UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Estudio fisicoquímico de la solubilidad de indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol

Physiochemical study of Indomethacin solubility in ethanol and propylene glycol mixtures

Eliecer Antonio Cantillo Dueñas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia
Bogotá D.C., Colombia
2014

Estudio fisicoquímico de la solubilidad de indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol

Physiochemical study of Indomethacin solubility in ethanol and propylene glycol mixtures

Eliecer Antonio Cantillo Dueñas

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

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

Línea de Investigación:
Solubilidad de fármacos en sistemas multicomponentes
Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas
Departamento de Farmacia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad Ciencias, Área Curricular de Farmacia
Bogotá D.C, Colombia
2014

Dedicatoria

A mis padres; señora Virginia Dueñas y señor Jorge Cantillo, por regalarme la oportunidad de vivir en este maravilloso mundo y apoyarme junco con Dios todo poderoso, en cada uno de los caminos de mi vida.

A la familia Dueñas Aluma por su apoyo y unión de familia

A mi esposa Yurany Saldarriaga, que lucha junto con migo para preparar nuestra vejes, sin descuidar el presente.

Lemas

La necesidad y la esperanza de que hay algo mejor en el futuro, lleva al hombre a hacer cosas extraordinarias.
Eliecer Cantillo

No puedes conectar los puntos hacia adelante, solo puedes hacerlo hacia atrás. Solo debes confiar en que se conectarán en algún momento del futuro.
Steve Paul Jobs

Agradecimientos

Al profesor Fleming Martínez Rodríguez y sus estudiantes de doctorado Daniel Ricardo Delgadoy Gerson Andrés Rodríguez, quienes me acogieron en su grupo, me explicaron y realizaron todo su aporte del conocimiento científico,que tiene el Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas.

A mi esposa Yurany Saldarriaga Agudelo, Química Farmacéutica y estudiante de maestría en ciencias farmacéuticas, la cual me acompaño en este proceso.

Mis padres; de cada uno he aprendido valores, y ellos dos juntos son un ejemplo de amor, tolerancia, constancia, sacrificio, humildad, sencillez. Gracias por permitirme vivir (por traerme al mundo), mostrarme un poco el camino del cual en cierta edad empiezo a recorrer solo en mis propias decisiones, pero siempre con el su apoyo. Muchas, muchas, pero muchas gracias.

Dios todo poderoso, creador del cielo y la tierra. Gracias por todo el camino donde has estado conmigo, todo lo que colocaste a mi lado para ir formando en mi vida y que hoy en día puedo decir que soy una mejor persona gracias a todo lo que he vivido por estar siempre a mi lado.

Resumen

La solubilidad del fármaco es un parámetro clave en los procesos asociados al diseño y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas líquidas. En este trabajo se presenta el estudio termodinámico de la solubilidad de la Indometacina (IMC) a diferentes temperaturas en mezclascosolventes etanol + propilenoglicol. Se encontró un aumento de la solubilidad de IMC a medida que aumenta la fracción másica de etanol en las mezclas hasta encontrar el máximo en el etanol puro.Las funciones termodinámicas se calcularon a partir de los gráficos de van't Hoff y la ecuación de Gibbs. Así mismo, se evaluó la compensación entálpica-entrópica, en la cual se observó que el respectivo grafico presenta una región dominada por la entropía (pendiente negativa) y otra dominada por la entalpía (pendiente positiva).

Palabras clave: Indometacina, solubilidad, etanol, cosolventes,gráfico de van't Hoff.

Abstract

Drug solubility is a key parameter in the processes associated to design and development of new pharmaceutical dosage forms. In this work a thermodynamic study of the solubility of indomethacin (IMC) at several temperatures in ethanol + propylene glycol mixtures was developed. Solubility increases with the ethanol proportion in the mixtures to reach the maximum value in neat ethanol. The respective thermodynamic quantities were determined by means of van't Hoff plots and the Gibbs equation. On the other hand, the enthalpy-entropy compensation was also evaluated observing a region dominated by entropy (with negative slope) and other region dominated by enthalpy (with positive slope).

Keywords: Indomethacin, solubility, ethanol, cosolvents, van't Hoff plot.

Contenido

Resumen IX
Lista de figuras.....XII
Lista de tablas..... XIV
Lista de símbolos y abreviaturas..... XVI
Introducción 1

1. Marco teórico 3
1.1 Solubilidad y disolución de fármacos..... 4
1.2 Cosolvencia 4
1.3 Solubilidad de fármacos no electrolitos 5
1.4 Funciones termodinámicas de soluciones 5
1.5 Energía libre de Gibbs…… 7
1.6 Características del principio activo estudiado 10

2. Objetivos 11
2.1 Generales 11
2.2 Específicos..... 11

3. Parte esperimental 13
3.1 Materiales 13
3.2 Equipos..... 13
3.3 Metodología 13
3.3.1 Elaboración curva de calibración..... 13
3.3.2 Preparación mezclas cosolventes 13
3.3.3 Determinación de la solubilidad de Indometacina..... 13
3.3.4 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Indometacina..... 14
3.3.5 Tratamiento estadístico de los datos 14

4. Resultados y discusión 15
4.1 Curva de calibración en la región UV 15
4.1.1 Especificidad……15
4.1.2 Linealidad……..17
4.1.3 Repetibilidad del sistema……19
4.1.4 Repetibilidad del método……20
4.1.5 Precisión intermedia……20
4.1.6 Conclusión validación de la técnica analítica……21
4.2 Solubilidad experimental de la IMC obtenidas en mezclas cosolventes Etanol + Propilenoglicol a 20, 25, 30, 35 y 40 (± 0,1 °C) 21
4.3 Comparación de la solubilidad de IMC con otros fármacos en mezclasde solventes similares 25

4.4 Funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de solución de Indometacina en mezclas Etanol + Propilenoglicol 27
4.4.1 Funciones termodinámicas para el proceso de solución de la IMC en las mezclas cosolventes estudiadas 27
4.4.2 Funciones termodinámicas aparentes de la mezcla de la IMC 31
4.4.3 Funciones termodinámicas aparentes de transferencia de la IMC 32
4.4.4 Compensación entalpíca-entrópica de la solución deIMC en mezclas cosolventesEtanol + Propilenoglicol 33
4.5 Coeficiente de actividad de Indometacina en mezclas Etanol + Propilenoglicol a diferentes temperaturas....35

5. Conclusiones y Recomendaciones....37
5.1 Conclusiones 37
5.2 Recomendaciones 38

Anexo A. Curva de calibración 39

Anexo B. Densidades de las soluciones saturadas 41

Anexo C. Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas 42

Anexo D. Ecuación de las rectas obtenidas a partir delosgráficos de van’t Hoff 43

Anexo E. Datos solubilidad de Indometacina expresada en fracción molar 44

Anexo F. Datos solubilidad de Indometacina expresada en Molaridad 45

6. Bibliografía 46

Lista de figuras

Figura 1-1. Estructura molecular de Indometacina 10

Figura 4-1. Espectro UV del Etanol absoluto en solución de NaOH 0.1N 15

Figura 4-2. Espectro propilenoglicol en solución de NaOH 0.1 N 16

Figura 4-3. Espectro de estabilidad de Indometacina en etanol puro por 3 días..... 16

Figura 4-4. Espectro de estabilidad de Indometacina en propilenoglicol puro por 3 días 17

Figura 4-5. Tiempo de equilibrio de IMC en etanol 22

Figura 4-6. Tiempo de equilibrio de IMC en propilenoglicol 23

Figura 4-7. Solubilidad de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol expresadas en fracción molar. (□), 293,15; (●), 298,15; (▲), 303,15;(o), 308,15; (♦), 313,15 K 25

Figura 4-8. Solubilidad de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol expresadas en molaridad. (□), 293,15; (●), 298,15; (▲), 303,15;(o), 308,15; (♦), 313,15 K 25

Figura 4-9. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,0 fracción másica de etanol; (♦) 0,5 fracción másica de etanol; (▲)1,0 fracción másica de etanol..... 29

Figura 4-10. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,1 fracción másica de etanol; (♦) 0,6 fracción másica etanol 29

Figura 4-11. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,2 fracción másica de etanol; (■) 0,7 fracción másica etanol 30

Figura 4-12. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,3 fracción másica de etanol; (♦) 0,8 fracción másica etanol 30

Figura 4-13. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,4 fracción másica de etanol; (♦) 0,9 fracción másica etanol 31

Figura 4-14. Cantidad termodinámica aparente del proceso hipotetico de mezcla de la Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a 303,0 K. (●): $\Delta_{mez}H^0$; (■): $T\Delta_{mez}S^0$; (♦): $\Delta_{mez}G^0$ 32

Figura 4-15. Grafico compensación entalpíca – entropíca, en el proceso de solución de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol a 303,0 K.....34

Figura 4-16. Grafico $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ de compensación entápica-entrópíca para la solubilidad de IMC en mezclas etanol + propilenoglicol a 303,0 K.....35

Figura A-1. Espectro UV para IMC en solución acuosa de NaOH 0,1 N (concentración 11µg/g).....39

Figura A-2. Gráfico de linealidad para IMC en solución acuosa de NaOH a 281nm 39

Lista de tablas

Tabla 4-1. Variables de verificación en la linealidad 18

Tabla 4-2. Resultados de tratamiento estadístico de la linealidad 18

Tabla 4-3. Resultados para la repetibilidad 19

Tabla 4-4. Datos para repetibilidad del método 20

Tabla 4-5. Resultados para la evaluación de la precisión intermedia 21

Tabla 4-6.Solubilidad experimental de la IMC en mezclas Etanol + Propilenoglicol expresada en fracción molar (10^3) a diferentes temperaturas 23

Tabla 4-7. Solubilidad experimental de la IMC en mezclas Etanol + Propilenoglicol expresada Molaridad a diferentes temperaturas 24

Tabla 4-8. Aspectos fisicoquímicos de algunos fármacos en mezclas etanol + propilenoglicol 26

Tabla 4-9. Funciones termodinámicas aparentes del proceso de disolución de Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a 303 K 28

Tabla 4-10. Funciones termodinámicas de transferencia de IMC desde el solvente más polar hasta el menos polar en mezclas etanol + propilenoglicol a 303,0 K..... 33

Tabla 4-11. Coeficiente de actividad de Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a diferentes temperaturas 36

Tabla A-1. Concentración de la solución madre de partida..... 40

Tabla A-2. Absorbancia vs concentración de IMC (µg/g) 40

Tabla A-3. Parámetros estadísticos de la curva de calibración de IMC en NaOH 0.1N .. 40

Tabla B-1. Densidad experimental (g/cm^3) de IMC en mezclas de cosolventes etanol + propilenoglicol a diferentes temperaturas 41

Tabla C-1. Masa molar (g/mol) de las mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol 42

Tabla D-1. Valores de la pendiente, intercepto, y coeficiente de correlación de las gráficas de Van't Hoff para la IMC 43

Tabla E-1. Datos solubilidad de Indometacina en fraccion molar 44

Tabla F-1. Datos solubilidad de Indometacina en Molaridad 45

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
A	Intercepto		
B	Pendiente		
cm^3	Centímetro cubico		
C_p	Capacidad calorífica	$\frac{J}{mol.K}$	$\left(\frac{H}{T}\right)_p$
g	Gramos		
J	Joule		
K	Temperatura en K		
L	Litros		
Ln	Logaritmo natural		
Nm	Nanómetros		
M	Molaridad	$\frac{n}{L}$	$M_a = \frac{n_a}{L}$
Mol	Moles		
M_{mez}	Masa molar de la mezcla	g/mol	Ecu. (A.1)
M_i	Masa molar del componente i		
R	Constante de los gases	$Jmol^{-1}K^{-1}$	N_A . K
R	Coeficiente de correlación		
r^2	Coeficiente de determinación		
G°	Energía Gibbs molar parcial	$Jmol^{-1}K^{-1}$	Ecu. (1.1)
H°	Entalpía molar parcial	$Jmol^{-1}K^{-1}$	Ecu. (1.4)
S°	Entropía molar parcial	$Jmol^{-1}K^{-1}$	Ecu. (1.5)
E	Termino de interacción intermolecular		
T	Temperatura	K	
V_2	Volumen molar del soluto		
X	Fracción molar	1	$\frac{n_A}{\sum n_{total}}$

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
Δ	Diferencia entre estado inicial y final		
ζ_H	Contribución entálpica al proceso	1	$\zeta_H = \frac{\lvert\Delta_{soln}H^o\rvert}{\lvert\Delta_{soln}H^o\rvert + \lvert T\Delta_{soln}S^o\rvert}$
ζ_{TS}	Contribución entrópica al proceso	1	$\zeta_{TS} = \frac{\lvert T\Delta_{soln}S^o\rvert}{\lvert\Delta_{soln}H^o\rvert + \lvert T\Delta_{soln}S^o\rvert}$
Mm	Micrómetro	μm	
μg	Microgramo	Mg	
μ	Fracción másica de	1	$\mu_a = \frac{g_a}{g_{totales}}$
λ	Longitud de onda	nm	
δ	Parámetro de solubilidad	$MPa^{1/2}$	
γ_2	Coeficiente de actividad		
ϕ_1	Fracción volumétrica		

Subíndices

Símbolo	Término
fus	de fusión
hm	media armónica
i	del componente i
max	Máxima
mez	Mezcla
soln	de solución
trans	Transferencia
2	del soluto

Superíndices

Símbolo	Término
id	ideal
®	Marca registrada

Abreviaturas

Símbolo	Término
Abs	Absorbancia
AINE	Anti-inflamatorio no esteroideo
BP	British Pharmacopoeia
CAS	ChemicalAbstractsService
COX	Ciclooxigenasa
EtOH	Etanol
IMC	Indometacina
NaOH	Hidróxido de sodio
PG	Propilenoglicol
VIS	Visible
USP	UnitedStatesPharmacopeia
UV	Ultravioleta

Introducción

Los productos farmacéuticos de tipo homogéneo y heterodisperso presentan una buena aceptación dentro del mercado farmacéutico. Razón por la cual todos los aspectos asociados a su diseño y desarrollo son de relevancia práctica. En la formulación de estas formas farmacéuticas se debe tener en cuenta que el fármaco sea soluble en los medios biológicos y en el vehículo que se utiliza para la adecuación a la respectiva vía de administración.

En la preformulación de medicamentos líquidos homogéneos, se tiene en cuenta la solubilidad de todos los componentes, puesto que de esta dependen la estabilidad y el comportamiento físico y químico del producto frente a los medios biológicos involucrados, en una solución donde se tiene todo los componentes homogéneos, la estabilidad mejora a medida que mejora la solubilidad de los componentes ya que estarán formando mayores enlaces entre ellos dándole un estado de mayor estabilidad a las moléculas involucradas en el proceso. La adición de un solvente distinto del agua, al medio de formulación, ocasiona cambios notables en las propiedades del mismo, y por esto, la mezcla de cosolventes en medios no acuosos permite mejorar la solubilidad de los fármacos de naturaleza orgánica (Ruckenstein y Shungil., 2003). La cosolvencia en el ámbito farmacéutico se puede dar de dos formas: que contenga agua o que no la contenga, en una mezcla cosolvente acuso el cosolvente tiene una parte hidrofílica capaz de formar puentes de hidrogeno con el agua y una parte hidrofóbica que aumentara la solubilidad del fármaco de baja polaridad, ahora bien, cuando se tiene la mezcla de dos cosolventes orgánicos como es el caso de este estudio (ejemplo Propilenoglicol y Etanol) la parte hidrofílica forma puentes de hidrógeno entre ellos y la parte hidrofóbica ayuda a que se aumente la solubilidad del fármaco (Indometacina para este estudio). Por todo lo anterior, el estudio de la solubilidad y de sus propiedades relacionadas se torna muy importante en las ciencias farmacéuticas, en particular, el entendimiento de los fenómenos que ocurren en el proceso de disolución de los fármacos en mezclas de cosolventes.

Se conoce como solución:La mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase homogénea, y disolución el paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución, por lo tanto la solubilidad de un fármaco se puede mirar como la capacidad de este en pasar del estado sólido a homogéneo en estado molecular con el medio disolvente a una serie de condiciones experimentales determinadas (ejemplo: presión y temperatura constante). La solubilidad también se puede definir de dos maneras.

- Solubilidad Cualitativa: Es la interacción espontanea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecular homogénea.

- Solubilidad Cuantitativa: se define como la concentración de soluto en una solución saturada a una temperatura y presión constante.

En la solubilidad cuantitativa se introducen tres términos importantes como los son:concentración del soluto, solución saturada y temperatura, que son términos utilizados en la solubilidad termodinámica, esta última se define como el estudio de las interacciones moleculares que ocurren en la disolución de un soluto en un medio disolvente o cosolvente obteniendo una solución saturada a una temperatura constante.

Con todo lo anterior explicado, la solubilidad de un fármaco no se puede asumir solo como la interacción espontánea y la formación de una sola fase homogénea, se debe comprender el fenómeno por medio de cuantificación y entrar a la explicación de las interacciones a nivel molecular con la solubilidad termodinámica. Estas son las razones por la cual el Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, se planteó, a través del desarrollo del presente trabajo, el estudio de las propiedades fisicoquímicas de la Indometacina en mezclas binarias conformadas por etanol ypropilenoglicol. Esto con el objetivo de brindar mayor soporte al entendimiento de las interacciones que pueden ocurrir en el momento de la preformulación de medicamentos líquidos homogéneos a base de este fármaco,igualmente contribuir al entendimiento del comportamiento fisicoquímico de la Indometacina en mezcla de etanol + propilenoglicol.

1. Marco teórico

La Indometacina (IMC) es un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), con mayor desarrollo en sus investigaciones después de la segunda guerra mundial y, del cual, hoy en día tenemos información muy consistente en cuanto a su utilización como antipirético-antiinflamatorio (Jiménez et al., 2003).

La IMC es el más potente inhibidor de la Ciclooxigenasa 1 (Cox1) y Ciclooxigenasa 2 (Cox2) disminuyendo la síntesis prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Es prescrito como anti-inflamatorio, analgésico y antipirético. La IMC tiene poca biodisponibilidad, el 90% de la dosis se une a proteínas plasmáticas y tejidos, bajando su disponibilidad para generar la acción.Es eliminada por heces, orina y bilis, la mayor parte de la IMC sufre transformaciones en el hígado dando metabolitos inactivos, aunque, del 10% al 20% se excreta por orina sin cambios (Brunton., 2008).

