

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

TESIS DE MAESTRÍA

**SOLUBILIDAD Y SOLVATACIÓN PREFERENCIAL
DE ALGUNOS COMPUESTOS DE INTERÉS
FARMACÉUTICO EN MEZCLAS METANOL +
AGUA A 298,15 K.**

Zaira Johanna Cárdenas Balcázar, Q.F.U.N.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIAS
ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
2017**

SOLUBILIDAD Y SOLVATACIÓN PREFERENCIAL DE ALGUNOS COMPUESTOS DE INTERÉS FARMACÉUTICO EN MEZCLAS METANOL + AGUA A 298,15 K.

Zaira Johanna Cárdenas Balcázar, Q.F.U.N.

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

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

Línea de Investigación:
Solubilidad de compuestos de interés farmacéutico en mezclas
multicomponentes.

Grupo de Investigación:
Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas
Departamento de Farmacia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIAS
ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA

2017

A mis abuelos...

Como un testimonio de mi eterno agradecimiento por su amor y apoyo incondicional, por haber forjado con paciencia y ejemplo la persona que soy.

Gracias por haberme enseñado a luchar con disciplina y coraje para alcanzar cada uno de mis sueños, por ser testigos del camino recorrido para llegar hasta aquí y porque sé que este sueño es el suyo también.

Agradecimientos

A Dios por el inigualable regalo de la existencia, y permitirme cumplir cada uno de mis sueños.

A la Universidad Nacional de Colombia, a quien debo mi formación profesional y el honor de haber cursado esta maestría; de quien recibí más que un cúmulo de conocimientos, también toda una serie de intangibles que me han hecho mejor ser humano.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas del Departamento de Farmacia por acogerme en sus investigaciones y proporcionar los recursos necesarios para la ejecución de este trabajo.

Al Profesor Fleming Martínez Rodríguez por su sabia orientación, su conocimiento y sus enseñanzas en el transcurso de esta maestría, su invaluable y constante colaboración en la culminación de este proyecto y su amistad durante mi formación profesional.

A los Profesores Abolghasem Jouyban, William E. Acree Jr. y Ovidio A. Almanza, por su colaboración y aportes durante la realización de este proyecto.

A Daniel Mauricio Jiménez Pérez, cuya amistad y apoyo incondicional han sido imprescindibles en mi camino, y cuya colaboración y discusiones en el desarrollo de este proyecto fueron fundamentales para mí.

A Daniel Ricardo Delgado y Diana Marcela Cristancho por su aporte invaluable a mi formación y su amistad.

A mis padres, mis abuelos y familia, por su amor, su valioso e incommensurable apoyo, por enseñarme a construir mis sueños e impulsarme cada día a alcanzarlos. A mi madre por ser ejemplo de entrega, apoyo y sacrificio.

A Brayán por los momentos compartidos, por su constante apoyo y por el cariño.

Gracias a Dios y a la Vida por tanto... y por lo que vendrá...

Resumen

Se determinaron las solubilidades en equilibrio de sulfanilamida, sulfametizol, sulfapiridina, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, cafeína, teofilina, fenacetina, y benzocaína en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K utilizando el método de agitación de frasco, y se calcularon las propiedades termodinámicas de solución, mezcla y transferencia. Se derivaron los parámetros de solvatación preferencial de estos solutos por medio del método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff. Exceptuando el caso de las xantinas estudiadas, la solubilidad máxima se alcanzó en el metanol puro. Se observó hidratación preferencial en mezclas ricas en agua, lo cual podría relacionarse con la posible hidratación hidrofóbica en torno de los grupos no polares de los compuestos, por otra parte, desde la composición de $x_1 = 0,32$ hasta el metanol puro se observó solvatación preferencial por metanol, posiblemente debido al comportamiento más básico del metanol, al interactuar con los grupos funcionales ácidos de Lewis de la mayoría de solutos estudiados. En el caso de las xantinas, se observó el máximo de solubilidad en mezclas de similar proporción de metanol y agua en vez del cosolvente puro, observándose en este caso solvatación preferencial por el metanol en mezclas de similar proporción, pero hidratación preferencial en mezclas ricas en agua y ricas en metanol, esto posiblemente relacionado al comportamiento más ácido de Lewis del agua comparado con el metanol.

Los datos de solubilidad fueron correlacionados utilizando los modelos de Yalkowsky-Roseman y Jouyban-Acree, encontrándose desviaciones respecto a los valores experimentales, siendo mejor correlacionados con el segundo modelo, en donde se encontraron porcentajes de desviación promedio menores a 3% en todos los casos.

Palabras clave: sulfonamidas, parabenos, xantinas, fenacetina, benzocaína, solubilidad, cosolvencia, termodinámica de soluciones, solvatación preferencial.

Abstract

The equilibrium solubilities of sulfanilamide, sulfamethizol, sulfapyridine, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, caffeine, theophylline, phenacetin, and benzocaine in {methanol (1) + water (2)} mixtures at 298.15 K were determined by means of the shaken flask method, and the respective thermodynamic quantities of solution, mixing and transfer were calculated and reported. The preferential solvation parameters of these solutes were derived by means of the Kirkwood-Buff inverse integrals method. Except for the xanthenes case, the maximum solute solubility was reached in pure methanol. Preferential solvation by water was observed in water-rich mixtures, which could be related to the possible hydrophobic hydration around the non-polar groups of the compounds. On the other hand, from the composition of $x_1 = 0.32$ to pure methanol, preferential solvation by methanol was observed, possibly due to the more basic behavior of the methanol interacting with the Lewis acid groups of the majority of studied solutes. In the xanthenes case, maximum solubility of both drugs is observed in a mixture of similar proportions of methanol and water instead of the neat cosolvent, and preferential solvation by methanol was observed in mixtures of similar proportions, but preferential solvation by water in water-rich and methanol-rich, it could be a consequence of the higher Lewis acidity of water compared to methanol. The solubility data were mathematically represented by using Yalkowsky-Roseman and Jouyban-Acree models, which presents deviations from the experimental values, being better correlated with the second model where average percentage deviations were lower than 3% in all cases.

Keywords: sulfonamides, parabens, xanthenes, phenacetin, benzocaine, solubility, cosolvency, solution thermodynamics, preferential solvation.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	IX
Lista de figuras.....	XV
Lista de tablas.....	XIX
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XXV
Introducción.....	1
1. ASPECTOS TEÓRICOS.....	7
1.1 Solubilidad.....	7
1.2 Cosolvencia.....	8
1.3 Modelos de Cosolvencia.....	9
1.3.1 Modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman.....	10
1.3.2 Modelo de Jouyban-Acree.....	11
1.4 Funciones termodinámicas de mezcla.....	12
1.5 Funciones termodinámicas de solución.....	14
1.6 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad.....	15
1.7 Solvatación preferencial.....	17
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 General.....	21
2.2 Específicos.....	21
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	23
3.1 Materiales.....	23
3.2 Equipos.....	23
3.3 Preparación de los sistemas solventes empleados.....	23
3.4 Determinación de la solubilidad de compuestos de interés farmacéutico en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	24
3.4.1 Preparación de la muestra.....	24
3.4.2 Equilibrio de saturación.....	24
3.4.3 Separación de fases.....	25
3.4.4 Análisis de la solución saturada y del sólido en estudio.....	25
3.4.5 Análisis de datos.....	26
3.5 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas.....	26
3.6 Verificación de la linealidad, el límite de detección y cuantificación, y la precisión de la metodología analítica para la cuantificación de los solutos de interés mediante espectrofotometría ultravioleta.....	26

3.6.1	Linealidad	26
3.6.2	Límite de detección y cuantificación.....	27
3.6.3	Precisión.....	27
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
4.1	Sulfanilamida (SA), Sulfametizol (SMZ) y Sulfapiridina (SP).....	30
4.1.1	Solubilidad experimental e ideal de SA, SMZ y SP en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.....	30
4.1.2	Correlación de los valores de solubilidad de SA, SMZ y SP.....	33
4.1.3	Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia y mezcla para SA, SMZ y SP en mezclas {MeOH (1) + W (2)} a 298,15 K.	37
4.1.4	Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de SA, SMT y SP en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	42
4.1.5	Análisis de la solvatación preferencial de SA, SMT y SP en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.....	44
4.2	Metilparabeno (MP), Etilparabeno (EP) y Propilparabeno (PP)	49
4.2.1	Solubilidad experimental e ideal de MP, EP y PP en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.....	49
4.2.2	Correlación de los valores de solubilidad de MP, EP y PP.....	52
4.2.3	Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia, mezcla y solvatación para MP, EP y PP en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.	54
4.2.4	Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de MP, EP y PP en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	58
4.2.5	Análisis de la solvatación preferencial de MP, EP y PP en mezclas {MeOH (1) + W (2)}.....	61
4.3	Cafeína (CAF) y Teofilina (TEO)	65
4.3.1	Solubilidad experimental e ideal de CAF y TEO en mezclas cosolventes {MeOH (1) +W (2)}.....	65
4.3.2	Correlación de los valores de solubilidad de CAF y TEO.....	68
4.3.3	Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia y mezcla para CAF y TEO en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.....	70
4.3.4	Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de CAF y TEO en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	72
4.3.5	Análisis de la solvatación preferencial de CAF y TEO en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.....	75
4.4	Fenacetina (PNC).....	78
4.4.1	Solubilidad experimental e ideal de PNC en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.....	78
4.4.2	Correlación de los valores de solubilidad de PNC.....	80
4.4.3	Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia, mezcla y solvatación para PNC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.....	83
4.4.4	Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de PNC en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	86
4.4.5	Análisis de la solvatación preferencial de PNC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.....	87
4.5	Benzocaína (BZC).....	92
4.5.1	Solubilidad experimental e ideal de BZC en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.....	92
4.5.2	Correlación de los valores de solubilidad de BZC y EP.....	94

4.5.3	Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia y mezcla para BZC y EP en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.....	98
4.5.4	Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de BZC {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15K.....	101
4.5.5	Análisis de la solvatación preferencial de BZC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.....	102
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	105
5.1	Conclusiones.....	105
5.2	Recomendaciones.....	107
ANEXOS.....		109
Anexo A.	Verificación de la linealidad, el límite de detección y cuantificación, y la precisión de la metodología analítica para la cuantificación de los solutos de interés mediante espectrofotometría ultravioleta.	109
A.1	Descripción de los parámetros de desempeño evaluados	109
A.1.1	Linealidad	109
A.1.2	Precisión	112
A.1.3	Límite de detección y límite de cuantificación.....	114
A.1.4	Comentarios acerca de otros parámetros de desempeño	114
A.2	Resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño de la metodología analítica para la cuantificación mediante espectrofotometría UV de:.....	115
A.2.1	Sulfanilamida	115
A.2.1.1	Linealidad.....	115
A.2.1.2	Precisión	117
A.2.2	Sulfametizol	119
A.2.2.1	Linealidad.....	119
A.2.2.1	Precisión	121
A.2.3	Sulfapiridina	123
A.2.3.1	Linealidad.....	123
A.2.3.2	Precisión	125
A.2.4	Metilparabeno	127
A.2.4.1	Linealidad.....	127
A.2.4.2	Precisión	129
A.2.5	Etilparabeno.....	131
A.2.5.1	Linealidad.....	131
A.2.5.2	Precisión	133
A.2.6	Propilparabeno.....	135
A.2.6.1	Linealidad.....	135
A.2.6.2	Precisión	137
A.2.7	Cafeína	139
A.2.7.1	Linealidad.....	139
A.2.7.2	Precisión	141
A.2.8	Teofilina	143
A.2.8.1	Linealidad.....	143
A.2.8.2	Precisión	145
A.2.9	Fenacetina	147
A.2.9.1	Linealidad.....	147
A.2.9.2	Precisión	149
A.2.10	Benzocaína.....	151

A.2.10.1 Linealidad	151
A.2.10.2 Precisión.....	153
Anexo B. Características de los principios activos en estudio.....	155
B.1 Sulfanilamida (SA)	155
B.2 Sulfametizol (SMZ)	156
B.3 Sulfapiridina (SP).....	156
B.4 Metilparabeno (MP)	157
B.5 Etilparabeno (EP)	157
B.6 Propilparabeno (PP)	158
B.7 Cafeína (CAF)	158
B.8 Teofilina (TEO)	159
B.9 Fenacetina (PNC).....	159
B.10 Benzocaína (BZC)	160
Anexo C. Análisis por DSC y DRX de las muestras utilizadas en el desarrollo de la investigación.....	161
C.1 Sulfanilamida, Sulfametizol, Sulfapiridina	161
C.2 Metilparabeno, Etilparabeno, Propilparabeno	164
C.3 Cafeína y Teofilina.....	167
C.4 Fenacetina	169
C.5 Benzocaína	170
Anexo D. Densidades de las soluciones saturadas de los sistemas en estudio.....	173
D.1 Sulfanilamida, Sulfametizol, Sulfapiridina	173
D.2 Metilparabeno, Etilparabeno, Propilparabeno	174
D.3 Cafeína y Teofilina.....	175
D.4 Fenacetina	176
D.5 Benzocaína	177
Anexo E. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes y los compuestos de interés farmacéutico.....	179
Anexo F. Valores de $\delta x_{1,3}$, $G_{1,3}$, $G_{2,3}$, V_{cor}, D, Q, y coeficientes para los polinomios regulares empleados para correlacionar los valores $\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}$.....	185
F.1 Sulfanilamida (SA), Sulfametizol (SMZ) y Sulfapiridina (SP)	186
F.2 Metilparabeno (MP), Etilparabeno (EP) y Propilparabeno (PP)	191
F.3 Cafeína (CAF) y Teofilina (TEO).....	195
F.4 Fenacetina (PNC)	198
F.5 Benzocaína (BZC)	202
Bibliografía.....	205

