^0 y ΔS_{mix}^0 se calculó el cambio en la energía libre estándar de mezcla ΔG_{mix}^0 , a la temperatura armónica (303 K), mediante la ecuación (1.26).

▪ **Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).**

Tabla 4-13: Funciones termodinámicas relativas al proceso de mezcla de la Indometacina en la mezcla Etanol + Agua a 303 K.

Etanol fracción másica	$\Delta G^0_{mix} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta H^0_{mix} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^0_{mix} /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^0_{mix} /$ KJ mol ⁻¹	% ζ_H	% ζ_{TS}
0,00	24,7	-2,5	-89,9	-27,23	8,4	91,6
0,10	23,4	4,6	-62,0	-18,8	19,8	80,2
0,20	21,5	10,2	-37,5	-11,4	47,3	52,7
0,30	18,12	16,1	-6,7	-2,02	88,8	11,2
0,40	14,6	18,4	12,6	3,8	82,8	17,2
0,50	11,4	18,6	23,5	7,1	72,2	27,8
0,60	8,8	16,2	24,4	7,4	68,7	31,3
0,70	6,8	12,2	17,8	5,4	69,3	30,7
0,80	5,03	7,7	8,7	2,6	74,4	25,6
0,90	3,9	4,3	1,2	0,4	92,2	7,8
1,00	3,5	2,9	-2,0	-0,6	82,4	17,6

% ζ_H y % ζ_{TS} son las contribuciones entálpicas y entrópicas a la energía libre del proceso de mezcla. Esos valores fueron calculados por medio de las ecuaciones (1.28) y (1.29), respectivamente.

▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Tabla 4-14: Funciones termodinámicas relativas al proceso de mezcla de la Indometacina en la mezcla disolvente Etanol + Acetato de etilo a 303 K.

Etanol fracción másica	$\Delta G^0_{mix} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta H^0_{mix} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^0_{mix} /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^0_{mix} /$ KJ mol ⁻¹	% ζ_H	% ζ_{TS}
0,00	0,97	-7,0	-26,2	-7,9	46,8	53,2
0,10	-0,8	-13,8	-42,9	-13,01	51,4	48,6
0,20	-1,4	-15,7	-47,5	-14,3	52,2	47,8
0,30	-1,5	-16,6	-49,8	-15,10	52,3	47,7
0,40	-1,30	-15,7	-47,5	-14,4	52,2	47,8
0,50	-0,9	-13,5	-41,5	-12,6	51,7	48,3
0,60	-0,3	-10,5	-33,7	-10,20	50,8	49,2
0,70	0,4	-7,2	-25,1	-7,6	48,6	51,4
0,80	1,3	-3,3	-15,2	-4,6	41,7	58,3
0,90	2,4	-0,2	-8,5	-2,6	7,9	92,1
1,00	3,5	2,9	-2,0	-0,6	82,4	17,6

% ζ_H y % ζ_{TS} son las contribuciones entálpicas y entrópicas a la energía libre del proceso de mezcla. Esos valores fueron calculados por medio de las ecuaciones (1.28) y (1.29), respectivamente.

Las contribuciones a las funciones termodinámicas relativas al proceso de mezcla son variables; para las mezclas EtOH + W, ΔH^0_{mix} es positivo en todas las mezclas, excepto en el agua pura, mientras que la entropía de mezcla (ΔS^0_{mix}) es negativa en las fracciones 0,1, 0,2, 0,3 de EtOH y en los solventes puros. Lo anterior puede concluir que en general el proceso de solución de este fármaco en esta mezcla es conducido principalmente por entropía de solución y/o entropía de mezcla. En el sistema EtOH + AcOEt la entalpía de mezcla es negativa en todas las mezclas y en el agua pura y positiva en el EtOH puro, por otra parte la entropía de mezcla es negativa en todas las

mezclas y en los solventes puros. Por esta razón el proceso de solución de este sistema a diferencia del sistema EtOH + W es conducido principalmente por la entalpía de mezcla.

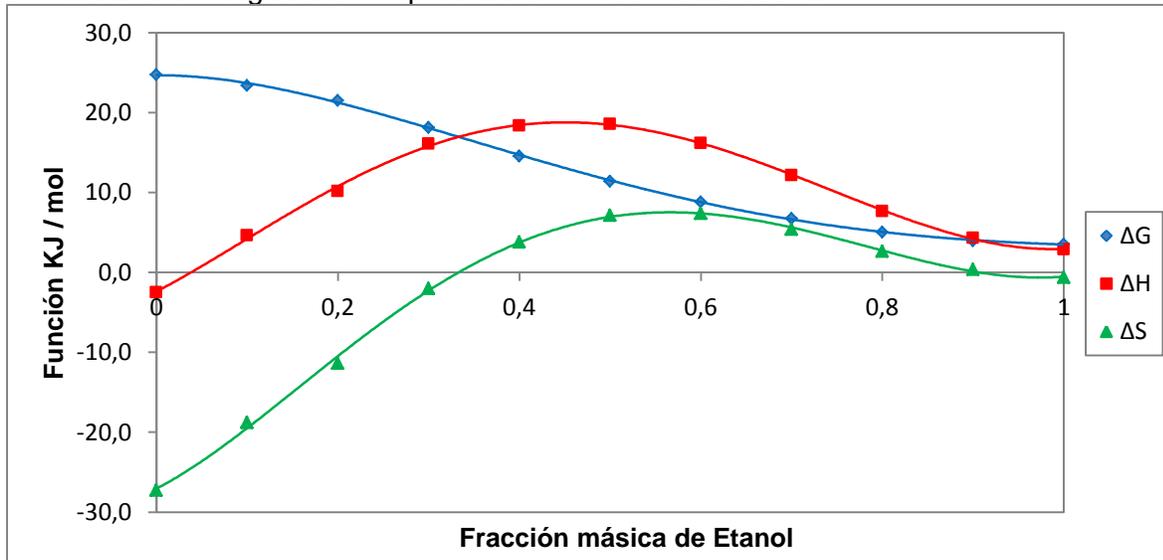
Es bien conocido que los valores de las variaciones netas en ΔH^0_{mix} resultan de la contribución de varios tipos de interacciones. La entalpía de formación de cavidades (que se requieren para acomodación del soluto) es endotérmica ya que se debe suministrar energía para contrarrestar las fuerzas cohesivas del solvente. Este proceso disminuye la solubilidad. De otro lado la entalpía de interacción soluto-solvente es exotérmica y resulta principalmente de interacciones de Van der Waals y ácido-base de Lewis. De esta forma se puede decir que en la mezcla EtOH + AcOEt las interacciones soluto solvente son más fuertes que las soluto – soluto. La estructuración de moléculas de agua alrededor de grupos no polares de solutos (hidratación hidrofóbica) contribuye a disminuir el calor neto de mezcla a valores pequeños o negativos en el agua pura (Tabla 4.13).

▪ Comparación de las Funciones Termodinámicas de mezcla.

Para propósitos comparativos las Figuras 4-16 y 4-17 muestran las funciones termodinámicas de mezcla, ΔG^0_{mix} , ΔH^0_{mix} y ΔS^0_{mix} , en cada sistema disolvente.

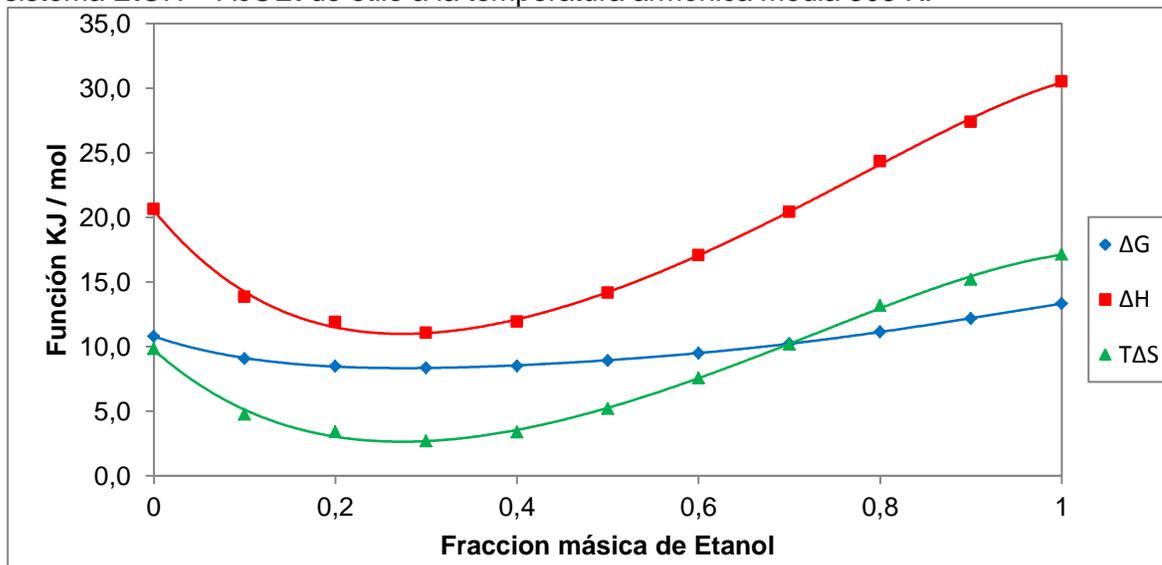
▪ Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).

Figura 4-14: Gráfico comparativo de las funciones termodinámicas de mezcla para el sistema Etanol + Agua a la temperatura armónica media 303 K.



▪ Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).

Figura 4-15: Gráfico comparativo de las funciones termodinámicas de mezcla para el sistema EtOH + AcOEt de etilo a la temperatura armónica media 303 K.



Con el propósito de comparar las diferentes funciones de mezcla, ΔG^0_{mix} , ΔH^0_{mix} y ΔS^0_{mix} , las Figuras 4-14 y 4-15 muestran el comportamiento de estas. En las mezclas EtOH + W, la energía libre de Gibbs disminuye a medida que la fracción másica de EtOH se incrementa en la mezcla, mientras que la entalpía y entropía incrementan desde el agua pura hasta 0,5 y 0,6 en fracción másica de EtOH, respectivamente; y disminuyen luego de estas composiciones.

En las mezclas EtOH + AcOEt, la energía libre de Gibbs, la entalpía y la entropía disminuye a medida que la fracción másica de EtOH en la mezcla incrementa hasta alcanzar un valor de 0,3, de ahí en adelante aumenta su valor hasta llegar al EtOH puro.

4.2.3. Funciones termodinámicas de transferencia de la Indometacina en los sistemas disolventes estudiados

Para verificar el efecto de la composición del sistema disolvente sobre las funciones termodinámicas que conducen el proceso de solución, se calcularon las funciones

termodinámicas de transferencia de la IMC en las mezclas EtOH + W y EtOH AcOEt. Estos valores fueron calculados como las diferencias entre las cantidades termodinámicas obtenidas en cada fracción másica de etanol.

▪ Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).

Tabla 4-15: Funciones termodinámicas de transferencia de la Indometacina del solvente más polar al solvente menos polar en mezclas disolventes EtOH + W a 303 K.

Etanol (1) / Fracción másica		$\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} /$ KJ mol ⁻¹
Medio 1	Medio 2				
0,00	0,10	-1,3 (0,019)	7,1 (0,8)	27,9 (0,7)	8,5 (0,22)
0,10	0,20	-1,9 (0,024)	5,6 (1,0)	24,5 (0,5)	7,4 (0,15)
0,20	0,30	-3,4 (0,028)	5,9 (1,2)	30,8 (1,1)	9,3 (0,3)
0,30	0,40	-3,6 (0,024)	2,3 (1,0)	19,3 (1,4)	5,8 (0,4)
0,40	0,50	-3,13 (0,024)	0,2 (1,0)	10,9 (1,7)	3,3 (0,5)
0,50	0,60	-2,6 (0,029)	-2,4 (1,2)	0,8 (2,3)	0,2 (0,7)
0,60	0,70	-2,03 (0,030)	-4,0 (1,3)	-6,6 (2,4)	-2,0 (0,7)
0,70	0,80	-1,7 (0,023)	-4,5 (1,0)	-9,1 (1,9)	-2,7 (0,6)
0,80	0,90	-1,06 (0,019)	-3,3 (0,8)	-7,5 (1,5)	-2,3 (0,5)
0,90	1,00	-0,5 (0,020)	-1,4 (0,9)	-3,3 (1,6)	-1,0 (0,5)

Estas magnitudes fueron calculadas como $\Delta\Psi^0_{1 \rightarrow 2} = \Delta\Psi^0_{\text{mix (medio 2: menos polar)}} - \Delta\Psi^0_{\text{mix (medio 1: más polar)}}$, donde Ψ es G , H o S .

El proceso de transferencia del medio de mayor polaridad al medio de menor polaridad es dirigido por la entropía ($\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, $\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} > 0$, y $\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} > 0$) desde el agua pura hasta la transferencia de la mezcla 0,40 a 0,50 en fracción másica de etanol debido probablemente a la pérdida de la estructura del agua por efecto de la adición de EtOH. En la transferencia de 0,5 a 0,6 este proceso es dirigido tanto por la entalpía como la entropía ($\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, $\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, y $\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} > 0$), desde allí en adelante los demás procesos son dirigidos por la entalpía ($\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, $\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, y $\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} < 0$), posiblemente al aumento de las interacciones soluto – solvente.

▪ **Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).**

Tabla 4-16: Funciones termodinámicas de transferencia de la Indometacina del solvente más polar al solvente menos polar en mezclas disolventes EtOH + AcOEt de etilo a 303 K.

Acetato de etilo / Fracción másica		$\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} /$ KJ mol ⁻¹	$\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} /$ J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} /$ KJ mol ⁻¹
Medio 1	Medio 2				
0,00	0,10	-1,16 (0,016)	-3,1 (0,7)	-6,4 (1,2)	-1,9 (0,37)
0,10	0,20	-1,04 (0,018)	-3,1 (0,8)	-6,7 (1,4)	-2,0 (0,4)
0,20	0,30	-0,9 (0,016)	-3,9 (0,7)	-9,9 (1,2)	-3,0 (0,4)
0,30	0,40	-0,7 (0,012)	-3,3 (0,5)	-8,6 (0,8)	-2,6 (0,24)
0,40	0,50	-0,6 (0,013)	-2,9 (0,6)	-7,8 (0,8)	-2,4 (0,23)
0,50	0,60	-0,4 (0,013)	-2,2 (0,6)	-6,0 (0,6)	-1,8 (0,18)
0,60	0,70	-0,15 (0,011)	-0,9 (0,5)	-2,3 (0,6)	-0,7 (0,13)
0,70	0,80	0,11 (0,007)	0,8 (0,3)	2,4 (0,5)	0,7 (0,08)
0,80	0,90	0,6 (0,007)	2,0 (0,3)	4,5 (0,3)	1,3 (0,09)
0,90	1,00	1,7 (0,011)	6,7 (0,5)	16,7 (0,7)	5,05 (0,21)

Estas magnitudes fueron calculadas como $\Delta\Psi^0_{1 \rightarrow 2} = \Delta\Psi^0_{\text{mix (medio 2: menos polar)}} - \Delta\Psi^0_{\text{mix (medio 1: más polar)}}$, donde Ψ es G , H o S .

El proceso de transferencia del medio de mayor polaridad al medio de menor polaridad es dirigido por la entalpía ($\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, $\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, y $\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} < 0$) desde el etanol puro hasta la transferencia de la mezcla 0,6 a 0,7 en fracción másica de acetato de etilo, posiblemente a las interacciones soluto – solvente. Para las demás transferencias de este sistema disolvente, el proceso es dirigido por la entropía ($\Delta G^0_{1 \rightarrow 2} < 0$, $\Delta H^0_{1 \rightarrow 2} > 0$, y $\Delta S^0_{1 \rightarrow 2} > 0$).

4.3. Predicción de la solubilidad de la Indometacina

4.3.1. Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH)

En la Tabla 4-17 y 4-18 se presentan la composición másica y volumétrica de las mezclas solventes EtOH + W y EtOH + AcOEt junto con los respectivos parámetros de solubilidad a 298,15 K (Jiménez *et al.*,2004). La fracción volumétrica (ϕ) se halló simplemente como el cociente entre el volumen de EtOH y la suma de los volúmenes de EtOH y W suponiendo aditividad de volúmenes (Connors, 2002). El parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes (δ_{mix}) se calculó mediante aditividad en términos

volumétricos de acuerdo con: $\delta_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n \delta_i \phi_i$, donde δ_i es el parámetro de solubilidad de

cada componente, en este caso 26,5 MPa^{1/2} para el EtOH y 47,8 MPa^{1/2} para el W, a 298,15 K.

Tabla 4-17: Composición de las mezclas solventes en masa y volumen, parámetros de solubilidad de la mezclas cosolventes, solubilidad de la IMC, fracción volumétrica del solvente y coeficiente de actividad de la IMC en mezclas cosolventes EtOH + W a 298,15 K.

EtOH / Fracción másica	ϕ EtOH	$\delta_1 /$ MPa ^{1/2}	Solubilidad		ϕ_1	log γ_2
			Mol L ⁻¹	X_2		
0,0	0,0000	47,80	5,16E×10 ⁻⁵	9,32 ×10 ⁻⁷	1,0000	4,257
0,1	0,1235	45,17	7,67 ×10 ⁻⁵	1,50 ×10 ⁻⁶	1,0000	4,050
0,2	0,2406	42,67	1,44 ×10 ⁻⁴	3,06 ×10 ⁻⁶	1,0000	3,741
0,3	0,3520	40,30	4,95 ×10 ⁻⁴	1,146 ×10 ⁻⁵	0,9999	3,167
0,4	0,4580	38,04	1,77 ×10 ⁻³	4,53 ×10 ⁻⁵	0,9996	2,570
0,5	0,5590	35,89	5,61 ×10 ⁻³	1,60 ×10 ⁻⁴	0,9987	2,023
0,6	0,6553	33,84	1,44 ×10 ⁻²	4,63 ×10 ⁻⁴	0,9967	1,561
0,7	0,7473	31,88	2,89 ×10 ⁻²	1,056 ×10 ⁻³	0,9934	1,203
0,8	0,8353	30,01	5,16 ×10 ⁻²	2,18 ×10 ⁻³	0,9881	0,887
0,9	0,9194	28,22	6,86 ×10 ⁻²	3,40 ×10 ⁻³	0,9842	0,695
1,0	1,0000	26,50	7,01 ×10 ⁻²	4,17 ×10 ⁻³	0,9839	0,606

Tabla 4-18: Composición de las mezclas solventes en masa y volumen, parámetros de solubilidad de la mezclas disolventes, solubilidad de la IMC, fracción volumétrica del solvente y coeficiente de actividad de la IMC en mezclas disolventes EtOH + AcOEt a 298,15 K.