Aunque la IMC tiene indicaciones de uso como analgésico (Remington., 2005), la información fisicoquímica acerca de la solubilidad en medios acuosos y no acuosos no es abundante (Jouyban., 2010). Conocer la solubilidad de los fármacos es muy importante, debido a que este parámetro fisicoquímica es frecuentemente usado en métodos de purificación, estudios de pre-formulación, y diseño de formas farmacéuticas. La dependencia de la solubilidad con la temperatura permite realizar el análisis termodinámico respectivo, permitiendo proponer mecanismos de interacción entre las moléculas implicadas en el proceso de disolución (Pacheco, Martínez., 2007), por lo anterior son importante los estudios fisicoquímicos que nos permitan ver como es la interacción entre las moléculas, ayudando al Investigador en la etapa de pre-formulación de medicamentos.

En esta investigación se trabajó con las mezclas etanol + propilenoglicol que son solventes ampliamente utilizados en la formulación de formas farmacéuticas, especialmente destinadas para uso peroral y parenteral.

1.1 Solubilidad y disolución de fármacos

Se conoce como disolución el paso de las moléculas del soluto en estado sólido a una solución, colocando al soluto en un estado de mayor interacción molecular que el estado sólido, pero a la vez con menor capacidad de interacción que si se encontrara en estado gaseoso. Por otro lado solubilidad en equilibrio,se define de forma cuantitativa como la máxima concentración que alcanza un soluto en un determinado solvente en condiciones de temperatura y presión constantes, garantizando que existe una cantidad de sólido no disuelto en equilibrio con la solución saturada. También se puede definir en forma cualitativa como la dispersión molecular que se forma después de adicionar el soluto para formar una solución homogénea (Martin et al., 1993).

La solubilidad de un fármaco se puede parametrizar de diferentes formas, como: cantidad en masa por unidad de volumen (g/L, mg/mL), porcentaje (peso/volumen, peso/peso), partes por millón (ppm), Molaridad (moles/litro), Molalidad (mol/Kg), Fracción molar (moles de soluto/moles totales) (Aulton., 2004).Aunque, en el campo de la investigación científica, la cual se explica por modelos matemáticos como el de Jouyban-Acree (Delgado et al., 2011), entre otros, se maneja la expresión teniendo siempre en cuenta la relación de las moles tanto del soluto como de la mezcla de cosolventes, o sea, la fracción molar.

1.2 Cosolvencia

Durante el diseño de medicamentos y nuevos desarrollo en la solubilidad de moléculas se utiliza la cosolvencia como el método que permite buscar el aumento de la solubilidad de la molécula en estudio. La cosolvencia corresponde a un proceso de mezcla que conlleva a una disminución de la constante dieléctrica con la cual se mejora en la mayoría de los casos la solubilidad de la molécula en estudios, esta disminución se puede dar con la mezcla de un compuesto líquido orgánico miscible con el agua, también puede ser la mezcla de dos compuestos orgánicos miscibles entre ellos con el fin de obtener una constante dieléctrica donde el fármaco obtenga su mayor solubilidad. Los compuestos orgánicos miscibles con el agua tienen constante dieléctrica y parámetro de solubilidad de Hildebrand menores a la de esta, y entonces, en la mezcla de cosolventes-agua se tendrá una polaridad menor, y este es uno de los mecanismos paraexplicar por qué ocurre la disolución, el cual muestra que la solubilidad de un fármaco en el medio disolvente se da donde la polaridad del medio es igual o similar a la del soluto. Otro mecanismo es la desestructuración del agua que hace parte de la hidratación hidrofóbica alrededor de los grupos no polares de los solutos (Yalkowsky., 1999).

1.3 Solubilidad de fármacos no electrolitos

La solubilidad de un fármaco no electrolito se realiza de acuerdo a la afinidad que tengan los grupos funcionales en su estructura molecular por el medio solvente o cosolvente. En este sentido, la IMC (ver figura 1-1, página 10) en este trabajo, el cual se utilizó mezcla de etanol + propilenoglicol sin tener agua en el medio cosolvente, se comporta como un sistema que puede recibir un par de electrones, es decir un ácido de Lewis,debido a la función del acido carboxílico (-COOH) con el fin de establecer enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígenos en la estructura del propilenoglicol y etanol, este oxigeno está presente en el grupo funcional del alcohol (-OH), por otro lado, con este mismo grupo funcional pero ya con el átomo de hidrogeno de los cosolventes la Indometacina se comporta como una base de Lewis donando un par de electrones a partir de sus carbonilos para formar puentes de hidrogeno (Ruidiaz et al., 2010; Holguín et al., 2012).

1.4 Funciones termodinámicas de solución

Los procesos de disolución están dados por la energía libre de Gibbs ($\Delta_{soln}G = \Delta_{soln}G° + RT\ln X$), la cual si es negativa entonces se favorece el proceso de disolución y esto sucede cuando la concentración alcanzada por el soluto es menor a la de la saturación. La $\Delta_{soln}G°$ es la energía Gibbs estándar de solución de la IMC en las mezclas de etanol + propilenoglicoly se puede calcular de acuerdo con (Holguín, Delgado et al., 2012):

$$\Delta_{\mathrm{soln}}\mathrm{G}° = -\mathcal{R}T\ Ln\ x \tag{1.1}$$

Donde: $\boldsymbol{\mathcal{R}}$ es la constante universal de los gases (8,314 $Jmol^{-1}K^{-1}$), T es la temperatura absoluta y x es la solubilidad del soluto expresada en fracción molar.

La entalpía de la solución ($\Delta_{soln}H^{o}$) se puede determinar por medio de la ecuación de van'tHoff utilizando la pendiente de la gráfica $\mathrm{Ln\ X}$ vs $1/\mathrm{T}$ y multiplicando por la constante de los gases (R), esto se puede representar en la ecuación (1.2)(Martínez et al., 2001), la cual es utilizada cuando se trabaja a varias temperaturas y presión constante.

$$\frac{\mathrm{Ln\ x}_{\mathrm{sln}}}{1/\mathrm{T}} = \frac{\Delta_{\mathrm{soln}}\mathrm{H}^{\mathrm{o}}}{\mathrm{R}} \tag{1.2}$$

Nuevos estudios (Delgado et al., 2010) vienen utilizando la temperatura armónica (T_{hm}), la cual permite tener agrupadas todas las temperaturas de trabajo, logrando así una reducción de la incertidumbre, al separar los efectos químicos generados por el tratamiento estadístico en el análisis de compensación entálpica-entrópica.Por lo tanto la T_{hm} se calcula como:

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_{i=1}^{n}\left(\frac{1}{T}\right)} \tag{1.3}$$

Con la temperatura armónica se obtiene un mejor tratamiento de los datos, en este contexto la ecuación 1.2 quedará:

$$\frac{\mathrm{Ln}\ x_{\mathrm{sln}}}{\frac{1}{T}-\frac{1}{T_{hm}}}=\frac{\Delta_{\mathrm{soln}}H^{o}}{R} \tag{1.4}$$

A partir de los valores de $\Delta_{\mathrm{soln}}H^{o}$ y $\Delta_{\mathrm{soln}}G^{o}$ se determina el cambio aparente estándar de entropía para el proceso de solución ($\Delta_{soln}S^{o}$), utilizando la ecuación 1.5.

$$\Delta_{soln}S^{o}=\frac{\Delta_{soln}H^{o}-\Delta_{soln}G^{o}}{T_{hm}} \tag{1.5}$$

En las funciones termodinámicas es común encontrar la comparación de la contribución relativa por entalpía (ζ_H) y entropía (ζ_{TS}) (Delgado, Vargas,Martinez., 2012), la cual puede aportar información sobre los fenómenos a nivel molecular (Perlovich et al., 2003), utilizando las ecuaciones 1.6 y 1.7 podemos calcular estas contribuciones.

$$\zeta_H=\frac{\left|\Delta_{soln}H^{o}\right|}{\left|\Delta_{soln}H^{o}\right|+\left|T\Delta_{soln}S^{o}\right|} \tag{1.6}$$

$$\zeta_{\mathrm{TS}}=\frac{\left|T\Delta_{soln}S^{o}\right|}{\left|\Delta_{soln}H^{o}\right|+\left|T\Delta_{soln}S^{o}\right|} \tag{1.7}$$

1.5 **Energía libre de Gibbs**

Dentro de las funciones termodinámicas en el proceso de disolución de un fármaco se determina el cambio de la energía de Gibbs de la reacción $\Delta_r G°$, la cual no se debe confundir con el cambio en la energía libre Gibbs ΔG, esta ultima denota la espontaneidad de la reacción química, la cual el valor debe ser negativo ya que la energía libre de Gibbs es una media de la energía disponible en el sistema para realizar un trabajo, la cual cuando está en equilibrio $\Delta G = 0$, y se puede calcular con la ecuación 1.8 (Florence. A, Attwood. D, 1998).

$$\Delta \boldsymbol{G} = \Delta \boldsymbol{H} - \boldsymbol{T}\Delta \boldsymbol{S} \qquad (\mathbf{1.8})$$

En algunos libros cuando se trata la energía libre no se realiza énfasis en la diferencia que existe entre las diferentes forma de expresarla y que son totalmente distintas, esta diferencia se puede explicar como lo hace Quíliz (Quíliz, 2009).

Cuando se habla de energía libre de Gibbs se debe saber la diferencia o significado de las siguientes funciones termodinámicas ΔG, $\Delta_r G$, ΔG°, $\Delta_r G^{\circ}$. La energía libre (G) está en una reacción química, en un proceso espontaneo o irreversible, y está determinada por el estado del sistema: temperatura, presión y cantidad de sustancias presentes (ecuación 1.9).

$$\mathbf{G} = \mathbf{G}(\mathbf{T}, \mathbf{P}, \mathbf{n_1}, \mathbf{n_2}, \ldots\ldots \mathbf{n_k} \qquad (\mathbf{1.9})$$

Donde n_i (i = 1, 2, ….. K) es la cantidad de sustancia de cada uno de los constituyentes (i) del sistema. Si se producen cambios infinitesimales en la temperatura (dT), la presión (dP) del sistema y en las cantidades de sustancia ($\sum dn_i$), el cambio en la energía libre de Gibbs (dG) viene dado por:

$$\boldsymbol{dG} = \left(\frac{\partial \boldsymbol{G}}{\partial \boldsymbol{T}}\right)_{\boldsymbol{p},\boldsymbol{n_i}} \boldsymbol{dT} + \left(\frac{\partial \boldsymbol{G}}{\partial \boldsymbol{P}}\right)_{\boldsymbol{p},\boldsymbol{n_i}} \boldsymbol{dP} + \sum_{\boldsymbol{n_i}}^{\boldsymbol{k}} \left(\frac{\partial \boldsymbol{G}}{\partial \boldsymbol{n}_{,}}\right)_{\boldsymbol{p},\boldsymbol{n_i}} \boldsymbol{dn_i} \qquad (1.10)$$

Donde podemos representar como:

$$\left(\frac{\partial \boldsymbol{G}}{\partial \boldsymbol{T}}\right)_{\boldsymbol{p},\boldsymbol{n_i}} = -S \qquad (1.11)$$

$$\left(\frac{\partial \boldsymbol{G}}{\partial \boldsymbol{P}}\right)_{\boldsymbol{p},\boldsymbol{n_i}} = V \qquad (1.12)$$

$$\left(\frac{\partial \boldsymbol{G}}{\partial \boldsymbol{n}_{,}}\right)_{\boldsymbol{p},\boldsymbol{n_i}} = \mu_i \qquad (1.13)$$

Teniendo en cuenta el avance de la reacción (dξ) ecuación 1.14, el cambio en la energía se puede escribir como la ecuación 1.15.

$$d\xi = \frac{dn_i}{v_i} \tag{1.14}$$

$$dG = -SdT + VdP + \sum_i v_i \mu_i d\xi \tag{1.15}$$

A partir de esta ecuación se puede definir la energía libre de reacción ($\Delta_r G$), que representa la velocidad de cambio de G con respecto al avance de la reacción a T y P constante.

$$\Delta_r G = \frac{\partial G}{\partial \xi}_{T,P} = \sum_i V_i \, \mu_i \tag{1.16}$$

Expresando dG en función de $\Delta_r G$.

$$dG = -SdT + VdP + \Delta_r G d\xi \tag{1.17}$$

De forma análoga, También se puede expresar la variación del potencial de Helmholtz (dA) con la siguiente ecuación.

$$dA = -SdT + PdV + \sum_i V_i \, \mu_i d\xi \tag{1.18}$$

Final la $\Delta_r G$ se puede escribir así:

$$\Delta_r G = \left(\frac{\partial G}{\partial \xi}\right)_{T,P} = \left(\frac{\partial A}{\partial \xi}\right)_{T,V} = \sum_i V_i \, \mu_i \tag{1.19}$$

Estas últimas relaciones matemáticas permiten establecer varias condiciones generales de espontaneidad y de equilibrio. De forma similar a la ecuación 1.20, dA se puede expresar en función de $\Delta_r G$.

$$dA = -SdT - PdV + \Delta_r G d\xi \tag{1.20}$$

Revisando las variables implicadas, se puede obtener las condiciones generales que el segundo principio de la termodinámica establece para el caso de un proceso espontaneo y la situación de equilibrio. Así, a temperatura y presión constante, una reacción es espontanea si $(dG)_{T,P}<0$ y se encuentra en equilibrio si $(dG)_{T,P}=0$. Igualmente sucede con temperatura y volumen constante, una reacción es espontanea $(dA)_{T,V}< 0$ y se encuentra en equilibrio si $(dA)_{T,V} = 0$.

Si se igualan algunos términos (ecuación 1.21), se encuentra una ecuación general que engloba los casos de espontaneidad (ecuación 1.22) y equilibrio (ecuación 1.23), anterior mente mencionadas.

$$(dG)_{P,T} = (dA)_{T,V} = \Delta_r G * d\varepsilon_\iota \tag{1.21}$$

$$\Delta_r G * d\varepsilon_\iota < 0 \tag{1.22}$$

$$\Delta_r G * d\varepsilon_\iota = 0 \tag{1.23}$$

Con lo anterior el signo de $\Delta_r G$ nos permite predecir el sentido de la reacción química permitida desde el punto de vista termodinámico. Además, si $\Delta_r G=0$, se ha alcanzado la situación de equilibrio químico.

La determinación del signo de$\left(\frac{\partial G}{\partial \varepsilon_\iota}\right)_{T,P} = \Delta_r G$ proporciona la condición que establece el sentido de la reacción química permitida (si $\Delta_r G<0$: reactivos $\longrightarrow$ producto; si $\Delta_r G>0$: productos $\longrightarrow$reactivo). Además, las condiciones de equilibrio corresponden a $\left(\frac{\partial G}{\partial \varepsilon_\iota}\right)_{T,P} = \Delta_r G = 0$ (valor mínimo de G). De esta forma, el valor mínimo de la energía libre (G_{eq}) puede alcanzarse en cualquiera de los dos sentidos posibles de reacción. Además nótese, que $\Delta G = G_{eq} - G_{react}$, y $\Delta G° = G°_{prod} - G°_{react}$ son magnitudes extensivas expresadas en unidades de energía, kJ. Pero, $\Delta_r G$ no es un incremento o variación de G: representa la velocidad de cambio de la energía libre con respecto al avance de reacción; es una magnitud intensiva y normalmente se mide en kJ/mol.

Revisando la diferencia existente entre $\Delta G°$ y $\Delta_r G°$. Tenemos:

$$\Delta G° = G°_{producto} - G°_{reactivos} \tag{1.24}$$

$\Delta G°$ es una magnitud extensiva y se mide en unidades de energía, kJ. Pero, $\Delta_r G°$ es la velocidad de cambio en la energía libre estándar.

$$\Delta_r G° = \left(\frac{\partial G°}{\partial \varepsilon_\iota}\right)_r = \sum v_i \mu°_i \tag{1.25}$$

Con lo anterior $\Delta_r G°$ es la pendiente de la línea recta que representa el cambio G°, por lo que es un valor constante,

$$tg\ \gamma\ \Delta_r G° = \frac{\Delta G°(kJ)}{\Delta\varepsilon_\iota(mol)} = \frac{G°_{producto} - G°_{reactivos}(kJ)}{(1-0)(mol)} \tag{1.26}$$

Por todo ello, $\Delta_r G°$ es una magnitud intensiva y se expresa en unidades kJ/mol, mostrando que $\Delta_r G \neq \Delta G$. por lo tanto ni el valor negativo de $\Delta_r G°$ puede ser empleado como criterio general de espontaneidad ni es cierto que el valor positivo de $\Delta_r G°$ implique necesaria mente que la reacción no está permitida. El signo $\Delta_r G$ es el que debe considerarse para conocer en qué sentido la reacción es espontanea.

Finalmente para el cálculo adecuado de $\Delta_r G$ y $\Delta_r G°$ se utilizan las siguientes ecuaciones:

$$\Delta_r G = \Delta_r G^\circ + RT \ln Q \tag{1.27}$$

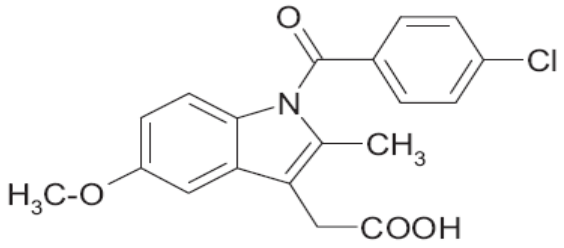
$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln Q^\circ \tag{1.28}$$

En donde Q es el denominado cociente de reacción, cuya definición matemática tiene la misma forma que la constante de equilibrio.

$$Q = \frac{\left(\frac{p(R)}{p^\circ}\right)^r \left(\frac{p(S)}{p^\circ}\right)^s}{\left(\frac{p(A)}{p^\circ}\right)^a \left(\frac{p(B)}{p^\circ}\right)^b} \tag{1.29}$$

1.6 Características del principio activo estudiado

Figura 1-1. Estructura molecular de Indometacina



Nombre primario o nombre INCI:Indometacina
Nombre Químico: 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acidoacético
Numero CAS:53-86-11
Monografía oficial:USP, BP
Formula estructural:$C_{19}H_{16}ClNO_4$
Peso molecular:357,79 g/mol
Descripción Física:polvo cristalino amarillo pálido o amarillo tostado, con un ligero olor característico.
Solubilidad USP: prácticamente insoluble en agua, solubilidad 1 en 50 de alcohol, 1 en 30 de cloroformo y 1 en 40 de éter.
Condiciones de almacenamiento: Almacenar en lugar fresco, recipiente hermético y protegido de la luz.
Estabilidad: la principal degradación se da por una hidrólisis en la unión amida con la formación de ácido 4-clorobenzoico y 2-metil-5-metoxiindol-3-acetato, sufre procesos de oxidación (Min et al., 2005).
Punto de fusión:155°C
Máximos en el UV:230nmy 281nm

2. Objetivos

2.1 General

Estudiar termodinámicamente el proceso de disolución de la Indometacina, en mezclas cosolventesetanol + propilenoglicola cinco (5) temperaturas diferentes.