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de las sulfonamidas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, Δ).....	32
Figura 4-2 Diferencia logarítmica de las solubilidades experimental y calculada por Y-R de Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Las líneas corresponden a los polinomios que mejor correlacionan los datos.....	34
Figura 4-3 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, Δ).....	36
Figura 4-4 Energías Gibbs de mezcla y transferencia de las tres sulfonamidas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa. Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, Δ).....	41
Figura 4-5 Solubilidad en fracción molar de las sulfonamidas (3) en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función del parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas libres de soluto a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; Δ: {etanol (1) + agua (2)} (Bustamante, Ochoa, Reillo, & Escalera, 1994) (Delgado, Rodríguez, & Martínez, 2013); □: {propilenglicol (1) + agua (2)} (Delgado, Romdhani, & Martínez, 2011) (Delgado, Romdhani, & Martínez, 2012) (Delgado, Rodríguez, Holguín, Martínez, & Jouyban, 2013); y ◇: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Reillo, Escalera, & Selles, 1993) (Reillo, Córdoba, Escalera, Selles, & Córdoba Jr., 1995) (Reillo, Bustamante, Escalera, Jiménez, & Selles, 1995).....	43
Figura 4-6 Valores $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas estudiadas (Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15.....	45
Figura 4-7 Valores $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas estudiadas en algunas mezclas cosolventes acuosas. ○: {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K; Δ: {etanol (1) + agua (2)} a 298,15 K (Delgado D. , Peña, Martínez, Jouyban, & Acree Jr., 2016); □: {propilenglicol (1) + agua (2)} a 303.15 K (Delgado, Peña, & Martínez, 2014) ; y ◇: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} a 298,15 K (Delgado, Peña, & Martínez, 2014).....	47
Figura 4-8 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de los parabenos (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298.15 K. Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, Δ).....	51

Figura 4-9 Diferencia logarítmica de las solubilidades experimental y calculada por modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman (Y-R) de Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Las líneas corresponden a los polinomios que mejor correlacionan los datos.....	52
Figura 4-10 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, Δ).....	53
Figura 4-11 Solubilidad expresada en molaridad de los parabenos (3) en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función de la fracción volumétrica de cosolvente a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {etanol (1) + agua (2)} (Paruta A., 1969).....	59
Figura 4-12 Solubilidad en fracción molar de los parabenos (3) en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función de la fracción volumétrica de cosolvente a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {propilenglicol (1) + agua (2)} (Rubino & Obeng, 1991).....	60
Figura 4-13 Valores $\delta x_{1,3}$ para las Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	61
Figura 4-14 Valores $\delta x_{1,3}$ para las Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} (marcadores sin relleno) y {propilenglicol (1) + agua (2)} (marcadores con relleno sombreado) (Peña, Delgado, & Martínez, 2015) a 298,15 K.....	63
Figura 4-15 Efecto de la longitud de la cadena alquílica en el máximo de solvatación preferencial por el cosolvente (valores positivos) y por el agua (valores negativos) de los parabenos en algunas mezclas cosolventes a 298,15 K. ○: {metanol(1) + agua(2)} en $x_1 = 0,15$ y $0,50$; □: {propilenglicol(1) + agua(2)} en $x_1 = 0,10$ y $0,40$ (Peña, Delgado, & Martínez, 2015).....	64
Figura 4-16 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de las xantinas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Cafeína (3, ○), Teofilina (3, □).....	68
Figura 4-17 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Cafeína (3, ○), Teofilina (3, □).....	69
Figura 4-18 Solubilidad en fracción molar (x_3) de cafeína (3) en algunas mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K. ●: {metanol (1) + agua (2)}; □: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Adjei, Newburger, & Martin, 1980); +: {etanol (1) + agua (2)} (Bustamante, Navarro, Romero, & Escalera, 2002); x: {dimetil formamida (1) + agua (2)} (Herrador & Gonzalez, 1997).....	73
Figura 4-19 Solubilidad en fracción molar (x_3) y en molaridad de teofilina (3) en algunas mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K. ●: {metanol (1) + agua (2)}; ○: {metanol (1) + agua (2)} (Liu, Dang, Bai, Wang, & Wei, 2014); □: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Martin, Newburger, & Adjei, 1980); ◇: {acetonitrilo (1) + agua (2)} (Khosravi & Connors, 1992); Δ: {etilenglicol (1) + agua (2)} (Khosravi & Connors, 1992).....	74
Figura 4-20 Valores $\delta x_{1,3}$ para las xantinas estudiadas en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. (Cafeína (3, ○) y Teofilina (3, □).....	76

Figura 4-21 Logaritmo natural de la solubilidad experimental en fracción molar de fenacetina (3) y acetaminofeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Fenacetina (3, ○), Acetaminofeno (3, □).	80
Figura 4-22 Exceso logarítmico de la solubilidad de fenacetina (3, ○) y acetaminofeno (3, □) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.	81
Figura 4-23 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K de Fenacetina (3, ○).	82
Figura 4-24 Solubilidad en fracción molar de la fenacetina en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función del parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {etanol (1) + agua (2)} (Peña, Reillo, Escalera, & Bustamante, 2006); Δ: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Bustamante & Bustamante, 1996).	86
Figura 4-25 Valores $\delta x_{1,3}$ para Fenacetina (3, ○) y Acetaminofeno (3, □) (Muñoz, Jouyban, & Martínez, 2016) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.	89
Figura 4-26 Valores $\delta x_{1,3}$ para fenacetina estudiadas en algunas mezclas cosolventes acuosas a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {etanol (1) + agua (2)} (Peña, Reillo, Escalera, & Bustamante, 2006); Δ: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Bustamante & Bustamante, 1996).	90
Figura 4-27 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de benzocaína (3) y etilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Benzocaína (3, ○), Etilparabeno (3, □).	94
Figura 4-28 Exceso logarítmico de la solubilidad de benzocaína (3, ○) y etilparabeno (3, □) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.	95
Figura 4-29 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Benzocaína (3, ○), Etilparabeno (3, □).	96
Figura 4-30 Solubilidad en fracción molar de benzocaína (3) en algunas mezclas binarias como función del parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas a 298,15K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {propilenglicol (1) + agua (2)} (Rubino & Obeng, 1991).	101
Figura 4-31 Valores $\delta x_{1,3}$ para la benzocaína (3, ○) y etilparabeno (3, □) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.	103
Figura 4-32 Valores $\delta x_{1,3}$ para benzocaína estudiadas en algunas mezclas acuosas a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {propilenglicol (1) + agua (2)}.	104
Figura A-1 Curva de calibración construida para la cuantificación de Sulfanilamida en NaOH 0,1 N a $\lambda=250$ nm.	115
Figura A-2 Curva de calibración construida para la cuantificación de Sulfametizol en NaOH 0,1 N a $\lambda=259$ nm.	119
Figura A-3 Curva de calibración construida para la cuantificación de Sulfapiridina en NaOH 0,1 N a $\lambda= 246$ nm.	123
Figura A-4 Curva de calibración construida para la cuantificación de Metilparabeno en NaOH 0,1 N a $\lambda= 291$ nm.	127
Figura A-5 Curva de calibración construida para la cuantificación de Etilparabeno en NaOH 0,1 N a $\lambda= 293$ nm.	131
Figura A-6 Curva de calibración construida para la cuantificación de Propilparabeno en NaOH 0,1 N a $\lambda=293$ nm.	135

Figura A-7 Curva de calibración construida para la cuantificación de Cafeína en NaOH 0,1 N a $\lambda=271$ nm.....	139
Figura A-8 Curva de calibración construida para la cuantificación de Teofilina en NaOH 0,1 N a $\lambda= 274$ nm.....	143
Figura A-9 Curva de calibración construida para la cuantificación de Fenacetina en NaOH 0,1 N a $\lambda=243$ nm.....	147
Figura A-10 Curva de calibración construida para la cuantificación de Benzocaína en HCl 0,1 N a $\lambda=270$ nm.....	151
Figura B-1 Estructura molecular de la Sulfanilamida.....	155
Figura B-2 Estructura molecular del Sulfametizol.....	156
Figura B-3 Estructura molecular de la Sulfapiridina.....	156
Figura B-4 Estructura molecular del Metilparabeno.....	157
Figura B-5 Estructura molecular del Etilparabeno.....	157
Figura B-6 Estructura molecular del Propilparabeno.....	158
Figura B-7 Estructura molecular de la Cafeína.....	158
Figura B-8 Estructura molecular de la Teofilina.....	159
Figura B-9 Estructura molecular de la Fenacetina.....	159
Figura B-10 Estructura molecular de la Benzocaína.....	160
Figura C-1 Termogramas de sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina como muestras originales.....	162
Figura C-2 Análisis de DRX de las muestras originales de sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina.....	163
Figura C-3 Termogramas de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno como muestras originales.....	164
Figura C-4 Análisis de DRX de las muestras originales de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno.....	166
Figura C-5 Termogramas de cafeína y teofilina como muestras originales.....	167
Figura C-6 Análisis de DRX de las muestras originales de cafeína y teofilina.....	168
Figura C-7 Termograma de fenacetina como muestra original.....	169
Figura C-8 Análisis de DRX de la muestra original de fenacetina.....	170
Figura C-9 Termograma de benzocaína como muestra original.....	170
Figura C-10 Análisis de DRX de la muestra original de benzocaína.....	171

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1 Solubilidad experimental e ideal de las sulfonamidas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	31
Tabla 4-2 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de SA, SMZ, y SP	35
Tabla 4-3 Desviaciones promedio en porcentaje de los modelos de Jouyban-Acree y Yalkowsky-Roseman utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de SA, SMZ, y SP	37
Tabla 4-4 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de las tres sulfonamidas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	38
Tabla 4-5 Energías Gibbs de mezcla y transferencia de las tres sulfonamidas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	40
Tabla 4-6 Solubilidad experimental e ideal de los parabenos estudiados (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	50
Tabla 4-7 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de MP, EP y PP.	53
Tabla 4-8 Desviaciones promedio en porcentaje de los modelos de Jouyban-Acree y Yalkowsky-Roseman utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de MP, EP y PP.	54
Tabla 4-9 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de los tres parabenos estudiados a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	55
Tabla 4-10 Energías Gibbs de mezcla, transferencia y solvatación de los tres parabenos estudiados a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	57
Tabla 4-11 Solubilidad experimental e ideal de las xantinas estudiadas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	67
Tabla 4-12 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de CAF y TEO.	69
Tabla 4-13 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de los tres parabenos estudiados a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	70
Tabla 4-14 Energías Gibbs de mezcla y transferencia de las xantinas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa	72

Tabla 4-15 Solubilidad experimental e ideal fenacetina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	79
Tabla 4-16 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de fenacetina.	82
Tabla 4-17 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de fenacetina a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	84
Tabla 4-18 Energías Gibbs de mezcla, transferencia y solvatación de fenacetina a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	85
Tabla 4-19 Solubilidad experimental e ideal benzocaína (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	93
Tabla 4-20 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de EP y BZC.	96
Tabla 4-21 Desviaciones promedio en porcentaje de los modelos de Jouyban-Acree y Yalkowsky-Roseman utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de BZC y EP.	97
Tabla 4-22 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de benzocaína a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	99
Tabla 4-23 Energías Gibbs de mezcla, transferencia y solvatación de benzocaína a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.	100
Tabla A-1 Ecuaciones para el análisis de varianza ANOVA.	112
Tabla A-2 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfanilamida.	116
Tabla A-3 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfanilamida.	116
Tabla A-4 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Sulfanilamida.	117
Tabla A-5 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Sulfanilamida.	117
Tabla A-6 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Sulfanilamida.	118
Tabla A-7 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfametizol.	120
Tabla A-8 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfametizol.	120
Tabla A-9 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Sulfametizol.	121
Tabla A-10 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Sulfametizol.	121
Tabla A-11 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Sulfametizol.	122
Tabla A-12 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfapiridina.	124

Tabla A-13 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfapiridina	124
Tabla A-14 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Sulfapiridina.....	125
Tabla A-15 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Sulfapiridina.....	125
Tabla A-16 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Sulfapiridina	126
Tabla A-17 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Metilparabeno	128
Tabla A-18 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Metilparabeno	128
Tabla A-19 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Metilparabeno.....	129
Tabla A-20 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Metilparabeno.....	129
Tabla A-21 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Metilparabeno	130
Tabla A-22 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Etilparabeno	132
Tabla A-23 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Etilparabeno.....	132
Tabla A-24 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Etilparabeno	133
Tabla A-25 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Etilparabeno	133
Tabla A-26 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Etilparabeno	134
Tabla A-27 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Propilparabeno.....	136
Tabla A-28 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Propilparabeno.....	136
Tabla A-29 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Propilparabeno	137
Tabla A-30 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Propilparabeno	137
Tabla A-31 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Propilparabeno	138
Tabla A-32 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Cafeína	140
Tabla A-33 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Cafeína	140
Tabla A-34 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Cafeína.....	141

Tabla A-35 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Cafeína	141
Tabla A-36 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Cafeína	142
Tabla A-37 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Teofilina	144
Tabla A-38 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Teofilina	144
Tabla A-39 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Teofilina	145
Tabla A-40 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Teofilina	145
Tabla A-41 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Teofilina	146
Tabla A-42 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Fenacetina	148
Tabla A-43 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Fenacetina	148
Tabla A-44 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Fenacetina	149
Tabla A-45 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Fenacetina	149
Tabla A-46 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Fenacetina	150
Tabla A-47 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Benzocaína	152
Tabla A-48 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Benzocaína	152
Tabla A-49 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Benzocaína	153
Tabla A-50 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Benzocaína	153
Tabla A-51 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Benzocaína	154
Tabla C-1 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de las sulfonamidas determinadas por DSC	161
Tabla C-2 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de los parabenos	164
Tabla C-3 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de cafeína y teofilina determinadas por DSC	167
Tabla C-4 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de fenacetina determinada por DSC	169
Tabla C-5 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de benzocaína determinada por DSC	171