AcOEt / Fracción másica	φ AcOEt	$\delta_1 /$ MPa ^{1/2}	Solubilidad		ϕ_1	log γ_2
			Mol L ⁻¹	X_2		
0,0	0,0000	26,50	0,0702	0,0042	0,9823	0,60615
0,1	0,0889	25,75	0,1059	0,0066	0,9730	0,40816
0,2	0,1800	24,99	0,1541	0,0100	0,9614	0,22445
0,3	0,2734	24,20	0,2185	0,0151	0,9439	0,04866
0,4	0,3693	23,40	0,2814	0,0205	0,9288	-0,08545
0,5	0,4676	22,57	0,3395	0,0262	0,9138	-0,19211
0,6	0,5684	21,73	0,3833	0,0314	0,9015	-0,2709
0,7	0,6720	20,86	0,3880	0,0336	0,8998	-0,30027
0,8	0,7784	19,96	0,3456	0,0315	0,9111	-0,27192
0,9	0,8877	19,04	0,2593	0,0248	0,9331	-0,16857
1,0	1,0000	18,10	0,1193	0,0120	0,9699	0,14831

Así mismo, en las Tablas 4.17 y 4.18 se presenta la solubilidad del fármaco, expresada en molaridad y fracción molar, observándose que la solubilidad experimental varía de forma no lineal con la composición del disolvente. En las Figura 4-16 y 4-17 se presentan las solubilidades experimentales y las solubilidades calculadas usando el modelo de soluciones regulares (ver ecuación 1.39) en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes etanol + agua y etanol + acetato de etilo.

Figura 4-16: Solubilidad experimental (\circ) y solubilidad calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (\diamond) de al IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH + W a 298,15 K.

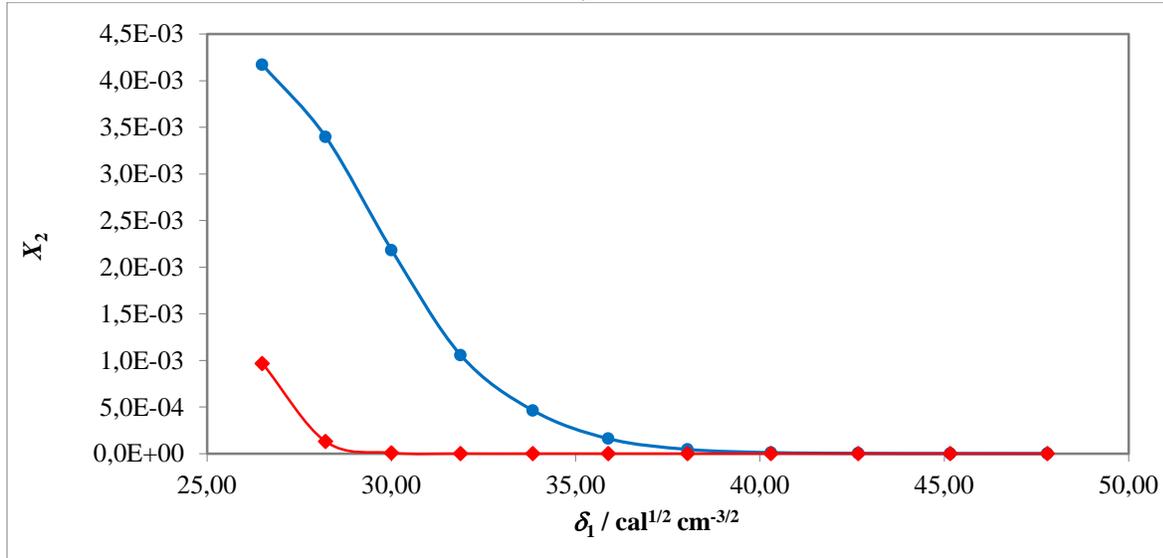
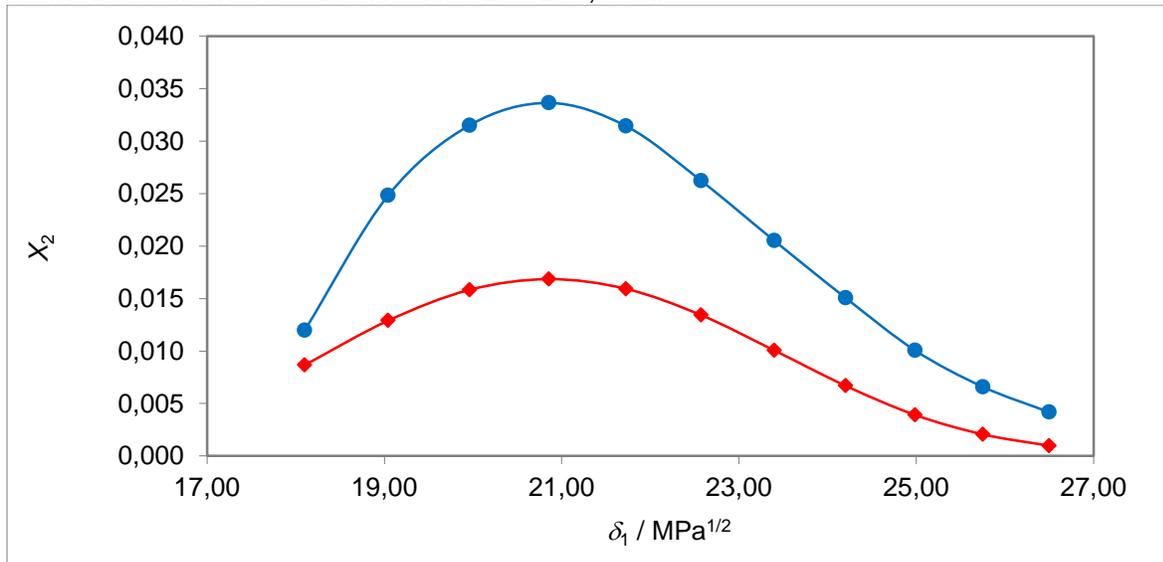


Figura 4-17: Solubilidad experimental y solubilidad calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand de al IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes EtOH + AcOEt a 298,15 K.



Para este tipo de tratamientos predictivos, tradicionalmente se ha asumido como constante el valor del volumen molar del soluto en la solución (Martin y Bustamante, 1989;

Martin *et al.*, 1993). Propiedad que en el caso de compuestos sólidos (a causa de la gran dificultad en su determinación experimental), es calculado por métodos de contribución de grupos, tales como el propuesto por Fedors (Fedors, 1974). Por lo tanto, en este trabajo se utilizó el valor calculado por este método ($230,0 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, Tabla 4.19).

De otro lado, la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada se calculó según la ecuación (4.4):

$$\phi_1 = \frac{V_1(1-X_2)}{V_1(1-X_2)+V_2X_2} \quad (4.4)$$

en la cual, el término V_1 es el volumen molar del solvente, calculado mediante el método de aditividad lineal (ver ecuación (4.5)).

$$V_{1\text{-mix}} = \sum_{i=1}^n V_{1i} f_i \quad (4.5)$$

Sin embargo, aunque es bien sabido que los volúmenes de mezcla no son aditivos en el caso de mezclas cosolventes con fuerte presencia de enlaces de hidrógeno y grandes diferencias en los volúmenes molares de los componentes, este tratamiento ha sido ampliamente usado en este tipo de investigaciones (Manrique *et al.*, 2006; Pacheco *et al.*, 2007; Aragón *et al.*, 2008; Ruidiaz & Martínez 2009; Ruidiaz *et al.*, 2010; Martin *et al.*, 1993).

Tabla 4-19: Aplicación de los métodos de Fedors y van Krevelen para la estimación del volumen molar y los parámetros de solubilidad parciales de Hansen y total de Hildebrand para la IMC.

Grupo o átomo	Cantidad	Fedors (a)		Van Krevelen (b)	
		V_l cm^3 mol^{-1}	$F_d l$ $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1} \text{(c)}$	$F_p^2 l$ $\text{J cm}^3 \text{mol}^{-2} \text{(d)}$	$U_h l$ $\text{J mol}^{-1} \text{(e)}$
-Cl	1	$1 \times 24,0$	1×450	$1 \times (550)^2$	1×400
>N-	1	$1 \times 5,0$	1×20	$1 \times (800)^2$	1×5000
-O-	1	$1 \times 3,8$	1×100	$1 \times (400)^2$	1×3000
>C=O	1	$1 \times 10,8$	1×290	$1 \times (770)^2$	1×2000
-COOH	1	$1 \times 28,5$	1×530	$1 \times (420)^2$	1×10000
-CH ₃	2	$2 \times 33,5$	2×420	$2 \times (0)^2$	2×0
-CH ₂ -	1	$1 \times 16,1$	1×270	$1 \times (0)^2$	1×0
>C=	2	$2 \times -5,5$	2×70	$2 \times (0)^2$	2×0
Anillo fenilo disustituido	1	$1 \times 52,4$	1×1270	$1 \times (110)^2$	1×0
Anillo fenilo trisustituido	1	$1 \times 33,4$	$1 \times 1110 \text{ (c)}$	$1 \times (110)^2$	1×0
		230,0	5020	1896000	20400
			$\delta_d \text{ (d)}$	$\delta_p \text{ (e)}$	$\delta_h \text{ (f)}$
			$(5020/230,0)$	$((1896000)^{1/2}/230,0)$	$(20400/230,0)^{1/2}$
			$= 21,8 \text{ MPa}^{1/2}$	$= 6,0 \text{ MPa}^{1/2}$	$= 9,4 \text{ MPa}^{1/2}$
				$\delta_T \text{ (g)}$	
				$(21,8^2 + 6,0^2 + 9,4^2)^{1/2} = 24,5 \text{ MPa}^{1/2}$	

(a) Calculados de acuerdo a los valores presentados por Fedors (Fedors, 1974).

(b) Calculados de acuerdo a los valores y procedimientos descritos por Barton (Barton, 1991).

(c) Calculado restando al disustituido la diferencia existente entre el di y el monosustituido.

(d) Parámetro parcial por fuerzas de dispersión.

(e) Parámetro parcial por fuerzas dipolares.

(f) Parámetro parcial por enlaces de hidrógeno.

(g) Parámetro de solubilidad total.

De otro lado, en la Tabla 4-20 y 4-21 se presentan los factores A , K y W para los dos sistemas disolventes. Para el cálculo del parámetro W se utilizó como valor del parámetro de solubilidad de la IMC, obtenido en la mezcla disolvente EtOH + AcOEt donde se consiguió la mayor solubilidad (Tabla 4-21), cuyo valor es $20,86 \text{ MPa}^{1/2}$, el cual es diferente al calculado combinando los métodos de Fedors (Fedors, 1974) y de Van Krevelen, según lo descrito por Barton (Barton, 1991), esto es, $24,5 \text{ MPa}^{1/2}$ (Tabla 4-19).

Tabla 4-20: Factor A , factor K , factor W experimental para las mezclas cosolventes Etanol + Agua.

$\delta_1 /$ $\text{MPa}^{1/2}$	$A /$ $\text{cm}^3 \text{ J}^{-1}$	$K /$ J cm^{-3}	$W_{\text{expt}} /$ J cm^{-3}
47,80	0,04029	0,65547	1307,156
45,17	0,04029	0,63013	1187,487
42,67	0,04029	0,60757	1081,691
40,30	0,04028	0,58902	990,375
38,04	0,04026	0,57291	909,323
35,89	0,04019	0,55865	836,553
33,84	0,04002	0,54586	770,677
31,88	0,03976	0,53429	710,664
30,01	0,03934	0,52442	656,552
28,22	0,03903	0,51542	606,748
26,50	0,03900	0,50736	560,922

Tabla 4-21: Factor A, factor K, factor W experimental para las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo.

$\delta_1 /$ MPa^{1/2}	A / cm³ J⁻¹	K / J cm⁻³	W_{expt} / J cm⁻³
26,50	0,03888	0,50734	560,899
25,75	0,03814	0,50616	543,834
24,99	0,03724	0,50528	526,753
24,20	0,03590	0,50486	509,788
23,40	0,03475	0,50456	492,539
22,57	0,03365	0,50459	475,184
21,73	0,03274	0,50498	457,696
20,86	0,03262	0,50529	439,639
19,96	0,03344	0,50537	420,866
19,04	0,03508	0,50510	401,299
18,10	0,03790	0,50245	379,418

En las Figuras 4-18 y 4-19 se presentan las variaciones del factor W con el parámetro de solubilidad de las mezclas etanol + agua y etanol + acetato de etilo, repectivamente, en ellas puede observarse un comportamiento que se desvía de la linealidad. En las Tablas 4-24 y 4-25 se presentan los valores calculados o normalizados del factor W , obtenidos utilizando modelos de grados 1 a 5 y sus coeficientes y parámetros estadísticos son presentados en las Tablas 4.22 y 4.23 (las regresiones empíricas fueron obtenidas utilizando MS Excel® y TableCurve 2D v5.01). Es bien claro que estos valores dependen del tipo de modelo polinómico regular utilizado en la regresión. Situaciones similares han sido descritas en la literatura (Adjei *et al.*, 1980; Martin & Wu, 1981; Martin & Miralles, 1982; Martin *et al.*, 1993).

Figura 4-18: Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes Etanol + Agua a 298,15 K.

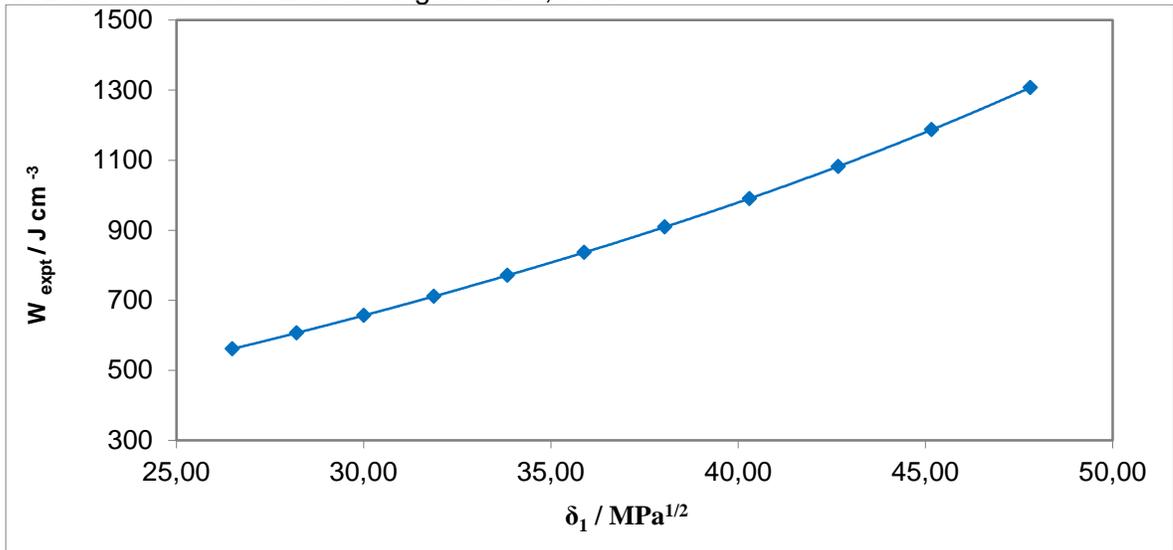


Figura 4-19: Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo a 298,15 K.

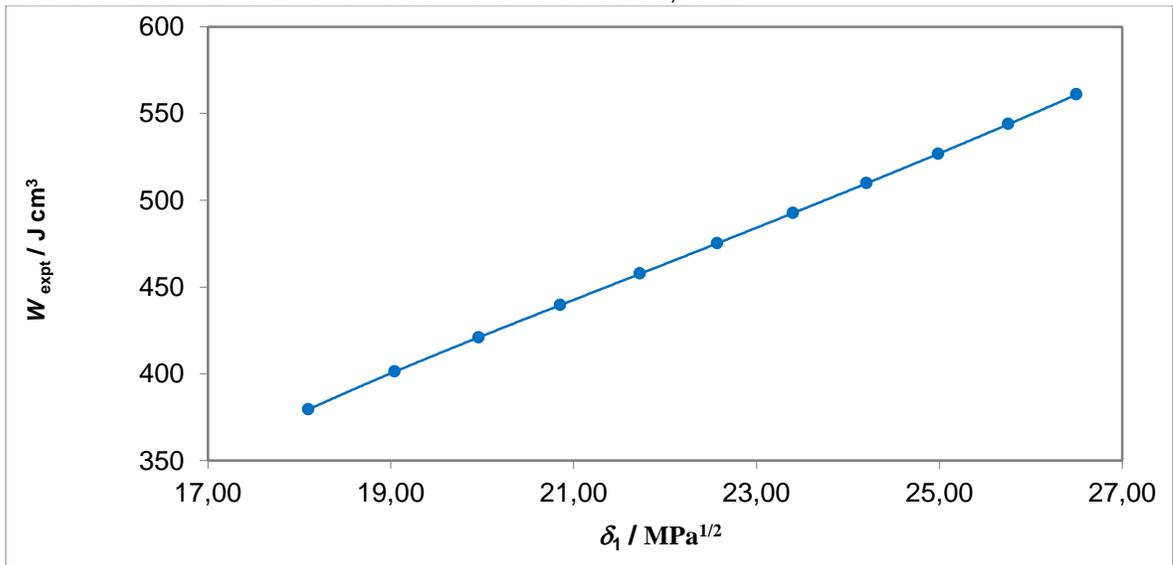


Tabla 4-22: Coeficientes y parámetros estadísticos de W de los polinomios regulares de orden 1 a 5 en función de los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de IMC (ver Ecuación 4.6). Los valores entre paréntesis son las respectivas incertidumbres.