2.2 Específicos

2.2.1 Determinar la solubilidad de la Indometacina en mezclas cosolventesetanol + propilenoglicola cinco temperaturas diferentes (20°C; 25°C; 30°C;35°C y 40°C ± 0,05 °C).

2.2.2 Determinar las funciones termodinámicas de las soluciones de la Indometacina en las mezclas etanol + propilenoglicolcomo cosolventes ampliamente utilizados en el desarrollo de formulaciones líquidas, a las temperaturas de 20°C, 25°C, 30°C, 35°C y 40°C. Con mezclas cosolvente etanol+ propilenoglicol.

2.2.3 Interpretar los resultados obtenidos en términos de las posibles interacciones que pueden presentarse entre el soluto en estudio y las mezclas utilizadas.

3. Parte experimental

3.1 Materiales

La Indometacina (ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético, CAS: 53-86-11, de Sigma Chemical Co.) cumple con los requerimientos de la farmacopea británica (BP 1988); el Etanol absoluto R.A. (Merck) y el Propilenoglicol (Dow Chemical Co)cumplen con las especificaciones de la farmacopea estadounidense (USPharmacopeia, 1994), en todos los materiales se verifico el certificado del proveedor comprobando que cumpliera con la farmacopea de referencia; unidades de filtración Swinnex®-13 de Millipore Corp.

3.2 Equipos

Balanza analítica digital OhausPioneerPA214 sensibilidad ±0,1mg, agitador mecánico WristAction Burrel modelo 75, baño termostatado con agitación Julabo SW23, baño termostatado de recirculación ThermoNeslab RTE, Horno para secado WTB Binder E28, densímetro digital AntonPaar DMA 45, Espectrofotómetro UV-vis Biomate 3 ThermoElectronCompany.

3.3 Metodología

3.3.1 Elaboración de la curva de calibración

En el **Anexo A**, se indica el procedimiento para la realización de la curva de calibración para la Indometacina estudiada.

3.3.2 Preparación de las mezclas cosolventes

Todas las mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol se prepararon en cantidades de 10,000 g, en fracción másica de 0,100 a 0,900, variando entre 0,100, para estudiar nueve mezclas binarias y los dos solventes puros.

3.3.3 Determinación de la solubilidad de la Indometacina.

Se adicionó un exceso de Indometacina a un peso determinado de solvente(aproximadamente 10 gramos de disolvente puro o mezcla de solventes) contenido en un frasco de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, hasta presentar un exceso de fármaco no disuelto. Las mezclas sólido-líquido fueron sometidas a agitación mecánica termostática (Julabo SW23) a 30, 35, o 40 (± 0,05) °C o fueron colocadas en un baño de circulación termostatado (Neslab RTE 10 Digital OneThermoElectronCompany) controlando la temperatura a 20 o 25 (± 0,05) °C con agitación manual esporádica durante al menos 3 días para alcanzar el equilibrio de

saturación, el cual se verificó por la constancia en el valor de la absorbancia en función del tiempo.

Al final de este tiempo se tomó un volumen de cada muestra y se filtró a través de membranas con diámetro de poro 0,45µm, para asegurar la ausencia de partículas sólidas no disueltas. Se aseguró que las jeringas y los filtros estuvieran a la temperatura de estudio para evitar la precipitación del fármaco. Luego de filtrar se realizaron las diluciones necesarias en solución acuosa de NaOH 0,1N y se realizó la lectura en el espectrofotómetro UV (UV/VIS BioMate 3 ThermoElectronCompanyspectrophotometer) a λ_{max} del intervalo de absorbancia establecido en la curva de calibración, usando una solución de NaOH 0,1N como blanco. Las absorbancias en la lectura estuvieron dentro de la curva de calibración para la Indometacina. Todas los experimentos de solubilidad fueron realizadas por triplicado.

3.3.4 **Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de Indometacina**

La densidad se determinó para convertir la solubilidad expresada en fracción molar a molaridad (expresiones gravimétrica y volumétrica, respectivamente). Para esta determinación se empleó un densímetro digital con cuatro cifras decimales (DMA 45 AntonPaar). La lectura da los resultados en g/cm^3, la determinación se realizó a las temperaturas de trabajo y con las muestras previamente filtradas.

3.3.5 **Tratamiento estadístico de los datos.**

El resultado final de cada dato de solubilidad es el promedio del triplicado obtenido para cada proporción y temperatura estudiada, con su desviación estándar respectiva. Con los datos anteriores se realizaron las gráficas respectivas ajustándolas a líneas rectas mediante el método de los mínimos cuadrados, aplicando métodos de propagación de incertidumbre (Bevington., 1969).

4. Resultados y discusión

4.1 Curva de calibración en la región UV

En el **Anexo A** se muestran los resultados de la curva de calibración de la Indometacina en solución de NaOH 0,1N.Para esta curva de calibración se realiza un barrido exploratorio al espectrofotómetro de 200 a 300, preparando una solución de Indometacina diluida en una solución acuosa de NaOH 0.1N y una concentración final de 11 µg/g.

En la validación de la técnica analítica, los parámetros evaluados de acuerdo con el objetivo del análisis fisicoquímico (Mora et al., 2006) fueron; Especificidad, Linealidad, repetibilidad del sistema, repetibilidad del método y precisión intermedia.

4.1.1 Especificidad

Para la validación de este parámetro se realizó un registro en la región del UV entre 200nm y 300nm de los solventes puros Etanol y Propilenoglicol (ver figuras 4-1, 4-2 respectivamente) para ver si absorbían a la longitud de onda tomada para el estudio, las muestras de Etanol y Propilenoglicol fueron preparadas al 10%p/p en solución acuosa de NaOH 0.1N, la lectura se realizó utilizando solución acuosa de NaOH 0.1N para ajustar el cero del equipo. También se realizó la lectura diaria de la estabilidad de la Indometacina en cada uno de los solventes por tres días a condiciones controladas de temperatura (40°C) (ver figuras 4-3,4-4) con el objetivo de verificar en este parámetro que no hay ninguna interferencia para la lectura de la Indometacina en la longitud de onda establecida de 281 nm.

Figura 4-1: Espectro UV del Etanol absoluto en solución de NaOH 0.1 N

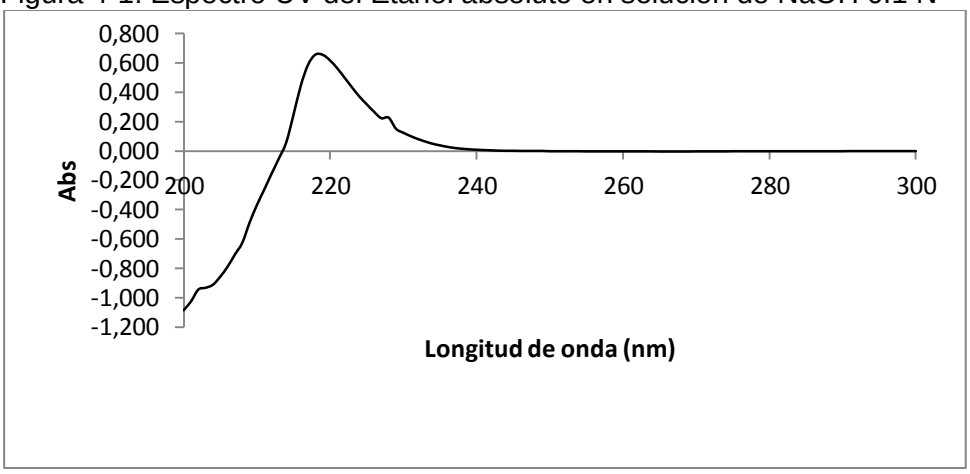


Figura 4-2: Espectro UV del Propilenoglicol en solución de NaOH 0.1 N

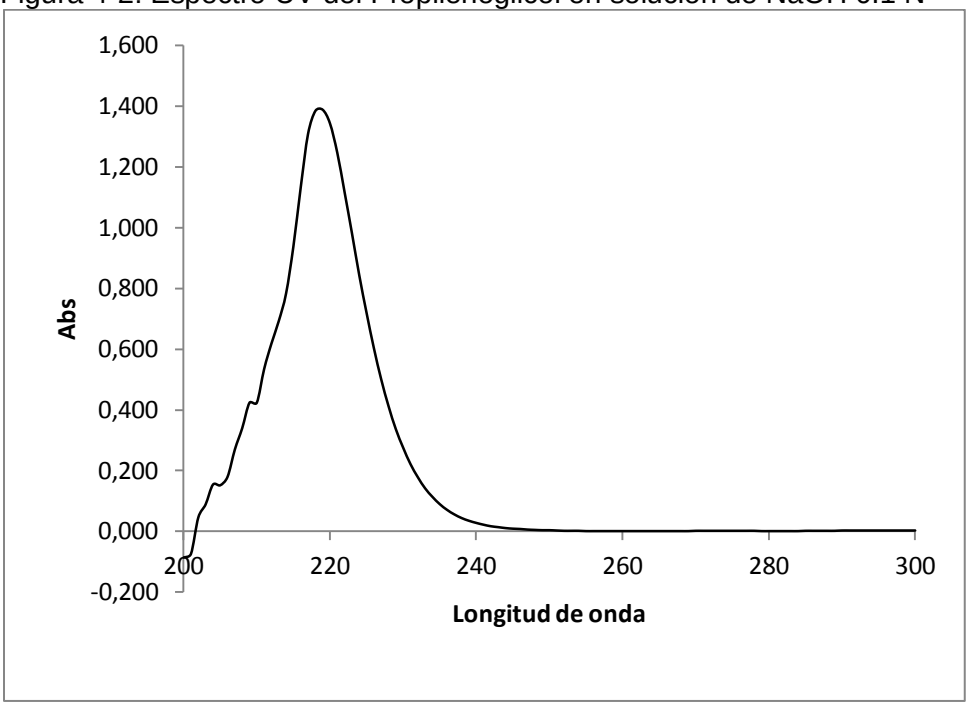


Figura 4-3: Espectro de estabilidad de Indometacina en etanol puro por 3 días

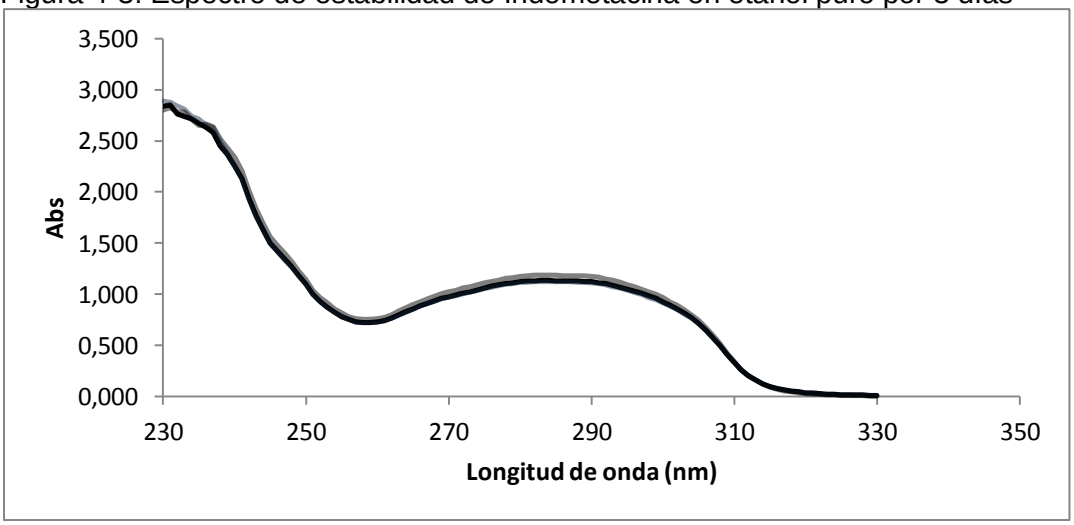
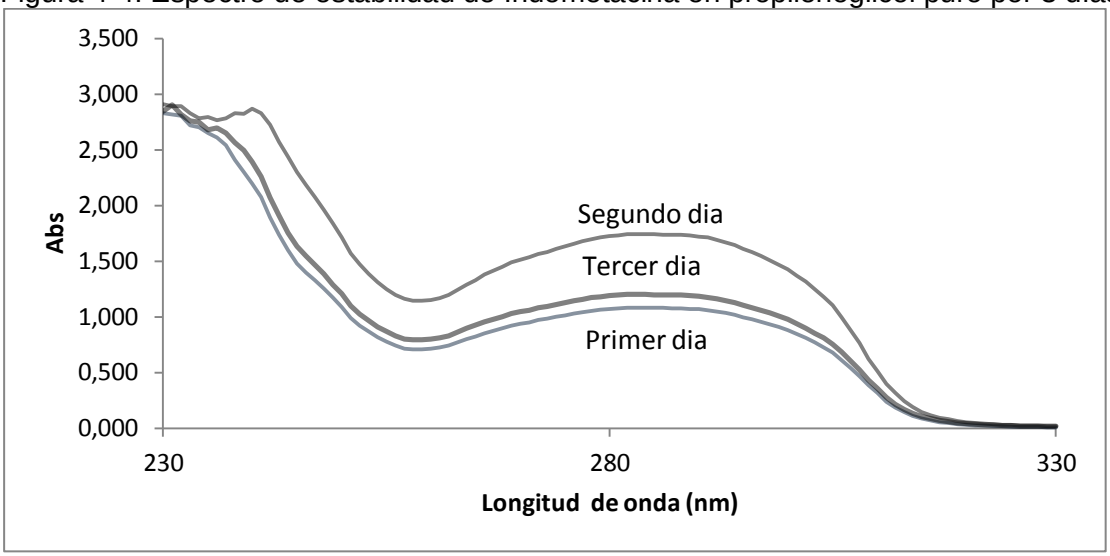


Figura 4-4: Espectro de estabilidad de Indometacina en propilenoglicol puro por 3 días



En las figuras 4-3 y 4-4 se puede encuentra que no hay cambio en el espectro alrededor de 280nm, en la cual estaría comprendida la lectura (281 nm) de la solubilidad de la Indometacina en cada una de las mezcla cosolventes para el estudio. Igualmente, se encontró que el etanol (ver figura 4-1) y propilenoglicol (ver figura 4-2) no interfieren en la lectura de la Indometacina a la longitud de onda del estudio, la cual es 281nm.

En conclusión para el parámetro de especificidad el método es específico, ya que no se encuentra ninguna interferencia en la longitud de onda del estudio (281nm) utilizando etanol, propilenoglicol y una estabilidad sin cambios en la Indometacina por tres días.

4.1.2 **Linealidad**

La linealidad es la capacidad del método de generar datos directamente proporcionales a la concentración del analito estudiado, en las normas de la ICH se recomienda tomar mínimo cinco puntos que cubran del 80% al 120% para la cuantificación de especialidades farmacéuticas donde se tiene un valor de referencia como el 100%, ejemplo: si se deseara validar el parámetro de linealidad en la técnica de análisis para el activo acetaminofeno el cual tiene una concentración de 200 mg/tab, para este ejemplo nuestro 100% será los 200 mg, entonces la validación de la linealidad estaría con las concentraciones 160mg (80%), 180mg(90%), 200mg(100%), 220mg(110%), 240(120%) (Ermer., 2001)(Ermer, Ploos., 2005). Para el caso de este estudio donde no tenemos un 100% de partida, se realizó una curva de calibración con cinco puntos que nos cubran absorbancias desde mínimo 0.100 hasta máximo 1.00, a partir de tres soluciones madres de concentración conocida, para final mente tener en cada punto tres repeticiones (ver anexo A). Los resultados obtenidos fueron evaluados mediante un análisis de regresión lineal y un ANOVA, aplicando también la prueba t de Student para el intercepto, la pendiente y al coeficiente de correlación.

Para la verificación de la linealidad se aplico el siguiente test.

Tabla 4-1 variables de verificación en la linealidad

Variable	**Criterio de aceptación**
Coeficiente de correlación	Mayor a 0.990
Test de hipótesis para la pendiente	$T_{Exp} > T_{tabla\ (13,\ 0.005)}$
Test de hipótesis para el intercepto	$T_{Exp} < T_{tabla\ (13,\ 0.005)}$
Análisis de varianza para la regresión lineal	Para la regresión: $F_{Exp} > F_{tabla\ (13,\ 0.005)}$
	Para linealidad: $F_{Exp} < F_{tabla\ (13,\ 0.005)}$

En el anexo A se encuentra los datos, junto con el grafico de concentración y absorbancia de las tres repeticiones para la curva de calibración. Los resultados obtenidos permiten establecer que existe una relación lineal entre la concentración de Indometacina y la variable respuesta, la expresión que describe esta relación se representa en la ecuación 4.1.

$$y = 0.021x + 0.002 \qquad (4.1)$$

Donde
x es la concentración de Indometacina expresada en µg/g
y es la absorbancia de la muestra

Los resultados del tratamiento estadístico teniendo en cuenta las variables establecidas se pueden ver en la tabla 4-2. Los resultados obtenidos luego del análisis, permiten obtener una relación lineal estadísticamente significativa entre la respuesta (absorbancia) y la concentración de Indometacina.