Tabla D-1 Densidades experimentales de las soluciones de las sulfonamidas en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.....	173
Tabla D-2 Densidades experimentales de las soluciones de los parabenos en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.....	174
Tabla D-3 Densidades experimentales de las soluciones de las xantinas en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.....	175
Tabla D-4 Densidades experimentales de las soluciones de fenacetina en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado, y los valores de las desviaciones estándares en paréntesis.....	176
Tabla D-5 Densidades experimentales de las soluciones de benzocaína en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.....	177
Tabla E-1 Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes (Delgado, 2014).....	179
Tabla E-2 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina (Fedors, 1974).180	180
Tabla E-3 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno (Fedors, 1974)	181
Tabla E-4 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de cafeína y teofilina (Fedors, 1974).....	182
Tabla E-5 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de Fenacetina (Fedors, 1974).....	183
Tabla E-6 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de Benzocaína (Fedors, 1974).....	183
Tabla F-1 Valores de Q , RT , KT , $V1$, $V2$ tomados de la literatura para las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} (Jiménez, Cárdenas, Delgado, Martínez, & Jouyban, 2014).....	185
Tabla F-2 Parámetros de la ecuación de las sulfonamidas estudiadas en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.	186
Tabla F-3 Algunas propiedades de solvatación preferencial de sulfanilamida (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	187
Tabla F-4 Algunas propiedades de solvatación preferencial de sulfametizol (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	188
Tabla F-5 Algunas propiedades de solvatación preferencial de sulfapiridina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	189
Tabla F-6 Radio molecular de las sulfonamidas (Delgado, Peña, & Martínez, 2014)	190
Tabla F-7 Parámetros de la ecuación de los parabenos estudiados en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.	191
Tabla F-8 Algunas propiedades de solvatación preferencial de metilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	192

Tabla F-9 Algunas propiedades de solvatación preferencial de etilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	193
Tabla F-10 Algunas propiedades de solvatación preferencial de propilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	194
Tabla F-11 Radio molecular de los parabenos (Peña, Delgado, & Martínez , 2015).....	195
Tabla F-12 Parámetros de la ecuación de las xantinas estudiadas en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	195
Tabla F-13 Algunas propiedades de solvatación preferencial de cafeína (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	196
Tabla F-14 Algunas propiedades de solvatación preferencial de teofilina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	197
Tabla F-15 Radio molecular de cafeína y teofilina	198
Tabla F-16 Parámetros de la ecuación de fenacetina (PNC) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	198
Tabla F-17 Algunas propiedades de solvatación preferencial de fenacetina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	199
Tabla F-18 Algunas propiedades de solvatación preferencial de fenacetina (3) en mezclas {etanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	200
Tabla F-19 Algunas propiedades de solvatación preferencial de fenacetina (3) en mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	201
Tabla F-20 Radio molecular de la fenacetina.....	202
Tabla F-21 Parámetros de la ecuación de benzocaína (BZC) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	202
Tabla F-22 Algunas propiedades de solvatación preferencial de benzocaína (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.....	203
Tabla F-23 Radio de la benzocaína.....	203

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI
a	Actividad	
C	Molaridad	mol L^{-1}
C_p	Capacidad calorífica molar	$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
D	Derivada de la energía de Gibbs estándar de transferencia	kJ mol^{-1}
f	Fracción volumétrica	
G°	Energía de Gibbs parcial	J mol^{-1}
G_{ij}	Integral de Kirkwood-Buff	$\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$
H°	Entalpía parcial	J mol^{-1}
J	Constante del modelo Jouyban-Acree	
K	Kelvin	K
M	Masa molar	g mol^{-1}
N	Número de datos	
P	Presión	Pa
P	Coeficiente de reparto	
Q	Segunda derivada de la energía de Gibbs de exceso	kJ mol^{-1}
R	Constante universal de los gases	$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
r	Distancia desde el centro de una molécula	

Símbolo	Término	Unidad SI
r	Coeficiente de determinación	
S°	Entropía parcial	$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$
T	Temperatura absoluta	K
V	Volumen	m^3
w	Parámetro de interacción intermolecular	
w	Fracción másica	g/g
x	Fracción molar	mol/mol
x_{ij}^L	Fracción molar local	mol/mol

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI
β	Parámetros de basicidad de Kamlet-Taft	
Δ	Diferencia entre estado inicial y final	
δ_i	Parámetro de solubilidad	$\text{M Pa}^{1/2}$
$\delta\chi_{1,3}$	Parámetro de solvatación preferencial	
∂	Derivada parcial	
κ_T	Compresibilidad isotérmica	Pa
ϕ	Fracción volumétrica	
γ	Coeficiente de actividad	
λ	Longitud de onda	nm
ρ	Densidad	g cm^{-3}

Subíndices

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

<i>i</i> , 1, 2, ó 3	Componentes
<i>cor</i>	De correlación
<i>fus</i>	De fusión
<i>L</i>	Local
<i>mez</i>	De mezcla
<i>P</i>	A presión constante
<i>soln</i>	De solución
<i>solv</i>	De solvatación
<i>subl</i>	De sublimación
<i>tr</i>	De transferencia
<i>T</i>	A temperatura constante

Superíndices

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

E	Propiedad de exceso
id	Ideal
°	Cantidad molar estándar

Abreviaturas

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

ANOVA	Análisis de variancia, por sus siglas en inglés.
BZC	Benzocaína
CAF	Cafeína
CAS	Chemical Abstracts Service

Abreviatura Término

DP	Desviación promedio
DRX	Difracción de rayos X, por sus siglas en inglés.
DSC	Calorimetría diferencial de barrido, por sus siglas en inglés.
EP	Etilparabeno
MeOH	Metanol
MP	Metilparabeno
NIBS/Redlich-Kister	Nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister model
PNC	Fenacetina, por sus siglas en inglés
PP	Propilparabeno
QSAR	Análisis de relación cuantitativa estructura-actividad, por sus siglas en inglés.
SA	Sulfanilamida
SMZ	Sulfametizol
SP	Sulfapiridina
TEO	Teofilina
UV	Ultravioleta
W	Agua, por sus siglas en inglés

Introducción

Debido a que más del 40% de las nuevas entidades químicas desarrolladas por la industria farmacéutica son prácticamente insolubles en agua, y por ende tienen una absorción baja, que conduce en muchos casos a una biodisponibilidad insuficiente (Sharma, Soni, Kumar, & Gupta, 2009), en las etapas del diseño racional de un medicamento, la solubilidad en equilibrio es una propiedad útil en el establecimiento de la forma farmacéutica más adecuada para la dosificación de un fármaco, ya que esta determinará la concentración deseada en circulación sistémica para lograr la respuesta farmacológica requerida (Savjani, Gajjar, & Savjani, 2012). Por lo tanto, el mejoramiento del perfil de solubilidad de estos compuestos es un reto en las primeras etapas del diseño racional de un medicamento; uno de los métodos más comunes para lograrlo es el uso de cosolventes, es decir, la adición de un solvente orgánico al medio acuoso (Jouyban, 2010), método que es ampliamente utilizado en los procesos de síntesis, purificación, estudios de preformulación y diseño de formas farmacéuticas, entre otras aplicaciones (Yalkowsky, 1999).

De otro lado, el estudio detallado de la solubilidad y de las propiedades relacionadas con esta, puede contribuir al esclarecimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de disolución (Koga, 2007). Sin embargo un estudio completo de la solubilidad significa un elevado costo en tiempo y recursos, por lo que, poder hacer estas predicciones robustas de la solubilidad a partir de pocos datos experimentales mediante el empleo de modelos de predicción de la solubilidad se ha establecido como una sólida línea de investigación a nivel académico e industrial desde hace varias décadas (Sánchez de Dios, 2013), lo cual puede ser muy útil en el diseño de nuevas moléculas ya que podría estimarse esta propiedad incluso antes de realizar los respectivos procesos de síntesis.

Por lo tanto, un estudio termodinámico de la solubilidad de diferentes compuestos orgánicos en mezclas cosolventes que pueda contribuir, al menos de forma exploratoria, al entendimiento de los efectos de la composición cosolvente, la polaridad y la estructura molecular, sobre los fenómenos de disolución y solvatación preferencial, que sirva como insumo para estudios más sistemáticos de las relaciones estructura-solubilidad utilizados en estudios de relación estructura-actividad (QSAR, por sus siglas en inglés), adquiere amplia relevancia.

A través del desarrollo del presente trabajo, se presenta el estudio de algunos aspectos termodinámicos de solución en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K de diez compuestos orgánicos de interés farmacéutico, relacionados estructuralmente, así:

1. Sulfanilamida como compuesto base, resultados que se comparan con sulfametizol, el cual se diferencia del anterior por una sustitución de tipo heterocíclica aromática de cinco miembros: el grupo tiadiazol; y sulfapiridina, diferenciándose del compuesto base con una sustitución tipo heterocíclica aromática de seis miembros: grupo piridina.
2. Derivados de los *p*-hidroxibenzoatos, tomando al metilparabeno como compuesto base, en comparación con los comportamientos de etilparabeno y propilparabeno, cuya diferencia entre sí es la adición de uno y dos grupos metilo en la cadena del éster respectivamente.
3. Teofilina, como un compuesto del tipo metilxantina base, y cafeína, que se diferencia del anterior por la adición de un grupo metilo.
4. Benzocaína (Etil *p*-aminobenzoato), cuyos valores se relacionan con los datos del Etilparabeno (Etil *p*-hidroxibenzoato), diferenciándose entre ellos por el grupo sustituyente en el anillo fenileno, en un caso el grupo amino y en el otro el grupo hidroxilo, respectivamente.
5. También el estudio de la fenacetina, en comparación con los datos de acetaminofeno previamente reportados por el Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas (Muñoz, Jouyban, & Martínez, 2016). Estos dos compuestos se diferencian entre ellos por el cambio del grupo –OH fenólico por el grupo etoxilo en el anillo fenileno.

De acuerdo a este orden se presentarán los resultados y organizarán los respectivos capítulos de este trabajo.

Desde un punto de vista histórico, es conveniente recordar que el primer grupo de compuestos propuestos para estudio, fueron sintetizados por Gerhard Domagk en Diciembre de 1932 y fueron los primeros fármacos usados efectivamente para combatir las infecciones constituyéndose en uno de los más grandes avances de los tiempos modernos; sin embargo y dado al descubrimiento de fármacos más potentes y menos tóxicos y a la aparición de la resistencia bacteriana, las sulfonamidas han sido ampliamente sustituidas y remplazadas en el mercado actual (Delgado D., 2014). Su mecanismo de acción está relacionado al antagonismo competitivo del ácido *p*-aminobenzoico fundamental para la síntesis de las bases nitrogenadas. Aunque el grupo amino libre es esencial para la actividad antibacteriana, las sustituciones del grupo amida dan lugar a compuestos con diferentes propiedades (Delgado & Remers, 1991) lo cual ha sido utilizado para el estudio de diferentes propiedades de este grupo de compuestos.

El segundo grupo de solutos ha sido ampliamente usado como preservantes antimicrobianos en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas; los parabenos pueden ser usados solos o en combinación con otros agentes antimicrobianos, presentan un amplio espectro de actividad antimicrobial en un rango de pH de 4 a 8, pero son más efectivos contra hongos y levaduras que contra bacterias. Las concentraciones de metil y propilparabeno comúnmente usadas en preparaciones farmacéuticas están en rangos desde 0,09 hasta 0,18% y desde 0,01 hasta 0,2% respectivamente (Meyer, Ni, Binghua, & Shi, 2007), sin embargo, actualmente su uso ha sido ampliamente rebatido por algunos problemas de toxicidad.

En el caso del grupo 3, la cafeína es el principal componente encontrado en el café, el té y la guaraná –bebidas tradicionales alrededor del mundo- y es ampliamente utilizada como estimulante nervioso y por su acción diurética. Diariamente alrededor del mundo se consumen grandes cantidades de bebidas, alimentos y medicamentos que incluyen cafeína en sus componentes (Cutting, 1946). La teofilina, por su parte, tiene amplia aplicación en clínica para el tratamiento de los síntomas y obstrucción del flujo aéreo asociado con el asma crónica, enfisema, bronquitis crónica y otras enfermedades pulmonares (Bethesda, 2007). En Colombia, hay más de 130 registros sanitarios vigentes de medicamentos disponibles comercialmente que tienen como principio activo la cafeína, y 9 registros sanitarios vigentes cuyo activo es la teofilina (INVIMA, 2017).

Otro compuesto orgánico que se analiza en este trabajo es la benzocaína, un anestésico local comúnmente utilizado para el tratamiento de irritaciones tópicas, por vía oral para la anestesia odontológica, y es el activo principal de la mayoría de ungüentos orales de venta libre para las lesiones bucales y en algunos medicamentos para la tos. En Colombia se cuenta con aproximadamente 17 registros sanitarios para medicamentos vigentes con este principio activo (INVIMA, 2017).

En cuanto a la fenacetina y el acetaminofeno, desde su síntesis y comercialización en la primera mitad del siglo XX (Brune, Renner, & Tiegs, 2015), estos dos compuestos siguieron caminos divergentes en su uso como analgésicos para el tratamiento del dolor leve a moderado y antipiréticos. Inicialmente, en favor de fenacetina, sin embargo, debido a su nefrotoxicidad que condujo a un balance riesgo beneficio desfavorable, la Agencia de Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos, ordenó su discontinuación en el mercado en 1983 (FDA, 1998); éste activo fue remplazado en la mayoría de los medicamentos que lo contenían por el acetaminofeno, su forma metabolizada. Actualmente, el acetaminofeno es uno de los analgésicos no narcóticos más populares en los medicamentos de venta libre (Clissold, 1986). En Colombia, existen más de 900 registros sanitarios vigentes que contienen acetaminofeno como principio activo (INVIMA, 2017).

Es importante indicar que si bien el estudio de la solubilidad de los compuestos orgánicos mencionados anteriormente, se realizó en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)}, es bien conocido que este cosolvente no se ha utilizado para el desarrollo de medicamentos líquidos debido a su alta toxicidad, ya que después de la ingestión, la mayoría del metanol es convertido principalmente en el hígado -por la enzima alcohol deshidrogenasa- en formaldehído, el cual después se transforma en ácido fórmico a través de la enzima aldehído deshidrogenasa (Jacobsen & McMartin, 1986). Sin embargo, el metanol se utiliza en algunos casos en procedimientos de purificación de activos por recristalización, en algunas técnicas de microencapsulación y en ciertos procedimientos electroquímicos (Marcus, 1998). Además, el metanol es la fase móvil más comúnmente usada en la cromatografía líquida de alta eficiencia (Lough & Wainer, 1995). En este contexto, la USP 40 clasifica al metanol como un solvente residual clase 2, limitado en productos farmacéuticos debido a su toxicidad inherente con 30,0 mg/día como máxima exposición diaria permitida y 3000 ppm como concentración límite en

productos farmacéuticos (Doluisio, Bennett, & Bergen, 2007). A la temperatura de estudio, el metanol tiene una constante dieléctrica de 32,66 (Albright & Gosting, 1946) y un parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ_1) igual a 29,6 MPa^{1/2} (Barton, 1991), por lo cual se puede considerar como un solvente medianamente polar, que se estudiará en las proporciones necesarias para el ajuste a los modelos de correlación que exigen los análisis termodinámicos, pero por las consideraciones anteriormente mencionadas, la información generada en este trabajo no constituiría un aporte directo al diseño de productos farmacéuticos.