Coeficiente o Parámetro	Orden del polinomio				
	1	2	3	4	5
C_0	- 4,595 (36,255)	263,831 (24,765)	-167,733 (32,046)	188,779 (175,297)	1449,144 (1205,452)
C_1	34,593 (0,980)	-1,679 (1,371)	34,671 (2,680)	-5,442 (19,622)	-182,962 (169,135)
C_2		0,490 (0,018)	-0,509 (0,073)	1,159 (0,813)	11,049 (9,396)
C_3			8,98 (0,66) $\times 10^{-3}$	-0,021 (0,015)	-0,294 (0,258)
C_4				2,05 (1,00) $\times 10^{-4}$	3,92 (3,52) $\times 10^{-3}$
C_5					-2,00 (1,90) $\times 10^{-5}$
r^2	0,993	1,000	1,000	1,000	1,000
Error	21,844	2,455	0,500	0,413	0,409

Tabla 4-23: Coeficientes y parámetros estadísticos de W de los polinomios regulares de orden 1 a 5 en función de los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de IMC (ver Ecuación 4.6). Los valores entre paréntesis son las respectivas incertidumbres.

Coeficiente o Parámetro	Orden del polinomio				
	1	2	3	4	5
C_0	-6,075 (2,136)	12,220 (20,084)	-522,946 (50,984)	-1719,419 (271,326)	-6868,746 (2193,492)
C_1	21,347 (0,094)	19,685 (1,816)	92,887 (6,953)	311,335 (49,432)	1486,439 (499,777)
C_2		0,037 (0,041)	-3,271 (0,314)	-18,136 (3,359)	-124,903 (45,353)
C_3			4,94 (0,47) $\times 10^{-2}$	0,496 (0,101)	5,324 (2,049)
C_4				-5,01 (1,13) $\times 10^{-3}$	-0,114 (0,046)
C_5					9,74 (4,13) $\times 10^{-4}$
r^2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Error	0,832	0,839	0,218	0,114	0,086

Tabla 4-24: Parámetro W ($\text{J cm}^{-3} \text{ a}$) calculado utilizando algunos modelos polinómicos para mezclas cosolventes Etanol + Agua a 298,15 K.

$\delta_1 /$ $\text{MPa}^{1/2}$	$W_{\text{calculado}} / \text{J cm}^{-3} \text{ (a)}$				
	1	2	3	4	5
47,80	1268,952	1303,973	1307,064	1307,351	1306,210
45,17	1177,983	1188,503	1187,218	1186,850	1186,273
42,67	1091,637	1085,173	1082,535	1082,298	1081,661
40,30	1009,568	992,627	990,452	990,533	989,914
38,04	931,468	909,681	908,862	909,147	908,726
35,89	857,055	835,302	836,027	836,306	836,132
33,84	786,073	768,583	770,509	770,605	770,575
31,88	718,292	708,725	711,116	710,962	710,905
30,01	653,499	655,026	656,859	656,542	656,345
28,22	591,501	606,865	606,914	606,697	606,437
26,50	532,121	563,690	560,595	560,918	560,984

^(a) $1 \text{ J cm}^{-3} = 1 \text{ MPa}$ **Tabla 4-25:** Parámetro W ($\text{J cm}^{-3} \text{ a}$) calculado utilizando algunos modelos polinómicos para las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo a 298,15 K.

$\delta_1 /$ $\text{MPa}^{1/2}$	$W_{\text{calculado}} / \text{J cm}^{-3}$				
	1	2	3	4	5
26,50	559,609	559,991	561,043	560,855	560,900
25,75	543,669	543,841	543,740	543,891	543,792
24,99	527,331	527,330	526,638	526,824	526,785
24,20	510,579	510,446	509,630	509,695	509,741
23,40	493,398	493,177	492,590	492,504	492,571
22,57	475,771	475,511	475,374	475,199	475,216
21,73	457,681	457,432	457,812	457,663	457,607
20,86	439,108	438,927	439,705	439,694	439,617
19,96	420,034	419,981	420,825	420,988	420,984
19,04	400,438	400,579	400,909	401,113	401,213
18,10	380,298	380,703	379,651	379,480	379,436

^(a) $1 \text{ J cm}^{-3} = 1 \text{ MPa}$

En las Tablas 4-26 y 4-27 se presentan los valores de solubilidad obtenidos por cálculo reverso utilizando los diferentes valores del factor W calculados mediante las regresiones polinómicas de diferente orden que han sido presentados en las Tablas 4-22 y 4-23. Como criterio de comparación, en las Tablas 4-26 y 4-27 también se presentan los porcentajes de diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada usando los diferentes modelos de regresión para cada uno de los sistemas disolventes.

Tabla 4-26: Solubilidad calculada utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K, en mezclas cosolventes Etanol + Agua.

$\delta_1 /$ Mpa ^{1/2}	X_2 calculado					% desv. ^(a)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
47,80	7,78 $\times 10^{-10}$	5,16 $\times 10^{-7}$	9,16 $\times 10^{-7}$	9,66 $\times 10^{-7}$	7,82 $\times 10^{-7}$	100	44,6	1,7	3,7	16,1
45,17	2,58 $\times 10^{-7}$	1,81 $\times 10^{-6}$	1,43 $\times 10^{-6}$	1,33 $\times 10^{-6}$	1,20 $\times 10^{-6}$	83	20,7	4,9	11,1	20,2
42,67	1,94 $\times 10^{-5}$	5,84 $\times 10^{-6}$	3,58 $\times 10^{-6}$	3,43 $\times 10^{-6}$	3,04 $\times 10^{-6}$	533	90,8	16,9	11,9	0,6
40,30	4,03 $\times 10^{-5}$	1,74 $\times 10^{-5}$	1,16 $\times 10^{-5}$	1,18 $\times 10^{-5}$	1,05 $\times 10^{-5}$	3418	51,9	1,4	3,0	8,2
38,04	2,75 $\times 10^{-3}$	4,84 $\times 10^{-5}$	4,16 $\times 10^{-5}$	4,38 $\times 10^{-5}$	4,05 $\times 10^{-5}$	5966	6,9	8,2	3,2	10,5
35,89	7,10 $\times 10^{-3}$	1,27 $\times 10^{-4}$	1,45 $\times 10^{-4}$	1,53 $\times 10^{-4}$	1,48 $\times 10^{-4}$	4344	20,7	9,3	4,5	7,5
33,84	7,90 $\times 10^{-3}$	3,14 $\times 10^{-4}$	4,48 $\times 10^{-4}$	4,56 $\times 10^{-4}$	4,54 $\times 10^{-4}$	1608	32,0	3,1	1,3	1,9
31,88	4,27 $\times 10^{-3}$	7,40 $\times 10^{-4}$	1,15 $\times 10^{-3}$	1,11 $\times 10^{-3}$	1,10 $\times 10^{-3}$	304	29,9	8,6	5,6	4,5
30,01	1,26 $\times 10^{-3}$	1,66 $\times 10^{-3}$	2,31 $\times 10^{-3}$	2,18 $\times 10^{-3}$	2,10 $\times 10^{-3}$	42	24,2	5,7	0,2	3,7
28,22	2,19 $\times 10^{-4}$	3,47 $\times 10^{-3}$	3,50 $\times 10^{-3}$	3,37 $\times 10^{-3}$	3,21 $\times 10^{-3}$	94	2,1	3,0	0,9	5,4
26,50	2,36 $\times 10^{-5}$	6,86 $\times 10^{-3}$	3,93 $\times 10^{-3}$	4,17 $\times 10^{-3}$	4,22 $\times 10^{-3}$	99	64,4	5,7	0,1	1,1
Promedio ^(b)						1508	35,3	6,2	4,1	7,2
SD ^(b)						2100	26,1	4,5	4,1	6,3

^(a) Calculado como $100 \times |X_2 \text{ expt} - X_2 \text{ calc}| / X_2 \text{ expt}$

^(b) Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

Tabla 4-27: Solubilidad calculada utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4 y 5, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K, en mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo.

$\delta_1 /$ Mpa ^{1/2}	X_2 calculado					% desv. ^(a)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
26,50	3,31 $\times 10^{-3}$	3,55 $\times 10^{-3}$	4,28 $\times 10^{-3}$	4,14 $\times 10^{-3}$	4,17 $\times 10^{-3}$	20,6	15,0	2,6	0,8	0,0
25,75	6,39 $\times 10^{-3}$	6,59 $\times 10^{-3}$	6,47 $\times 10^{-3}$	6,65 $\times 10^{-3}$	6,53 $\times 10^{-3}$	2,9	0,1	1,6	1,0	0,7
24,99	1,11 $\times 10^{-2}$	1,11 $\times 10^{-2}$	9,85 $\times 10^{-2}$	1,02 $\times 10^{-2}$	1,01 $\times 10^{-2}$	10,4	10,4	2,0	1,2	0,5
24,20	1,72 $\times 10^{-2}$	1,68 $\times 10^{-2}$	1,47 $\times 10^{-2}$	1,48 $\times 10^{-2}$	1,49 $\times 10^{-2}$	14,0	11,5	2,6	1,5	0,8
23,40	2,35 $\times 10^{-2}$	2,27 $\times 10^{-2}$	2,07 $\times 10^{-2}$	2,04 $\times 10^{-2}$	2,06 $\times 10^{-2}$	14,7	10,8	0,8	0,6	0,5
22,57	2,87 $\times 10^{-2}$	2,76 $\times 10^{-2}$	2,70 $\times 10^{-2}$	2,63 $\times 10^{-2}$	2,63 $\times 10^{-2}$	9,5	5,2	3,0	0,2	0,5
21,73	3,14 $\times 10^{-2}$	3,02 $\times 10^{-2}$	3,20 $\times 10^{-2}$	3,13 $\times 10^{-2}$	3,10 $\times 10^{-2}$	0,2	3,9	1,8	0,5	1,3
20,86	3,11 $\times 10^{-2}$	3,02 $\times 10^{-2}$	3,40 $\times 10^{-2}$	3,39 $\times 10^{-2}$	3,35 $\times 10^{-2}$	7,7	10,1	1,0	0,8	0,3
19,96	2,77 $\times 10^{-2}$	2,75 $\times 10^{-2}$	3,13 $\times 10^{-2}$	3,21 $\times 10^{-2}$	3,21 $\times 10^{-2}$	12,0	12,7	0,6	1,9	1,8
19,04	2,16 $\times 10^{-2}$	2,21 $\times 10^{-2}$	2,33 $\times 10^{-2}$	2,41 $\times 10^{-2}$	2,45 $\times 10^{-2}$	13,0	11,0	6,1	3,0	1,4
18,10	1,40 $\times 10^{-2}$	1,50 $\times 10^{-2}$	1,25 $\times 10^{-2}$	1,21 $\times 10^{-2}$	1,20 $\times 10^{-2}$	16,6	25,1	4,2	1,1	0,3
Promedio ^(b)						11,06	10,53	2,39	1,15	0,75
SD ^(b)						5,90	6,48	1,62	0,77	0,55

^(a) Calculado como $100 \times |X_{2 \text{ expt}} - X_{2 \text{ calc}}| / X_{2 \text{ expt}}$

^(b) Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

Para el sistema cosolvente etanol + agua, puede observarse que en la medida en que los polinomios se van haciendo más complejos, se van obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales, hasta llegar al polinomio de orden 4, lo que se confirma al verificar los porcentajes de desviación promedios. Si se observa la desviación estándar del polinomio de orden 5 (6,3 %), en este caso el incremento más notable en la concordancia obtenida se presenta al pasar del orden 1 al 2, si bien en los siguientes pasos también se encuentran incrementos visibles, en particular el paso del orden 2 al 3. Para los cálculos siguientes se utilizó el modelo con menor desviación general (orden 4, ecuación (4.6)).

$$W = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 \quad (4.6)$$

en la cual, $a = + 188,7$ (175,3), $b = - 5,4$ (19,6), $c = + 1,16$ (0,813), $d = - 0,021$ (0,015), $e = + 2,05$ (1,00) $\times 10^{-4}$ y $r^2 = 1,000$.

Si bien la desviación general en la ecuación (4.6) es de 4,1 %, los valores más altos se encuentran en las mezclas cosolventes que contienen una fracción másica de EtOH de 0,1 y 0,2 (Tabla 4-26).

De la misma manera que para el sistema cosolvente etanol + agua, para el sistema disolvente etanol + acetato de etilo, las concordancias son mejores a medida que aumenta la complejidad del polinomio hasta alcanzar el menor porcentaje de desviación para el polinomio de orden 5 (0,55%). Para los cálculos siguientes se utilizó el modelo con menor desviación general (orden 5, ecuación (4.7)).

$$W = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 + f\delta^5 \quad (4.7)$$

en la cual, $a = - 6868,7$ (2193,5), $b = + 1486,439$ (499,777), $c = - 124,903$ (45,353), $d = + 5,324$ (2,049), $e = - 0,114$ (0,046), $f = + 9,74$ (4,13) $\times 10^{-4}$ y $r^2 = 1,000$.

Los valores más altos del porcentaje de desviación se encuentran en las mezclas disolventes que contienen una fracción másica de EtOH de 0,8 y 0,9 (Tabla 4-27).

En las Figuras 4-20 y 4-21 se presenta el logaritmo decimal de la solubilidad en función de la polaridad de las mezclas para cada uno de los sistemas disolventes. Así mismo se presenta la línea de solubilidad aditiva logarítmica según lo esperado de acuerdo al tratamiento de Yalkowsky (Yalkowsky, 1999). Según la Figura 4-20 se tiene que en las

mezclas más polares la solubilidad es menor que la esperada según el modelo log-lineal y que en la mezcla cercana al 0,6 fracción de EtOH ($18,64 \text{ MPa}^{1/2}$) se pasa de desviaciones negativas a positivas. Por otra parte, la Figura 4-21 sólo presenta desviaciones positivas.

Figura 4-20: Logaritmo decimal de la solubilidad experimental (—) y comportamiento aditivo logarítmico (- - -) de la solubilidad de la IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes Etanol + Agua a 298,15 K.

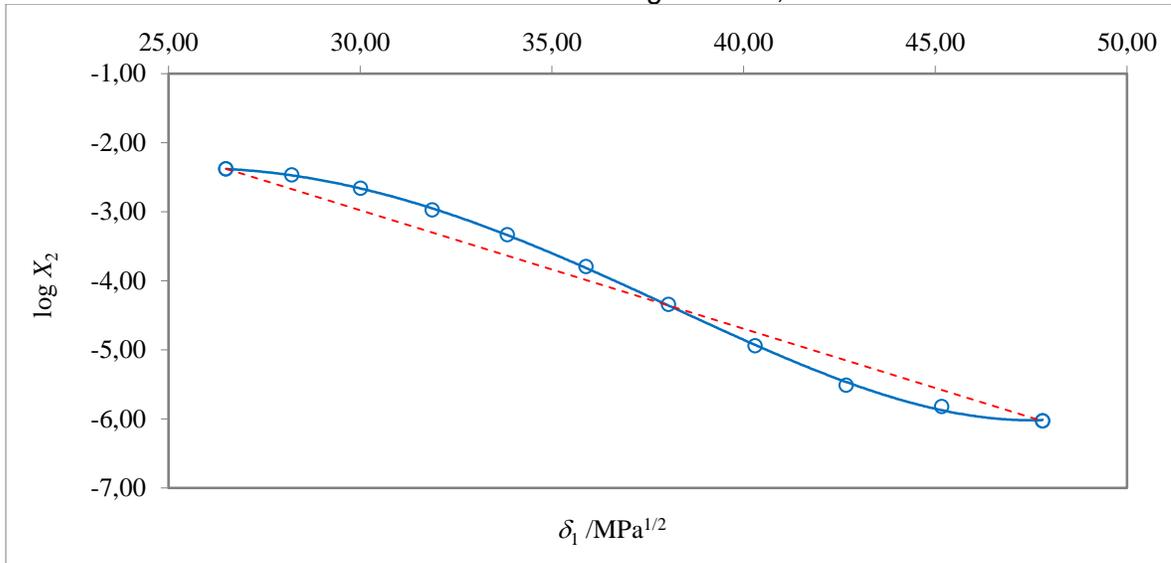
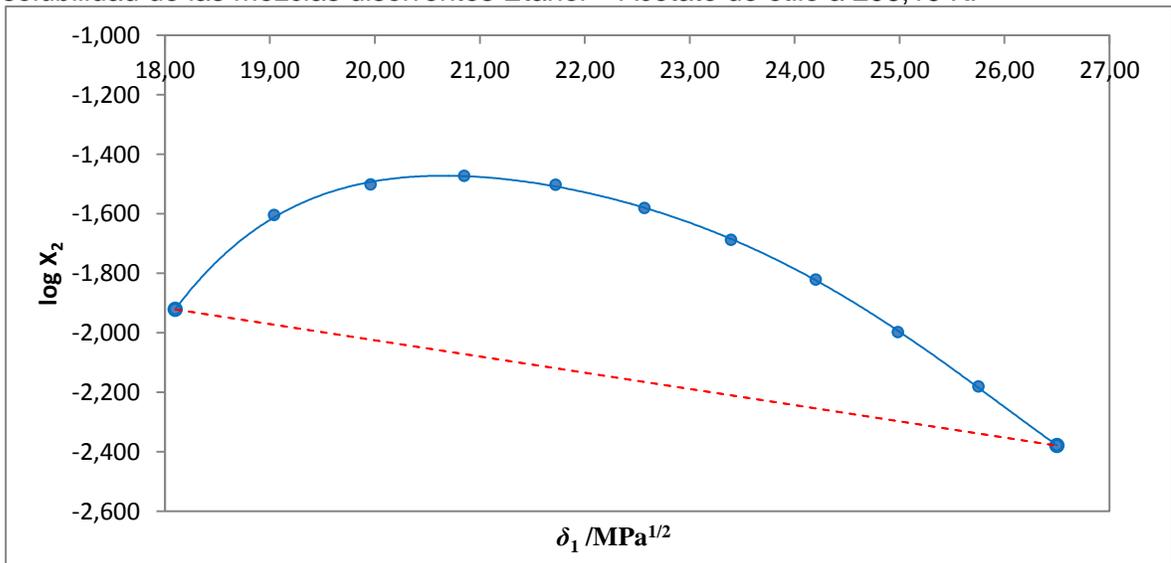


Figura 4-21: Logaritmo decimal de la solubilidad experimental (—) y comportamiento aditivo logarítmico (- - -) de la solubilidad de la IMC en función del parámetro de solubilidad de las mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo a 298,15 K.