Tabla 4-2: Resultados del tratamiento estadístico de la linealidad

Parámetro Estadístico	**Valor Obtenido**
b (Pendiente)	0.021
a (Intercepto)	0.002
r (Coeficiente de Correlación)	0.999
Test de Hipótesis para la pendiente	
$t_{exp\ b}$	168.86
$t_{tabla\ (p=0,05;\ 13\ gl)}$	2.16
Conclusión	t exp b >> t tabla La pendiente es significativamente diferente de cero
Test de Hipótesis para el Intercepto	
$t_{exp\ a}$	0.60
$t_{tabla\ (p=0,05;\ 13\ gl)}$	2.16
Conclusión	t exp a < t tabla El Intercepto No es significativamente diferente de cero
Test de Fisher para la Regresión	
$F_{exp\ b}$	28514.1
F_{tabla}	4.67

Conclusión	F exp>> F tabla La regresión es estadísticamente representativa.
Test de Fisher para la Linealidad	
F_{exp}	-3.26
F_{tabla}	3.71
Conclusión	F exp< F tabla La falta de ajuste no es estadísticamente representativa

4.1.3 **Repetibilidad del sistema**

Para la validación de este parámetro en el instrumento de medida (espectrofotómetro) se llevo a cabo la preparación de una solución Stock de IMC con concentración de 200.00 (µg/g) en solución acuosa de NaOH 0.1N. De la solución stock se tomaron tres alícuotas para preparar soluciones con concentración de 4.9992 µg/g, 25.0022 µg/g y 45.0012 µg/g las cuales cobren la zona inferior, media y superior de absorbancia respectivamente en el grafico de linealidad. Cada una de las soluciones con concentración de 4.9992 µg/g, 25.0022 µg/g y 45.0012 µg/g fueron leídas diez veces en el espectrofotómetro a la longitud de onda de estudio (281 nm). Para la verificación y validación de este parámetro se tuvo como criterio la verifica de la desviación estándar relativa entre las lecturas de cada concentración (criterio de aceptación: la desviación estándar relativa debe ser menor a 1.0%), en la tabla 4-3 se presenta los datos obtenidos, al igual que los resultados de los cálculos.

Tabla 4-3: resultados para la repetibilidad

	Absorbancia		
[µg/g]	4.9992	25.0022	45.0012
1	0.109	0.519	0.924
2	0.109	0.519	0.925
3	0.109	0.520	0.925
4	0.109	0.519	0.925
5	0.108	0.519	0.924
6	0.107	0.520	0.924
7	0.109	0.521	0.924
8	0.109	0.519	0.925
9	0.109	0.520	0.923
10	0.108	0.520	0.924
Promedio	0.109	0.520	0.924
Desviación Estándar	0.001	0.001	0.001
CV (%)	0.644	0.135	0.073

Los resultados obtenidos para las tres preparaciones de Indometacina en concentraciones que cubren las zonas de lectura en la curva de calibración, realizadas

por un mismo analista, el coeficiente de variación fue menor a 1.0% (ver tabla 4-3). Con lo anterior se concluye que la metodología cumple con el parámetro de repetibilidad del sistema.

4.1.4 **Repetibilidad del Método**

Para establecer la repetibilidad del método, dos analistas prepararon seis soluciones de Indometacina en solución acuosa de NaOH 0.1N. Estas muestras fueron pesadas individualmente y llevadas a volumen para obtener lecturas de absorbancia en la zona media de la gráfica de linealidad. Las soluciones fueron preparadas el mismo día, por dos analistas y leídas en el mismo equipo, la tabla 4-4 muestra las concentraciones y los resultados obtenidos para la validación de la repetibilidad del método. Se estableció como criterio de aceptación: verificar coeficiente de variación de los seis datos de cada analista y el coeficiente de variación de las absorbancias de todos los datos (analista uno + analista dos) debe ser igual o menor a 2.00%.

Tabla 4-4: Datos para repetibilidad del método

Analista dos		Analista uno	
[µg/g]	A	[µg/g]	A
25.0070	0.585	24.9985	0.566
25.0040	0.577	25.0015	0.572
25.0075	0.582	25.0012	0.573
25.0070	0.580	25.0032	0.570
25.0060	0.578	25.0025	0.568
25.0070	0.578	25.0010	0.568
Promedio	0.580	Promedio	0.570
S	0.003	S	0.003
C.V%	0.523	C.V%	0.468
comparación datos de los dos analistas			
Promedio	0.575		
S	0.006		
C.V%	1.065		

Para este parámetro de validación tenemos que el coeficiente de variación para el analista uno fue 0.468, para el analista dos el coeficiente de variación fue 0.523 y que la comparación de los datos obtenidos por ambos analista no da un coeficiente de variación mayor a 2% (1.065%). Con lo anterior se concluyó que el método cumple con la prueba para la repetibilidad.

4.1.5 **Precisión Intermedia**

Este parámetro fue evaluado respecto a la similitud estadística de los resultados al variar el día y el analista. Para esto cada analista preparo tres soluciones muestra con una

concentración de Indometacina en solución acuosa de NaOH 0.1N de 25 µg/g la cual da una absorbancia alrededor de la zona media del grafico de linealidad (0.500).

El ensayo de repetibilidad se llevó a cabo durante tres días por el analista uno y dos, los datos y resultados se presentan en la tabla 4-5. Para la verificación del cumplimiento de la precisión intermedia se toma como criterio de aceptación "el coeficiente de variación entre los datos de los dos analistas en los tres días de estudio debe ser menor a 2%".

Los resultados obtenidos para tres muestras de Indometacina evaluadas durante tres días, por dos analistas diferentes y en un mismo equipo, permiten establecer que existe un alto grado de precisión en los valores de recuperación alcanzados empleando la técnica de análisis evaluada.

Tabla 4-5: resultados para la evaluación de la precisión intermedia

Instrumento (UV)			Día 1	Día 2	Día 3
			IMC	IMC	IMC
Laboratorio de Investigaciones Farmacéutico - Fisicoquímicas	Analista uno	1	0.522	0.528	0.522
		2	0.521	0.530	0.521
		3	0.521	0.531	0.521
		CV	0.111	0.288	0.111
	Analista dos	1	0.514	0.528	0.515
		2	0.511	0.527	0.513
		3	0.511	0.528	0.514
		CV	0.338	0.109	0.195
Promedio	0.521				
S	0.007				
C.V%	1.287				

4.1.6 **Conclusión de la validación de la metodología analítica**

Se establece la evidencia que permite demostrar que la metodología analítica para la cuantificación de Indometacina por espectrofotometría UV cumple con las características para los parámetros de: Especificidad, Linealidad, Repetibilidad del sistema, repetibilidad del método y Precisión Intermedia; por lo cual se considera validada.

4.2 **Solubilidad experimental de la IMC obtenida en mezclas cosolventes Etanol + Propilenoglicol a 20, 25, 30, 35, y 40 (± 0,1 °C).**

La forma como se expresa la solubilidad tiene importancia para determinar las funciones termodinámicas del sistema, así, cuando se realiza una investigación donde están involucradas las funciones termodinámicas, la solubilidad se expresa en fracción molar (X) y molaridad (C), para poder realizar los cálculos adecuadamente (Delgado, Holguín, Martínez., 2012). De acuerdo a lo anterior para expresar las unidades en molaridad, se

utiliza la densidad de la solución saturada (Delgado., 2010), ver tabla B-1 en el **Anexo B**, las masas molares se pueden ver en la tabla C-1 en el **Anexo C**. Por otro lado para poder realizar las lecturas en el espectrofotómetro se debe dejar pasar un tiempo mínimo de contacto del fármaco (Indometacina para este estudio) con la mezcla cosolvente (etanol +propilenoglicol), en las figuras 4-5 y 4-6, se puede ver el tiempo necesario para que la Indometacina alcance el equilibrio en los solventes etanol y propilenoglicol respectivamente. Se encontró que para ambos solventes el tiempo necesario para que la indometacina alcance el equilibrio es de 2835 minutos, equivalentes a dos días, dándonos como conclusión que las lecturas de la solubilidad de Indometacina en la mezcla cosolvente se puede leer a partir del tercer día.

Las tablas 4-6 y 4-7 muestran la solubilidad experimental de la Indometacina en fracción molar y molaridad respectivamente, en todos los casos el coeficiente de variación fue menor a 1%.

Se puede observar que los valores de solubilidad mínimos y máximos a todas las temperaturas se obtienen en los solventes puros propilenoglicol y etanol, respectivamente. El orden de los valores obtenidos son acordes a los reportados previamente(Martínez et al., 2011; Holguín, Rodríguez et al., 2012), donde se encontró que la mayor solubilidad tiende al solvente menos polar. De acuerdo con la literatura, la baja solubilidad de la IMC trae consigo inconvenientes en la absorción en el tracto gastrointestinal, clasificándose este fármaco en categoría II (alta permeabilidad y baja solubilidad) en el sistema de clasificación biofarmacéutico (Sun et al., 2012).

Figura 4-5: Tiempo de equilibrio de IMC en Etanol

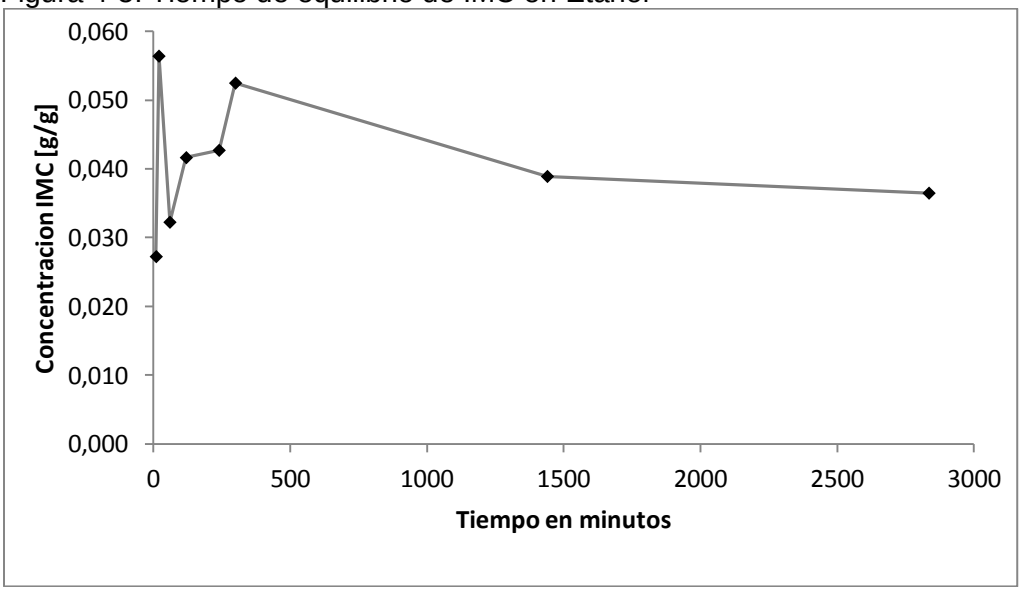


Figura 4-6: Tiempo de equilibrio de IMC en propilenoglicol

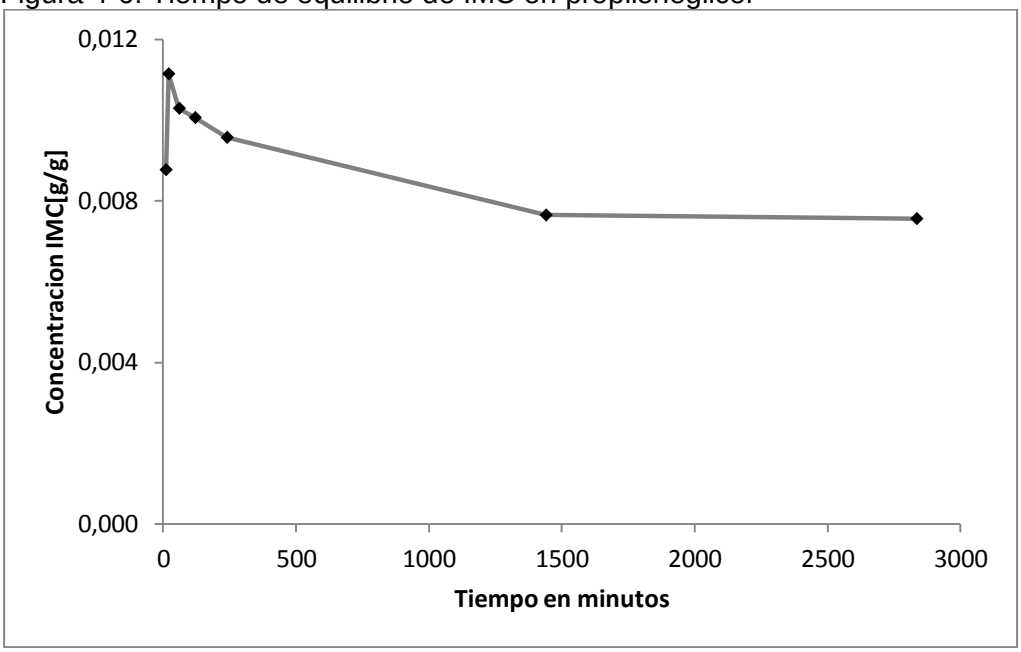


Tabla 4-6. Solubilidad experimental de la IMC en mezclas Etanol + Propilenoglicol expresada en fracción Molar (10^3) a diferentes temperaturas[1].

	Temperatura (°C)				
μ_{EtOH}[2]	20	25	30	35	40
0,0	1,186(0,005)	1,588(0,005)	2,204(0,008)	3,082(0,011)	3,719(0,012)
0,1	1,201(0,004)	1,626(0,005)	2,250(0,003)	3,107(0,007)	3,807(0,008)
0,2	1,246(0,003)	1,696(0,006)	2,284(0,005)	3,148(0,010)	4,031(0,006)
0,3	1,291(0,004)	1,820(0,005)	2,442(0,004)	3,258(0,011)	4,309(0,014)
0,4	1,430(0,005)	1,988(0,007)	2,675(0,010)	3,657(0,012)	4,809(0,010)
0,5	1,509(0,006)	2,181(0,007)	2,960(0,010)	3,980(0,015)	5,289(0,008)
0,6	1,696(0,003)	2,403(0,004)	3,310(0,005)	4,528(0,009)	6,103(0,016)
0,7	1,854(0,008)	2,542(0,008)	3,569(0,010)	4,902(0,015)	6,701(0,021)
0,8	2,109(0,020)	2,824(0,007)	3,861(0,010)	5,406(0,020)	7,509(0,024)
0,9	2,303(0,007)	3,258(0,010)	4,369(0,013)	5,807(0,021)	7,650(0,026)
1,0	2,530(0,009)	3,423(0,013)	4,528(0,017)	5,877(0,018)	7,711(0,009)

[1] Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar (ver anexo E para datos completos).
[2] μ EtOH es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

Tabla 4-7. Solubilidad experimental de la IMC en mezclas Etanol + Propilenoglicol expresada en molaridad a diferentes temperaturas[1].

μ_{EtOH}[2]	Temperatura (°C)				
	20	25	30	35	40
0,0	1,605(0,006) x10^{-2}	2,140(0,006) x10^{-2}	2,949(0,010) x10^{-2}	4,100(0,014) x10^{-2}	4,931(0,015) x10^{-2}
0,1	1,683(0,005) x10^{-2}	2,270(0,007) x10^{-2}	3,121(0,003) x10^{-2}	4,286(0,002) x10^{-2}	5,234(0,010) x10^{-2}
0,2	1,805(0,004) x10^{-2}	2,446(0,008) x10^{-2}	3,276(0,007) x10^{-2}	4,495(0,014) x10^{-2}	5,716(0,010) x10^{-2}
0,3	1,931(0,007) x10^{-2}	2,703(0,006) x10^{-2}	3,601(0,005) x10^{-2}	4,779(0,017) x10^{-2}	6,283(0,020) x10^{-2}
0,4	2,200(0,007) x10^{-2}	3,025(0,011) x10^{-2}	4,053(0,015) x10^{-2}	5,494(0,019) x10^{-2}	7,177(0,014) x10^{-2}
0,5	2,373(0,001) x10^{-2}	3,409(0,011) x10^{-2}	4,586(0,015) x10^{-2}	6,119(0,022) x10^{-2}	8,067(0,012) x10^{-2}
0,6	2,709(0,004) x10^{-2}	3,820(0,006) x10^{-2}	5,231(0,008) x10^{-2}	7,105(0,014) x10^{-2}	9,493(0,024) x10^{-2}
0,7	3,027(0,012) x10^{-2}	4,125(0,012) x10^{-2}	5,742(0,016) x10^{-2}	7,799(0,023) x10^{-2}	1,055(0,031) x10^{-1}
0,8	3,501(0,033) x10^{-2}	4,666(0,012) x10^{-2}	6,335(0,016) x10^{-2}	8,784(0,032) x10^{-2}	1,205(0,035) x10^{-1}
0,9	3,876(0,012) x10^{-2}	5,437(0,017) x10^{-2}	7,234(0,021) x10^{-2}	9,516(0,034) x10^{-2}	1,237(0,041) x10^{-1}
1,0	4,318(0,016) x10^{-2}	5,782(0,021) x10^{-2}	7,577(0,027) x10^{-2}	9,739(0,028) x10^{-2}	1,261(0,014) x10^{-1}

[1]Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar (ver anexo F para datos completos).
[2]μ_{EtOH}es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

Se observa que la solubilidad de IMC es mayor en etanol y menor en PG puro, en todas las temperaturas de estudio. Teniendo en cuenta que el estudio se realizó en solventes semipolares, PG es más polar que el etanol, es decir, las constantes dieléctricas a 298,15 K son 30,2 y 24,3, respectivamente (Marcus et al., 1985; Sengwa et al., 2002), entonces, se comprueba que la solubilidad de IMC se ve favorecida a medida que se hace menos polar el solvente o la mezcla de ellos. De otro lado si miramos el inicio desde 0,0 en fracción másica de propilenoglicol encontramos que la solubilidad de IMC disminuye a medida que aumenta la fracción másica de propilenoglicol, ubicando la solubilidad más baja cuando tenemos al propilenoglicol como solvente puro, colocando de manifiesto nuevamente la dependencia de la solubilidad de IMC con respecto a la constante dieléctrica, si se considera una primera aproximación de la relación constante dieléctrica y solubilidad, en principio esta última deberá aumentar puesto que la constante dieléctrica de la mezcla disminuye al aumentar la temperatura (Levine., 2004; Atkins., 1985).

Figura 4-7. Solubilidad de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol expresadas en fracción molar. (□), 293,15; (●), 298,15; (▲), 303,15; (o), 308,15; (♦), 313.15 K.