Los grupos de compuestos que se analizarán en este trabajo, permitirán analizar y concluir, al menos de manera general, si la introducción de grupos lipofílicos en compuestos orgánicos de interés farmacéutico ocasionaría aumentos en la magnitud de las desviaciones al modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K, y así mismo, un incremento en los efectos de solvatación preferencial, respecto a lo observado en los compuestos originales sin sustitución.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el objetivo final de este proyecto de investigación consiste en contribuir a la sistematización de la información fisicoquímica de los procesos de disolución y solvatación preferencial de estos compuestos en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K, no tanto como un técnica para mejorar la solubilidad de los mismos, sino como un estudio exploratorio que aporta al entendimiento de los efectos de la composición cosolvente y de la estructura molecular sobre los fenómenos evaluados en función de algunos modelos de cosolencia y de solvatación preferencial reportados en la literatura.

1. ASPECTOS TEÓRICOS

1.1 Solubilidad

En la caracterización de compuestos químicos una de las propiedades fisicoquímicas fundamentales es la solubilidad, ya que ésta determinará, en el caso de diseño racional de medicamentos, las características farmacéuticas y biofarmacéuticas de éstos (Pardepp, 2006).

Entendiendo la solubilidad como la interacción de dos o más sustancias para formar una dispersión homogénea a nivel molecular, se puede definir también la solubilidad en términos cuantitativos, como la concentración del soluto en equilibrio con la solución saturada a temperatura y presión constante. Esta propiedad va a depender de la temperatura, la presión, el pH de la solución y de las propiedades fisicoquímicas del soluto y del solvente (Florence & Attwood, 2006). Además, es dependiente de las interacciones entre el soluto y el solvente, relacionados con los efectos químicos, eléctricos y estructurales (Sinko, 2006).

Por lo tanto, describir de forma adecuada el proceso de disolución constituye un soporte primordial en el diseño de formas farmacéuticas, pero también en la sistematización de la información fisicoquímica que lleve a un mejor entendimiento de este proceso. De forma simplificada, la disolución de un soluto en un medio solvente puede ser descrita en tres etapas, la primera etapa que es la separación de las moléculas de soluto desde su fase sólida, la segunda etapa que implica la creación de una cavidad en el solvente para alojar el soluto. Estas dos primeras etapas ocurren por un debilitamiento de las interacciones soluto-soluto y solvente-solvente, respectivamente, que requieren del suministro de energía, y como consecuencia, son endotérmicas. La etapa 3 que involucra la ubicación del soluto en la cavidad formada mediante interacciones soluto-solvente, lo que conlleva a la liberación de energía (Sinko, 2006) (Florence & Attwood, 2006).

1.2 Cosolventia

El mejoramiento de la solubilidad de los fármacos es un gran reto en las primeras etapas de diseño y desarrollo, uno de los métodos más comunes para lograrlo es el uso de cosolventes, es decir, la adición de un solvente orgánico miscible a una solución acuosa. (Jouyban, 2010).

Comúnmente el solvente de primera elección es el agua, sin embargo, debido a que una gran cantidad de los compuestos orgánicos son escasamente solubles en este solvente, la adición de un cosolvente puede incrementar la solubilidad hasta alcanzar la concentración de soluto deseada. Esta estrategia ha sido ampliamente utilizada en la formulación de diversos productos farmacéuticos líquidos homogéneos, especialmente en el caso de soluciones parenterales (Jouyban, 2010). Los cosolventes más comúnmente usados en la industria farmacéutica son: etanol, propilenglicol, glicerina, glicofural, los polietilenglicoles (principalmente 200, 300, y 400), N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido (DMSO), 2-propanol, dimetil isosorbide, N-metil 2-pirrolidona y algunos líquidos iónicos que se mantienen en su estado de agregación a temperatura ambiente (Jouyban, 2010).

Al usar esta técnica en el desarrollo de productos farmacéuticos se debe tener en cuenta que la misma puede afectar la estabilidad química del fármaco y posiblemente también de otros componentes de la formulación, así como las constantes de acidez y basicidad de los solutos, y también la viscosidad y la tensión superficial de la solución (Florence & Attwood, 2006).

Los cosolventes han tenido múltiples aplicaciones en diferentes campos, y así, han sido utilizados para incrementar la estabilidad de los medicamentos debido a que pueden proporcionar ciertas propiedades al producto farmacéutico; algunos de ellos como el propilenglicol y la glicerina son agentes humectantes, pero también pueden ser utilizados para mejorar la permeabilidad transdérmica en formulaciones tópicas; otros como el alcohol bencílico pueden actuar como preservantes. También han tenido aplicación química a diferentes niveles, como en procesos de síntesis y purificación, pero también en el flujo de contaminantes en el ambiente (Khalifeh, 2000). Debido a que los cosolventes pueden alterar los parámetros de separación, este fenómeno puede ser

aplicado en diferentes técnicas de análisis y separación, como se sucede en diferentes procedimientos cromatográficos (Jouyban, 2010).

Dado que la solubilidad de un compuesto orgánico es máxima cuando el solvente o sistema cosolvente alcanza una constante dieléctrica igual a la del soluto (Sánchez de Dios, 2013), cambiar la composición del sistema cosolvente con el fin de igualar estas constantes dieléctricas, permite incrementar la solubilidad del soluto en el medio. En términos generales, debe considerarse que esto ocurre gracias a que las estructuras químicas de dichos cosolventes facilitan las interacciones con el soluto y con el otro solvente, lo que altera las interacciones intermoleculares existentes, alterando a su vez la organización de las moléculas de agua, solvatando así al soluto. Lo mismo puede decirse si se considera el parámetro de solubilidad de Hildebrand en lugar de la constante dieléctrica.

Tal vez una de las mayores limitaciones de la técnica en el campo farmacéutico, consiste en que la elección de cosolventes adecuados está determinada por su posible toxicidad o capacidad irritativa, en particular si se destinan al uso oral o parenteral (Sánchez de Dios, 2013).

1.3 Modelos de Cosolvencia

Generalmente, la proporción óptima de cosolvente es calculada mediante determinaciones experimentales de la solubilidad del soluto en las mezclas {cosolvente (1) + agua (2)}. Sin embargo, este método consume tiempo y recursos, por lo que el hecho de desarrollar modelos matemáticos de cosolvencia provee no sólo una forma de detección de datos experimentales atípicos, sino que también facilita la interpolación de otros puntos que caen entre los datos medidos experimentalmente (Jouyban-Gharamaleki, Valaee, Barzegar-Jalali, Clark, & Acree, 1999).

Estos modelos matemáticos están basados en consideraciones termodinámicas teóricas que permiten describir como las moléculas pueden interactuar en el estado sólido o en la solución, los cuales proveen evidencia para la comprensión del comportamiento de solubilidad de los solutos en la mezcla de solventes; o pueden estar basadas estrictamente en un acercamiento empírico o semiteórico del fenómeno, los cuales son modelos útiles para correlacionar solubilidades experimentales con variables

composicionales como la fracción volumétrica del cosolvente, como por ejemplo, el modelo Jouyban–Acree, el modelo modificado de Wilson, la ecuación de Margules entre otro (Jouyban, 2010).

El objetivo final de desarrollar estas ecuaciones es permitir a los investigadores predecir la solubilidad de solutos en disolventes mixtos a partir de un número mínimo de experimentos o incluso sin la necesidad de datos experimentales. Sin embargo, se ha demostrado que cuando se dispone de insuficientes datos experimentales, puede fallar la predicción de la solubilidad en cosolventes utilizando las ecuaciones correlativas, por lo que resultarían de escasa utilidad (Jouyban-Gharamaleki & Hanaee, 1997).

A continuación, se expone una breve revisión de algunos de los modelos disponibles que se aplicarán en el desarrollo de este trabajo:

1.3.1 Modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman

El más simple modelo matemático para predecir la solubilidad de un soluto en mezclas cosolventes está basado en la regla matemática de la aditividad logarítmica (Yalkowsky & Roseman, 1981). Este describe un aumento exponencial de la solubilidad acuosa de los compuestos orgánicos no polares a medida que aumenta la concentración de disolvente. Para compuestos semipolares en mezclas binarias este modelo toma la forma mostrada en la siguiente ecuación:

$$\ln C_{3-(1+2)} = w_1 \ln C_{3-1} + w_2 \ln C_{3-2} \quad (1.1)$$

Donde $C_{3-(1+2)}$ es la solubilidad molar del soluto calculada en la respectiva mezcla cosolvente, C_{3-1} es la solubilidad molar del soluto en el solvente 1 puro, C_{3-2} es la solubilidad molar del soluto en el solvente 2 puro, w_1 y w_2 son las fracciones másicas de cada uno de los cosolventes en las mezclas libres de soluto 3.

Las principales aproximaciones que considera este modelo log-lineal son los siguientes (Yalkowsky & Li, 1994):

1. La energía de Gibbs de transferencia de un soluto a una mezcla ideal es la suma de las energías libres de transferencia en los solventes puros ponderadas por su fracción másica o volumétrica en la mezcla cosolvente.

2. Las moléculas de los solventes en la mezcla se comportan de la misma manera como lo hacen individualmente en los solventes puros.
3. La proporción de solvente a cosolvente que rodea una molécula de soluto es la misma que la relación volumétrica de los solventes en la mezcla.
4. El volumen molar de soluto en la solución no es significativamente diferente en comparación con los volúmenes molares del solvente y cosolvente.
5. No hay degradación, solvatación, o transiciones polimórficas del soluto mediada por los solventes.

Dado que la mayoría de sistemas {cosolvente (1) + agua (2)} encontrados en la industria farmacéutica a menudo exhiben un comportamiento altamente no ideal, y no se ajustan a los supuestos anteriormente mencionados, la solubilidad experimental del fármaco puede diferir significativamente del valor calculado con base en la ecuación log-lineal (Jouyban-Gharamaleki, Valaee, Barzegar-Jalali, Clark, & Acree, 1999).

1.3.2 Modelo de Jouyban-Acree

El modelo Jouyban-Acree, se deriva del modelo Solvente Binario Casi Ideal/Ecuación de Redlich-Kister o (NIBS)/Redlich-Kister por sus siglas en inglés (Acree Jr W. E., 1991), el cual a su vez se deriva de un modelo termodinámico de mezcla que incluye las contribuciones de la interacción entre dos o tres cuerpos, y que describe las atracciones entre las diferentes moléculas presentes en la solución. El modelo Jouyban-Acree para calcular la solubilidad del soluto en una mezcla de solventes a una temperatura determinada se expresa como (Jouyban, 2010):

$$\ln C_{3-(1+2)} = w_1 \ln C_{3-1} + w_2 \ln C_{3-2} + \left(\frac{w_1 w_2}{T} \right) \sum_{i=0}^2 J_i (w_1 - w_2)^i \quad (1.2)$$

Donde J_i es la constante del modelo calculada usando un análisis de regresión de mínimos cuadrados.

El modelo Jouyban-Acree es capaz de representar adecuadamente el comportamiento de la solubilidad en sistemas variando desde ideales hasta altamente no ideales (Acree Jr., 1996). El modelo puede contener tantos parámetros de ajuste de las curvas (por lo

general tres, con $n=2$) como sea necesario para describir con precisión los datos reales determinados experimentalmente (Jouyban, 2010).

Debido a que las constantes de este modelo representan las diferencias existentes en las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente en la mezcla (Acree Jr. W. , 1992), el modelo puede ser capaz de calcular cualquier propiedad fisicoquímica en mezclas cosolventes, puesto que es una función de dichas interacciones.

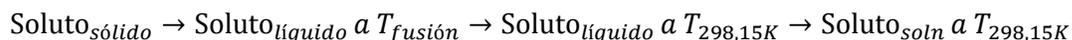
Las principales limitaciones del modelo Jouyban-Acree para predecir la solubilidad de fármacos en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} son (Jouyban, 2010):

1. Se requiere el valor de solubilidad del fármaco en cada uno de los solventes puros a cada temperatura.
2. Los valores numéricos de las constantes del modelo.

Para superar la primera limitación, los métodos de predicción de la solubilidad en los solventes puros deben ser mejorados. En el caso de la segunda limitación, diferentes estrategias pueden ser utilizadas, p. ej.: a partir de datos experimentales de solubilidad de fármacos estructuralmente relacionados en el sistema cosolvente estudiado, usando otros modelos de manera paralela, que permiten predecir la solubilidad de fármacos, utilizando los parámetros calculados de Abraham, propios de cada solvente, o mediante el uso de diferentes softwares disponibles (PharmaAlgorithms, ADME boxes version 3.0, Toronto Canada). En este sentido, el modelo de Jouyban-Acree está restringido a un grupo de sistemas cosolventes relativamente limitado (Delgado D., 2014).

1.4 Funciones termodinámicas de mezcla

El proceso de disolución de un sólido puede ilustrarse como se indica en el siguiente esquema:



Donde las etapas hipotéticas son: fusión del soluto, el enfriamiento del soluto líquido a la temperatura de análisis (en este caso 298,15 K) y su posterior mezcla con el solvente, las

cuales tendrán asociadas sus respectivas funciones de entalpía de fusión ($\Delta_{fus}H$), entropía de fusión ($\Delta_{fus}S$), entalpía de mezcla ($\Delta_{mez}H^\circ$) y entropía de mezcla ($\Delta_{mez}S^\circ$). De esta forma, la entalpía ($\Delta_{soln}H^\circ$) y la entropía ($\Delta_{soln}S^\circ$) estándar de solución se pueden expresar de forma global sin considerar el efecto de la temperatura, como:

$$\Delta_{soln}H^\circ = \Delta_{fus}H + \Delta_{mez}H^\circ \quad (1.3)$$

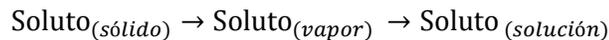
$$\Delta_{soln}S^\circ = \Delta_{fus}S + \Delta_{mez}S^\circ \quad (1.4)$$

Partiendo de que las funciones de exceso corresponden a la diferencia entre el valor de una propiedad termodinámica de solución y el valor de esa misma para una solución ideal, en las mismas condiciones de temperatura, presión y composición (Delgado D. , 2014), se puede definir la energía Gibbs de exceso $\Delta_{soln}G^E$ o energía Gibbs de mezcla, así:

$$\Delta_{soln}G^E = \Delta_{soln}G_{T,P,x} - \Delta_{soln}G_{T,P,x}^{id} \quad (1.5)$$

De lo anterior se puede deducir que el proceso de disolución es dependiente de las interacciones soluto-soluto, solvente-solvente y soluto-solvente. Y que las desviaciones asociadas a la función de exceso están relacionadas con las diferencias entre estas interacciones.