Una explicación posible para las desviaciones negativas presentadas en el sistema etanol + agua a bajas proporciones de cosolvente (ver Figura 4-20), podría hallarse en el trabajo de Kimura *et al.* (1975), quienes obtuvieron comportamientos similares en los calores de disolución de 1-metil-2-pirrolidinona en mezclas alcohol + agua. Según estos resultados, a bajas concentraciones de cosolvente, el agua retiene su habilidad para formar estructuras ordenadas.

En cambio, a altas concentraciones de cosolvente, la estructura tridimensional del agua se pierde y por lo tanto, las moléculas de agua estarían más disponibles para interactuar con las moléculas del IMC, lo cual a su vez, llevaría a obtener solubilidades relativamente altas.

Como es bien sabido, los cosolventes poseen grupos polares y no polares en su estructura molecular y por lo tanto, se espera que la hidratación hidrofóbica ocurra alrededor de las partes no polares del cosolvente (estructuración del agua formando agregados del tipo “témpano”), mientras que los enlaces de hidrógeno se forman entre los grupos polares y el agua. Aunque los alcoholes de pequeña masa molar generalmente han sido considerados como compuestos polares, Matsumoto *et al.* (1977) han presentado evidencia de la influencia del grupo metilo terminal de estos cosolventes sobre la estructuración del agua, basados en el estudio de entalpías molares de exceso. Estas interacciones entre los alcoholes y el agua podrían reducir la interacción entre el agua y la IMC, llevando a una solubilidad inferior a la esperada según la línea de aditividad.

Para el sistema etanol + acetato de etilo, las desviaciones son netamente positivas en todas las concentraciones disolventes (Figura 4-21), esto puede ser debido a la naturaleza de los solventes utilizados (EtOH + AcOEt), ya que estos no tienen la capacidad de interactuar de una manera fuerte, por tanto al no existir fuerzas de asociación, los solventes están disponibles para interactuar con las moléculas de IMC.

Una reflexión que podría surgir respecto a la concordancia obtenida al comparar la solubilidad experimental con la calculada a partir de modelos de regresión construidos sobre datos experimentales directos o procesados, es la relativa a la justificación de cálculos complejos involucrando otras variables del sistema (ver Ecuación 1.41 y Tablas 4-20, 4-21, 4-24 y 4-25), en lugar de la simple regresión de solubilidad en función del

parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes (Figuras 4-20 y 4-21). Por lo tanto, en las Tablas 4-28 y 4-29 se comparan las solubilidades experimentales con las calculadas directamente como logaritmo decimal de X_2 mediante regresión polinómica regular de cuarto grado (ver Figura 4-20, Ecuación (4.8)) y quinto grado (ver Figura 4-21, Ecuación (4.9)) para los sistemas etanol + agua y etanol + acetato de etilo, respectivamente, y las calculadas indirectamente involucrando los parámetros W obtenidos del polinomio de orden cuarto (Tabla 4-26, Ec. 4.6) para el sistema cosolvente etanol + agua y de orden quinto (Tabla 4-26, Ec. 4.7). Así mismo, se presentan en esta tabla los respectivos porcentajes de diferencia respecto al valor experimental.

El polinomio de grado cuarto para la determinación directa de la solubilidad en el sistema etanol + agua tiene la forma:

$$\log X_2 = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 \quad (4.8)$$

en la cual, $a = -6,715$ (13,976), $b = -0,144$ (1,564), $c = +0,041$ (0,065), $d = -1,51$ (1,18) $\times 10^{-3}$, $e = +1,51$ (0,79) $\times 10^{-5}$ y $r^2 = 1,000$

y el polinomio de grado quinto para el sistema etanol + acetato de etilo:

$$\log X_2 = a + b\delta + c\delta^2 + d\delta^3 + e\delta^4 + f\delta^5 \quad (4.9)$$

en la cual, $a = -932,918$ (160,569), $b = +202,239$ (36,585), $c = -17,587$ (3,320), $d = +0,765$ (0,150), $e = -1,67$ (0,34) $\times 10^{-2}$, $f = 1,45$ (0,30) $\times 10^{-5}$ y $r^2 = 1,000$.

Tabla 4-28: Comparación de los valores de solubilidad calculados directamente y mediante el método extendido de Hildebrand, en mezclas cosolventes Etanol + Agua.

$\delta_1 /$ MPa ^{1/2}	X_2			% desv. ^(a)	
	Exp.	Calc. direct. (b)	Calc. W ^(c)	Calc. direct.	Calc. W
47,86	$9,32 \times 10^{-7}$	$9,44 \times 10^{-7}$	$9,66 \times 10^{-7}$	1,3	3,7
45,23	$1,50 \times 10^{-6}$	$1,31 \times 10^{-6}$	$1,33 \times 10^{-6}$	12,5	11,1
42,74	$3,06 \times 10^{-6}$	$3,38 \times 10^{-6}$	$3,43 \times 10^{-6}$	10,3	11,9
40,37	$1,146 \times 10^{-5}$	$1,17 \times 10^{-5}$	$1,18 \times 10^{-5}$	1,6	3,0
38,11	$4,53 \times 10^{-5}$	$4,34 \times 10^{-5}$	$4,38 \times 10^{-5}$	4,1	3,2
35,96	$1,60 \times 10^{-4}$	$1,52 \times 10^{-4}$	$1,53 \times 10^{-4}$	5,0	4,5
33,92	$4,63 \times 10^{-4}$	$4,54 \times 10^{-4}$	$4,56 \times 10^{-4}$	1,8	1,3
31,96	$1,056 \times 10^{-3}$	$1,11 \times 10^{-3}$	$1,11 \times 10^{-3}$	5,3	5,6
30,09	$2,18 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$	$2,18 \times 10^{-3}$	0,7	0,2
28,30	$3,40 \times 10^{-3}$	$3,35 \times 10^{-3}$	$3,37 \times 10^{-3}$	1,2	0,9
26,59	$4,17 \times 10^{-3}$	$4,16 \times 10^{-3}$	$4,17 \times 10^{-3}$	0,2	0,1
Promedio ^(d)				4,1	4,0
SD ^(d)				4,0	4,1

^(a) Calculado como $100 \times |X_2 \text{ expt} - X_2 \text{ calc}| / X_2 \text{ expt}$.

^(b) Calculado usando la Ec. 4.7.

^(c) Calculado usando la Ec. 4.5.

^(d) Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

Tabla 4-29: Comparación de los valores de solubilidad calculados directamente y mediante el método extendido de Hildebrand, en mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo.

$\delta_1 /$ MPa ^{1/2}	X_2			% desv. ^(a)	
	Exp.	Calc. direct. (b)	Calc. W ^(c)	Calc. direct.	Calc. W
26,50	$4,17 \times 10^{-3}$	$4,51 \times 10^{-3}$	$4,17 \times 10^{-3}$	8,2	0,0
25,75	$6,58 \times 10^{-3}$	$6,97 \times 10^{-3}$	$6,53 \times 10^{-3}$	5,9	0,7
24,99	$1,00 \times 10^{-2}$	$1,07 \times 10^{-2}$	$1,01 \times 10^{-2}$	6,8	0,5
24,20	$1,51 \times 10^{-2}$	$1,57 \times 10^{-2}$	$1,49 \times 10^{-2}$	4,5	0,8
23,40	$2,05 \times 10^{-2}$	$2,15 \times 10^{-2}$	$2,06 \times 10^{-2}$	4,8	0,5
22,57	$2,62 \times 10^{-2}$	$2,72 \times 10^{-2}$	$2,63 \times 10^{-2}$	3,7	0,5
21,73	$3,14 \times 10^{-2}$	$3,19 \times 10^{-2}$	$3,10 \times 10^{-2}$	1,5	1,3
20,86	$3,36 \times 10^{-2}$	$3,44 \times 10^{-2}$	$3,35 \times 10^{-2}$	2,2	0,3
19,96	$3,15 \times 10^{-2}$	$3,27 \times 10^{-2}$	$3,21 \times 10^{-2}$	3,9	1,8
19,04	$2,48 \times 10^{-2}$	$2,48 \times 10^{-2}$	$2,45 \times 10^{-2}$	0,1	1,4
18,10	$1,20 \times 10^{-2}$	$1,22 \times 10^{-2}$	$1,20 \times 10^{-2}$	1,5	0,3
Promedio ^(d)				3,9	0,8
SD ^(d)				2,5	0,6

^(a) Calculado como $100 \times |X_{2 \text{ expt}} - X_{2 \text{ calc}}| / X_{2 \text{ expt}}$.

^(b) Calculado usando la Ecuación 4.8.

^(c) Calculado usando la Ecuación 4.6.

^(d) Calculado considerando los valores obtenidos en los dos solventes puros y en las nueve mezclas binarias.

En la Tabla 4.28 (sistema EtOH + W) puede observarse que aparentemente no hay diferencias significativas entre los valores calculados por los dos métodos, lo que se verifica mediante los promedios de desviación, para el cálculos directo (4,0%) y por el

Método Extendido de Hildebrand (4,1%). Adicionalmente, en la Tabla 4.29 puede observarse que aparentemente hay una escasa diferencia entre los valores calculados por los dos métodos, lo que se verifica mediante los promedios de desviación, para el cálculo directo (2,5%) y por el Método Extendido de Hildebrand (0,6%).

Los anteriores resultados estarían demostrando una escasa practicidad del MESH para propósitos prácticos, método que adicionalmente implica la determinación de algunas propiedades relativas a la fusión del soluto. Sin embargo debe tenerse presente que este método considera a la solubilidad desde un enfoque fisicoquímico sistemático muy racional, y además, que únicamente haría falta encontrar un método efectivo para el cálculo del parámetro K de Walker, con el cual se calcularía el término W según la expresión $2K\delta_1\delta_2$, puesto que los términos δ_1 y δ_2 serían conocidos, y entonces podría calcularse directamente la solubilidad del fármaco en cualquier composición disolvente.

4.3.2. Desempeño de los modelos de Yalkowsky & Roseman y de Jouyban & Acree en la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas cosolventes Etanol + Agua (EtOH + W)

En la Tabla 4.30 se presentan los valores experimentales de solubilidad en equilibrio del fármaco en forma de logaritmo decimal. Los valores utilizados como entrada en las ecuaciones (1.44) y (1.49), fueron los obtenidos en los solventes puros, esto es, los correspondientes a las fracciones volumétricas 0,00 y 1,00 de EtOH.

Tabla 4-30: Solubilidad en logaritmo decimal de la IMC en función de la composición cosolvente EtOH + W y la temperatura.

Etanol /						
fracción	f / EtOH	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
másica						
0,00	0,0000	-6,108	-6,031	-5,957	-5,895	-5,818
0,10	0,1235	-5,915	-5,823	-5,727	-5,631	-5,552
0,20	0,2407	-5,618	-5,514	-5,415	-5,309	-5,182
0,30	0,3521	-5,070	-4,941	-4,816	-4,710	-4,563
0,40	0,4581	-4,466	-4,344	-4,194	-4,076	-3,946
0,50	0,5590	-3,922	-3,797	-3,676	-3,538	-3,394
0,60	0,6554	-3,476	-3,335	-3,190	-3,093	-2,974
0,70	0,7474	-3,099	-2,976	-2,844	-2,746	-2,649
0,80	0,8353	-2,771	-2,661	-2,556	-2,463	-2,368
0,90	0,9194	-2,568	-2,469	-2,371	-2,282	-2,207
1,00	1,0000	-2,479	-2,380	-2,310	-2,210	-2,130

En la Tabla 4-31 se presentan los valores de solubilidad logarítmica calculados mediante el modelo de Y & R y J & A en función de la composición cosolvente y la temperatura para la IMC, junto con los respectivos porcentajes de desviación, respecto a los valores experimentales. Esta misma información se puede observar de forma gráfica en la Figura 4-22 a 25,0 °C.

Tabla 4-31: Valores calculados de solubilidad logarítmica de la IMC mediante el modelo de Y – R y J – A y porcentaje de desviación en función de la composición cosolvente EtOH + W y la temperatura.

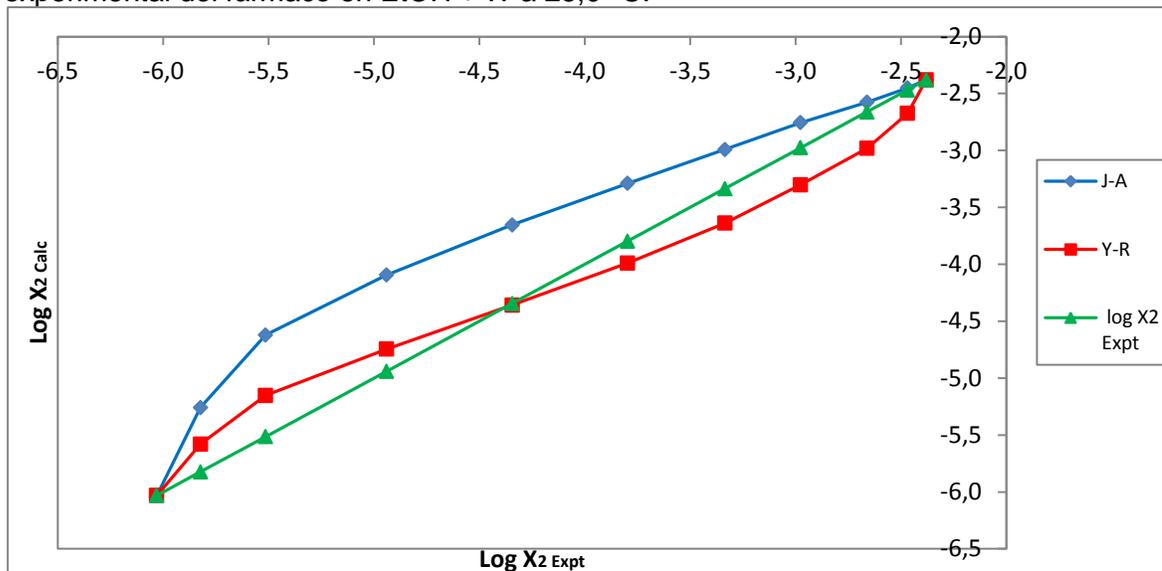
Yalkowsky – Roseman ^(a)						
<i>f</i> / EtOH	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix ^(b)
0,1235	-5,66 (4,31)	-5,58 (4,18)	-5,51 (3,85)	-5,44 (3,40)	-5,36 (3,41)	3,83 (0,42)
0,2407	-5,23 (6,83)	-5,15 (6,57)	-5,08 (6,22)	-5,01 (5,68)	-4,93 (4,86)	6,03 (0,78)
0,3521	-4,83 (4,74)	-4,74 (3,95)	-4,67 (2,99)	-4,60 (2,39)	-4,52 (0,96)	3,01 (1,45)
0,4581	-4,45 (0,46)	-4,36 (0,33)	-4,28 (2,15)	-4,21 (3,22)	-4,13 (4,64)	2,16 (1,84)
0,5590	-4,08 (4,00)	-3,99 (5,08)	-3,92 (6,52)	-3,84 (8,40)	-3,76 (10,66)	6,94 (2,66)
0,6554	-3,73 (7,31)	-3,64 (9,09)	-3,56 (11,73)	-3,48 (12,52)	-3,40 (14,36)	11,00 (2,80)
0,7474	-3,40 (9,58)	-3,30 (10,94)	-3,23 (13,54)	-3,14 (14,40)	-3,06 (15,58)	12,81 (2,48)
0,8353	-3,08 (11,04)	-2,98 (12,03)	-2,91 (13,75)	-2,82 (14,39)	-2,74 (15,59)	13,36 (1,83)
0,9194	-2,77 (7,91)	-2,67 (8,31)	-2,60 (9,69)	-2,507 (9,84)	-2,43 (9,96)	9,14 (0,96)
					PMD total ^(c)	7,59 (0,86)
Jouyban & Acree ^(a)						
<i>f</i> / EtOH	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix ^(b)
0,1235	-5,33 (9,85)	-5,26 (9,71)	-5,19 (9,37)	-5,13 (8,93)	-5,06 (8,93)	9,36 (0,43)
0,2407	-4,70 (16,43)	-4,62 (16,18)	-4,56 (15,84)	-4,50 (15,34)	-4,42 (14,60)	15,68 (0,73)
0,3521	-4,17 (17,81)	-4,09 (17,15)	-4,03 (16,27)	-3,97 (15,78)	-3,90 (14,56)	16,31 (1,25)
0,4581	-3,73 (16,50)	-3,65 (15,88)	-3,59 (14,32)	-3,52 (13,51)	-3,46 (12,36)	14,51 (1,70)
0,5590	-3,37 (14,15)	-3,29 (13,35)	-3,23 (12,14)	-3,16 (10,74)	-3,09 (8,97)	11,87 (2,07)
0,6554	-3,07 (11,59)	-2,99 (10,27)	-2,93 (8,09)	-2,86 (7,70)	-2,79 (6,32)	8,80 (2,11)
0,7474	-2,84 (8,36)	-2,76 (7,43)	-2,69 (5,26)	-2,61 (4,87)	-2,541 (4,074)	6,00 (1,81)
0,8353	-2,66 (3,84)	-2,58 (3,20)	-2,51 (1,71)	-2,42 (1,54)	-2,351 (0,705)	2,20 (1,28)
0,9194	-2,54 (0,91)	-2,45 (0,72)	-2,38 (0,61)	-2,29 (0,39)	-2,215 (0,345)	0,60 (0,24)
					PMD total ^(c)	9,48 (0,70)

^(a) Valores entre paréntesis: porcentaje individual de desviación según la ecuación 3.10.

^(b) PMD mix: porcentaje medio de desviación según la ecuación 3.11 (\pm SD) a cada composición cosolvente.

^(c) PMD total: porcentaje medio de desviación según la ecuación 3.11 (\pm SD) en función de composición y temperatura.