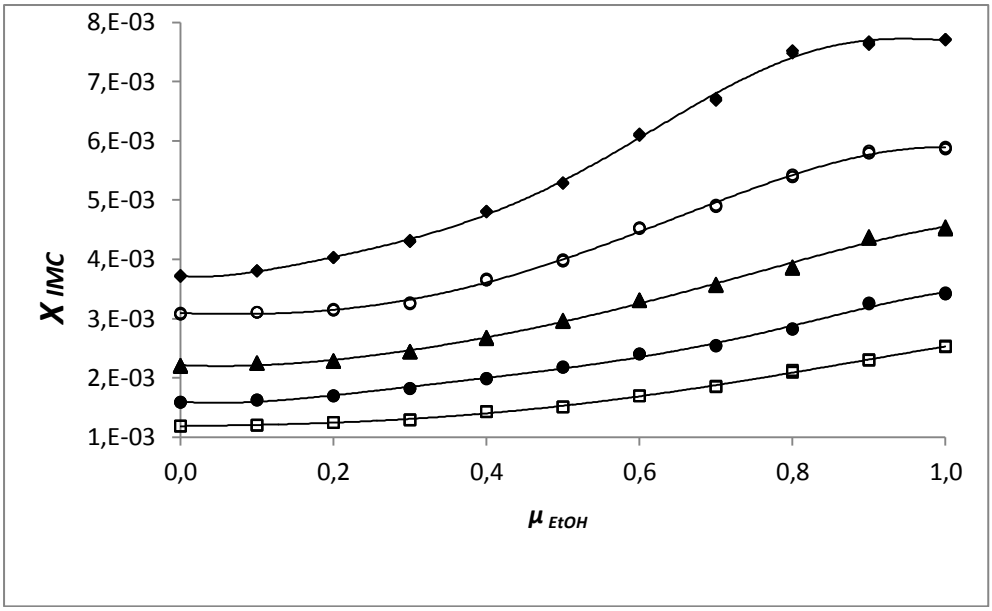
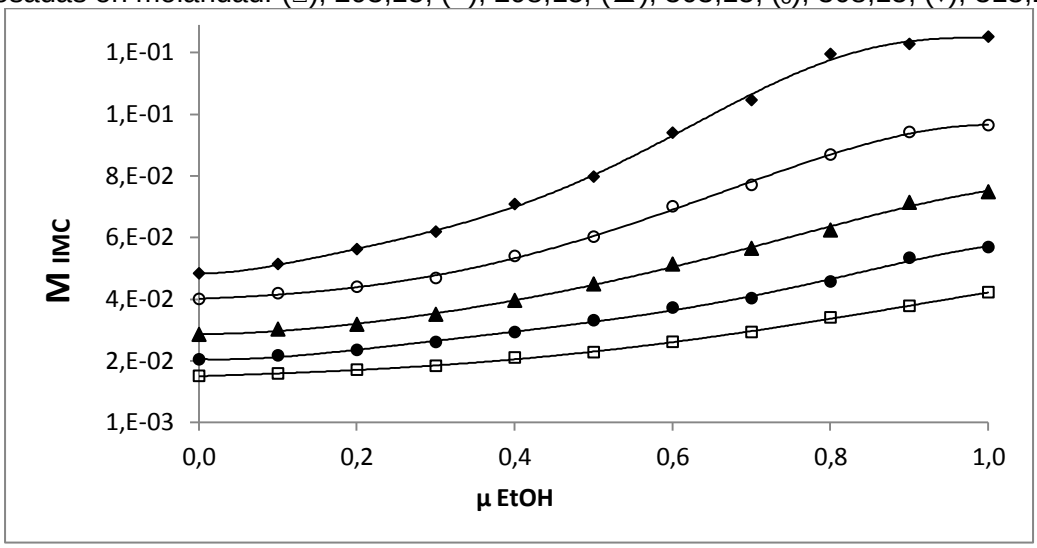


Figura 4-8. Solubilidad de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol expresadas en molaridad. (□), 293,15; (●), 298,15; (▲), 303,15; (o), 308,15; (♦), 313,15 K.



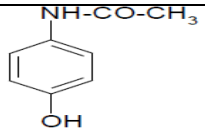
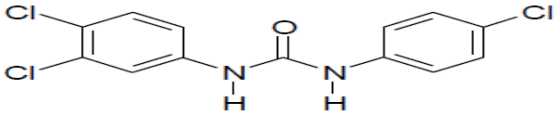
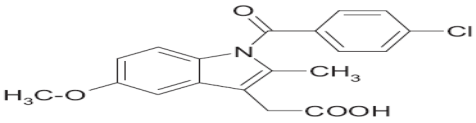
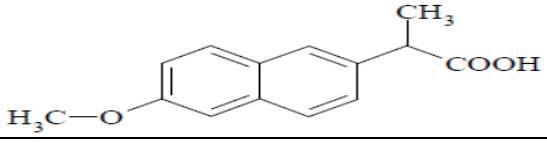
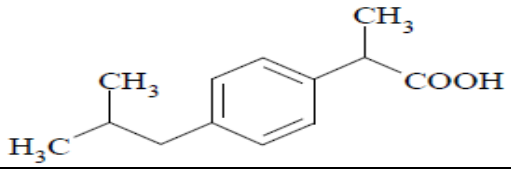
4.3 Comparación de la solubilidad de IMC con otros fármacos en mezclas de solventes similares.

Este estudio aborda una etapa básica hacia una comprensión más profunda de las fuerzas moleculares implicadas en el proceso de disolución de la IMC en mezclas cosolventes Etanol + Propilenoglicol; por lo tanto, se estudió la solución termodinámica de la IMC en varias mezclas de disolventes etanol + propilenoglicol como se ha realizado

previamente con otros analgésicos: acetaminofeno(Jiménez et al., 2006), Ibuprofeno y naproxeno (Pacheco, Manrique, Martínez., 2007), así como el antimicrobiano triclocarbán (Holguín, Delgado et al., 2012). En los estudios con mezclas etanol + propilenoglicol es importante tener en cuenta que estas mezclas exhiben un comportamiento no ideal, como se ha observado por medio del estudio de los volúmenes molares de exceso (Jiménez, Martínez., 2006).

Por esta razón, es importante comparar la solubilidad de IMC con respecto al comportamiento exhibido por otros fármacos en mezclas de solventes similares. Por lo tanto, en la (tabla 4-8) se muestra la estructura molecular, el parámetro de solubilidad de Hildebrand y la proporción de solvente donde la solubilidad fue máxima, para los fármacos: Acetaminofeno, Triclocarbán, Naproxeno, e Ibuprofeno. Los valores reportados están demostrando que la solubilidad máxima del fármaco, a pesar de los grupos funcionales, se encuentra donde la polaridad del soluto y disolvente es la misma o al menos, es similar.

Tabla 4-8. Aspectos fisicoquímicos de algunos fármacos en mezcla etanol + propilenoglicol

Fármaco	Estructura molecular	δ[a]	μ EtOH[b]
Acetaminofén		28,2[c]	0,50[c]
Triclocarban		27,8[d]	0,60[d]
Indometacina		26,5[h]	1,00[l]
Naproxeno		22,1[e]	1,00[f]
Ibuprofeno		19,4[g]	1,00[f]

[a]δ es el Parámetro de solubilidad de Hildebrand
[b]μ EtOHes la composición de cosolvente donde la solubilidad reportada fue máxima
[c] Tomado de Jiménez,Martinez.,2006
[d] Tomado de Holguín et al.,2012
[e] Tomado de Aragón et al., 2008
[f] Tomado de Pacheco et al., 2007
[g] Tomado de Aragón et al., 2010
[h] Tomado de Ruidiaz, Martínez., 2009
[l] Tomado de la tabla 4-6 de este trabajo

4.4 Funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de solución de Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol

El cálculo de las funciones termodinámicas de IMC se realizó con las ecuaciones 4.2, 1.4 y 1.5. Para la temperatura armónica se utiliza la ecuación 1.3 (303,0 K, para este estudio) y las respectivas contribuciones de entalpia-entropía se utilizan las ecuaciones 1.6 y 1.7, respectivamente. Las desviaciones estándar para los cambios aparentes de la energía libre de Gibbs y la entalpia de la solución son proporcionales a las desviaciones del intercepto y pendiente, mientras que la desviación estándar para los cambios de entropía se calculó como la raíz cuadrada de las incertidumbres de la energía de Gibbs y entalpía, respectivamente. Los gráficos resultantes para todos los casos son lineales en las mezclas cosolventes, obteniendo una regresión lineal de primer orden (y = a + bx).

4.4.1 Funciones termodinámicas para el proceso de solución de la IMC en las mezclas cosolventes estudiadas

Acorde al análisis de van'tHoff, los cambios aparentes de la entalpia estándar de solución ($\Delta_{soln}H^o$) para fármacos no-electrolitos se obtiene usando la temperatura media armónica (T_{hm}303,0 K para este estudio) (Ruidiaz et al., 2010; Holguín, Rodríguez et al., 2012). Para el presente estudio, en todos los casos se tuvo un buen coeficiente de determinación (r^2) ver Anexo D (tabla D-1).En las figuras 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, y 4-13 se pueden ver todos los gráficos de van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en las mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol estudiadas, y en el anexo D (tabla D-1) se muestra los valores de pendiente e intercepto de la ecuación de la recta en cada fracción de etanol.

En los cambios de la energía estándar de Gibbs($\Delta_{soln}G°$) para fármacos no-electrolitos se puede considerar con el enfoque propuesto por (Krug et al., 1976), que se ha calculado con la temperatura media armónica, por medio de la ecuación 4.2. Finalmente, los cambios en la entropía $\Delta_{soln}S^o$ se calcularon utilizando los valores de $\Delta_{soln}H^o$ y $\Delta_{soln}G°$ según la ecuación 1.5.

$$\Delta_{\mathrm{soln}}\mathrm{G}° = -\mathcal{R}T_{hm} \times intercepto \tag{4.2}$$

La tabla 4-9 muestra las funciones termodinámicas aparentes estándar para el proceso de disolución de IMC en todas las mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. Para el cálculo de las magnitudes termodinámicas se utilizaron algunos métodos para la propagación de la incertidumbre (Bevington., 1969; Barrante., 1998). Particularmente, la incertidumbre de la entalpia fue calculada con la respectiva incertidumbre de la pendiente de van't Hoff multiplicada por R, la incertidumbre de la energía de Gibbs fue calculada como la media de los coeficientes de variación obtenidos de los valores de solubilidad en todas las temperaturas de trabajo, y finalmente, la incertidumbre de la entropía fue obtenida como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres obtenidas para la entalpia y la energía libre de Gibbs. Se encontró que todos los valores de la energía estándar de Gibbs son positivos, como se esperaba, ya que la fracción molar fue siempre menor a la unidad, y su término logarítmico es negativo, dando

finalmente para la energía estándar de Gibbs un valor positivo. Esto puede aparentemente indicar una no espontaneidad del proceso, pero debe tenerse presente que la $\Delta_{sol}G°$ no denota la espontaneidad del proceso, ya que $\Delta_{sol}G°$ es una magnitud intensiva y se mide en kJ/mol, que habitualmente se puede confundir con el cambio de la energía libre ΔG la cual es una magnitud extensiva, expresada en unidades de energía kJ y denota que un proceso sea espontáneo o irreversible (Quílez., 2009).

Tabla 4-9. Funciones termodinámicas aparentes del proceso de disolución de Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a 303 K, con su desviación estándar[1]

μ_{EtOH}[2]	$\Delta_{soln}G^0$	$\Delta_{soln}H^0$	$\Delta_{soln}S^0$	$T\Delta_{soln}S^0$	ζ_H	ζ_{TS}
	kJ.mol^{-1}	kJ.mol^{-1}	J.mol^{-1}K^{-1}	kJ.mol^{-1}		
0,0	15,46(0,05)	45,1(0,9)	97,7(2,1)	29,6(0,6)	0,604	0,396
0,1	15,41(0,04)	45,1(0,8)	98,1(1,7)	29,7(0,5)	0,603	0,397
0,2	15,33(0,04)	45,3(0,4)	98,9(0,8)	29,96(0,25)	0,602	0,398
0,3	15,19(0,04)	45,7(0,3)	100,8(0,7)	30,53(0,22)	0,600	0,400
0,4	14,93(0,05)	46,35(0,21)	103,7(0,6)	31,42(0,17)	0,596	0,404
0,5	14,72(0,05)	47,50(0,44)	108,2(1,1)	32,80(0,3)	0,592	0,408
0,6	14,42(0,03)	48,77(0,14)	113,4(0,4)	34,36(0,12)	0,587	0,413
0,7	14,22(0,05)	49,25(0,24)	115,6(0,7)	35,03(0,21)	0,584	0,416
0,8	13,96(0,06)	48,6(0,6)	114,5(1,6)	34,7(0,5)	0,584	0,416
0,9	13,73(0,05)	45,5(0,4)	104,9(0,9)	31,78(0,28)	0,589	0,411
1,0	13,63(0,04)	42,29(0,17)	94,6(0,5)	28,66(0,15)	0,596	0,404

[1]Los valores en paréntesis son las desviaciones estándar
[2]μ EtOH es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

Los valores de $\Delta_{soln}G^o$ disminuyen de propilenoglicol puro a etanol puro, debido a que la solubilidad se hace mayor a medida que aumenta la fracción de etanol en la mezcla. La entalpía y la entropía aparente de la solución son positivas en todos los casos, por lo tanto el proceso es siempre endotérmico y conducido por la entropía. A diferencia de la energía libre de Gibbs de solución $\Delta_{soln}G^0$, la entropía de solución $\Delta_{soln}S^0$ y entalpía de solución $\Delta_{soln}H^o$ aumentan con la proporción de etanol alcanzando máximo valor en 0,7 en fracción másica de este cosolvente y decrece al alejarse de esta composición.

Para la determinación de la contribución por parte de la $\Delta_{soln}S^0$ y $\Delta_{soln}H^0$ se aplicaron las ecuaciones 1.6 y 1.7 respectivamente (Perlovich et al., 2004). En la tabla 4-9 se puede ver que la entalpía es la mayor contribuyente a la energía libre de Gibbs del proceso de solución de IMC en todas las mezclas cosolventes estudiadas, así el factor energético es predominante. Los valores de ambas contribuciones en todos los casos de la solubilidad experimental son similares a los de la solubilidad ideal, particularmente en la mezcla 0,4 en fracción másica de etanol.

Figura 4-9. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,0 fracciónmásica de etanol; (♦) 0,5 fracciónmásica de etanol; (▲) 1,0fracciónmásica de etanol.

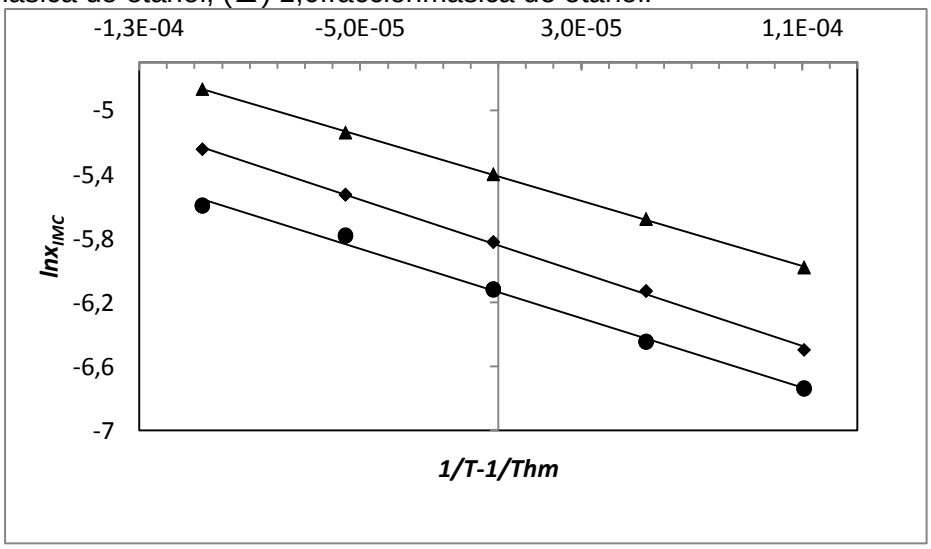


Figura 4-10. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,1 fracción másica de etanol; (♦) 0,6 fracción másica etanol.

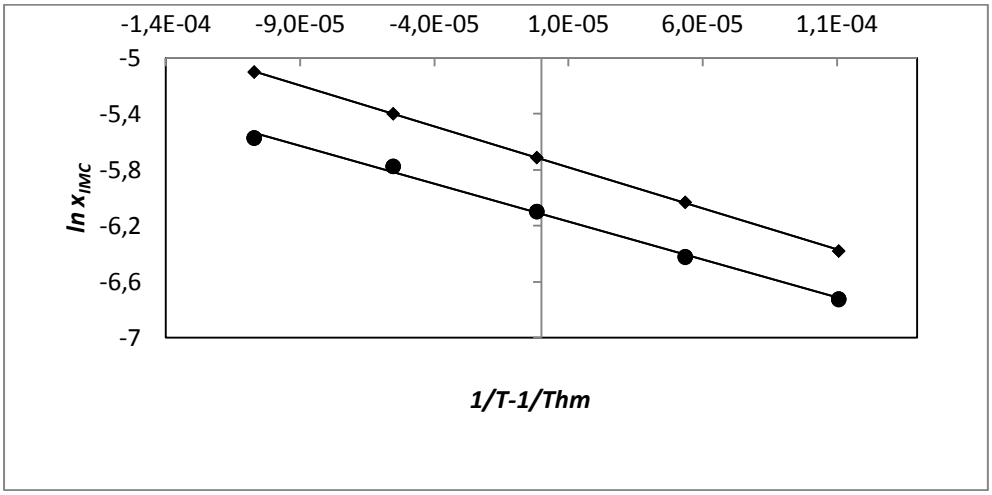


Figura 4-11. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,2 fracciónmásica de etanol; (■) 0,7 fracción másicaetanol.