Adicionalmente al proceso ya descrito de fusión y mezcla, el proceso de solución también puede representarse por las siguientes etapas hipotéticas:



donde los respectivos procesos parciales del proceso de disolución son la sublimación y solvatación del fármaco, lo que permite calcular la energía aparente de Gibbs de solvatación por medio de la ecuación:

$$\Delta_{soln}G^\circ = \Delta_{soln}G^\circ - \Delta_{subl}G^\circ \quad (1.6)$$

Para el cálculo de esta función termodinámica se debe disponer de las entalpías de sublimación de los solutos.

1.5 Funciones termodinámicas de solución

Con los datos experimentales de solubilidad y mediante la ecuación de Gibbs (Martínez & Gómez, 2001) (Ecuación 1.7), la energía Gibbs estándar de solución se puede calcular como:

$$\Delta_{\text{soln}}G^{\circ} = -RT \ln x_3 \quad (1.7)$$

Donde x_3 es la solubilidad del soluto expresada en fracción molar, R es la constante universal de los gases y T es la temperatura en Kelvin. Es importante resaltar que la energía de Gibbs estándar de solución no indica la espontaneidad del proceso de disolución, siendo la función $\Delta_{\text{soln}}G$ la que la indica, como se considera en la ecuación 1.7:

$$\Delta_{\text{soln}}G = -RT \ln x_3 + RT \ln x_i \quad (1.8)$$

Siendo x_i una concentración diferente a la de saturación x_3 ; reorganizando la ecuación 1.8 se obtiene:

$$\Delta_{\text{soln}}G = RT \ln \frac{x_i}{x_3} \quad (1.9)$$

Adicionalmente, la energía Gibbs estándar puede ser expresada como:

$$\Delta_{\text{soln}}G^{\circ} = \Delta_{\text{soln}}H^{\circ} - T\Delta_{\text{soln}}S^{\circ} \quad (1.10)$$

Donde $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}$ es el cambio de entalpía estándar de solución, es decir, la energía absorbida o liberada durante el proceso de disolución, y $\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}$ es el cambio de entropía estándar de solución, que corresponde a una medida del grado de desorden del sistema o del número de microestados más probables del mismo (De Voe, 2010).

1.6 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad

La solubilidad ideal de un soluto en un solvente líquido puede ser calculada según la siguiente ecuación:

$$\ln \frac{1}{x_3^{id}} = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} \quad (1.11)$$

en donde x_3^{id} es la solubilidad ideal en fracción molar, $\Delta_{fus}H$ es la entalpía de fusión del soluto, T_{fus} es la temperatura de fusión en Kelvin, T es la temperatura de estudio, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$) y C_p es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de la forma líquida hipotética sobre-enfriada a la temperatura de solución (Prausnitz, Lichtenthaler, & Gomez, 2000); de manera práctica, se puede asumir que C_p puede aproximarse a la entropía de fusión (Marcus, 1977).

En pocos casos la solubilidad experimental coincide con la solubilidad ideal, por lo que se hace necesario ampliar la ecuación 1.11 introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_3) con el fin de obtener valores más cercanos a los experimentales:

$$a_3 = x_3 \gamma_3 \quad (1.12)$$

Donde x_3 y γ_3 son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente. En una solución ideal, $a_3 = x_3^{id}$ puesto que $\gamma_3 = 1$. De la ecuación 1.12 y teniendo en cuenta la consideración anterior, se puede calcular el coeficiente de actividad del soluto γ_3 como:

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (1.13)$$

El coeficiente de actividad γ_3 corresponde a una medida de la desviación del comportamiento ideal (Prausnitz, Lichtenthaler, & Gomez, 2000). En forma logarítmica, la ecuación 1.13 estaría dada por:

$$-\ln x_3 = -\ln x_3^{id} + \ln \gamma_3 \quad (1.14)$$

La solubilidad en un líquido puede expresarse como la suma de dos términos: la solubilidad ideal y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto, reemplazando en la ecuación 1.11 en la ecuación 1.14 se obtiene:

$$-\ln x_3 = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} + \ln \gamma_3 \quad (1.15)$$

El término $\ln \gamma_3$ se obtiene considerando las fuerzas intermoleculares de atracción que deben superarse o el trabajo que debe ser hecho en la remoción de una molécula de soluto desde su propia fase para entrar en solución, como se ha descrito previamente (Sinko, 2006).

Hildebrand y Scatchard propusieron que el coeficiente de actividad es proporcional al volumen del soluto, considerándolo como un líquido sobreenfriado y a la fracción del volumen total ocupado por el solvente (Sinko, 2006). Por tanto, el logaritmo del coeficiente de actividad puede expresarse por una ecuación más elaborada, así:

$$\ln \gamma_3 = (w_{11} + w_{33} - 2w_{13}) \frac{V_3 \phi_1^2}{RT} \quad (1.16)$$

Donde V_3 es el volumen molar del soluto líquido sobreenfriado, ϕ_1 es la fracción volumétrica del solvente, R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta de la solución. En esta expresión w_{11} , w_{33} , y w_{13} representan las interacciones solvente-solvente, soluto-soluto y solvente-soluto, respectivamente. Se puede establecer que w_{33} representa la energía requerida para pasar una molécula de soluto al estado de vapor, mientras que el término w_{11} representa la energía requerida para separar algunas moléculas del solvente para que se pueda crear una hipotética cavidad del tamaño molecular del soluto, las cuales son de tipo cohesivo y por ende, desfavorables al proceso; y finalmente el término w_{13} que representa la energía liberada después de que la molécula de soluto se aloja en la cavidad dejada por el solvente, las cuales favorecen el proceso de disolución y poseen un carácter adhesivo. Para solubilidades relativamente bajas el término $V_3 \phi_1^2/RT$ se puede considerar como una constante, por lo que $\ln \gamma_3$ dependería solamente de las interacciones correspondientes (Sinko, 2006).

1.7 Solvatación preferencial

Si bien los modelos de cosolvencia antes mencionados hacen predicciones adecuadas, no describen el comportamiento de los solventes alrededor de las moléculas del soluto (Marcus, 2008), dicho ambiente alrededor de una molécula dada puede determinarse por medio de análisis estructurales, por simulaciones computacionales o por métodos que involucran el tratamiento de los datos de solubilidad. Esta última aproximación se puede basar en modelos matemáticos y los valores experimentales de solubilidad, uno de ellos basado en las integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI), desarrollado por Ben-Naim (Marcus, 2008), el cual con datos termodinámicos de la solución, puede describir la probable composición local alrededor del soluto (fracción molar local), con respecto a la proporción de los diferentes componentes presentes en la mezcla cosolvente libre de soluto (Ben-Naim, 1988). Este fenómeno es descrito en términos del parámetro de solvatación preferencial $\delta x_{1,3}$ que se puede calcular según la ecuación 1.17:

$$\delta x_{1,3} = x_{1,3}^L - x_{1,3} \quad (1.17)$$

Que se puede entender como la diferencia entre la fracción molar local (L) de uno de los componentes solventes (1) alrededor de la molécula del soluto (3) en la mezcla ($x_{1,3}^L$) y su fracción molar en el seno de la solución x_1 . También se podría calcular el mismo parámetro en función del otro componente solvente (2), y se entendería que suman 1.

La fracción molar local del solvente 1 alrededor del soluto 3, $x_{1,3}^L$, puede ser obtenida a partir de la función de correlación $G_{1,3}$ empleando el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff, las cuales se encuentran dadas por la ecuación 1.18:

$$G_{1,3} = \int_0^{r_{cor}} [g_{1,3}(r) - 1] 4\pi r^2 dr \quad (1.18)$$

Donde r es la distancia entre los centros de las moléculas del fármaco y las moléculas de cosolvente o agua y r_{cor} es una distancia de correlación para la cual $g_{1,3}(r > r_{cor}) \approx 1$. Por tanto, para todas las distancias definidas como ($r > r_{cor}$) y que tienden a infinito, el valor de la integral es esencialmente cero.

El volumen de correlación, $V_{cor} = (4\pi/3)r_{cor}^3$, se puede entender como el volumen de la región en donde el soluto 3, presenta influencia sobre sus alrededores. Los valores de $\delta x_{1,3}$ son obtenidos de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$, los cuales a su vez son obtenidos de los datos termodinámicos de las mezclas cosolventes con el soluto disuelto en éstas.

La manipulación algebraica de las expresiones básicas presentadas por (Newman, 1994) da lugar a las expresiones para las integrales de Kirkwood-Buff (en $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$) para los componentes solventes individuales en términos de algunas cantidades termodinámicas como se muestra en las ecuaciones 1.19 y 1.20:

$$G_{1,3} = RT\kappa_T - V_3^0 + x_2V_2D/Q \quad (1.19)$$

$$G_{2,3} = RT\kappa_T - V_3^0 + x_1V_1D/Q \quad (1.20)$$

Donde κ_T es la compresibilidad isotérmica de las mezclas cosolventes, en nuestro caso {metanol (1) + agua (2)} (en GPa^{-1}), V_3^0 es el volumen parcial molar del soluto en las mezclas solventes (en $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$), V_1 y V_2 son los volúmenes molares parciales del solvente 1 y el solvente 2 respectivamente, en las mezclas solventes (en $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$). La función D es la derivada de la energía de Gibbs molar estándar de transferencia del soluto desde un solvente de referencia hasta las diferentes composiciones de la mezcla solvente (en kJ mol^{-1}). La función Q depende de la segunda derivada de la energía de Gibbs molar de exceso de mezcla de los dos solventes en ausencia del soluto en función de la fracción molar del solvente más polar (en kJ mol^{-1}). (Ver Ecuaciones 1.21 y 1.22).

$$D = \left(\frac{\partial \Delta_{tr} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0}{\partial x_2} \right)_{p,T} \quad (1.21)$$

$$Q = RT + x_1x_2 \left(\frac{\partial^2 G_{1,2}^E}{\partial x_1^2} \right)_{p,T} \quad (1.22)$$

Debido a que κ_T , la compresibilidad isotérmica de la mezcla, depende de la composición y no es conocida para muchos sistemas investigados, esta puede ser aproximarse con una función de tipo aditivo a partir de la compresibilidad isotérmica de los componentes

puros en función de sus fracciones molares en la mezcla, como se muestra en la ecuación 1.23:

$$\kappa_T = \sum_{i=1}^n x_i \kappa_{T,i}^0 \quad (1.23)$$

Donde x_i es la fracción molar del componente i en la mezcla y $\kappa_{T,i}^0$ es la compresibilidad isotérmica del componente puro i .

Ben-Naim (1988), demostró que el parámetro de solvatación preferencial puede ser calculado a partir de las integrales de Kirkwood-Buff como sigue:

$$\delta\chi_{1,3} = \frac{x_1 x_2 (G_{1,3} - G_{2,3})}{x_1 G_{1,3} + x_2 G_{2,3} + V_{cor}} \quad (1.24)$$

Aquí, el volumen de correlación puede calcularse mediante la ecuación propuesta por Marcus (2008):

$$V_{cor} = 2522,5 \left(r_3 + 0,1363 \sqrt[3]{(x_{1,3}^L V_1 + x_{2,3}^L V_2) - 0,085} \right)^3 \quad (1.25)$$

Donde, el radio molecular del soluto en nm, r_3 , es calculado como:

$$r_3 = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot 10^{21} V_3}{4\pi N_{AV}}} \quad (1.26)$$

En la que V_3 es el volumen molar del soluto y N_{AV} es el número de Avogadro. Sin embargo, la evaluación del volumen de correlación definitivo requiere iteración, dado que éste depende de la fracción molar local. Para calcular el volumen de correlación es necesario iterar las ecuaciones 1.24 y 1.25, reemplazando 1.17 en 1.24 hasta que no haya variación significativa en el valor de V_{cor} obtenido.

2.OBJETIVOS

2.1 General

Estudiar desde un punto de vista termodinámico los procesos de disolución y solvatación preferencial de algunos compuestos de interés farmacéutico en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K como contribución a la sistematización de información fisicoquímica en solución que permita evaluar el efecto de la composición cosolvente y de los grupos sustituyentes sobre estos procesos.

2.2 Específicos

- Analizar termodinámicamente el proceso de disolución de algunos compuestos orgánicos de interés farmacéutico en mezclas {metanol (1) + agua (2)}, de forma que se pueda evaluar la capacidad cosolvente frente a los mismos.
- Evaluar el efecto de los grupos sustituyentes sobre las desviaciones al modelo logarítmico-lineal de Yalkowsky-Roseman.
- Calcular los parámetros de solvatación preferencial de estos compuestos en las mezclas bajo estudio mediante el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff.
- Interpretar los resultados en términos de las posibles interacciones intermoleculares soluto-solvente y solvente-solvente.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiales

Sulfanilamida (Merck, Alemania), Sulfametizol (Tianjin Heowns Biochem. Technol. Co., Ltd., China), Sulfapiridina (Sigma Chemical Co., EE.UU.), Metilparabeno (Reagent Plus® Sigma-Aldrich, EE.UU.), Etilparabeno (Reagent Plus® Sigma-Aldrich, EE.UU.), Propilparabeno (Reagent Plus® Sigma-Aldrich, EE.UU.), Benzocaína (Sigma Chemical Co., EE.UU.), Cafeína (Merck, Alemania), Teofilina (Merck, Alemania), Fenacetina (BDH Chemicals, Inglaterra), agua destilada con conductividad $< 2 \mu\text{S cm}^{-1}$, Metanol R. A. (Merck, Alemania), filtros con $0,45 \mu\text{m}$ de diámetro de poro Millipore Corp. Swinnex®-13 (EE.UU.), Frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, jeringas plásticas, material de vidrio graduado y aforado.