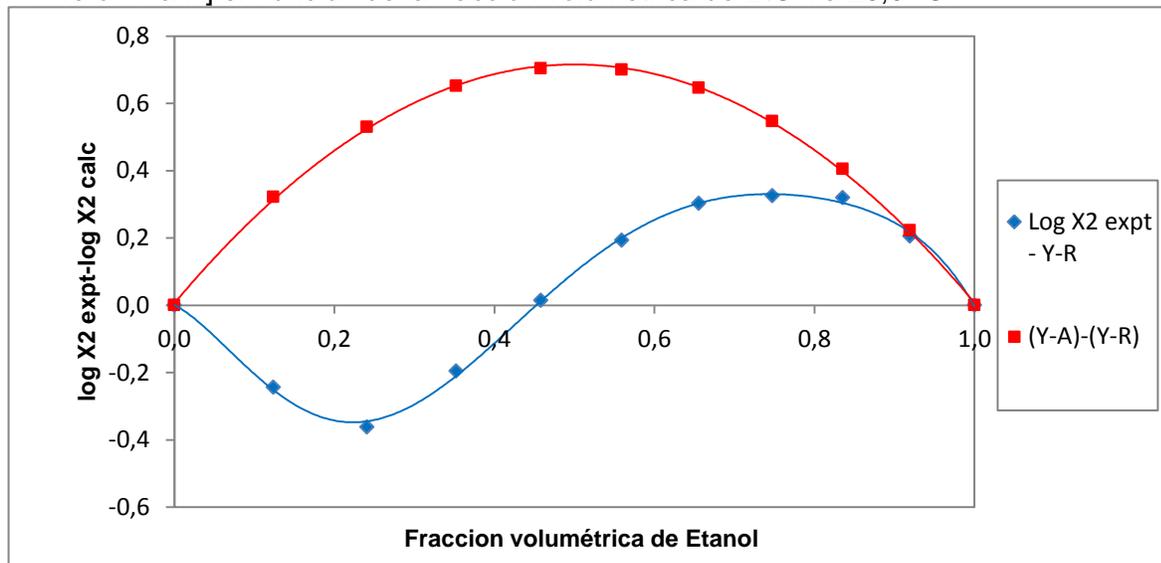
Figura 4-22: Solubilidad logarítmica calculada de la IMC usando el modelo de Jouyban & Acree y el modelo de Yalkowsky – Roseman, en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco en EtOH + W a 25,0 °C.



Comparando globalmente los resultados obtenidos con los dos modelos para el fármaco se tiene que hay ciertas diferencias, dados los valores PMD totales obtenidos, esto es, 7,59 (\pm 0,86) % y 9,48 (\pm 0,70) % para Y & R y J & A, respectivamente; lo cual aparentemente demostraría que para este caso, el modelo de Jouyban & Acree además de la desventaja que conlleva este modelo desde el punto de vista de complejidad de cálculos, presenta un mayor valor en el PMD total respecto al modelo de Yalkowsky-Roseman.

Para ver más claramente estos efectos, en la Figura 4-23 se presentan las diferencias logarítmicas decimales obtenidas entre las solubilidades experimentales y las calculadas mediante el modelo log-lineal de Y & R y así mismo, entre las calculadas mediante el modelo J & A y las calculadas mediante el modelo Y & R para el fármaco a 25,0 °C.

Figura 4-23: Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental – valor según el modelo Y & R] para la IMC y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor J & A – valor Y & R] en función de la fracción volumétrica de EtOH a 25,0 °C.



Como se puede observar las Figuras 4-22 y 4-23, las diferencias obtenidas entre los dos modelos y los valores experimentales son dependientes de la composición cosolvente, esto es, en las fracciones volumétricas de EtOH inferiores a 0,50 el modelo J & A arroja resultados más distantes comparado con el modelo Y & R (alrededor de f 0,45 el valor estimado mediante el modelo Y & R es casi coincidente con el experimental), mientras que a fracción superiores a 0,70 las desviaciones obtenidas en los dos modelos son muy similares, solo que el modelo Y & R predice valores inferiores mientras que el modelo J-A predice valores superiores a los experimentales.

Puesto la ecuación (1.49) (modelo J & A) es una extensión de la ecuación (1.42) (modelo Y & R), en la misma Figura 4-25 se puede observar el denominado factor de exceso de Jouyban & Acree (Factor JA), el cual es equivalente a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas, esto es, el valor J & A menos el valor Y & R.

De otro lado, la forma de asumida por la solubilidad experimental en la Figura 4-23 es similar a la adoptada por las desviaciones encontradas por (Rubino & Obeng, 1991) en el estudio de la solubilidad de series homólogas de *p*-hidroxibenzoatos y *p*-aminobenzoatos de alquilo en mezclas PG - W, las cuales fueron negativas respecto a la ecuación 1.42 en

las mezclas ricas en agua, esto es, a bajas fracciones volumétricas de PG, y positivas en las mezclas ricas en cosolvente.

4.3.3. Desempeño de los modelos logarítmico – lineal y de Jouyban & Acree en la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas disolventes Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt)

En la Tabla 4-32 se presentan los valores experimentales de solubilidad en equilibrio del fármaco en forma de logaritmo natural. Los valores utilizados como entrada en las ecuaciones (1.44) y (1.50) fueron los obtenidos en los solventes puros, esto es, los correspondientes a las fracciones volumétricas 0,00 y 1,00 de EtOH.

Tabla 4-32: Solubilidad en logaritmo natural de la IMC en función de la composición disolvente EtOH + AcOEt y la temperatura.

Etanol / fracción másica	AcOEt / f_1	EtOH / f_2	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	1,0000	0,0000	-4,560	-4,425	-4,287	-4,155	-4,018
0,10	0,8877	0,1123	-3,790	-3,696	-3,603	-3,515	-3,426
0,20	0,7784	0,2216	-3,525	-3,458	-3,366	-3,286	-3,222
0,30	0,6720	0,3280	-3,476	-3,392	-3,320	-3,243	-3,189
0,40	0,5684	0,4316	-3,550	-3,460	-3,382	-3,298	-3,241
0,50	0,4676	0,5324	-3,734	-3,641	-3,558	-3,446	-3,368
0,60	0,3693	0,6307	-3,996	-3,887	-3,773	-3,649	-3,555
0,70	0,2734	0,7266	-4,337	-4,196	-4,081	-3,920	-3,806
0,80	0,1800	0,8200	-4,730	-4,601	-4,437	-4,245	-4,110
0,90	0,0889	0,9111	-5,191	-5,024	-4,850	-4,640	-4,484
1,00	0,0000	1,0000	-5,708	-5,479	-5,317	-5,085	-4,906

En la Tabla 4-32 se presentan los valores de solubilidad logarítmica calculados mediante el modelo logarítmico – lineal y J & A en función de la composición disolvente y la temperatura para la IMC, junto con los respectivos porcentajes de desviación, respecto a los valores experimentales. Esta misma información se puede observar de forma gráfica en la Figura 4-24 a 25,0 °C.

Tabla 4-33: Valores calculados de solubilidad en logaritmo natural de la IMC mediante el modelo log – lineal y J & A y porcentaje de desviación en función de la composición disolvente EtOH + AcOEt y la temperatura.

Logarítmico – lineal ^(a)						
AcOEt / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix ^(b)
0,8877	-4,69 (23,70)	-4,54 (22,95)	-4,40 (22,19)	-4,26 (21,16)	-4,12 (20,19)	22,04 (1,39)
0,7784	-4,81 (36,55)	-4,66 (34,74)	-4,52 (34,13)	-4,36 (32,72)	-4,22 (30,84)	33,80 (2,15)
0,6720	-4,94 (42,01)	-4,77 (40,64)	-4,62 (39,31)	-4,46 (37,54)	-4,31 (35,15)	38,93 (2,68)
0,5684	-5,06 (42,39)	-4,88 (41,05)	-4,73 (39,92)	-4,56 (38,15)	-4,40 (35,81)	39,46 (2,57)
0,4676	-5,17 (38,47)	-4,99 (36,94)	-4,84 (35,90)	-4,65 (34,95)	-4,49 (33,34)	35,92 (1,95)
0,3693	-5,28 (32,25)	-5,09 (30,96)	-4,94 (30,83)	-4,74 (29,93)	-4,58 (28,79)	30,55 (1,29)
0,2734	-5,39 (24,36)	-5,19 (23,72)	-5,04 (23,39)	-4,83 (23,21)	-4,66 (22,53)	23,44 (0,67)
0,1800	-5,50 (16,30)	-5,29 (14,98)	-5,13 (15,65)	-4,92 (15,82)	-4,75 (15,48)	15,65 (0,48)
0,0889	-5,61 (8,00)	-5,39 (7,21)	-5,23 (7,75)	-5,00 (7,79)	-4,83 (7,65)	7,68 (0,29)
PMD total ^(c)						27,50 (0,89)

^(a) Valores entre paréntesis: porcentaje individual de desviación según la ecuación 3.10.

^(b) PMD mix: porcentaje medio de desviación según la ecuación 3.11 (\pm SD) a cada composición disolvente.

^(c) PMD total: porcentaje medio de desviación según la ecuación 3.11 (\pm SD) en función de composición y temperatura.

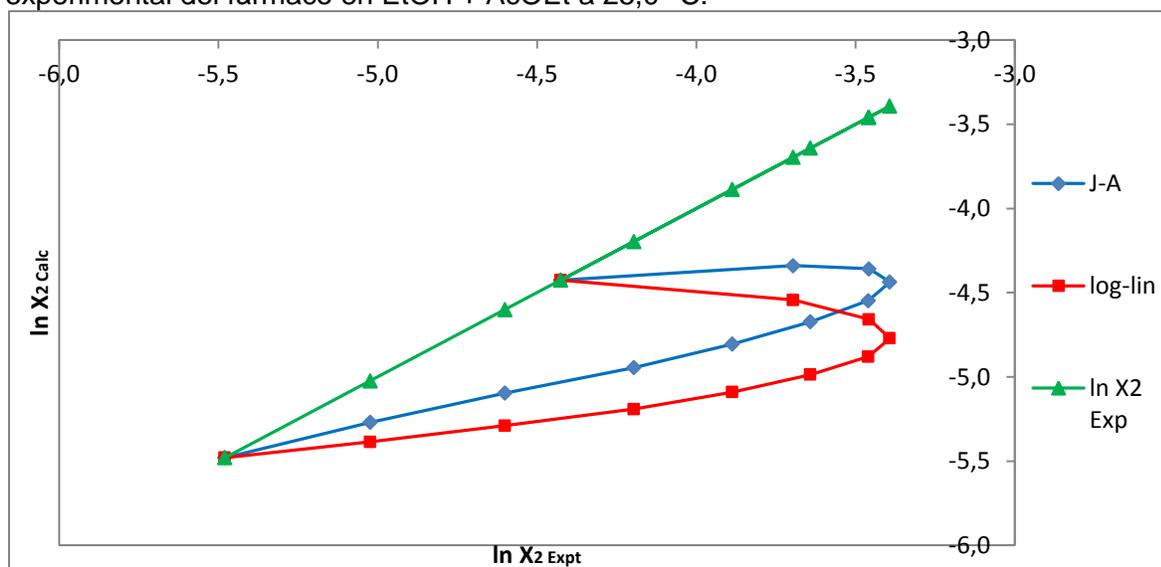
Jouyban & Acree ^(a)						
AcOEt / f	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C	PMD mix ^(b)
0,8877	-4,48 (18,23)	-4,34 (17,43)	-4,20 (16,63)	-4,06 (15,55)	-3,92 (14,53)	16,47 (1,47)
0,7784	-4,51 (27,88)	-4,36 (26,05)	-4,22 (25,35)	-4,07 (23,87)	-3,93 (21,96)	25,02 (2,24)
0,6720	-4,60 (32,24)	-4,44 30,80 ()	-4,30 (29,42)	-4,14 (27,57)	-3,99 (25,18)	29,04 (2,76)
0,5684	-4,72 (32,87)	-4,55 (31,43)	-4,40 (30,24)	-4,23 (28,39)	-4,08 (26,04)	29,80 (2,664)
0,4676	-4,85 (29,93)	-4,67 28,33 ()	-4,53 (27,23)	-4,35 (26,14)	-4,19 (24,47)	27,22 (2,08)
0,3693	-4,99 (24,99)	-4,81 (23,62)	-4,66 (23,40)	-4,47 (22,38)	-4,31 (21,16)	23,11 (1,44)
0,2734	-5,14 (18,58)	-4,94 (17,85)	-4,79 (17,45)	-4,59 (17,12)	-4,43 (16,36)	17,47 (0,82)
0,1800	-5,31 (12,15)	-5,10 (10,78)	-4,94 (11,37)	-4,73 (11,42)	-4,56 (11,00)	11,34 (0,52)
0,0889	-5,49 (5,74)	-5,27 (4,91)	-5,11 (5,41)	-4,89 (5,39)	-4,72 (5,20)	5,33 (0,30)
PMD total ^(c)						20,53 (0,91)

^(a) Valores entre paréntesis: porcentaje individual de desviación según la ecuación 3.10.

^(b) PMD mix: porcentaje medio de desviación según la ecuación 3.11 (\pm SD) a cada composición disolvente.

^(c) PMD total: porcentaje medio de desviación según la ecuación 3.11 (\pm SD) en función de composición y temperatura.

Figura 4-24: Solubilidad logarítmica calculada de la IMC usando el modelo de Jouyban & Acree y el modelo logarítmico – lineal, en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco en EtOH + AcOEt a 25,0 °C.

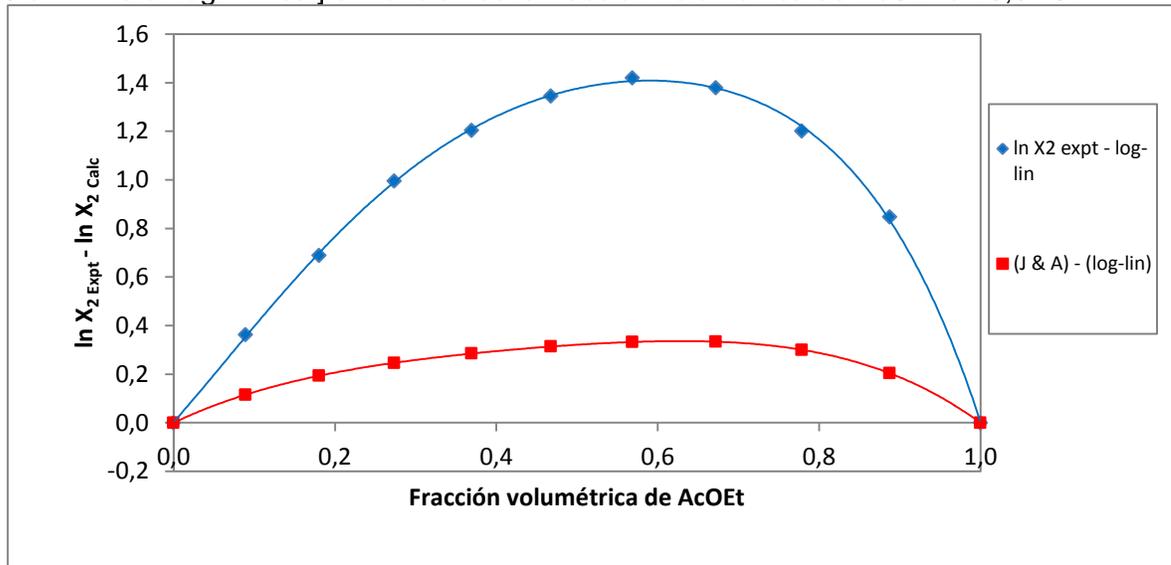


Realizando una comparación global, los resultados obtenidos con los dos modelos para la IMC se tiene que presentan marcadas diferencias, dados los valores de PMD totales obtenidos, esto es, 27,50 ($\pm 0,89$)% y 20,53 ($\pm 0,91$)% para Y & R y J & A, respectivamente; lo cual aparentemente demostraría que en el caso bajo estudio, el modelo de Jouyban & Acree presenta menores desviaciones sobre el modelo de Yalkowsky & Roseman.

La Figura 4-26, presenta un comportamiento poco habitual, esto se debe a que la máxima solubilidad de la IMC se alcanza en una mezcla disolvente y no en el solvente puro como ha ocurrido en estudios previos.

En la Figura 4-27 se presentan las diferencias logarítmicas decimales obtenidas entre las solubilidades experimentales y las calculadas mediante el modelo log-lineal y de la misma manera, entre las calculadas mediante el modelo J & A y las calculadas mediante el modelo log-lineal para la IMC a 25,0 °C.

Figura 4-25: Diferencia logarítmica de solubilidades [valor experimental – valor según el modelo log – lineal] para la IMC y diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [valor J & A – valor log – lineal] en función de la fracción volumétrica de AcOEt a 25,0 °C.



Como se puede observar las Figuras 4-24 y 4-25, las diferencias obtenidas entre los dos modelos y los valores experimentales son dependientes de la composición disolvente, pero a pesar de esto, todas las solubilidades predichas en los dos modelos son inferiores respecto a la solubilidad experimental.

Puesto la ecuación 1.50 (modelo J & A) es una extensión de la ecuación 1.42 (modelo Y & R), en la misma Figura 4-25 se puede observar el denominado factor de exceso de Jouyban & Acree, el cual es equivalente a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas, esto es, el valor J & A menos el valor log-lineal.

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1. Conclusiones

De todo lo descrito anteriormente se puede llegar a las siguientes conclusiones:

En las soluciones saturadas de Indometacina de los dos sistemas disolventes estudiados la densidad disminuye con el aumento de la temperatura, además esta cambia proporcionalmente con el cambio de la fracción másica del disolvente, sin embargo este cambio no es lineal sino que se ajusta más a modelos polinómicos.

La solubilidad de la Indometacina en los sistemas estudiados no varía de forma lineal al variar la proporción de solvente. Para la mezcla etanol+ agua se observó que el máximo de solubilidad se alcanzó en etanol puro, mientras que en el caso de la mezcla etanol + acetato de etilo la máxima solubilidad se alcanzó en una mezcla 0,3 en fracción másica de etanol.

La Indometacina es un principio activo de naturaleza lipofílica, debido a que su solubilidad en medios acuosos es baja con respecto a la obtenida en los solventes orgánicos con polaridad media.