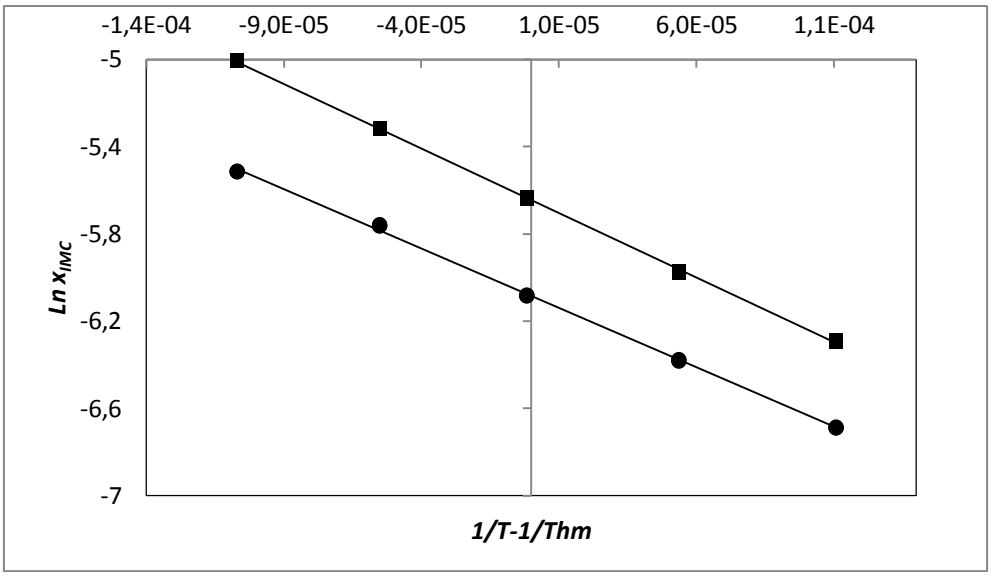


Figura 4-12. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,3 fracciónmásica de etanol; (♦) 0,8 fracción másica etanol.

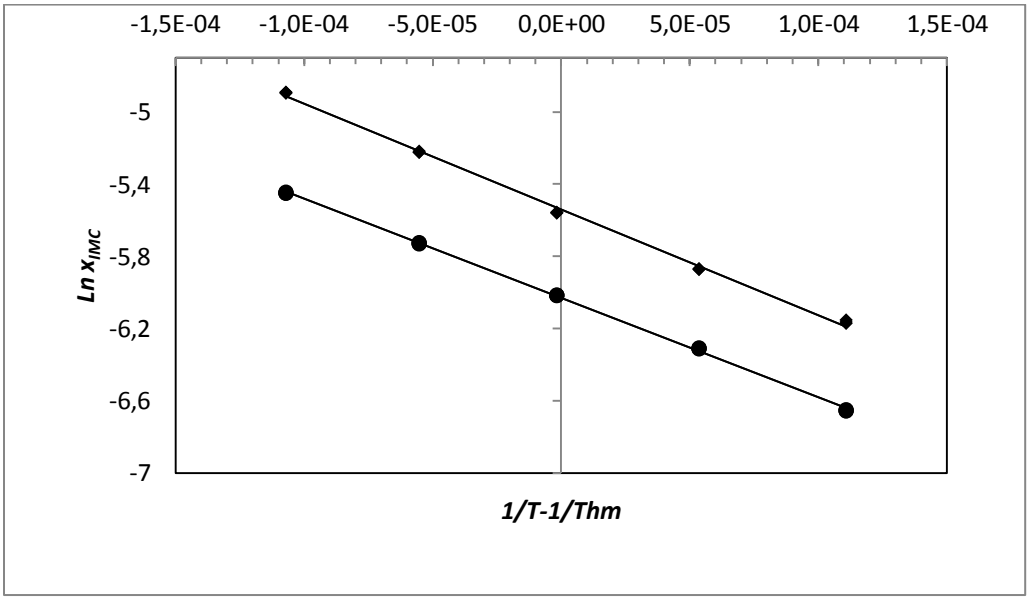
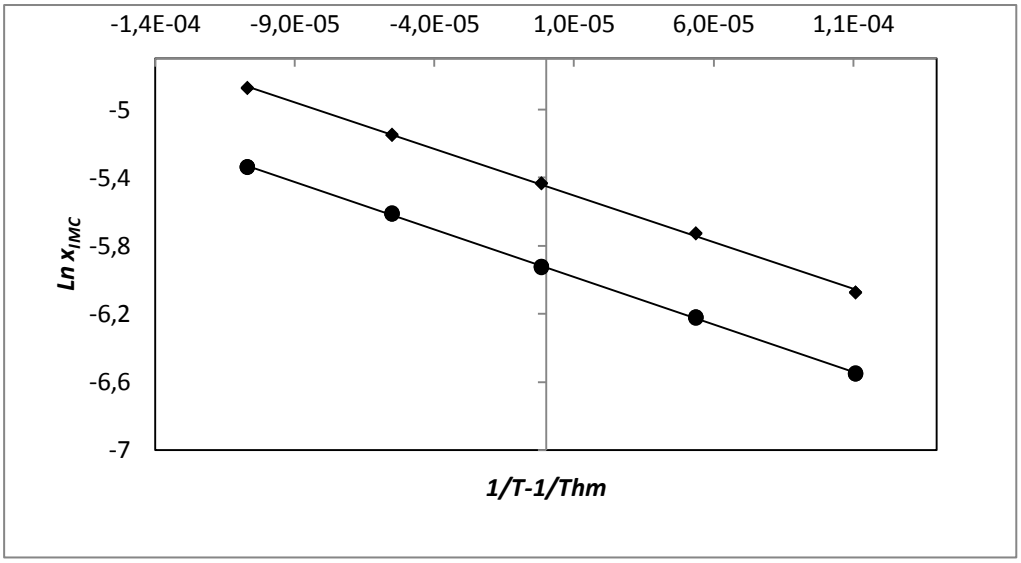


Figura 4-13. Gráfico de Van'tHoff para la solubilidad experimental de IMC en algunas mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol. (●) 0,4 fracciónmásica de etanol; (♦) 0,9 fracción másica etanol.



4.4.2 **Funciones termodinámicas aparentes de la mezcla de IMC**

El proceso de solución de sólidos (Indometacina en este trabajo) en líquidos se puede representar por las siguientes etapas hipotéticas (Delgado et al., 2011)

Soluto$_{(solido)}$→soluto$_{(liquido)}$ a T_{fus}→ soluto$_{(liquido)}$ a T_{hm}→ soluto$_{(solución)}$

Donde las etapas de solución son la fusión del soluto, el enfriamiento del soluto líquido a la temperatura media armónica T_{hm}(303,0 K) y la subsecuente mezcla del hipotético líquido sobre-enfriado con el solvente a esta temperatura. Esto permite también calcular la contribución termodinámica parcial al proceso global de la solución, por medio de las ecuaciones 4.3 y 4.4, respectivamente.

$$\Delta_{soln}H^{\circ} = \Delta_{fus}H^{303} + \Delta_{mez}H^{\circ} \tag{4.3}$$

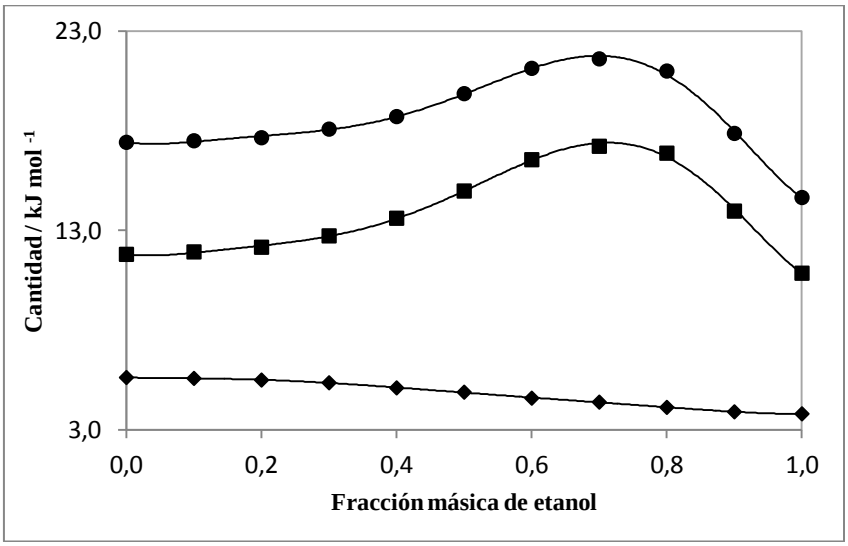
$$\Delta_{soln}S^{o} = \Delta_{fus}S^{303} + \Delta_{mez}S^{o} \tag{4.4}$$

Donde $\Delta_{fus}H^{303}$ y $\Delta_{fus}S^{303}$ representan las funciones termodinámicas de fusión de la IMC y su enfriamiento a la temperatura media armónica, 303 K. sin embargo, se utilizaron los valores $\Delta_{soln}H^{oidal}$ y $\Delta_{soln}S^{oidal}$ para el proceso de solución ideal en lugar de $\Delta_{fus}H^{303}$ y $\Delta_{fus}S^{303}$ por las razones descritas previamente en la literatura (Ruidiaz et al., 2010). $\Delta_{fus}H^{303}$ se calcula como $\Delta_{fus}H^{MP}$ - $\Delta C_p(T_{fus} - T)$ mediante el uso de $\Delta_{fus}S^{MP}$(en lugar de ΔC_p) obteniendo un valor de 27,63 kJ mol^{-1}, el cual coincide con el cambio de entropía para una solución ideal para este fármaco (tabla 4-9), algo diferente sucede con la entropía de fusión a 303,0 K(91,2 Jmol^{-1}K^{-1}) la cual no coincide con la entropía ideal de

solución a esta temperatura (58,7 $Jmol^{-1}K^{-1}$) (Pacheco et al., 2007). Este reemplazo se realizó también en algunos otros estudios adelantados en condiciones similares en mezclas binarias (Jiménez, Martínez., 2006; Holguín et al., 2012).

En la figura 4-14 se muestran las funciones termodinámicas de la mezcla del líquido sobre-enfriado de la IMC y las mezclas cosolventes. Los valores de la energía libre de Gibbs en la mezcla son positivos indicando aparentemente una no espontaneidad del proceso mezcla de los líquidos (soluto y solvente). Este resultado es acorde con el hecho que la solubilidad experimental en todos los casos fue inferior a la ideal.

Figura 4-14. Cantidades termodinámicas aparentes del proceso hipotético de mezcla de la indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a 303,0 K. (●): $\Delta_{mez}H^0$; (■): $T\Delta_{mez}S^0$; (♦): $\Delta_{mez}G^0$.



La contribución de la disolución ideal (relacionando al proceso de fusión del soluto) a la entalpía y entropía de los procesos globales de disolución de la IMC, $\Delta_{soln}H^o$ y $\Delta_{soln}S^o$, son positivos (ver tabla 4-9). Ambas magnitudes termodinámicas de mezcla son positivas, indicando que la entropía conduce el hipotético sub-proceso.

4.4.3 **Funciones termodinámicas aparentes de transferencia de la IMC.**

Con el fin de verificar el efecto de la composición cosolvente sobre las funciones termodinámicas del proceso de solución, la tabla 4-10 muestra las funciones termodinámicas de trasferencia de IMC en todas las mezclas estudiadas. Estos valores se calcularon como la diferencia entre las cantidades termodinámicas de solución en la mezcla más polar y la mezcla menor polar.

Tabla 4-10. Funciones termodinámicas de transferencia de IMC desde el solvente más polar hasta el menos polar en mezcla etanol + propilenoglicol a 303,0 K.

μ_{EtOH}		$\Delta_{trans}G°$	$\Delta_{trans}H°$	$\Delta_{trans}S°$	$T\Delta_{trans}S°$
A	B	$KJ.mol^{-1}$	$KJ.mol^{-1}$	$J.mol^{-1}K^{-1}$	$KJ.mol^{-1}$
0,0	0,1	-0,04 (0,06)	0,08 (1,22)	0,41 (2,68)	0,12 (0,81)
0,1	0,2	-0,08 (0,05)	0,15(0,86)	0,78 (1,91)	0,24 (0,58)
0,2	0,3	-0,14 (0,06)	0,43 (0,48)	1,88 (1,11)	0,57 (0,34)
0,3	0,4	-0,26 (0,06)	0,63 (0,37)	2,92 (0,92)	0,88 (0,28)
0,4	0,5	-0,22 (0,06)	1,15 (0,49)	4,51 (1,19)	1,37 (0,36)
0,5	0,6	-0,30(0,04)	1,27 (0,47)	5,19 (1,17)	1,57 (0,34)
0,6	0,7	-0,20 (0,05)	0,48 (0,28)	2,23 (0,78)	0,67 (0,24)
0,7	0,8	-0,26 (0,07)	-0,61 (0,68)	-1,14 (1,72)	-0,35 (0,52)
0,8	0,9	-0,22 (0,07)	-3,13 (0,74)	-9,60 (1,83)	-2,91 (0,55)
0,9	1	-0,10 (0,06)	-3,22 (0,40)	-10,29 (1,03)	-3,12 (0,31)

μ EtOH es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

Si consideramos la adición de etanol a propilenoglicol puro (siendo la mezcla de disolventes menos polar a medida que aumenta la proporción de etanol) como se ha hecho anteriormente (Jiménez, Martínez., 2006; Holguín, Rodríguez.,2012) ocurre lo siguiente: desde propilenoglicol puro a la fracción másica 0,7 de etanol ($\Delta_{trans}G^0 < 0$, $\Delta_{trans}H^0 > 0$, $\Delta_{trans}S^0 > 0$) los procesos de disolución son impulsados por la entropía; mientras que, a partir de esta composición hasta etanol puro ($\Delta t_{rans}G^0 < 0$, $\Delta_{trans}H^0 < 0$, $\Delta_{trans}S^0 < 0$) los procesos de disolución son impulsados por la entalpia; sin embargo, los eventos moleculares implicados en los procesos de disolución del fármaco no están claros debido a la falta de información sobre los efectos estructurales en este sistema binario alcohólico, ya que se necesitaría equipos como sistema de IR y masas para dilucidar completamente el fenómeno de disolución a nivel molecular, sin embargo un paso inicial de explicación es la compensación entálpica – entrópica.

4.4.4 **Compensación entálpica–entrópica de la solución de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol.**

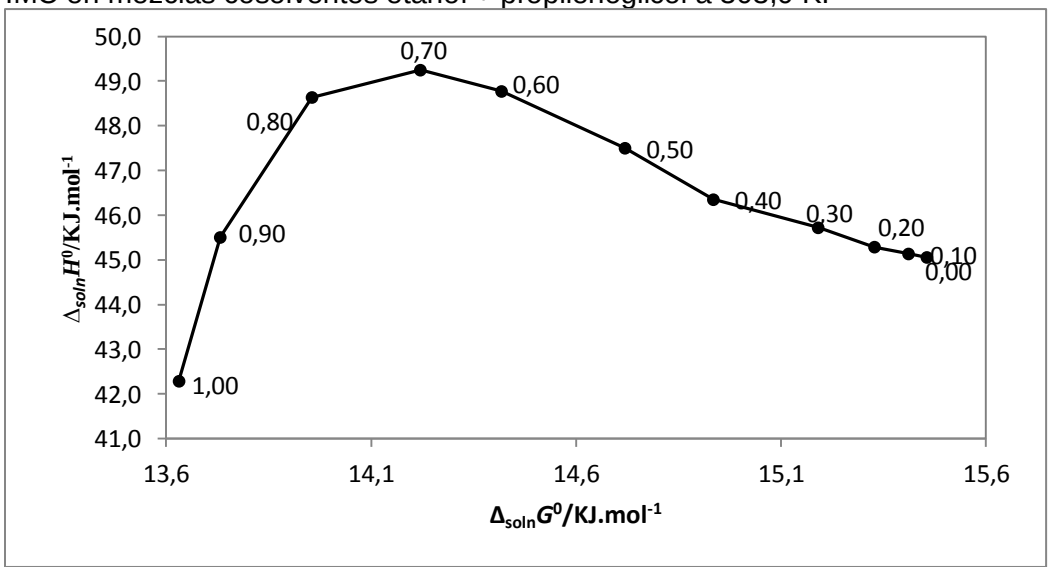
Por medio de la compensación entálpica–entrópica podemos aproximarnos al mecanismo de acción de los cosolventes, esto se puede realizar por medio de la elaboración del grafico $\Delta_{soln}H^o$ en función de $\Delta_{soln}G^o$ a la temperatura media armónica (Martínez et al., 2011).

En la figura 4-15 se muestra la relación no lineal entre las funciones termodinámicas $\Delta_{soln}H^o$y $\Delta_{soln}G^o$ con una pendiente negativa desde el propilenoglicol hasta la mezcla 0,7 en fracción másica de etanol (donde se obtiene el máximo), mientras que desde esta fracción de etanol hasta el etanol puro se obtiene una pendiente positiva. Según este gráfico se deduce que la función conductora para la solubilidad de IMC es la entropía en el primer caso, mientras que en el segundo caso, la función conductora es la entalpia. Sin

embargo, los eventos moleculares involucrados en la disolución de la IMC en estos sistemas binarios no son claros, pero se puede deducir que la conducción entálpica en las mezclas ricas en etanol podría ser debida a la necesidad de energía para separar las moléculas de cada solvente para acomodar las moléculas del fármaco. De otro lado, un argumento similar ha sido reportado para la solubilidad de IMC en mezclas de etanol + agua, con un máximo de 0,5 fracción másica de etanol, en ese trabajo se encontró una relación no lineal en la compensación entálpica -entrópica formando una parábola con un máxima entre 40% y 50% de etanol, esto debido que la entalpia y la entropía tienen valores negativos de 0.0 a 0.4 fracción másica de etanol, luego de 0.4 a 0.7 fracción de etanol valores positivos y final mente de 0.7 a 1.0 fracción de etanol valores negativos nuevamente. En ese caso la conducción entrópica en las mezclas ricas en agua fue atribuida a la hidratación hidrofóbica de las partes no polar de la Indometacina (Martínezet al., 2011).