3.2 Equipos

Balanza analítica digital Ohaus Pioner TM PA 212, EE.UU (sensibilidad $\pm 0,1 \text{ mg}$), Baño termostatzado con agitación Julabo SW23 (Alemania), Baño termostatzado de recirculación Neslab RTE 10 Digital One Thermo Electron Company (EE.UU.), Baño de ultrasonido Elma® E60H Elmasonic (EE.UU.), Horno para secado y esterilización WTB Binder E28 (Alemania), Densímetro digital Anton Paar DMA 45 (Austria), Espectrofotómetro UV-VIS Biomate 3 Thermo Electron Company (EE.UU.), Calorímetro diferencial de barrido TA Instruments DSC 2920 (EE.UU.), Difractómetro de rayos X X'Pert PRO PANalytical (EE.UU.).

3.3 Preparación de los sistemas solventes empleados

Se prepararon 5,0 g de cada mezcla del sistema cosolvente {metanol (1) + agua (2)} por triplicado en frascos de vidrio ámbar variando de 0,10 en 0,10 en fracción másica del cosolvente (metanol), así: 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70, 0,80 y 0,90, de forma

que se estudiaron 9 mezclas cosolventes y los solventes puros (metanol y agua). El metanol se deshidrató previamente utilizando un tamiz molecular (Merck, 3Å). A estas mezclas se les adicionó posteriormente el compuesto en estudio.

3.4 Determinación de la solubilidad de compuestos de interés farmacéutico en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

La solubilidad de cada uno de los compuestos de interés se evaluó en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} y en los solventes puros a 298,15 K mediante el método de agitación del frasco propuesto por Higuchi y Connors el cual permite la determinación de la solubilidad termodinámica y se lleva a cabo en los siguientes cinco pasos (Higuchi & Connors, 1965) (Jouyban, 2010).

3.4.1 Preparación de la muestra

Se debe obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida, para lo que se añadió una cantidad en exceso del compuesto a estudiar a la mezcla cosolvente previamente preparada, para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida.

3.4.2 Equilibrio de saturación

Ya que el tiempo de equilibrio de saturación del compuesto en disolución y el exceso de sólido puede variar dependiendo de la dinámica de disolución, que depende a su vez del tipo de agitación utilizado y del medio cosolvente, cada muestra fue sometida a sonicación por 15 minutos en un baño de ultrasonido Elma® E60H Elmasonic (USA) como estrategia para disminuir el tiempo requerido para alcanzar el equilibrio, basado en la reducción del tamaño de partícula del sólido en consideración.

Las muestras se dejaron durante al menos tres días, tiempo establecido para alcanzar el equilibrio de saturación, realizando agitación mecánica al menos tres veces al día para acelerar el proceso de saturación.

3.4.3 Separación de fases

Después de alcanzado el equilibrio, las muestras se filtraron a través de filtros con membranas de 0,45 μm de diámetro de poro para asegurar la ausencia de partículas sólidas en las muestras a analizar por espectrofotometría ultravioleta o por balance de masa. Los filtros fueron enjuagados previamente con la solución saturada para reducir la adsorción soluto en el filtro, y asegurar que las jeringas y filtros estuvieran a la temperatura de estudio.

3.4.4 Análisis de la solución saturada y del sólido en estudio

Según el caso, se tomó una masa determinada de cada una de las muestras y se realizaron las diluciones gravimétricas necesarias en el disolvente previamente seleccionado de acuerdo a las características del soluto, se determinó la absorbancia, y se analizó la concentración del soluto interpolando en curvas de calibración construidas previamente para cada soluto.

En otros casos, y debido a la alta solubilidad de estos solutos, se calculó la composición por balance de masa, permitiendo la evaporación del solvente hasta peso constante.

Por su parte, la fase sólida original se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y análisis de difracción de rayos X (DRX, por sus siglas en inglés) para evaluar la pureza de las muestras de los compuestos utilizadas para los análisis aquí descritos, e identificar los polimorfos empleados como muestras originales.

Los análisis calorimétricos DSC se realizaron en un equipo calorímetro diferencial de barrido TA Instruments DSC 2920 (EE.UU.), los análisis fueron realizados usando una rampa de calentamiento de 10 K min^{-1} en una atmósfera dinámica de nitrógeno (10 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$). En relación a la voluminosidad de cada sólido, cerca de 5 a 10 mg de cada compuesto analizado fueron pesados en una balanza analítica. Todos los ensayos se desarrollaron desde 293,15 K hasta una temperatura 10,0 K por encima de los valores de punto de fusión presentados en la literatura para los diferentes compuestos. La calibración se realizó utilizando indio metálico como patrón.

Los espectros de difracción de rayos X (DRX) fueron obtenidos utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO con una línea de radiación de Cu $K\alpha_1$ ($\lambda = 0,1540598 \text{ nm}$) y geometría Bragg-Brentano. El equipo fue operado de modo continuo

entre $2\theta = 5^\circ$ y $2\theta = 90^\circ$ y ángulo de variación $0,02^\circ$ con un tiempo de detección de datos de 60 seg.

3.4.5 Análisis de datos

Los datos obtenidos se presentan como datos promedio de al menos tres determinaciones con la respectiva incertidumbre experimental. Los resultados obtenidos se analizan en comparación con el modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman y de Jouyban-Acree, y son los datos primarios para calcular las cantidades termodinámicas correspondientes. Adicionalmente, los datos se utilizaron para evaluar la solvatación preferencial aplicando el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff.

3.5 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas

Para realizar la conversión de los valores de solubilidad obtenidos en escala gravimétrica a volumétrica por medio de las densidades de las soluciones saturadas, estas fueron determinadas a las soluciones filtradas, utilizando un densímetro digital Anton Paar DMA 45 (Austria) calibrado a la temperatura de trabajo (298,15 K).

3.6 Verificación de la linealidad, el límite de detección y cuantificación, y la precisión de la metodología analítica para la cuantificación de los solutos de interés mediante espectrofotometría ultravioleta.

Debido a que el método de agitación de frasco contempla el uso de una metodología analítica para la cuantificación del analito de interés, en el presente trabajo se desarrolló una verificación de algunas características de la validación de la metodología de cuantificación por espectrofotometría UV de los compuestos de interés farmacéutico estudiados.

3.6.1 Linealidad

Para la determinación de la linealidad, se realizaron curvas de calibración de al menos cinco niveles de concentración usando el medio apropiado como solvente (NaOH 0,1 N o

HCl 0,1 N o agua según selección previa de acuerdo a las características del soluto), a la longitud de onda máxima de absorción de cada analito, preparadas por triplicado a partir de tres soluciones madre. La longitud de onda de máxima absorción se determinó realizando un barrido en la región ultravioleta comprendida entre 200 y 300 nm de una muestra de concentración conocida.

La absorbancia de las soluciones muestra se determinó por medio del espectrofotómetro UV-VIS Biomate 3 Thermo Electron Company (EE.UU.). A partir de esta medida y teniendo en cuenta la Ley de Lambert-Beer se calcularon las respectivas concentraciones. Las muestras fueron analizadas al azar para realizar un análisis estadístico adecuado de la linealidad, el cual se evaluó a través de un análisis de regresión lineal, prueba t-student para evaluar la pendiente y el intercepto de las curvas obtenidas con un nivel de significancia de 0,05, y un análisis de varianza (ANOVA) (Delgado D., 2014).

3.6.2 Límite de detección y cuantificación

Los límites de cuantificación y detección fueron determinados a partir de las pendientes y la desviación estándar del intercepto de las curvas de calibración de los solutos como se sugiere en literatura (Pérez & Forn, 2001) (ICH Q2 (R1), 2005).

3.6.3 Precisión

Con la finalidad de evaluar la variabilidad inherente a los métodos analíticos debida a los errores aleatorios, se hace necesario estudiar la repetibilidad del equipo, del método y la precisión intermedia.

La repetibilidad relacionada con el instrumento de medida se evaluó mediante la preparación de una solución de una concentración próxima a la concentración nominal, y la absorbancia fue determinada 10 veces a esta muestra, procedimiento que se llevó a cabo para todos los compuestos estudiados. El criterio de aceptación fue que el coeficiente de variación de las mediciones resultara inferior a 1,0% (Pérez & Forn, 2001).

En términos de la repetibilidad del método, como se indica por la orientación de la ICH Q2 (R1) (2005) se realizó un mínimo de 6 determinaciones de absorbancia de muestras de la concentración nominal de cada uno de los compuestos en estudio. El parámetro

estuvo en el intervalo aceptable cuando el coeficiente de variación de las medidas fue inferior a 1,0% (Pérez & Forn, 2001).

Para evaluar la precisión intermedia se evaluó la similitud estadística de los resultados al variar el día y de analista en la ejecución de la metodología analítica. Para lo cual se consideraron tres días diferentes, con tres repeticiones por dos analistas; los resultados se evaluaron mediante un análisis de varianza ANOVA.

4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de los compuestos orgánicos de interés farmacéutico estudiados en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} (MeOH + W) y los respectivos solventes puros (MeOH, W) a 298,15 K como temperatura de análisis, el respectivo análisis termodinámico y los resultados del análisis de solvatación preferencial de estos.

Los resultados de las curvas de calibración para la cuantificación por espectrofotometría UV de cada uno de los compuestos analizados, así como la verificación de algunas características de la validación de la metodología analítica se encuentran en el Anexo A (página 109).

Las estructuras moleculares de los compuestos estudiados y algunas propiedades fisicoquímicas se presentan en el Anexo B (página 155).

La identificación del estado sólido y la pureza de las muestras originales utilizadas para la ejecución de la metodología anteriormente expuesta se presentan en el Anexo C (página 161).

En principio, los resultados se podrían presentar por propiedad fisicoquímica para todos los compuestos de interés farmacéutico estudiados, o por grupo similar de compuestos con todas sus propiedades fisicoquímicas. Sin embargo, se optó por presentarlos según esta segunda opción, ordenados en los 5 grupos de compuestos de interés farmacéutico, de acuerdo a su relación estructural, puesto que esto facilita el análisis de los comportamientos encontrados debido a la introducción de grupos sustituyentes sobre la estructura de partida. A pesar de que esta forma de

presentación de los resultados podría sugerir cierta repetitividad en el análisis, facilita la interpretación de los resultados en función de las modificaciones estructurales de los compuestos tomados como base.

4.1 Sulfanilamida (SA), Sulfametizol (SMZ) y Sulfapiridina (SP)

A continuación se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de las tres sulfonamidas estudiadas, en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} y los solventes puros (MeOH, W) a 298,15 K, el análisis termodinámico y de solvatación preferencial, y el desafío frente a diferentes modelos de predicción de la solubilidad termodinámica.

4.1.1 Solubilidad experimental e ideal de SA, SMZ y SP en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.

En la tabla 4-1 se muestran los datos de solubilidad experimental a 298,15 K determinados en este trabajo de las tres sulfonamidas estudiadas SA, SMZ y SP expresados en diferentes escalas de concentración, fracción molar y molaridad. Para la interconversión entre la escala másica y la volumétrica se determinaron experimentalmente los valores de las densidades que se muestran en el Anexo D (página 173).

En todos los casos se expresa la solubilidad en ambas escalas de concentración debido a que la escala de fracción molar es la más utilizada con fines termodinámicos, sin embargo, la escala de molaridad es la más usada en las aplicaciones farmacéuticas y biológicas, además la solubilidad expresada en molaridad puede convertirse directamente a porcentaje peso/volumen, forma de expresión más ampliamente utilizada en el diseño de medicamentos (Martínez, 2001).

Tabla 4-1 Solubilidad experimental e ideal de las sulfonamidas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	x_3^b			$C \text{ (mol dm}^{-3} \text{)}^b$		
	SA	SMZ	SP	SA	SMZ	SP
0,000	$8,82 \times 10^{-4}$	$4,15 \times 10^{-5}$	$2,35 \times 10^{-5}$	$4,86 \times 10^{-2}$	$2,30 \times 10^{-3}$	$1,30 \times 10^{-3}$
0,100	$1,25 \times 10^{-3}$	$6,01 \times 10^{-5}$	$3,02 \times 10^{-5}$	$6,44 \times 10^{-2}$	$3,13 \times 10^{-3}$	$1,58 \times 10^{-3}$
0,200	$1,89 \times 10^{-3}$	$1,19 \times 10^{-4}$	$4,42 \times 10^{-5}$	$9,17 \times 10^{-2}$	$5,79 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$
0,300	$3,01 \times 10^{-3}$	$2,19 \times 10^{-4}$	$8,62 \times 10^{-5}$	0,136	$1,00 \times 10^{-2}$	$3,96 \times 10^{-3}$
0,400	$4,11 \times 10^{-3}$	$4,21 \times 10^{-4}$	$1,40 \times 10^{-4}$	0,174	$1,80 \times 10^{-2}$	$5,98 \times 10^{-3}$
0,500	$6,36 \times 10^{-3}$	$8,91 \times 10^{-4}$	$2,06 \times 10^{-4}$	0,248	$3,52 \times 10^{-2}$	$8,22 \times 10^{-3}$
0,600	$9,65 \times 10^{-3}$	$1,35 \times 10^{-3}$	$3,24 \times 10^{-4}$	0,343	$4,91 \times 10^{-2}$	$1,19 \times 10^{-2}$
0,700	$1,29 \times 10^{-2}$	$2,14 \times 10^{-3}$	$4,83 \times 10^{-4}$	0,412	$7,12 \times 10^{-2}$	$1,62 \times 10^{-2}$
0,800	$1,62 \times 10^{-2}$	$2,77 \times 10^{-3}$	$6,16 \times 10^{-4}$	0,474	$8,34 \times 10^{-2}$	$1,89 \times 10^{-2}$
0,900	$1,92 \times 10^{-2}$	$3,37 \times 10^{-3}$	$7,67 \times 10^{-4}$	0,508	$9,16 \times 10^{-2}$	$2,11 \times 10^{-2}$
1,000	$2,19 \times 10^{-2}$	$3,86 \times 10^{-3}$	$9,87 \times 10^{-4}$	0,523	$9,45 \times 10^{-2}$	$2,43 \times 10^{-2}$
<i>Proceso ideal</i>	$5,19 \times 10^{-2}$	$3,99 \times 10^{-3}$	$3,01 \times 10^{-3}$	-	-	-

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en solubilidad $u_r(x_3)$ y $u_r(\text{mol dm}^{-3})$ son 0,022 o 2,2%.