Los coeficientes de actividad varían proporcionalmente con el aumento de la temperatura, en una misma proporción de solvente. Para la mezcla etanol + agua, los valores más altos se encontraron en el agua pura y las mezclas con alto contenido de esta, y los valores más bajos en las mezclas con alto contenido alcohólico. Entre tanto, para la mezcla etanol + acetato de etilo, los valores fueron bajos en todas las fracciones de etanol y en los solventes puros. En general, en los solventes orgánicos estos valores son más bajos, que los obtenidos en los medios acuosos, indicando con ello que la Indometacina presenta interacciones moleculares más grandes con los solventes

orgánicos que con los acuosos, confirmando así el carácter lipofílico del fármaco en estudio

Los valores de ΔG^0 para las Indometacina son positivos en todas mezclas disolventes, indicando la aparente no espontaneidad del proceso de solución, mas debe tenerse en cuenta 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 siempre valores negativos del logaritmo natural de X_2 y de acuerdo a ecuación 1.2, valores positivos para ΔG^0 . 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 espontaneo la solución debe estar insaturada ($\Delta G_{soln} < 0$).

En todos los sistemas estudiados la solubilidad de la Indometacina aumenta al aumentar la temperatura. El cambio entálpico estándar aparente para el proceso de solución en todos los casos fue positivo, mostrando que los procesos fueron endotérmicos. Para el agua pura y la mezcla 0,1 en fracción etanólica, el cambio entrópico estándar, lo que significa que no hay un favorecimiento al proceso de solución ya que esta fue negativa, para las demás mezclas y solventes puros la entropía aparente de solución tiene un efecto contrario sobre este proceso.

En cuanto a los resultados de las contribuciones energéticas ($\% \zeta_H$) y organizacionales ($\% \zeta_{TS}$), para la Indometacina hay una mayor contribución entálpica al cambio estándar aparente de la energía de Gibbs, ya que es mayor de 60% en todas las mezclas disolventes indicando el predominio del factor energético frente al factor organizacional para proceso de solución de la Indometacina.

Los gráficos de compensación entálpica – entrópica de Indometacina muestra un máximo en la mezcla cosolvente etanol + agua con concentración de etanol de 0,5 en fracción másica (libre de soluto), indicando que el proceso de solución es dirigido por la entalpia desde este punto hasta el etanol puro y por la entropía desde agua pura hasta la concentración 0,5 en fracción másica de etanol, por tanto de acuerdo a la gráfica de compensación, el factor organizacional dirige el proceso de solución en mezclas ricas en etanol y el energético lo hace en mezclas ricas en agua. Por otro lado, en mezclas etanol + acetato de etilo, su comportamiento cambia radicalmente, ya que la pendiente es

positiva para todo el sistema, por tal motivo se puede inferir que el proceso en todas las mezclas disolventes es conducido por la entropía.

Partiendo del proceso hipotético de transferencia de la Indometacina desde un medio de constante dieléctrica mayor (más polar) hasta uno con menor constante (menos polar), el cambio de energía de Gibbs estándar aparente es negativo para todas transferencias de las mezclas etanol + agua y para las transferencias desde 0,0 a 0,10 hasta 0,60 a 0,70, para el caso de las mezclas etanol + acetato de etilo, lo que indica que la Indometacina es más afín por el medio de menor polaridad, mientras que para el resto de las mezclas etanol + acetato de etilo presenta valores positivos, con lo cual el fármaco en estas últimas mezclas presenta mayor afinidad por el medio de mayor polaridad.

Se encontró que la solubilidad de la Indometacina alcanza un máximo de solubilidad en la mezcla disolvente etanol + acetato de etilo en una concentración 0,7 en fracción másica de etanol, por este motivo el parámetro de solubilidad experimental de este fármaco es $20,86 \text{ MPa}^{1/2}$. La solubilidad experimental del fármaco es menor que la solubilidad ideal en todas las mezclas etanol + agua, lo que a su vez conduce a coeficientes de actividad mayores que la unidad. Por otra parte, en las mezclas etanol + acetato de etilo, la solubilidad experimental fue muy cercana a la ideal e incluso menor, razón por la cual los valores del coeficiente de actividad del soluto para este sistema son cercanos o inferiores a la unidad.

Se utilizó satisfactoriamente el MESH en el estudio de la solubilidad de la Indometacina en las mezclas estudiadas, utilizando para este fin el volumen molar y el parámetro de solubilidad calculados por contribución de grupos. En particular, se ha encontrado una buena capacidad predictiva utilizando un modelo polinómico de cuarto y quinto orden para las mezclas etanol + agua y etanol + acetato de etilo, respectivamente. Sin embargo, al comparar los resultados obtenidos directamente como una función de X_2 respecto a δ_1 y aquellos obtenidos con el MESH, se encuentra que no hay mejoría significativa en el carácter predictivo al pasar desde el método estrictamente empírico respecto al Método Extendido de Hildebrand para la mezcla etanol + agua, no obstante, para las mezclas etanol + acetato de etilo, el MESH tiene un mejor carácter predictivo.

Los modelos de Jouyban & Acree y log-lineal fueron evaluados. Obteniéndose los siguientes resultados: en el sistema etanol + agua se obtuvo desviaciones positivas para

las mezclas con fracción volumétrica de etanol inferior a 0,45 y negativas desde esta fracción volumétrica en adelante, esto para el modelo log-lineal, mientras que para la ecuación de J & A se obtuvo desviaciones positivas a lo largo de todas las mezclas cosolventes. Por otra parte, para el sistema etanol + acetato de etilo, se obtiene un comportamiento diferente al sistema anteriormente expuesto, esto es, desviaciones negativas respecto a la solubilidad logarítmica experimental en todas las mezclas binarias. Estos resultados a su vez conducen a la necesidad de determinar experimentalmente la solubilidad de los fármacos en función de la temperatura, en todas aquellas mezclas cosolventes que puedan ser útiles durante el proceso de diseño de formulaciones líquidas homogéneas.

Para terminar, se puede decir que los datos presentados en este trabajo amplían la información fisicoquímica acerca de fármacos antiinflamatorios (AINES). Esta información es muy útil en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, tales como medicamentos parenterales.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda en trabajos posteriores, estudiar el reparto de la Indometacina en solventes acuosos y orgánicos así como también en sistemas liposomales, con el fin de complementar la información fisicoquímica de este fármaco y contribuir en esta forma, al desarrollo de productos farmacéuticos.

Por otra parte, se propone determinar en estudios posteriores, el cambio en la entalpía estándar para los procesos de solución y reparto de la Indometacina en los diferentes sistemas, mediante métodos calorimétricos, con el propósito de comparar los resultados generados, con los obtenidos en el presente trabajo.

A. Anexo: Curvas de calibración

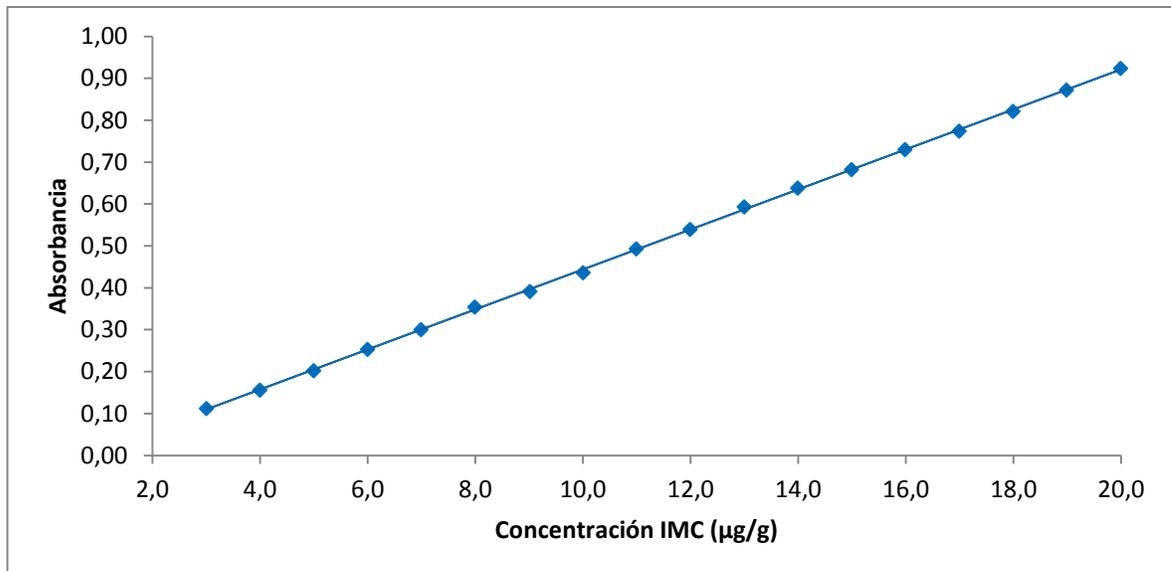
▪ Determinación de la λ_{\max} y elaboración de la curva de calibración para la Indometacina

Para determinar la absorbancia máxima (λ_{\max}) se preparó una solución de IMC de concentración conocida ($20 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) en etanol y se realizó un barrido en la región de ultravioleta entre 200 y 300 nm, obteniendo el espectro de absorción, en donde el valor de λ_{\max} para la IMC que se obtiene es 232 nm.

La ecuación de la regresión lineal y la representación gráfica de la curva de calibración para la cuantificación de la Indometacina, se presentan en la Tabla A-1 y la Figura A-1 respectivamente, la cual se realizó determinando la absorbancia de soluciones de concentración conocida (entre 3 y $20 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$) y graficando Absorbancia vs Concentración con sus respectivos parámetros estadísticos (Tabla A1.2). Es de aclarar que en la elaboración de esta curva se incluyó la respuesta correspondiente al punto de concentración cero, por tratarse de una técnica espectrofotométrica de análisis (Mora *et al.*, 2006)

Tabla A-1: Absorbancia y concentración de la IMC ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$).

Réplica 1		Réplica 2		Réplica 3	
$\mu\text{g g}^{-1}$	Abs	$\mu\text{g g}^{-1}$	Abs	$\mu\text{g g}^{-1}$	Abs
19,991	0,923	20,101	0,926	20,498	0,946
18,987	0,872	19,063	0,876	18,930	0,871
17,993	0,821	18,083	0,829	17,741	0,814
16,990	0,774	17,041	0,779	16,735	0,766
15,987	0,730	16,259	0,742	15,731	0,718
14,991	0,682	15,141	0,689	14,721	0,670
13,990	0,638	14,171	0,643	13,752	0,623
12,997	0,593	13,114	0,592	12,854	0,581
11,993	0,539	12,173	0,547	11,885	0,534
10,991	0,493	11,211	0,501	10,936	0,489
10,003	0,436	10,163	0,451	9,883	0,439
9,015	0,391	9,078	0,399	8,943	0,394
7,994	0,354	8,105	0,353	7,962	0,347
6,994	0,300	7,077	0,304	6,854	0,294
5,998	0,253	6,046	0,255	5,938	0,250
5,000	0,202	5,090	0,209	4,935	0,203
3,999	0,156	4,023	0,158	3,975	0,157
3,003	0,112	3,036	0,111	2,982	0,108

Figura A-1: Gráfico de linealidad para la IMC en EtOH a 232 nm.**Tabla A-2.** Parámetros estadísticos de la curva de calibración de la IMC en EtOH.

Ecuación de la forma $y = a + bx$	
Parámetro	Valor
Coefficiente de determinación (r^2)	0,999767
Intercepto (a)	0,033844
Pendiente (b)	0,047738

B. Anexo: Densidades de los sistemas solventes estudiados

▪ Preparación de las mezclas disolventes.

Todas las mezclas Etanol + Agua (EtOH+W) y Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt) se prepararon por pesada en cantidades cercanas a 40,00 g en una balanza analítica Ohaus Pioneer TM PA214 (sensibilidad ± 0.1 mg), en concentraciones desde 10 % m/m hasta 90 % m/m variando en 10 % m/m, con lo cual se estudiaron nueve mezclas binarias y los dos solventes puros para cada sistema disolvente estudiado.

▪ Determinación de las densidades de las mezclas disolventes.

La determinación de la densidad de las mezclas disolventes, se realizó en el densímetro digital DMA 45 Anton Paar el cual tiene una sensibilidad de ± 0.0001 g/cm³, el cual estuvo conectado a un baño termostático de recirculación (Neslab RTE 10 Digital One Thermo Electron Company) en donde se encontraban los frascos con las diferentes soluciones a las temperaturas evaluadas. El densímetro se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo a las temperaturas de trabajo: 20,0 °C, 25,0 °C, 30,0 °C, 35,0 °C y 40,0 °C (Anton Paar, 1980), registrándose los valores numéricos para el agua y el aire, a partir de los cuales se calcularon los parámetros de operación.

A continuación se presentan los resultados de la densidad de las mezclas disolventes en función de la temperatura y de los solventes puros a 20,0 °C, 25,0 °C, 30,0 °C, 35,0 °C y 40,0 °C.

Tabla B-1: Densidades (g cm^{-3}) del sistema cosolvente Etanol + Agua en función de la temperatura ($\pm 0.1^\circ\text{C}$)

Etanol / fracción masica	T ($^\circ\text{C}$)				
	20,0 $^\circ\text{C}$	25,0 $^\circ\text{C}$	30,0 $^\circ\text{C}$	35,0 $^\circ\text{C}$	40,0 $^\circ\text{C}$
0,00	0,9975	0,9956	0,9946	0,9931	0,9914
0,10	0,9813	0,9796	0,9779	0,9765	0,9741
0,20	0,9685	0,9663	0,9638	0,9613	0,9586
0,30	0,9548	0,9509	0,9478	0,9441	0,9410
0,40	0,9420	0,9308	0,9273	0,9236	0,9195
0,50	0,9116	0,9107	0,9067	0,9025	0,8986
0,60	0,8923	0,8876	0,8835	0,8791	0,8747
0,70	0,8645	0,8645	0,8602	0,8558	0,8514
0,80	0,8441	0,8395	0,8354	0,8311	0,8267
0,90	0,8202	0,8139	0,8095	0,8054	0,8007
1,00	0,7904	0,7854	0,7815	0,7771	0,7726

Tabla B-2: Densidades (g cm^{-3}) del sistema disolvente Etanol + Acetato de etilo en función de la temperatura ($\pm 0,1^\circ\text{C}$)

Etanol / fracción masica	T ($^\circ\text{C}$)				
	20,0 $^\circ\text{C}$	25,0 $^\circ\text{C}$	30,0 $^\circ\text{C}$	35,0 $^\circ\text{C}$	40,0 $^\circ\text{C}$
0,00	0,9005	0,8944	0,8883	0,8820	0,8759
0,10	0,8871	0,8811	0,8752	0,8692	0,8631
0,20	0,8747	0,8688	0,8630	0,8572	0,8514
0,30	0,8628	0,8571	0,8514	0,8458	0,8402
0,40	0,8518	0,8457	0,8403	0,8348	0,8294
0,50	0,8403	0,8349	0,8296	0,8244	0,8190
0,60	0,8316	0,8240	0,8190	0,8141	0,8089
0,70	0,8200	0,8140	0,8091	0,8044	0,7994
0,80	0,8112	0,8042	0,7996	0,7949	0,7902
0,90	0,8002	0,7948	0,7904	0,7864	0,7815
1,00	0,7904	0,7854	0,8883	0,7771	0,7726

C. Anexo: Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de indometacina

Para convertir los valores de concentración en escala de molaridad y fracción molar, se determinó la densidad de las soluciones saturadas del IMC en las diferentes mezclas binarias y en los solventes puros, (Martínez y Rojas, 1999; Martínez, 2001).

Se determinó la densidad de las soluciones saturadas de Indometacina en las mezclas binarias Etanol + Agua y Etanol + Acetato de etilo así como en cada solvente puro a 20.00, 25.00, 30.00, 35.00 y 40.00 \pm 0.1°C.

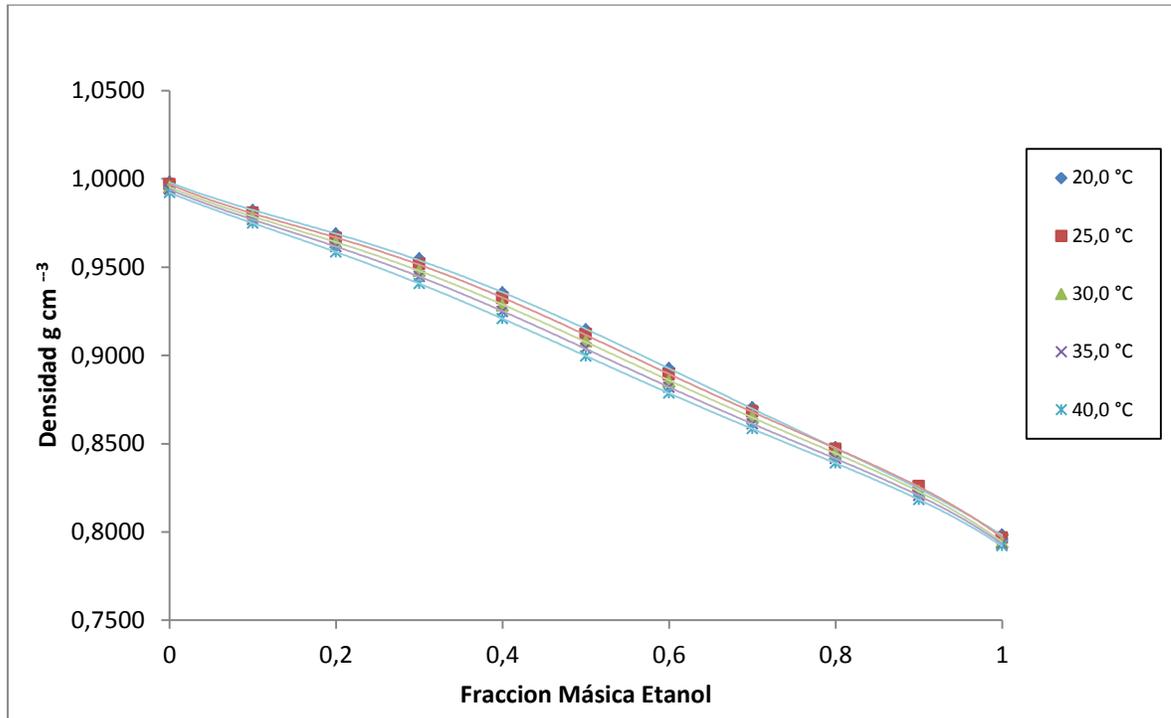
C.1 Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).

En la Tabla A3.1, se resumen los datos de densidad y la desviación estándar de las medidas realizadas a mínimo tres réplicas de las soluciones preparadas.