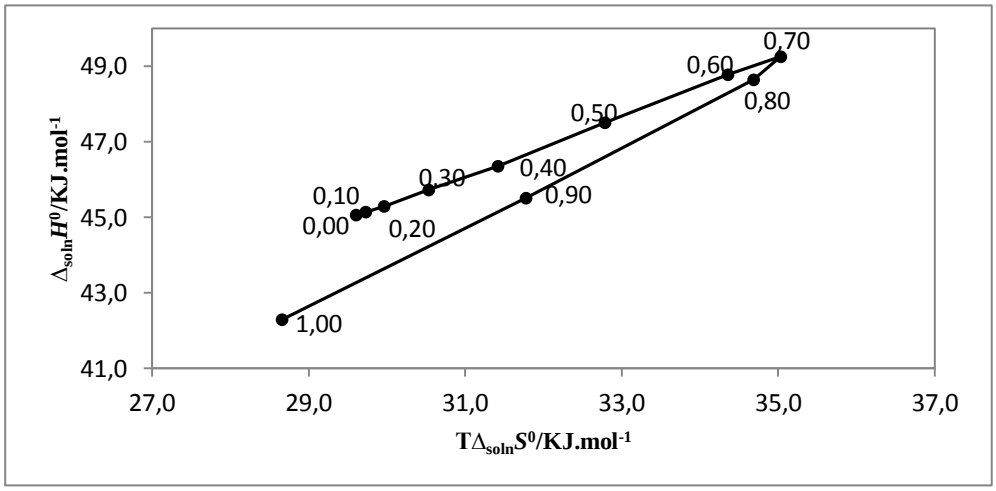
El comportamiento de compensación obtenida para IMC es diferente a los reportados para Acetaminofeno y Triclocarbán, que también fueron no lineales, y también es diferente a los reportados para Ibuprofeno y Naproxeno, que sí son casi lineales (Jiménez, Martínez., 2006; Holguín, Delgado., 2012). De esta manera, la compensación casi lineal de la solubilidad de Ibuprofeno en estas mezclas de solventes se explica en términos de un solo mecanismo para el proceso de disolución, independiente de la composición de la mezcla, debido a que no se reportan cambios estructurales en la mezcla de estos dos solventes. Sin embargo, este hecho es objetable en el caso de IMC, Acetaminofeno y Triclocarbán. Al comparar el comportamiento de IMC con otros fármacos es interesante observar que el parámetro de solubilidad de IMC (20,9 $MPa^{1/2}$) se encuentra entre los de Naproxeno e Ibuprofeno (22,1 y 19,4 $MPa^{1/2}$, respectivamente) y la IMC presenta dos tendencias, mientras que el Naproxeno presenta una solo pendiente negativa, pero para Ibuprofeno se exhibe una sola pendiente con signo positivo (Pacheco et al., 2007), aunque las razones para estos resultados no son claras.

Figura 4-15. Grafico compensación entálpica–entrópica, en el proceso de solución de IMC en mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol a 303,0 K.



Es importante anotar que cuando se evalúan las coordenadas $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$(ver figura 4-16), se observan dos tendencias con pendiente positiva; para la región 0,00 $\leq\mu_{EtOH}\leq$ 0,70 se obtuvo la ecuación $\Delta_{soln}H^o$ = 0,782 (±0,008) x $T\Delta_{soln}S^o$ + 21,87 (±0,25), con un r^2 ajustado: 0,9993 y un error típico: 0,0438; mientras, para la región 0,70 $\leq\mu_{EtOH}\leq$ 1,0 se obtuvo la ecuación $\Delta_{soln}H^o$ = 1,079 (±0,028) x $T\Delta_{soln}S^o$ + 11,3 (±0,9), con un r^2 ajustado: 0,9980 y error típico: 0,1419. De forma similar a lo reportado en la literatura para otros fármacos en sistemas acuosos (Holguín, Rodríguez., 2012; Gantiva et al., 2010; Ahumada et al., 2012) este resultado demuestra la conducción por la entropía en mezclas ricas en propilenoglicol y la conducción por la entalpia en mezclas ricas en etanol. Esta conclusión es basada en las pendientes obtenidas en cada uno de los casos.

Figura 4-16. Gráfico $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ de compensación entálpica–entrópica para la solubilidad de IMC en mezclas etanol + propilenoglicol a 303,0 K. Los puntos son los correspondientes a la fracción másica de etanol en la mezcla.



4.5 Coeficiente de actividad de Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a diferentes temperaturas

Teniendo los valores de fracción Molar del fármaco en la mezcla cosolvente en cada una de las fracciones de etanol y el valor de la solubilidad ideal en etanol en cada una de las temperaturas, podemos calcular el coeficiente de actividad (γ_2) por medio del cociente X_2^{id}/X_2 y este es un indicador del comportamiento de IMC en la mezcla con respecto a la solubilidad ideal (Ruidiaz et al, 2010; Holguín, Rodríguez et al., 2012). En la tabla 4-11 se muestra el coeficiente de actividad como una función de la temperatura y composición. Los valores de γ_2 varían desde 5 hasta 10, en etanol y propilenoglicol respectivamente, estos valores disminuyen a medida que aumenta la temperatura con un comportamiento más cercano a lo ideal en las más altas temperaturas. Estos valores son más bajos con respecto a los obtenidos en mezclas acuosas, las cuales fueron cercanas a 18,00 (Holguín, Rodríguez., 2012).

Las diferentes magnitudes obtenidas para los valores de γ_2 (ver tabla 4-11) son útiles para la estimación de las interacciones intermoleculares soluto-solvente al considerar la siguiente expresión.

$$\ln \gamma_2 = (e_{11} + e_{22} - 2e_{12}) \frac{V_2 \phi_1^2}{RT} \quad (4.5)$$

Dónde: e_{11}, e_{22} y e_{12} representan la energía de interacciones solvente-solvente, soluto-soluto, y solvente-soluto, respectivamente; V_2 es el volumen molar del soluto líquido sobre-enfriado y ϕ_1^2 es la fracción volumétrica del solvente. Según (Kristl et al., 1995) el término $\frac{V_2 \phi_1^2}{RT}$ se puede considerar aproximadamente constante a la misma temperatura, y entonces γ_2 dependería casi exclusivamente de e_{11}, e_{22} y e_{12}. Esto sucede porque la energía debe ser suministrada para vencer las fuerzas de cohesión del soluto de tal forma que las moléculas se separen del estado sólido, y en segundo lugar, para vencer las fuerzas de cohesión de los solventes y así formar la cavidad correspondiente para alojar el soluto. Estos dos procesos disminuyen la solubilidad del fármaco. La interacción que se da entre soluto y solvente es exotérmica y resulta de interacciones de van der Waals y acido-base de Lewis, aumentando así la solubilidad del fármaco. La contribución de e_{22} es proporcional al trabajo necesario para trasferir una molécula del fármaco del estado sólido al estado de vapor, por esto, en una primera aproximación se puede considerar como constante en todas las mezclas y solventes puros.

Tabla 4-11. Coeficiente de actividad de Indometacina en mezclas etanol + propilenoglicol a diferentes temperaturas

μ_{EtOH} [b]	T/K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,0	11,80 (0,07)	10,60 (0,06)	9,18 (0,06)	7,85 (0,05)	7,76 (0,05)
0,1	11,64 (0,07)	10,36 (0,06)	8,99 (0,05)	7,78 (0,04)	7,58 (0,04)
0,2	11,22 (0,06)	9,93 (0,06)	8,85 (0,05)	7,68 (0,05)	7,16 (0,04)
0,3	10,84 (0,07)	9,25 (0,05)	8,28 (0,05)	7,42 (0,05)	6,70 (0,05)
0,4	9,79 (0,06)	8,47 (0,05)	7,56 (0,05)	6,61 (0,04)	6,00 (0,03)
0,5	9,27 (0,06)	7,72 (0,05)	6,83 (0,04)	6,08 (0,04)	5,46 (0,03)
0,6	8,25 (0,04)	7,01 (0,04)	6,11 (0,03)	5,34 (0,03)	4,73 (0,03)
0,7	7,55 (0,05)	6,62 (0,04)	5,66 (0,03)	4,93 (0,03)	4,31 (0,02)
0,8	6,63 (0,07)	5,96 (0,03)	5,24 (0,03)	4,47 (0,03)	3,84 (0,02)
0,9	6,08 (0,04)	5,17 (0,03)	4,63 (0,03)	4,16 (0,03)	3,77 (0,02)
1,0	5,53 (0,03)	4,92 (0,03)	4,46 (0,03)	4,12 (0,02)	3,74 (0,02)

[a]Los valores en paréntesis son las desviación estándar
[b]μ EtOH fracción másica de etanol en la mezcla libre de fármaco

Los valores del γ_2 varían de 4,92 a 10,60 a 298,15 K indicando un comportamiento cercano a la idealidad en la solubilidad de este fármaco en este sistema solvente binario. Cabe anotar que la IMC tiene alta temperatura y entalpía de fusión, entonces e_{22} será relativamente grande (Ruidiaz., 2010). De forma similar, ocurre con la energía asociada a los enlaces de hidrogeno de los solventes etanol y propilenoglicol donde el término e_{11}es relativamente grande en todas las mezclas (Martin et al., 1993; Kristl et al., 1995). Por lo tanto, el termino e_{12} es el que influye para obtener valores bajos del γ_2, y que está asociado a la interacción solvente-soluto, la cual es importante en el proceso de disolución de la IMC en estas mezclas de solventes.

5. Conclusiones y Recomendaciones

5.1 Conclusiones

A partir de los datos de solubilidad experimental de Indometacina en mezclas de cosolventes etanol + propilenoglicol desde 0,0 a 1,0 en fracción másica de etanol a cinco temperaturas de estudio (20°C, 25°C, 30°C, 35°C y 40°C), utilizando la temperatura armónica de 303,0 K, y después del debido tratamiento para el cálculo de sus funciones termodinámicas estándar aparentes de solución, se puede llegar a las siguientes conclusiones.

La solubilidad de la Indometacina en la mezcla cosolvente etanol + propilenoglicol depende directamente de la temperatura; por tanto la máxima solubilidad de la IMC se alcanza a la mayor temperatura de estudio y la menor solubilidad es obtenida a 20°C (menor temperatura de estudio)

La cosolvencia, mejora la solubilidad de la Indometacina con respecto a la solubilidad en propilenoglicol puro, ya que a medida que se aumenta la fracción másica de etanol la solubilidad de IMC aumenta, indicándonos también que la disminución de la constante dieléctrica de la mezcla cosolvente aumenta la solubilidad del fármaco. Confirmando que la Indometacina es un fármaco de baja polaridad.

La compensación entálpica–entrópica para la solubilidad de la IMC en mezclas disolventes EtOH + PG, presentan un comportamiento no lineal; en este resultado, la región de mezclas ricas en propilenoglicol ($0,00 \leq \mu_{EtOH} \leq 0,70$) es conducida por la entropía y para las mezclas ricas en etanol ($0,70 \leq \mu_{EtOH} \leq 1,0$) es conducida por la entalpia, sin embargo los eventos moleculares involucrados en la disolución de este fármaco no están claros.

En todo los casos el proceso de disolución de IMC en las mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol es endotérmica debido que la entalpía aparente de solución es positiva en todos los casos.

La energía de Gibbs estándar de la solución es positiva en todos los casos y disminuye a medida que aumenta la fracción másica de etanol debido al aumento de la solubilidad de la IMC.

De acuerdo a las funciones termodinámicas de trasferencia la región de 0,0 a 0,7 fracción másica de etanol son favorecidos por la entropía y a partir de esta composición hasta etanol puro los procesos de disolución son favorecidos por la entalpia.

5.2 **Recomendaciones**

Realizar estudios en otros sistemas cosolventes, brindando así una mejor comprensión de los fenómenos a nivel molecular durante el proceso de disolución de la indometacina.

El diseño de una forma farmacéutica liquida por lo general contiene un sistema multicomponente, por lo que tener estudios de la indometacina en sistemas cosolventes ternarios será de gran ayuda para la agilización en las etapas de pre-formulación de medicamentos.

La industria farmacéutica durante la última década ha aumentado su producción en el desarrollo de nuevos sistemas que controlan la liberación del fármaco en el tiempo, bajo este concepto realizar estudios de solubilidad junto con la libración de indometacina en el tiempo es de gran interés, utilizando un sistema cosolvente, polímero y fármaco.

A- Anexo. Curva de calibración

Para la realización de la curva, primero se preparó una solución de concentración conocida del fármaco (11µg/g) en solución acuosa de NaOH 0,1N, con esta solución se realiza un barrido en el espectrofotómetro de 200 a 300 nm, utilizando solución acuosa de NaOH 0,1N para realizar el ajuste a cero del equipo. La Indometacina presenta dos máximos de adsorción en las longitudes de onda de 229 y 281 nm (ver figura A-1).
Seleccionando la longitud de onda para las mediciones (281nm), se realiza por triplicado la solución madre de partida con una concentración de 100µg/g (ver tabla A-1), de cada solución madre se tomaron cinco alícuotas y se realizaron diluciones para peso final de solución 10 gramos, para realizar lecturas con una absorbancia entre 0,100 nm y 1,200nm(ver tabla A-2). Con los datos de absorbancia se realiza finalmente la curva de calibración donde se valora la cantidad de IMC disuelta en el estudio.

Figura A-1. Espectro UV para IMC en solución acuosa de NaOH 0,1 N (Concentración 11µg/g)

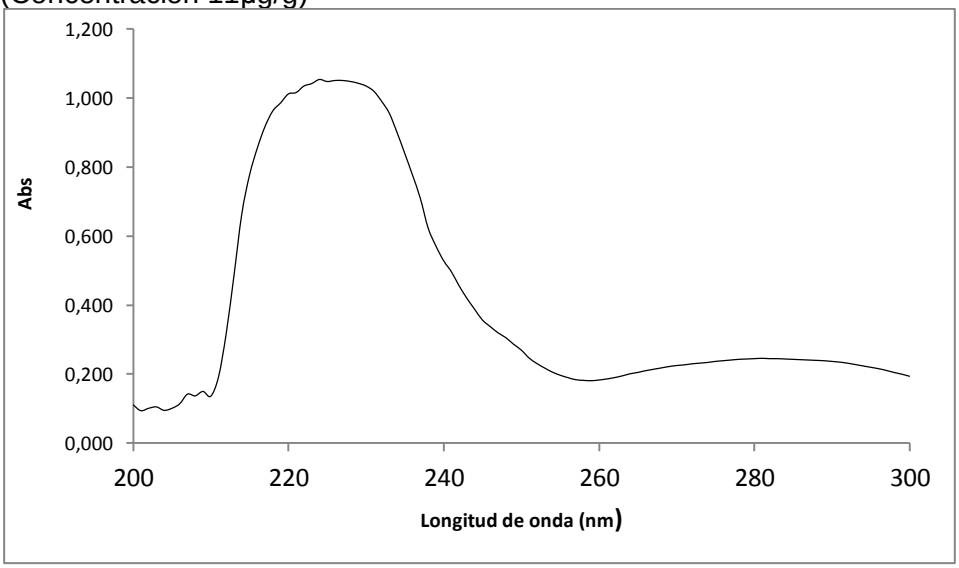


Figura A-2. Gráfico de linealidad para IMC en solución de NaOH a 281nm

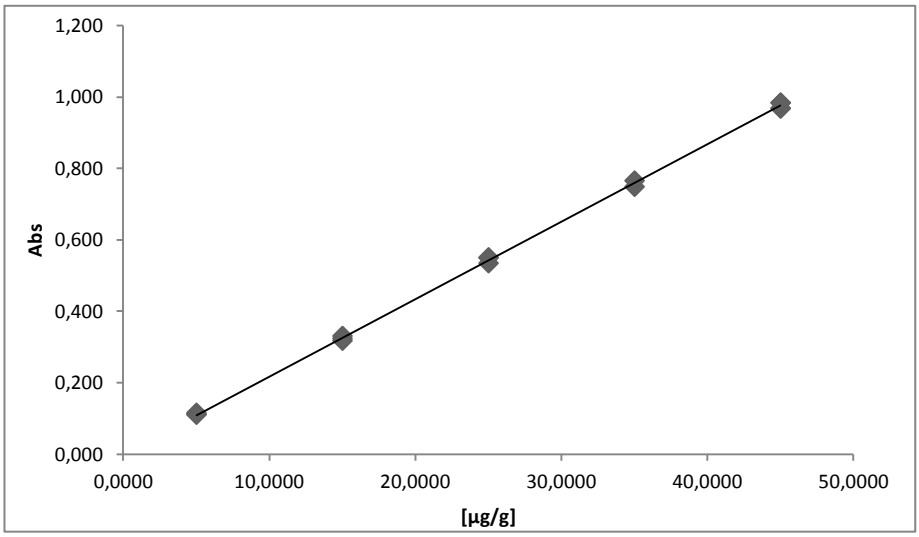


Tabla A-1. Concentración solución madres de partida

Solución madre 1	Solución madre 2	Solución madre 3
[µg/g]	[µg/g]	[µg/g]
100	101	100

Tabla A-2. Absorbencia vs concentración de IMC (µg/g)

LECTURA 1		LECTURA 2		LECTURA 3	
[µg/g]	Abs	[µg/g]	Abs	[µg/g]	Abs
5,0015	0,111	5,0010	0,115	4,9993	0,110
14,9994	0,323	15,0004	0,330	14,9999	0,317
24,9998	0,534	25,0013	0,550	25,0006	0,549
35,0006	0,748	34,9990	0,765	34,9990	0,765
45,0010	0,968	45,0005	0,983	44,9996	0,967

Tabla A-3. Parámetros estadísticos de la curva de calibración de IMC en NaOH 0.1N

Ecuación de la forma y = a + bx		
Parámetro	Valor	Error estándar
Coeficiente de correlación (r)	0,9997	0,00064
Coeficiente de determinación (r^2)	0,999	
Intercepto (a)	0,002	0.00379
Pendiente (b)	0,021	0,00013

B-Anexo. Densidades de las soluciones saturadas

Tabla B-1. Densidad experimental (g/cm^3) de IMC en mezclas de cosolventes etanol + propilenoglicol a diferentes temperaturas

µ EtOH	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,0000	1,0346(0,0005)	1,0314(0,0005)	1,0267(0,0005)	1,0238(0,0005)	1,0227(0,0005)
0,1000	1,0054(0,0005)	1,0036(0,0005)	1,0003(0,0005)	0,9976(0,0005)	0,9970(0,0005)
0,2000	0,9802(0,0005)	0,9779(0,0005)	0,9753(0,0005)	0,9741(0,0005)	0,9710(0,0005)
0,3000	0,9581(0,0005)	0,9535(0,0005)	0,9492(0,0005)	0,9475(0,0005)	0,9466(0,0005)
0,4000	0,9351(0,0005)	0,9275(0,0005)	0,9265(0,0005)	0,9231(0,0005)	0,9222(0,0005)
0,5000	0,9094(0,0005)	0,9073(0,0005)	0,9028(0,0005)	0,9007(0,0005)	0,8996(0,0005)
0,6000	0,8818(0,0005)	0,8811(0,0005)	0,8805(0,0005)	0,8798(0,0005)	0,8796(0,0005)
0,7000	0,8625(0,0005)	0,8605(0,0005)	0,8581(0,0005)	0,8552(0,0005)	0,8551(0,0005)
0,8000	0,8408(0,0005)	0,8406(0,0005)	0,8402(0,0005)	0,8397(0,0005)	0,8396(0,0005)
0,9000	0,8193(0,0005)	0,8172(0,0005)	0,8165(0,0005)	0,8154(0,0005)	0,8140(0,0005)
1,0000	0,7998(0,0005)	0,7962(0,0005)	0,7944(0,0005)	0,7937(0,0005)	0,7925(0,0005)

µ EtOH es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

C- Anexo. Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas

Para terminar la masa molar de la mezcla etanol + propilenoglicol se realiza por medio de la fracción molar y multiplicando por la masa molar de los componente, en cada una de las proporciones de la mezcla, (ver ecuación (C.1)).

$$M_{mix} = \sum_{i=1}^{n} MiXi \qquad (C.1)$$

En donde:M_{mix}es la masa molar resultante de cada sistema cosolvente, Mi es la masa molar de cada uno de los componentes en la mezcla cosolvente y Xila fracción molar. En la tabla C-1 se muestra la masa molar de los solventes puros y de la mezcla cosolvente.