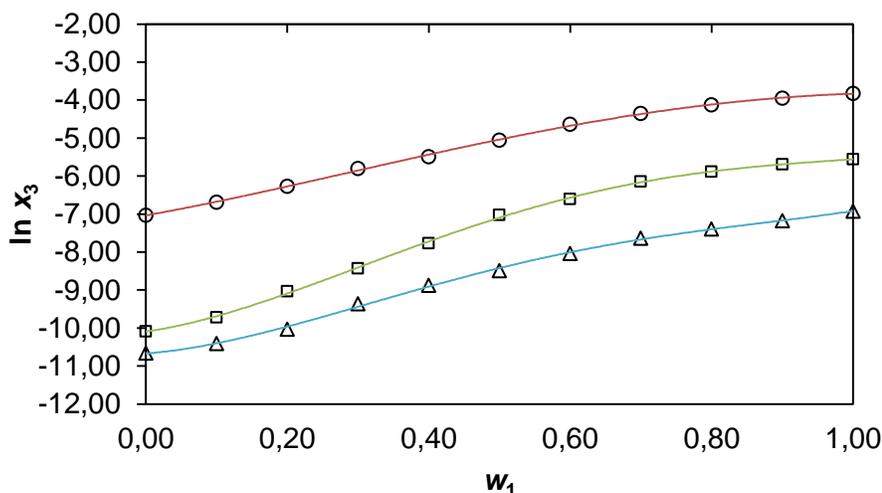


Figura 4-1 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de las sulfonamidas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Sulfanilamida (3, \circ), Sulfametizol (3, \square), y Sulfapiridina (3, Δ).

Como se observa en la Figura 4-1, en todos los casos a medida que aumenta la cantidad de metanol la solubilidad aumenta, hasta alcanzar la mayor solubilidad en metanol. Esto se puede analizar a partir de los parámetros de solubilidad de Hildebrand, los cuales se calcularon a través del método de contribución de grupos de Fedors (Fedors, 1974) y se listan en el Anexo E (página 179). A medida que aumenta la cantidad de MeOH en las mezclas, se disminuye la polaridad del medio hasta alcanzar, en MeOH puro, un $\delta_1 = 29,3 \text{ MPa}^{1/2}$, siendo por ende, este medio más afín por los solutos menos polares; adicionalmente el parámetro de solubilidad de Hildebrand de metanol se acerca más al parámetro de solubilidad de Hildebrand de los solutos en estudio $\delta_3 = 27,4 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_3 = 29,7 \text{ MPa}^{1/2}$ y $\delta_3 = 27,3 \text{ MPa}^{1/2}$ para sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina respectivamente. A partir de este análisis, también se puede concluir que el parámetro de solubilidad de la SMZ es el más similar al del solvente por lo que se esperaría que fuera la más soluble de las sulfonamidas estudiadas, seguida por SA y luego SP. Sin embargo, experimentalmente se encuentra que SA es la que presenta mayor solubilidad, seguida de SMZ y SP. Esto puede deberse a las interacciones soluto-soluto evidenciadas en las entalpías de fusión de los solutos, $23,4$, $33,3$ y $38,8 \text{ kJ mol}^{-1}$ para SA, SMZ, y SP respectivamente (Ver Anexo C), las cuales son más fuertes para la SP, siendo esta la

posible razón por la ésta presenta una menor solubilidad, disminuyendo en su orden para SMZ y SA.

En cuanto a la baja solubilidad de estos solutos en agua, podría interpretarse en función de la posible estructuración del agua por hidratación hidrofóbica alrededor de los grupos no polares de las sulfonamidas, como el/los anillos aromáticos; por lo que aumentar la cantidad de MeOH en la mezcla solvente, promovería la desestructuración de las interacciones agua-agua que forman este tipo de hidratación, y mejoraría la interacción soluto-solvente favoreciendo la solubilidad en mezclas ricas en cosolvente.

En relación con otros datos de solubilidad reportados en la literatura para estos solutos, los datos presentados en este trabajo tienen gran similitud. La solubilidad de sulfametizol en metanol puro a temperatura ambiente (sin especificar un valor exacto de temperatura) reportada por (Budavari, y otros, 2001) es de $x_3 = 2,95 \times 10^{-3}$. En el caso de la solubilidad en agua a 298,15 K, se reportó para la sulfanilamida $x_3 = 6,45 \times 10^{-4}$ (Reillo, Escalera, & Selles, 1993), $x_3 = 6,43 \times 10^{-4}$ (Bustamante, Ochoa, Reillo, & Escalera, 1994), $x_3 = 1,43 \times 10^{-3}$ (Delgado, Romdhani, & Martinez, 2011); para sulfametizol $x_3 = 3,55 \times 10^{-5}$ (Reillo, Cordoba, Escalera, Selles, & Cordoba Jr., 1995), $x_3 = 3,30 \times 10^{-5}$ (Delgado, Romdhani, & Martínez, 2012), y para sulfapiridina $x_3 = 1,77 \times 10^{-5}$ (Reillo, Bustamante, Escalera, Jimenez, & Selles, 1995), $x_3 = 2,67 \times 10^{-5}$ (Delgado, Rodriguez, & Martinez, 2013), las posibles diferencias pueden estar relacionadas a las diferencias en los tiempos de equilibrio empleados, las técnicas analíticas empleadas o los estados sólidos, entre otros.

En la tabla 4-1 también se muestran las solubilidades ideales calculadas utilizando la ecuación 1.11 con los datos de $\Delta_{fus}H$ y T_{fus} que se muestran en el Anexo C, en todos los casos los valores experimentales hallados son menores que la solubilidad ideal, esto debido a que el cálculo teórico considera la solubilidad sólo dependiente de las características del soluto (punto de fusión, la temperatura de la solución y la entalpía de fusión).

4.1.2 Correlación de los valores de solubilidad de SA, SMZ y SP.

Basados en el modelo de Yalkosky-Roseman (Y-R) (Ecuación 1.1) se calcularon los valores de solubilidad de acuerdo al modelo log-lineal, las desviaciones negativas y positivas se observan en la figura 4-2.

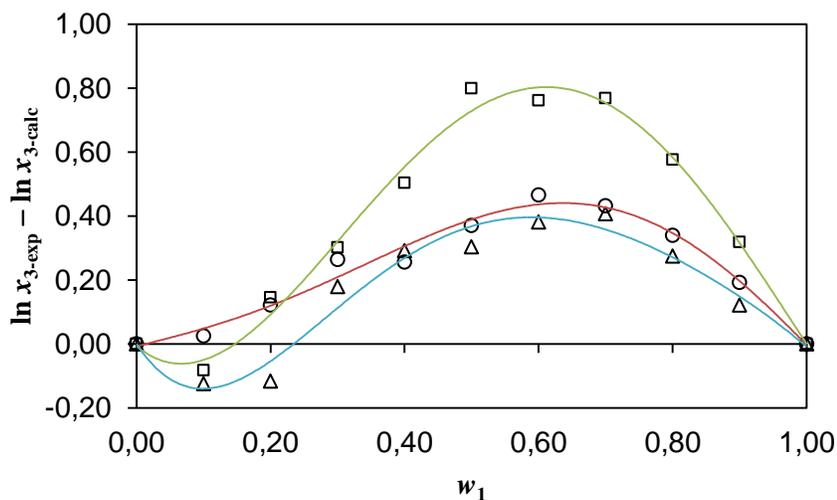


Figura 4-2 Diferencia logarítmica de las solubilidades experimental y calculada por Y-R de Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, △) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Las líneas corresponden a los polinomios que mejor correlacionan los datos.

Tal como se observa en la figura 4-2, en mezclas ricas en agua se observan desviaciones negativas, las cuales son mayores para SP, seguidas de SMT, y no se presentan desviaciones negativas en SA. Por otra parte, se presentan desviaciones positivas en mezclas ricas en metanol, de mayor magnitud para SMT seguidas por SA y de menor magnitud para SP. Este comportamiento puede estar relacionado con varias razones, la primera de ellas que este modelo toma en cuenta una serie de aproximaciones descritas en el Capítulo 1 relacionadas a un sistema binario ideal, sin embargo, como se evidencia en los datos experimentales, estos sistemas estudiados no son sistemas ideales; adicionalmente, las desviaciones positivas y negativas pueden deberse a la polaridad del compuesto la cual decrece en el siguiente orden $SMZ > SA > SP$, presentando mayor magnitud de desviación positiva el compuesto más polar en mezclas ricas en metanol (menos polares), mientras que SP (menos polar de las sulfanilamidas estudiadas) presenta mayor magnitud de desviación en mezclas ricas en agua, las cuales son más polares.

Los datos también se desafiaron con el Modelo de Jouyban-Acree (J-A) según la Ecuación 1.2, tomando en cuenta las constantes que se muestran en la tabla 4-2. Dado que el modelo de Jouyban-Acree es una extensión del modelo de Yalkowsky-Roseman, la diferencia logarítmica de las solubilidades calculadas por ambos modelos (Factor de Jouyban-Acree) se grafica en la figura 4-3 para SA, SMZ, y SP en función de la composición cosolvente.

Tabla 4-2 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de SA, SMZ, y SP.

Compuesto	J_0	J_1	J_2
SA	451,77	359,96	No significativa
SMT	870,74	762,45	-672,85
SP	437,66	494,49	-654,58

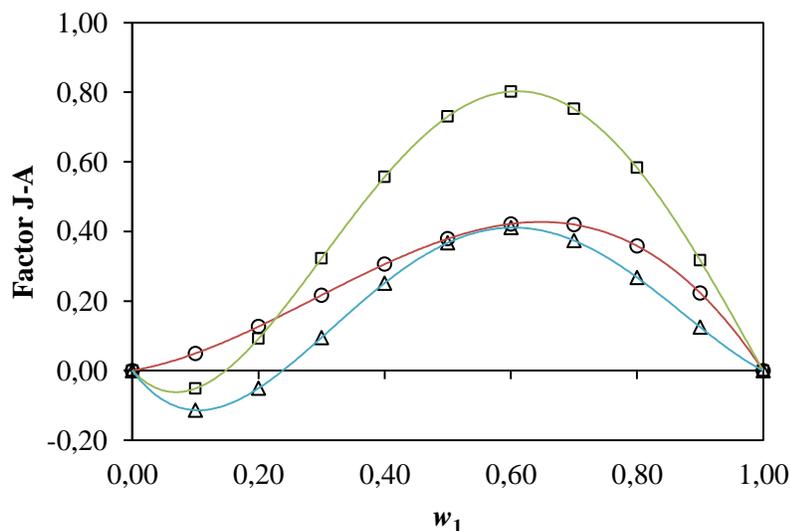


Figura 4-3 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, Δ).

Se observan diferencias positivas en todos los casos para SA, mientras que para SMZ y SP en mezclas ricas en agua se observan diferencias negativas, estas diferencias son muy similares a las desviaciones al modelo de Y-R descritas anteriormente.

Considerando que el modelo de J-A es más apropiado para describir las solubilidades en sistemas no ideales, se calcularon las desviaciones promedio (DP) en porcentaje para cada uno de las sulfanilamidas estudiadas en comparación con las solubilidades experimentales para los dos modelos aplicados a partir de la siguiente ecuación:

$$DP\% = \frac{100}{N} \cdot \sum \left(\frac{|x_{3,1+2}^{\text{exp}} - x_{3,1+2}^{\text{calc}}|}{x_{3,1+2}^{\text{exp}}} \right) \quad (1.27)$$

Tabla 4-3 Desviaciones promedio en porcentaje de los modelos de Jouyban-Acree y Yalkowsky-Roseman utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de SA, SMZ, y SP.

Compuesto estudiado	DP%	
	Modelo Y-R	Modelo J-A
Sulfanilamida	4,7	2,2
Sulfametizol	5,8	2,7
Sulfapiridina	2,4	3,1
General	4,3	2,6

Partiendo de estas desviaciones promedio generales de los dos modelos, se puede concluir que, utilizando todos los datos experimentales en las mezclas estudiadas, el modelo de Jouyban-Acree tiene una mejor capacidad de correlacionar los datos de solubilidad de las sulfanilamidas estudiadas en metanol-agua en comparación al modelo de Yalkowsky-Roseman. Esto podría ser debido a que las constantes empíricas que se obtienen en el modelo de Jouyban-Acree permiten considerar más apropiadamente las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente en las mezclas (Acree Jr. W. , 1992).

4.1.3 Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia y mezcla para SA, SMZ y SP en mezclas {MeOH (1) + W (2)} a 298,15 K.

A partir de los datos de solubilidad experimental determinados, y mediante el uso de la Ecuación 1.7 se determinaron las energías Gibbs estándar del proceso de disolución de cada sulfonamida, las cuales se muestran en la tabla 4-4, en esta misma tabla se muestran los valores de los coeficientes de actividad calculados mediante la Ecuación 1.13.

Tabla 4-4 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de las tres sulfonamidas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)			γ_3^b		
	SA	SMZ	SP	SA	SMZ	SP
0,000	17,44	25,01	26,42	58,79	96,22	128,13
0,100	16,58	24,09	25,80	41,58	66,40	99,76
0,200	15,54	22,40	24,86	27,37	33,60	68,15
0,300	14,39	20,89	23,20	17,23	18,25	34,89
0,400	13,62	19,27	21,99	12,60	9,48	21,45
0,500	12,54	17,41	21,04	8,15	4,48	14,58
0,600	11,50	16,38	19,92	5,37	2,96	9,29
0,700	10,79	15,24	18,93	4,03	1,87	6,23
0,800	10,23	14,59	18,33	3,21	1,44	4,89
0,900	9,80	14,11	17,78	2,70	1,18	3,92
1,000	9,48	13,78	17,16	2,37	1,03	3,05

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en las propiedades termodinámicas $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ)$ y $u_r(\gamma_3)$ fueron 0,029 o 2,9%.