Tabla C-1: Densidad (g cm^{-3}) de las soluciones saturadas de Indometacina en las mezclas Etanol + Agua y los solventes puros a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0,1°C (\pm SD).

Etanol Fracción másica	T (°C)				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	0,9982 (0,0001)	0,9970 (0,0000)	0,9954 (0,0002)	0,9940 (0,0000)	0,9922 (0,0001)
0,10	0,9821 (0,0001)	0,9806 (0,0001)	0,9787 (0,0002)	0,9770 (0,0000)	0,9749 (0,0001)
0,20	0,9689 (0,0001)	0,9665 (0,0002)	0,9641 (0,0001)	0,9616 (0,0001)	0,9586 (0,0003)
0,30	0,9547 (0,0003)	0,9516 (0,0003)	0,9481 (0,0001)	0,9447 (0,0003)	0,9407 (0,0004)
0,40	0,9355 (0,0000)	0,9323 (0,0003)	0,9285 (0,0002)	0,9249 (0,0002)	0,9209 (0,0002)
0,50	0,9145 (0,0000)	0,9121 (0,0001)	0,9081 (0,0001)	0,9040 (0,0004)	0,8996 (0,0001)
0,60	0,8925 (0,0000)	0,8892 (0,0001)	0,8854 (0,0002)	0,8819 (0,0002)	0,8786 (0,0003)
0,70	0,8703 (0,0000)	0,8682 (0,0007)	0,8651 (0,0011)	0,8613 (0,0002)	0,8584 (0,0003)
0,80	0,8477 (0,0001)	0,8469 (0,0001)	0,8444 (0,0002)	0,8415 (0,0002)	0,8390 (0,0002)
0,90	0,8240 (0,0003)	0,8259 (0,0005)	0,8228 (0,0002)	0,8206 (0,0002)	0,8183 (0,0001)
1,00	0,7983 (0,0003)	0,7966 (0,0002)	0,7943 (0,0001)	0,7932 (0,0002)	0,7921 (0,0001)

Figura C-1: Densidad de las soluciones saturadas de Indometacina en función de composición de las mezclas Etanol + Agua a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0,1 °C.



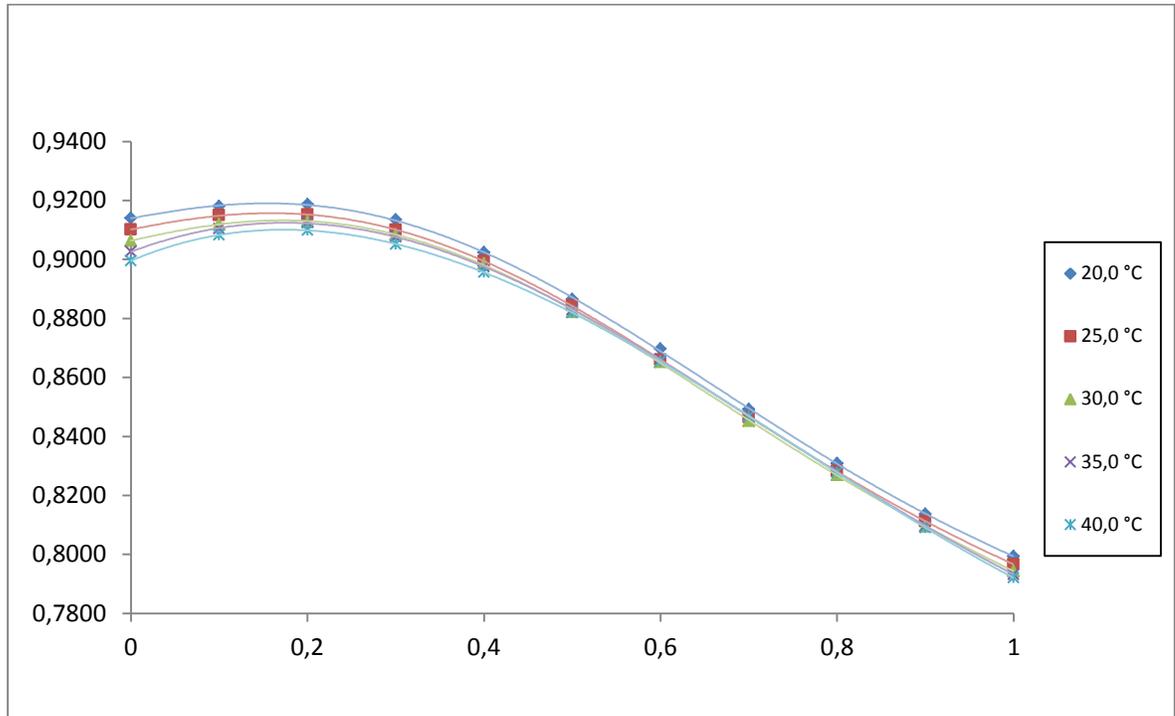
C.2 Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).

En la Tabla A3.2, se resumen los datos de densidad y la desviación estándar de las medidas realizadas a mínimo tres réplicas de las soluciones preparadas.

Tabla C-2: Densidad (g cm^{-3}) de las soluciones saturadas de Indometacina en las mezclas Etanol + Agua y los solventes puros a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 \pm 0,1°C. (\pm SD).

Etanol Fracción másica	T (°C)				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	0,9140 (0,0001)	0,9101 (0,0002)	0,9064 (0,0005)	0,9027 (0,0002)	0,8996 (0,0002)
0,10	0,9180 (0,0003)	0,9150 (0,0004)	0,9120 (0,0002)	0,9104 (0,0001)	0,9083 (0,0001)
0,20	0,9187 (0,0008)	0,9152 (0,0004)	0,9129 (0,0005)	0,9125 (0,0001)	0,9100 (0,0001)
0,30	0,9135 (0,0007)	0,9100 (0,0009)	0,9085 (0,0002)	0,9077 (0,0001)	0,9052 (0,0002)
0,40	0,9023 (0,0005)	0,8995 (0,0008)	0,8986 (0,0010)	0,8975 (0,0005)	0,8957 (0,0002)
0,50	0,8865 (0,0006)	0,8844 (0,0015)	0,8822 (0,0005)	0,8830 (0,0002)	0,8819 (0,0001)
0,60	0,8697 (0,0001)	0,8660 (0,0006)	0,8653 (0,0002)	0,8661 (0,0003)	0,8654 (0,0005)
0,70	0,8492 (0,0002)	0,8465 (0,0001)	0,8453 (0,0001)	0,8468 (0,0001)	0,8468 (0,0001)
0,80	0,8308 (0,0004)	0,8283 (0,0003)	0,8270 (0,0004)	0,8280 (0,0004)	0,8278 (0,0001)
0,90	0,8137 (0,0002)	0,8112 (0,0001)	0,8095 (0,0000)	0,8096 (0,0002)	0,8090 (0,0001)
1,00	0,7994 (0,0001)	0,7966 (0,0002)	0,7943 (0,0001)	0,7932 (0,0002)	0,7921 (0,0001)

Figura C-2: Densidad de las soluciones saturadas de Indometacina en función de composición de las mezclas Etanol + Acetato de etilo a 20,0; 25,0; 30,0; 35,0 y 40,0 $\pm 0.1^\circ\text{C}$.



D. Anexo: Valores de solubilidad de soluciones saturadas de indometacina expresadas en %m/m y %m/v

D.1. Sistema Etanol + Agua (EtOH + W).

Tabla D-1: Valores de solubilidad en porcentaje en masa de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Agua a varias temperaturas ($\pm 0,1$ °C).

Fracción másica de etanol	%m/m de Indometacina a saturación en el sistema Etanol + Agua				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	0,0016	0,0019	0,0022	0,0025	0,0030
0,10	0,0023	0,0028	0,0035	0,0044	0,0052
0,20	0,0042	0,0053	0,0067	0,0086	0,0115
0,30	0,0138	0,0186	0,0248	0,0316	0,0443
0,40	0,0513	0,0680	0,0959	0,1260	0,1700
0,50	0,1650	0,2202	0,2903	0,3992	0,5545
0,60	0,4200	0,5800	0,8078	1,0079	1,3227
0,70	0,9000	1,1900	1,6100	2,0094	2,4996
0,80	1,7000	2,1800	2,7613	3,4032	4,2000
0,90	2,3750	2,9700	3,7000	4,5000	5,3100
1,00	2,5200	3,1500	3,6798	4,5966	5,4844

Figura D-1: Solubilidad en porcentaje en masa de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Agua a varias temperaturas.

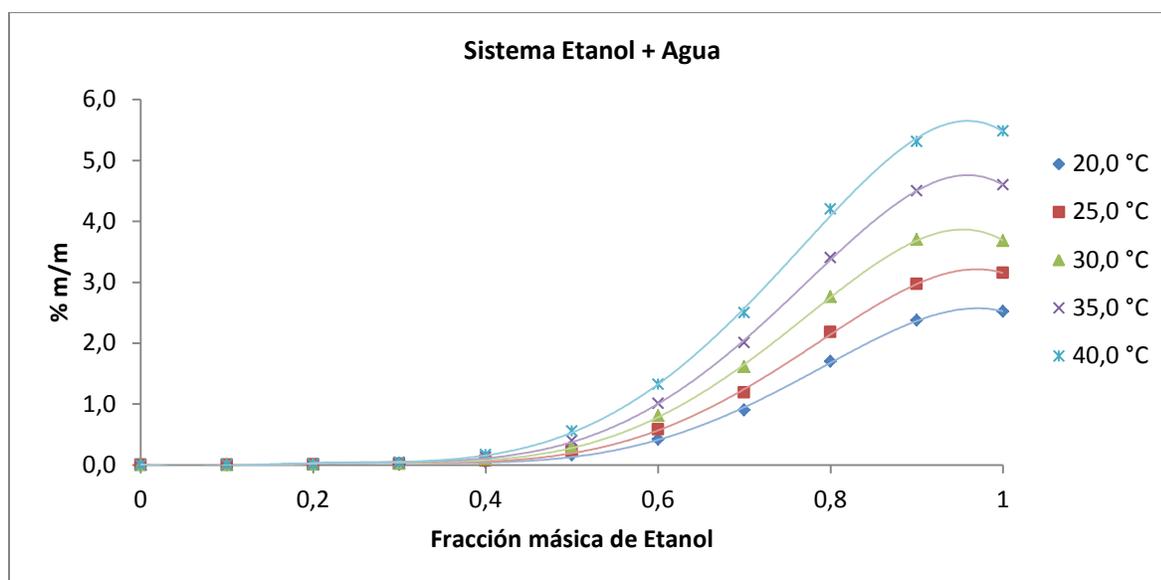
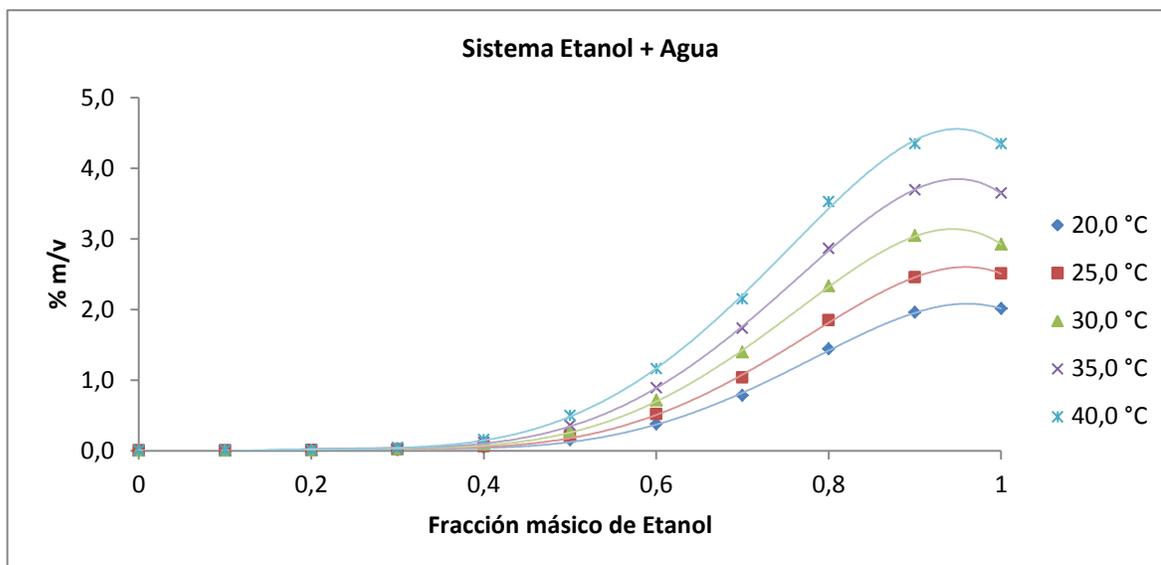


Tabla D-2: Valores de solubilidad en porcentaje masa a volumen de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Agua a varias temperaturas ($\pm 0,1$ °C).

Fracción másica de etanol	%m/v de Indometacina a saturación en el sistema Etanol + Agua				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,0	0,0015	0,0018	0,0022	0,0025	0,0030
0,1	0,0022	0,0027	0,0034	0,0043	0,0051
0,2	0,0041	0,0052	0,0065	0,0082	0,0110
0,3	0,0132	0,0177	0,0235	0,0299	0,0417
0,4	0,0480	0,0634	0,0891	0,1165	0,1566
0,5	0,1509	0,2008	0,2636	0,3608	0,4988
0,6	0,3749	0,5157	0,7152	0,8889	1,1622
0,7	0,7833	1,0332	1,3928	1,7306	2,1456
0,8	1,4410	1,8462	2,3317	2,8637	3,5238
0,9	1,9570	2,4529	3,0444	3,6927	4,3450
1,0	2,0116	2,5094	2,9230	3,6462	4,3440

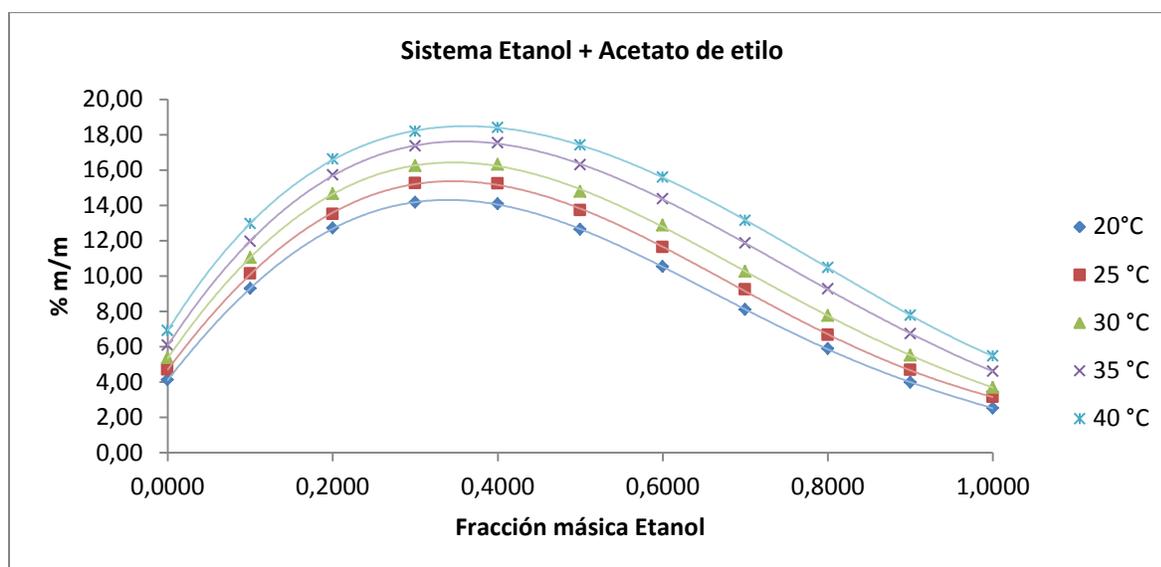
Figura D-2: Solubilidad en porcentaje masa a volumen de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Agua a varias temperaturas.



D.2. Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt).

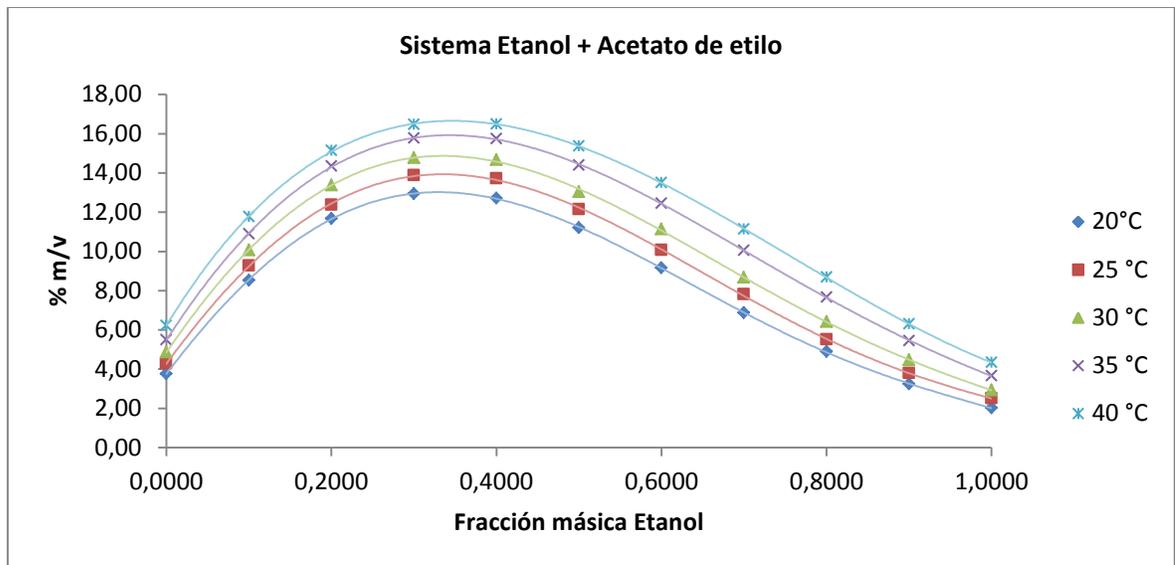
Tabla D-3: Valores de solubilidad en porcentaje en masa de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Acetato de etilo a varias temperaturas ($\pm 0,1$ °C).