Tabla C-1. Masa molar (g/mol) de las mezclas cosolventes etanol + propilenoglicol

µ EtOH	X EtOH	X PG	Masa Molar de la Mezcla etanol + propilenoglicol
0,00	0,00	1,00	76,09
0,10	0,16	0,86	71,43
0,20	0,29	0,71	67,32
0,30	0,41	0,59	63,65
0,40	0,52	0,48	60,36
0,50	0,62	0,38	57,39
0,60	0,71	0,29	54,70
0,70	0,79	0,21	52,25
0,80	0,87	0,13	50,01
0,90	0,94	0,06	47,96
1,00	1,00	0,00	46,07

µ EtOH es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de soluto

D- Anexo. Ecuación de las rectas obtenidas a partir de los gráficos de van´t Hoff

El grafico de solubilidad de Van'tHoff se obtiene del logaritmo natural de la concentración (expresada en fracción molar) en función de $1/T - 1/T_{hm}$. la ecuación es del tipo

$y = a + bx$.

Tabla D-1. Valores de la pendiente, intercepto, y coeficiente de Correlación de las gráficas de Van't Hoff para la IMC.

µ EtOH	a	b	r^2
0,0000	-6,134	-5419	0,994
0,1000	-6,117	-5428	0,996
0,2000	-6,083	-5447	0,999
0,3000	-6,030	-5499	0,999
0,4000	-5,927	-5574	0,999
0,5000	-5,842	-5713	0,998
0,6000	-5,723	-5866	0,999
0,7000	-5,643	-5923	0,999
0,8000	-5,539	-5850	0,997
0,9000	-5,450	-5473	0,999
1,0000	-5,410	-5086	0,999

E- Anexo. Datos solubilidad de Indometacina expresada en fracción molar, con su desviación estándar.

Tabla E-1. Datossolubilidad de Indometacina en fracción Molar

μ EtOH	Fracciones Molares									
	20°C	Desv	25°C	Desv	30°C	Desv	35°C	Desv	40°C	Desv
0.0	1.191E-03		1.593E-03		2.207E-03		3.074E-03		3.714E-03	
0.0	1.184E-03	0.005	1.584E-03	0.005	2.194E-03	0.008	3.095E-03	0.011	3.710E-03	0.012
0.0	1.182E-03		1.587E-03		2.209E-03		3.077E-03		3.733E-03	
0.1	1.203E-03		1.628E-03		2.246E-03		3.109E-03		3.798E-03	
0.1	1.204E-03	0.004	1.630E-03	0.005	2.249E-03	0.002	3.106E-03	0.001	3.810E-03	0.008
0.1	1.197E-03		1.620E-03		2.251E-03		3.107E-03		3.813E-03	
0.2	1.249E-03		1.696E-03		2.278E-03		3.141E-03		4.030E-03	
0.2	1.246E-03	0.003	1.691E-03	0.006	2.285E-03	0.005	3.144E-03	0.010	4.038E-03	0.006
0.2	1.244E-03		1.702E-03		2.287E-03		3.160E-03		4.026E-03	
0.3	1.287E-03		1.815E-03		2.441E-03		3.257E-03		4.303E-03	
0.3	1.289E-03	0.004	1.819E-03	0.005	2.446E-03	0.004	3.247E-03	0.011	4.299E-03	0.014
0.3	1.295E-03		1.825E-03		2.439E-03		3.270E-03		4.325E-03	
0.4	1.428E-03		1.991E-03		2.680E-03		3.650E-03		4.798E-03	
0.4	1.435E-03	0.005	1.980E-03	0.007	2.664E-03	0.010	3.672E-03	0.012	4.812E-03	0.010
0.4	1.426E-03		1.993E-03		2.682E-03		3.650E-03		4.816E-03	
0.5	1.509E-03		2.178E-03		2.957E-03		3.997E-03		5.287E-03	
0.5	1.509E-03	0.000	2.175E-03	0.007	2.953E-03	0.010	3.974E-03	0.015	5.298E-03	0.008
0.5	1.509E-03		2.189E-03		2.971E-03		3.970E-03		5.282E-03	
0.6	1.696E-03		2.402E-03		3.308E-03		4.536E-03		6.121E-03	
0.6	1.699E-03	0.003	2.407E-03	0.004	3.315E-03	0.005	4.518E-03	0.009	6.097E-03	0.016
0.6	1.694E-03		2.400E-03		3.305E-03		4.532E-03		6.091E-03	
0.7	1.852E-03		2.551E-03		3.579E-03		4.918E-03		6.682E-03	
0.7	1.848E-03	0.008	2.536E-03	0.008	3.569E-03	0.010	4.889E-03	0.015	6.723E-03	0.021
0.7	1.862E-03		2.541E-03		3.559E-03		4.899E-03		6.697E-03	
0.8	2.131E-03		2.832E-03		3.852E-03		5.392E-03		7.519E-03	
0.8	2.091E-03	0.020	2.818E-03	0.007	3.860E-03	0.010	5.429E-03	0.020	7.526E-03	0.024
0.8	2.107E-03		2.823E-03		3.871E-03		5.397E-03		7.482E-03	
0.9	2.306E-03		3.262E-03		4.383E-03		5.832E-03		7.648E-03	
0.9	2.308E-03	0.007	3.265E-03	0.010	4.357E-03	0.013	5.798E-03	0.021	7.625E-03	0.026
0.9	2.294E-03		3.246E-03		4.366E-03		5.792E-03		7.677E-03	
1.0	2.541E-03		3.437E-03		4.517E-03		5.897E-03		7.717E-03	
1.0	2.526E-03	0.009	3.418E-03	0.013	4.548E-03	0.017	5.862E-03	0.018	7.701E-03	0.009
1.0	2.523E-03		3.414E-03		4.521E-03		5.874E-03		7.717E-03	

F- Anexo. Datos solubilidad de Indometacina expresada en Molaridad, con su desviación estándar.

Tabla F-1. Datos solubilidad de Indometacina en molaridad

μ EtOH	molaridad de Indometacina									
	20°C	Desv	25°C	Desv	30°C	Desv	35°C	Desv	40°C	Desv
0.0	1.61E-02	0.006	2.15E-02	0.006	2.95E-02	0.010	4.09E-02	0.014	4.92E-02	0.015
0.0	1.60E-02		2.13E-02		2.94E-02		4.12E-02		4.92E-02	
0.0	1.60E-02		2.14E-02		2.96E-02		4.09E-02		4.95E-02	
0.1	1.69E-02	0.005	2.27E-02	0.007	3.12E-02	0.003	4.29E-02	0.002	5.22E-02	0.010
0.1	1.69E-02		2.27E-02		3.12E-02		4.28E-02		5.24E-02	
0.1	1.68E-02		2.26E-02		3.12E-02		4.29E-02		5.24E-02	
0.2	1.81E-02	0.004	2.45E-02	0.008	3.27E-02	0.007	4.48E-02	0.014	5.71E-02	0.010
0.2	1.80E-02		2.44E-02		3.28E-02		4.49E-02		5.73E-02	
0.2	1.80E-02		2.46E-02		3.28E-02		4.51E-02		5.71E-02	
0.3	1.93E-02	0.007	2.70E-02	0.006	3.60E-02	0.005	4.78E-02	0.017	6.28E-02	0.020
0.3	1.93E-02		2.70E-02		3.61E-02		4.76E-02		6.27E-02	
0.3	1.94E-02		2.71E-02		3.60E-02		4.80E-02		6.31E-02	
0.4	2.20E-02	0.007	3.03E-02	0.011	4.06E-02	0.015	5.48E-02	0.019	7.16E-02	0.014
0.4	2.21E-02		3.01E-02		4.04E-02		5.52E-02		7.18E-02	
0.4	2.19E-02		3.03E-02		4.06E-02		5.48E-02		7.19E-02	
0.5	2.37E-02	0.001	3.40E-02	0.011	4.58E-02	0.015	6.14E-02	0.022	8.06E-02	0.012
0.5	2.37E-02		3.40E-02		4.58E-02		6.11E-02		8.08E-02	
0.5	2.37E-02		3.42E-02		4.60E-02		6.10E-02		8.06E-02	
0.6	2.71E-02	0.004	3.82E-02	0.006	5.23E-02	0.008	7.12E-02	0.014	9.52E-02	0.024
0.6	2.71E-02		3.83E-02		5.24E-02		7.09E-02		9.48E-02	
0.6	2.71E-02		3.82E-02		5.22E-02		7.11E-02		9.47E-02	
0.7	3.02E-02	0.012	4.14E-02	0.012	5.76E-02	0.016	7.82E-02	0.023	1.05E-01	0.031
0.7	3.02E-02		4.11E-02		5.74E-02		7.78E-02		1.06E-01	
0.7	3.04E-02		4.12E-02		5.73E-02		7.79E-02		1.05E-01	
0.8	3.54E-02	0.033	4.68E-02	0.012	6.32E-02	0.016	8.76E-02	0.032	1.21E-01	0.035
0.8	3.47E-02		4.65E-02		6.33E-02		8.82E-02		1.21E-01	
0.8	3.50E-02		4.66E-02		6.35E-02		8.77E-02		1.20E-01	
0.9	3.88E-02	0.012	5.44E-02	0.017	7.26E-02	0.021	9.55E-02	0.034	1.24E-01	0.041
0.9	3.88E-02		5.45E-02		7.21E-02		9.50E-02		1.23E-01	
0.9	3.86E-02		5.42E-02		7.23E-02		9.49E-02		1.24E-01	
1.0	4.34E-02	0.016	5.81E-02	0.021	7.56E-02	0.027	9.77E-02	0.028	1.26E-01	0.014
1.0	4.31E-02		5.77E-02		7.61E-02		9.71E-02		1.26E-01	
1.0	4.31E-02		5.77E-02		7.56E-02		9.73E-02		1.26E-01	

Bibliografía

AHUMADA. E, Delgado. D, Martinez. F, (2012), Solution thermodynamics of acetaminophen in some PEG 400 + water mixtures, Fluid Phase Equilibria, **332**, 120-127.

ARAGON. D.M, Pacheco. D.P, Ruidiaz. M.A, Sosnik. A.D, Martinez. F, (2008), Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad de Naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua, Vitae, Rev. Fac. Quim. Farm, **15(1)**, 113-122.

ARAGON. D.M, Rosas. J.E, Martinez. F, (2010), Thermodynamic study of the solubility of Ibuprofen in acetone and dichloromethane, Braz. J.Pharm.Sci., **46 (2)**, 227-235.

ATKINS, P.W., (1985), Fisicoquímica, Fondo Educativo Panamericano, México, D.F., pp. 144-152.

AULTON. M.E, (2004), FARMACIA: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas,Elsevier, segunda edición.

BARRANTE. R.R, (1998), Applied Mathematics for Physical Chemistry, Prentice-Hall, Inc.: Upper Salddle River, N.J.Segundaedición.

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

STATIONARY OFFICE., (1988), British Pharmacopoeia,vol I, Her Majesty's Stationery Office, London.

DELGADO. D, (2010), Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas Sulfonamidas sódicas en mezclas cosolventes etanol + agua, tesis de maestría en ciencias químicas, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

DELGADO. D, Martinez. F, (2010), Thermodynamic study of the solubility of sodium sulfadiazine in some ethanol + water cosolvent mixtures, Vitae, Rev. Fac. Quím. Farm. **17 (2)**, 191-198.

DELGADO. D, Holguin. A, Almanza. O, Martinez. F, Marcus. Y, (2011), Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol + water mixtures, Fluid Phase Equilibria,**305 (1)**, 88-95.

DELGADO. D, Holguin. A, Martinez, F, (2012), Solution thermodynamic of Triclosan and Triclocarban in some volatile organic solvents, Vitae, Rev. Fac. Quím.Farm.**19(1)**, 79-92.

DELGADO. D, Vargas. E, Martínez. F, (2012), Thermodynamic Study of the Solubility of Procaine HCL in Some Ethanol + Water Cosolvent Mixtures, J. Chem. Eng. Data, **55**, 2900 – 2904.

Ermer. J, (2001), Validation in pharmaceutical analysis. Part I: An integrated approach, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, **24**, 755 – 767.

Ermer. J, Ploss. H, (2005), Validation in pharmaceutical analysis. Part II: central importance of precision to establish acceptance criteria and for verifying and improving the quality of analytical data, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, **37**, 859 – 870.

FAKHREE. M, Delgado. D, Martinez. F, Jouyban. A, (2010), The importance of Dielectric Constant for Drug Solubility Prediction in Binary Solvent Mixtures: Electrolytes and Zwitterions in Water + Ethanol, AAPS Pharm Sci Tech, **11 (4)**, 1726 – 1729.

GANTIVA. M, Yurquina. A, Martinez. F, (2010), Solution thermodynamics of ketoprofen in ethanol + water cosolvent mixtures, Journal of Chemical and Engineering Data, **55 (1)**, 113-118.

Brunton. L, Parker. K, (2008), Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics,McGraw- Hill Professional, Unites States of America.

HOLGUIN. A, Delgado. D, Martinez. F, (2012), Thermodynamic study of the solubility of triclocarban in ethanol + propylene glycol mixture, Quimica NOVA, **35 (2)**, 280-285.

HOLGUIN. A, Rodríguez. G, Cristancho. D, Delgado. D, Martínez. F, (2012), Solution thermodynamics of indomethacin in propylene glycol + water mixtures, Fluid Phase Equilibria, **314**, 134-139.

JIMENEZ. J, Martinez. F, (2006), Temperature Dependence of the Solubility of Acetaminophen in Propylene Glycol + Ethanol Mixtures, Journal of Solution Chemistry, **35 (3)**, 335-352.

JIMENEZ. G, Debesa. F, Bastanzuri. T, Perez. J,Avila. J, (2003), comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001, Rev Cubana Farm[online].,**37 (3)**.

JIMENEZ. J, Martinez. F, (2006), Volumetric properties of 1, 2-propanediol + ethanol mixtures at different Temperature, Physics and Chemistry of Liquids, **44 (5)**, 521-530.

JOUYBAN.A, (2010), Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL.

KRISTL.A, Vesnaver. G, (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**, 995-998.

KRUG. R.R, Hunter. W.G, Grieger.R.A, (1976), Enthalpy-entropy compensation2.Separation of the chemical from the statistical effect, J. Phys. Chem, **80 (21)**, 2341-2351.

LEVINE, N., (2004), Fisicoquímica, McGraw Hill profesional, Madrid, quinta edicion.

MARCUS. Y, Glikber. S, (1985), Recommended methods for the purification of solvents and test for impurities: methanol and ethanol, Pure Appl. Chem, **57 (6)**, 855-864.

MARTÍNEZ. F, Gómez. A, (2001), Thermodynamic Study of the Solubility of Some Sulfonamides in Octanol, Water, and the Mutually Saturated Solvents, J. Solution Chem.,**30 (10)**, 909-923.

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

MARTIN, A.N., Bustamante,P. and Chun, A.H.C. (1993), Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, 4th edition, Lea &Febiger, Philadelphia, pp. 212 – 242.

MIN. L, Conrad. B, Maus. Russell, Pitzenberger. S, Subramanian. R, Fang. X, Kinzer. Jeffery, Perpall. H, (2005), A novel oxidative degradation pathway of indomethacin under the stressing by hydrogen peroxide, Tetrahedron Letters, **46**, 3533-3536.

PACHECO. D, Manrique. J.Y, Martinez. F, (2007), Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen and naproxen in some ethanol + propylene glycol mixtures, Fluid Phase Equilibria, **262 (1-2)**, 23-31.

PACHECO. D, Martinez. F, (2007), Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures, Physics and Chemistry of Liquids, **45(5)**, 581-595.

PERLOVICH.G., Kurkov. S, Bauer-Brandl.A, (2003), Thermodynamic of solutions. II. Flurbiprofen and diflunisal as models for studying solvation of drug substances,Eur. J. Pharm. Sci, **19**, 423-432.

PERLOVICH. G, Kurkov. S, Kinchin. A, Bauer-Brandl. A, (2004), Thermodynamic of solutions III: Comparison of the salvation of (+)-naproxen with other NSAIDs, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, **57(2)**, 411-420.

QUÍLIZ. J, (2009), Análisis de los errores que presentan los libros de texto universitario de química general al tratar la energía libre de Gibbs, Enseñanza de las ciencias, **27 (3)**, 317-330.

REMINGTON. J.P, (2005), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

RUCKENSTEIN. E. Shungil. I, (2003), Solubility of drugs in aqueous solutions.Part 1.Ideal mixed solvent approximation, Int. J. Pharm., **258**, 193-201.

RUIDIAZ. M, Delgado. D, Martínez. F, Marcus. Y, (2010), Solubility and preferential salvation of indomethacin in 1,4-dioxane + water solvent mixtures, Fluid Phase Equilibria, **299**, 259-265.

RUIDIAZ. M, Martínez. F, (2009), Método extendido de Hildebrand en la estimación de la solubilidad de la Indometacina en mezclas acetato de etilo + etanol, Revista Colombiana de Química, **38 (2)**, 235-247.

SENGWA. R.J, Chaudhary. R, Mehratra. S.C, (2002), The study of dielectric relaxation in propylene glycol-poly (propylene glycol) mixtures, Polymer, **43(4)**, 1467-1471.

SUN. D, Rob. T, Lee. P, (2012), Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels, Eur. J. Pharm. Biopharm, **(81)**, 149-158.

United States Pharmacopeial Convention, (1994), United States Pharmacopeia and National Formulary, U.S.A, twenty-third edition.

YALKOWSKY. S. H, (1999), Solubility and Solubilization in Aqueous Media. American Chemical Society and Oxford University Press, New York.