Fracción másica de etanol	%m/m de Indometacina a saturación en el sistema Etanol + Agua				
	20,0 °C	25,0 °C	30,0 °C	35,0 °C	40,0 °C
0,00	4,12	4,69	5,36	6,08	6,92
0,10	9,29	10,14	11,04	11,96	12,96
0,20	12,71	13,51	14,66	15,73	16,63
0,30	14,17	15,26	16,25	17,37	18,20
0,40	14,08	15,25	16,32	17,54	18,42
0,50	12,64	13,73	14,78	16,30	17,42
0,60	10,54	11,63	12,87	14,37	15,61
0,70	8,10	9,24	10,26	11,87	13,15
0,80	5,89	6,65	7,76	9,27	10,49
0,90	3,98	4,67	5,51	6,72	7,78
1,00	2,52	3,15	3,69	4,61	5,47

Figura D-3: Solubilidad en porcentaje en masa de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Acetato de etilo a varias temperaturas.**Tabla D-4:** Valores de solubilidad en porcentaje masa a volumen de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Acetato de etilo a varias temperaturas ($\pm 0,1$ °C).

Fracción másica de etanol	%m/v de Indometacina a saturación en el sistema Etanol + Agua				
	20°C	25°C	30°C	35°C	40°C
0,00	3,76	4,27	4,86	5,49	6,23
0,10	8,53	9,28	10,07	10,89	11,77
0,20	11,68	12,36	13,38	14,35	15,14
0,30	12,94	13,88	14,77	15,77	16,47
0,40	12,71	13,71	14,67	15,74	16,49
0,50	11,21	12,15	13,04	14,39	15,37
0,60	9,16	10,07	11,14	12,45	13,51
0,70	6,88	7,82	8,67	10,05	11,13
0,80	4,89	5,51	6,42	7,67	8,68
0,90	3,24	3,79	4,46	5,44	6,30
1,00	2,01	2,51	2,93	3,66	4,34

Figura D-4: Solubilidad en porcentaje masa a volumen de Indometacina en las mezclas binarias de Etanol + Acetato de etilo a varias temperaturas.



E. Anexo: Masas molares de las mezclas disolventes empleadas

Para la determinación de la masa molar de las mezclas cosolventes Etanol + Agua y etanol + acetato de etilo, 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:

$$M_{mix} = \sum_{i=1}^n M_i X_i \quad (E.1)$$

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 las Tablas A5.1 y A5.2, se indica la masa molar de los solventes puros y de las mezclas cosolventes.

E.1. Sistema Etanol + Agua (EtOH + W)**Tabla E-1:** Masa molar (M_{mix}) (g mol^{-1}) de las mezclas cosolventes etanol + agua.

EtOH/ Fracción másica	X_{AcOEt}	X_{EtOH}	Masa Molar de la mezcla cosolvente EtOH + W
0,00	1,0000	0,0000	18,02
0,10	0,9583	0,0417	19,19
0,20	0,9109	0,0891	20,52
0,30	0,8564	0,1436	22,05
0,40	0,7932	0,2068	23,82
0,50	0,7188	0,2812	25,91
0,60	0,6302	0,3698	28,39
0,70	0,5228	0,4772	31,40
0,80	0,3899	0,6101	35,13
0,90	0,2212	0,7788	39,86
1,00	0,0000	1,0000	46,07

E.2. Sistema Etanol + Acetato de etilo (EtOH + AcOEt)**Tabla E-2:** Masa molar (M_{mix}) (g mol^{-1}) de las mezclas cosolventes etanol + agua.

EtOH/ Fracción másica	X_{AcOEt}	X_{EtOH}	Masa Molar de la mezcla disolvente EtOH + AcOEt
0,00	1,0000	0,0000	88,11
0,10	0,8247	0,1753	80,74
0,20	0,6765	0,3235	74,51
0,30	0,5496	0,4504	69,17
0,40	0,4396	0,5604	64,55
0,50	0,3433	0,6567	60,50
0,60	0,2585	0,7415	56,94
0,70	0,1831	0,8169	53,77
0,80	0,1156	0,8844	50,93
0,90	0,0549	0,9451	48,38
1,00	0,0000	1,0000	46,07

Bibliografía

ADJEI, A., J. Newburger, and A. Martin, (1980), Extended Hildebrand Approach: Solubility of caffeine in dioxane-water mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 69, 659-661.

ANTON PAAR, K.G, (1980), *DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual*, Graz, Austria.

ARAGON, D. M., D.P. Pacheco, M.A. Ruidiaz, A.D. Sosnik, y F.Martinez, (2008), Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad de naproxeno en mezclas cosolventes etanol+agua, *Vitae.*, 15, 113-122.

AULTON, M., (2002), Dissolution and solubility, In: *Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design*, 2nd edition, Churchill Livingstone, London, 15-32.

ÁVILA, C.M., (2001), Estudio Termodinámico del Reparto de Benzocaína entre Algunos Sistemas Orgánicos y Medios Acuoso, Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C.

BAENA, Y., (2001), Volúmenes molares aparentes de algunos derivados de la acetanilida en mezclas etanol-agua en función de la concentración, Tesis de Pregrado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C.

BAENA, Y., (2003), *Estudio Termodinámico del Reparto de Algunos Analgésicos Derivados de la Acetanilida entre Medios Acuoso y Algunos Sistemas Orgánicos*, Tesis de Maestría en Ciencias-Química, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C.

BAENA, Y., J.A. Pinzón, H.J. Barbosa, and F. Martínez, (2004), Temperature-dependence of the solubility of some acetanilide derivatives in several organic and aqueous solvents, *Phys. Chem. Liq.*, 42, 603–613.

BARTON, A., (1991) *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*; 2nd ed.; CRC Press: New York, pp. 157-193.

BEVINGTON, P.R., (1969), *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*, McGraw-Hill Book, Co., New York, pp. 56-65.

BUSTAMANTE, P. and B. Escalera, (1995), Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxypyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima, *J. Pharm. Pharmacol.*, 47, 550-555.

BUSTAMANTE, P., S. Romero, and A. Reillo, (1995), Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures, *Pharm. Sci.*, 1, 505-507.

BUSTAMANTE, C and P. Bustamante, (1996), Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane+water solvent mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 85, 1109-1111.

BUSTAMANTE, P., S. Romero, A. Peña, B. Escalera, and A. Reillo, (1998), 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.

CÁRDENAS, C.A. y C.C. Guevara, (2003), *Solubilidad y volúmenes de desplazamiento del acetaminofén en mezclas agua-propilenoglicol y etanol-propilenoglicol a 25 °C*, Trabajo de Grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

CHOW, H., H. Chen, T. Ng, P. Myrdal, and S.H. Yalkowsky, (1995), Using backpropagation networks for the estimation of aqueous activity coefficients of aromatic organic compounds, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 35, 723-728.

CONNORS, K.A., (2002), *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy*, Hoboken NJ: Wiley-Interscience., New Jersey, 61-66.

FEDORS, R.F., (1974), A method for estimating both the solubility parameters and molar volumen of liquids, *Polym. Eng. Sci.*, 14, 147+154.

FLORENCE, A.T. and D. Attwood, (1998), *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edition, MacMillan Press Ltd., London, Ch. 5, 152-198.

FONSECA, J.C. y Y.P. Coronado, (1998), Determinación de la Solubilidad de Acetaminofén en Sistemas Ternarios. Parte II. Sistemas Agua-Etanol-Poliol, Tesis de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá, D.C.

FORSTER, A.; Hempenstall, J.; Tucker, I.; Rades, T. (2001), Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *Int. J. Pharm.* 226(1, 2): 147-161.

GARZÓN, L.C., (2004), *Estudio Termodinámico de la Solubilidad del Ibuprofeno en Algunos Solventes Orgánicos y Acuosa*, Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C.

GARZÓN, L.C. and F. Martínez, (2004), Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents, *J. Solution Chem.*, 33, 1379-1395.

GRANT, D.J.W., M. Mehdizadeh, A.H.L. Chow, and J.E. Fairbrother, (1984), Non-linear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation, *Int. J. Pharm.*, 18, 25-38.

GUPTA, P.K., (2000), Solutions and phase equilibrium, In: *Remington. The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Edited by Gennaro, A.R., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Ch. 16, 208-226.

HAGEN T.A. and G.L. Flynn, (1983), Solubility of hydrocortisone in organic and aqueous media: evidence for regular solution behavior in apolar solvents, *J. Pharm. Sci.*, 72, 409-414.

HANSEN, C.M, A. Beerbower, and A. En Standen, (1971), *Kirk & Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology*, Suppl. 2 ed.; John Wiley & Sons: New York, pp. 889-910.

HILDEBRAND, J.H., J.M. Prausnitz, and R.L. Scott, (1970), *Regular and Related Solutions*, Van Nostrand Reinhold, New York, 18-26.

JIMÉNEZ, J.A. and F. Martínez, (1995), Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 24, 19.

JIMENEZ, J.A, J. Manrique J, and F. Martínez, (2004), Effect of temperature on some volumetric properties for ethanol + water mixtures, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 33(2), 145-155.

JIMÉNEZ, J.A., (2005), *Solubilidad de acetaminofén en mezclas binarias cosolventes formadas por agua, etanol y propilenoglicol en función de la temperatura*, Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C.

JIMÉNEZ, J.A. and F. Martínez, (2006), Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures, *J. Braz. Chem. Soc.*, 17, 125-134.

JOUBYBAN, A. and W.E. Acree Jr, (2006), In silico prediction of drug solubility in water-ethanol mixtures using Jouyban-Acree model, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 9(2), 262-269.

JOUBYBAN, A. and W.E. Acree Jr, (2007), Prediction of drug solubility in ethanol-ethyl acetate mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model, *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 17 (2) 159-160.

JOUBYBAN-GHARAMALEKI A., L. Valaee, M. Barzegar-Jalali, B.J. Clark, and W.E. Acree Jr, (1999), Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures, *Int J Pharm.*, 177, 93-101.

KESTIN, J., (1979), *A Course in Thermodynamics*, McGraw-Hill, New York.

KIMURA, F., S. Murakami, and R. Fujishiro, (1975), Thermodynamics of aqueous solutions of nonelectrolytes. II. Enthalpies of transfer of 1-methyl-2-pyrrolidinone from water to many aqueous alcohols. *J Solution Chem.*, 4 (3), 241-247.

KLOTZ, I.M. and R.M. Rosenberg, (1994), *Chemical Thermodynamics: Basic Theory and Methods*, 5th. edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 212, 313-321.

KLOTZ, I.M. and R.M. Rosenberg, (2000), *Chemical Thermodynamics: Basic Theory and Methods*, 6th. edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 312, 317-325.

KRISTL, A., and G. Vesnaver, (1995), Thermodynamic investigation of the effect of octanol-water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 91, 995.

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

LABASTIDAS, I. y F. Martínez, (2006), Aspectos termodinámicos de la solubilidad acuosa de algunas sales orgánicas de interés farmacéutico, *Acta Farm. Bonaerense*, 25, 55-63.

LEFFLER, J. E. and E. Grunwald, (1963), *Rates and Equilibria of Organic Reactions*; Wiley: New York.

LINDENBAUM, S., (1994), Calorimetry in Pharmaceutical Research and Development, In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Edited by Swarbrick, J. and J.C. Boyland, Marcel Dekker, Inc., New York, Vol 2, 233-237.

MANRIQUE, Y.J., D. Pacheco, and F. Martínez, (2006), *Resúmenes del XVII Congreso Farmacéutico Argentino*, Villa Carlos Paz, Argentina.

MANRIQUE, Y.J., and F. Martínez, (2007), Solubility of ibuprofen in some ethanol + water cosolvent mixtures at several temperatures, *Lat. Am. J. Pharm.*, 26(3), 344-354.

MANZO, R.H. and A.A. Ahumada, (1990), Effects of solvent medium on solubility. V: Enthalpic and entropic contributions to the free energy changes of di-substituted benzene derivatives in ethanol:water and ethanol:cyclohexane mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 79, 1109-1115.

MARTIN, A. and Pi. Wu, (1981), Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxibenzoic acid in mixtures of dioxane and water, *J. Pharm. Sci.*, 72(6), 587-592.

MARTIN, A. and M.J. Miralles, (1982), Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of tolbutamide, acEtOHexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures., *J. Pharm. Sci.*, 71(4), 439-442.

MARTIN, A., PI. Wu, A. Adjei, M. Mehdizadeh, K.C. James, and C. Metzler, (1982), Extended Hildebrand solubility approach: Testosterone and testosterone propionate in binary solvents, *J. Pharm. Sci.*, 71(12), 1334-1340.

MARTIN, A., y P. Bustamante, (1989), El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas, *Anal. Real Acad. Farm.*, 55, 175-202.

MARTIN, A.N., P. Bustamante, and A.H.C. Chun, (1993), *Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 4th. edition, Lea & Febiger, Philadelphia.

MARTÍNEZ, F. y J.H. Rojas, (1999), Un método refracto+densimétrico para el análisis de mezclas líquidas ternarias homogéneas, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 28, 16-25.

MARTÍNEZ, F., (2001), *Aspectos Termodinámicos de la Transferencia de Sulfonamidas entre Medios Acuosa y Sistemas Orgánicos*, Tesis de Doctorado en Ciencias-Química, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C.

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

MATSUMOTO, Y., H. Touhara, K. Nakanishi, N. Watanabe, (1977). Molar excess enthalpies for water + ethanediol, + 1,2-propanediol, and + 1,3-propanediol at 298.15 K. *J Chem Thermodyn.* 9 (8): 801-805.

MILLARD, J.W., F.A. Alvarez-Nuñez, and S.H. Yalkowsky, (2002), Solubilization by cosolvents establishing useful constants for the log/linear model, *Int. J. Pharm.*, 245, 153-166.

MISHRA, D.S. and S.H. Yalkowsky, (1992), Ideal solubility of a solid solute: effect of heat capacity assumptions, *Pharm. Res.*, 9, 958-959.

MORA, C.P., H.R. Lozano y F. Martínez, (2005), Aspectos termodinámicos de la miscibilidad parcial entre el *n*-octanol y el agua, *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 41, 13-26.

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.

NEAU, S.H. and G.L. Flynn, (1990), Solid and liquid heat capacities of *n*-alkyl para-aminobenzoates near the melting point, *Pharm. Res.*, 7, 1157-1162.

NOKHODCHI, A., (2002), Prediction of benzodiazepines solubility using different cosolvency models. *II Farmaco.*, 57, 555–557.

O'NEIL, M.J, P.E. Heckelman, (2006), *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 14 edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., pp. 862.

PACHECO, D.P., Y.J. Manrique, E.F. Vargas, H.J. Barbosa, y F. Martínez, (2007), Validez del método extendido de Hildebrand en la predicción de solubilidades de ibuprofen y naproxen en mezclas propilenoglicol-etanol, *Rev. Colomb. Quím.*, 36, 55-72.

PEREZ, D.C., (2003), Volúmenes de Desplazamiento del Acetaminofén en Mezclas Agua-Etanol a 25,0°C, Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

PRANKERD, R.J. and R.H. McKeown, (1990), Physico-chemical properties of barbituric acid derivatives. Part I. Solubility-temperature dependence for 5,5 disubstituted barbituric acids in aqueous solutions, *Int. J. Pharm.*, 62, 37-52.

RAFFA, R. B. Analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory drugs. En: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21th edition. A. Gennaro (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. pp. 1524-1542.

REINWALD, G. and I. Zimmerman, (1998), A combined calorimetric and semiempirical quantum chemical approach to describe the solution thermodynamics of drugs, *J. Pharm. Sci.*, 87, 745.

RUBINO, J.T. and S.H. Yalkowsky, (1987), Cosolvency and cosolvent polarity, *Pharm Res.*, 4(3), 220-230.

RUBINO, J.T., (1988), Cosolvents and cosolvency, En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Editado por J. Swarbrick y J.C. Boylan, Marcel Dekker, New York, Vol 3.

RUBINO, J.T., and E.K. Obeng, (1991), Influence of solute structure on deviations from the log-linear solubility equation in propylene glycol : water mixtures, *J. Pharm. Sci.*, 80(5), 479-483.

RUIDIAZ, M.A., y F. Martínez, (2009), Método Extendido de Hildebrand en la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas acetato de etilo + etanol, *Rev. Colomb. de Quím.* 38, 235-247.

RUIDIAZ, M.A., D.R. Delgado, C.P. Mora, A. Yurquina y F Martínez, (2010). Estimation of the indomethacin solubility in ethanol + water mixtures by the extended Hildebrand solubility approach. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 39 (1), 79-95.

SCHWARTZ, P.A. and A.N. Paruta, (1976), Solution thermodynamics of alkyl *p*-aminobenzoates, *J. Pharm. Sci.*, 65, 252-257.

SHARGEL, L., (1994), Biopharmaceutics, In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Edited by Swarbrick, J. and J. C. Boyland, Marcel Dekker, Inc., N. Y., Vol 2, pp. 45.

SHOEMAKER, D.P. y G.W. Garland, (1968), Experimentos de Fisicoquímica, Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, México, p. 43.

SWARBRICK, J., (2002), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Edition, Marcel Dekker, Inc., New Cork, 182-184.

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

TRIGO, G.C. y C. Avendaño, (1990), La inhibición enzimática como objetivo en el diseño de Fármacos (I) Agentes Quimioterapéuticos, En: *Introducción a la Química Farmacéutica*, primera edición, Editorial Mc Graw Hill, Madrid, p 307-309.

VALVANI, S.C., S.H. Yalkowsky, and T.J. Roseman, (1980), Solubility and partitioning IV: Aqueous solubility and octanol-water partition coefficient of liquid nonelectrolytes, *J. Pharm. Sci.*, 70, 502-507.

VARGAS, R.A, (1999), Estudio de los Volúmenes Molares y Específicos Parciales de Solventes en Mezclas de Interés Farmacéutico. Parte I. Sistema Agua-Etanol-1,2 Propanodiol, Tesis de Grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá, D. C.

YALKOWSKY, S.H., and T.J. Roseman, (1981), *Solubilization of drugs by cosolvents, Techniques of Solubilization of Drugs*, Marcel Dekker, Inc, Nueva York, 91-134.

YALKOWSKY, S.H., (1999), *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, American Chemical Society and Oxford University Press, New Cork., 180-235.