En la tabla 4-4 se puede observar que las sulfonamidas estudiadas tienen una mayor afinidad por las mezclas ricas en cosolvente comparado con las mezclas ricas en agua, lo que se interpreta a partir de que los valores de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ disminuyen con el aumento de

la proporción de metanol de las mezclas. Este cálculo no considera las actividades sino solamente las concentraciones en fracción molar, y solo se puede considerar una aproximación válida cuando la solubilidad de los compuestos es baja como ocurre en este caso.

La tabla 4-4 también muestra los coeficientes de actividad de las sulfonamidas en estudio, los cuales aumentan con el aumento de la proporción de agua en las mezclas, como es conocido, estos valores indican las desviaciones observadas en el proceso de disolución real en comparación con el proceso de solución ideal, y considerando la Ecuación 1.16 a partir de estos valores se puede hacer un estimado de las interacciones soluto-solvente. En agua y mezclas ricas en agua, se observan los valores de coeficiente de actividad más grandes lo que podría implicar que existen unas mayores interacciones solvente-solvente y bajos valores de interacciones soluto-solvente, mientras que, en mezclas ricas en metanol, que presentan menores valores de coeficiente de actividad, lo que se podría relacionar con valores de interacciones soluto-solvente más altos.

Tal como se observa en la misma tabla, las energías Gibbs mayores se observan en las mezclas en donde la solubilidad es menor, lo que desfavorece el proceso de disolución, en estas zonas las interacciones solvente-solvente son mayores lo que permitiría la estructuración del agua alrededor de las zonas hidrófobas de las moléculas lo que lleva a una posible disminución de la entropía del sistema. La magnitud de la energía de Gibbs estándar de solución es mayor en todos los casos para la SP debido a que la zona hidrófoba de este compuesto es mayor en comparación con SMZ y SA.

A partir de estos datos, se calcularon otras cantidades termodinámicas estándar como las de mezcla y transferencia, que se muestran en la tabla 4-5 y en la figura 4-4.

Tabla 4-5 Energías Gibbs de mezcla y transferencia de las tres sulfonamidas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{mez}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)			$\Delta_{tr}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)		
	SA	SMZ	SP	SA	SMZ	SP
0,000	10,10	11,32	12,03	0,00	0,00	0,00
0,100	9,24	10,40	11,41	-0,86	-0,92	-0,62
0,200	8,20	8,71	10,47	-1,89	-2,61	-1,57
0,300	7,06	7,20	8,81	-3,04	-4,12	-3,22
0,400	6,28	5,58	7,60	-3,82	-5,74	-4,43
0,500	5,20	3,72	6,64	-4,90	-7,60	-5,39
0,600	4,17	2,69	5,52	-5,93	-8,63	-6,51
0,700	3,46	1,55	4,53	-6,64	-9,77	-7,50
0,800	2,89	0,90	3,93	-7,21	-10,42	-8,10
0,900	2,46	0,42	3,39	-7,64	-10,90	-8,64
1,000	2,14	0,08	2,76	-7,96	-11,24	-9,27

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en las propiedades termodinámicas $u_r(\Delta_{mez}G^\circ)$ y $u_r(\Delta_{tr}G^\circ)$ fueron 0,029 o 2,9%.

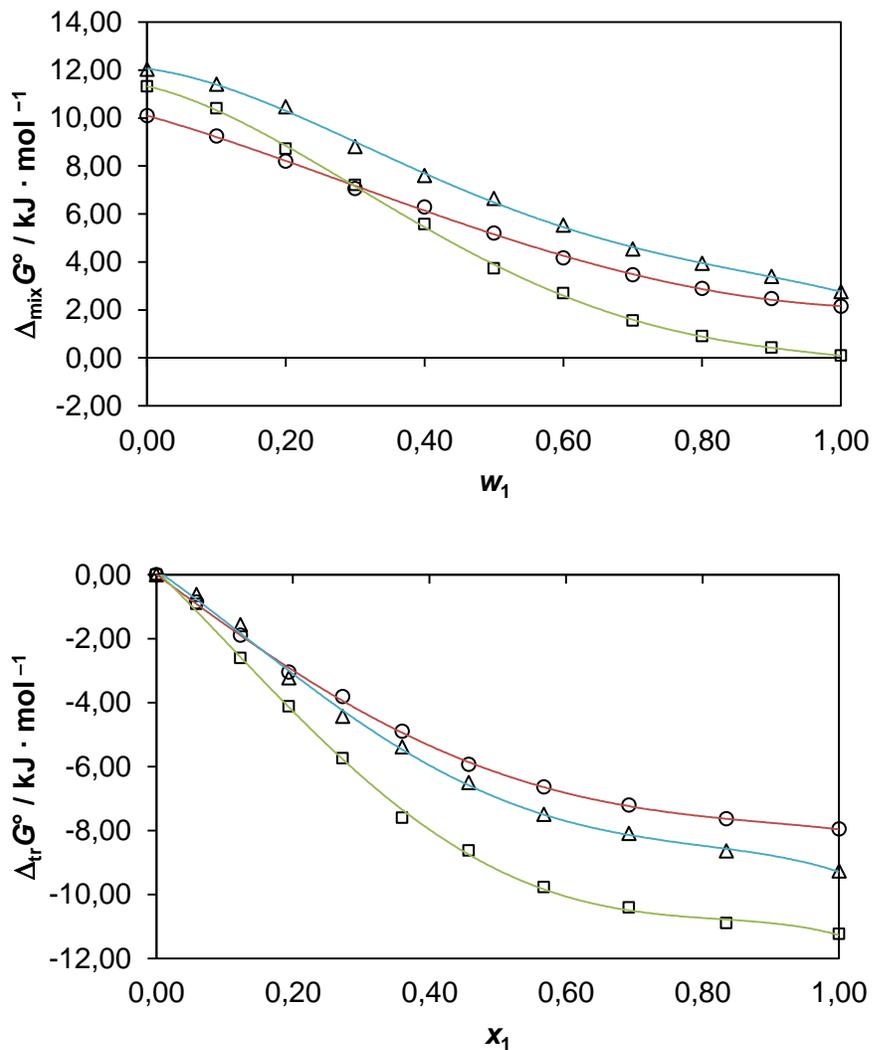


Figura 4-4 Energías Gibbs de mezcla y transferencia de las tres sulfonamidas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa. Sulfanilamida (3, ○), Sulfametizol (3, □), y Sulfapiridina (3, △).

Teniendo en cuenta el proceso hipotético de disolución, se pueden calcular usando la ecuación 1.5, las energías Gibbs estándar de mezcla, las cuales son positivas en todos los casos debido a que las solubilidades experimentales son menores que la solubilidad ideal; adicionalmente, los $\Delta_{\text{mez}} G^\circ$ disminuyen con el aumento de la proporción de metanol en las mezclas lo cual es proporcional al comportamiento de la solubilidad, el cual aumenta hasta alcanzar el máximo de solubilidad en el solvente puro. Sin embargo, se pueden observar algunas diferencias ya que en agua pura el $\Delta_{\text{mez}} G^\circ$ disminuye en el

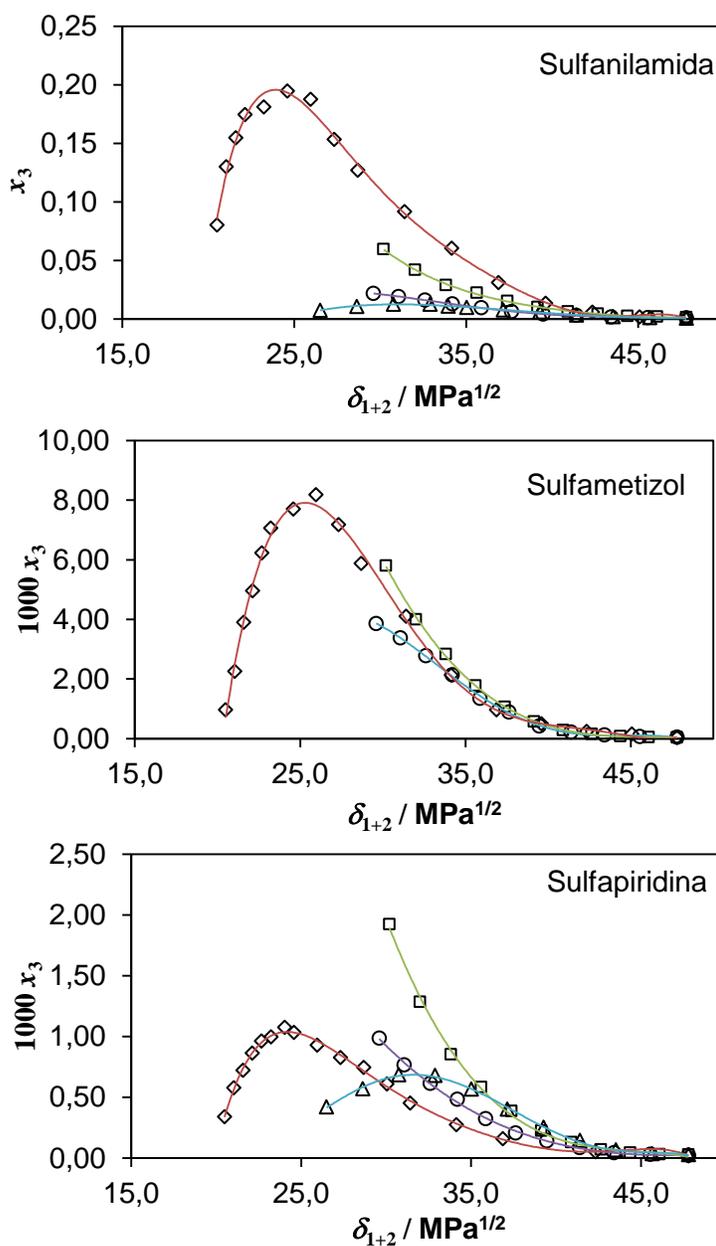
siguiente orden $SP > SMZ > SA$, mientras que en metanol puro, el orden es $SP > SA > SMZ$, si se considera que, según lo reportado en literatura en cuanto a los sitios básicos y ácidos en las estructuras de estas sulfonamidas, que les permiten formar puentes de hidrógeno, SA tiene 5 sitios básicos y 4 sitios ácidos, SMZ tiene 9 sitios básicos y 3 sitios ácidos y SP tiene 6 sitios básicos y 3 sitios ácidos (Delgado, Peña, & Martínez, 2014), por lo cual el SMZ tiene mayor capacidad de formar puentes de hidrógeno para formar mayores interacciones soluto-solvente que favorecen la solubilidad en el metanol puro.

Respecto a las energías Gibbs estándar de transferencia desde un medio de mayor polaridad a un medio de menor polaridad, en todos los casos son negativas indicando la afinidad de estos solutos por las mezclas ricas en metanol. Esto podría estar relacionado con el hecho de que el aumento de MeOH en las mezclas favorece la desestructuración del agua alrededor de los grupos no polares, permitiendo que ocurran las interacciones soluto-solvente. En cuanto a la magnitud, esta aumenta con el aumento del metanol en las mezclas, siendo mayor para SMZ seguido de SP y SA, lo que podría explicarse debido a que el SMZ es más polar que SA y SP según los parámetros de solubilidad de Hildebrand antes mencionados.

4.1.4 Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de SA, SMT y SP en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.

A continuación, en la figura 4-5 se muestra la solubilidad de las tres sulfonamidas estudiadas en diferentes mezclas cosolventes acuosas reportadas en literatura en comparación con los datos obtenidos en este trabajo.

Figura 4-5 Solubilidad en fracción molar de las sulfonamidas (3) en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función del parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas libres de soluto a 298,15 K. \circ : {metanol (1) + agua (2)}; Δ : {etanol (1) + agua (2)} (Bustamante, Ochoa, Reillo, & Escalera, 1994) (Delgado, Rodríguez, & Martínez, 2013); \square : {propilenglicol (1) + agua (2)} (Delgado, Romdhani, & Martínez, 2011) (Delgado, Romdhani, & Martínez, 2012) (Delgado, Rodríguez, Holguín, Martínez, & Jouyban, 2013); \diamond : {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Reillo, Escalera, & Selles, 1993) (Reillo, Córdoba, Escalera, Selles, & Córdoba Jr., 1995) (Reillo, Bustamante, Escalera, Jiménez, & Selles, 1995).



Los parámetros de solubilidad de las mezclas binarias fueron calculados teniendo en cuenta los parámetros de solubilidad de los solventes puros y las fracciones volumétricas de cada componente en la mezcla que a su vez se calcularon asumiendo aditividad en los volúmenes. El caso de SMZ es el más interesante de destacar ya que las solubilidades son similares en todos los sistemas cosolventes mostrados, puesto que el parámetro de solubilidad de Hildebrand, $\delta_3 = 29,7 \text{ MPa}^{1/2}$, es el más similar a los parámetros de los tres cosolventes mostrados metanol ($\delta_1 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$), propilenglicol ($\delta_1 = 30,2 \text{ MPa}^{1/2}$) y dioxano ($\delta_1 = 20,5 \text{ MPa}^{1/2}$). En el caso de SA y SP los comportamientos son visiblemente diferentes.

4.1.5 Análisis de la solvatación preferencial de SA, SMT y SP en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.

Con la finalidad de determinar los valores de los parámetros de solvatación preferencial respecto a la composición cosolvente para cada uno de las sulfanilamidas estudiadas, se utilizaron los valores de las energías Gibbs estándar de transferencia los cuales fueron correlacionados mediante polinomios regulares de quinto grado, a partir de la derivación de los cuales se obtuvo la función D como se muestra en la ecuación 1.21. Los valores de la función Q se presentan en el Anexo F (página 185) los cuales son propios de la mezcla cosolvente {metanol (1) + agua (2)} y fueron tomados de la literatura (Jiménez, Cárdenas, Delgado, Martínez, & Jouyban, 2014). Los valores de los volúmenes molares parciales de los compuestos analizados fueron tomados del Anexo E (página 179); adicionalmente los valores de estas funciones y las funciones de correlación calculadas mediante las ecuaciones 1.19 y 1.20 se muestran en el Anexo F (página 185).

Como una primera aproximación se puede ver que los valores de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son negativos en todas las mezclas cosolventes, indicando la afinidad de SA, SMZ y SP por ambos solventes. Los otros valores requeridos para la aplicación del método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff como el radio del soluto, y los volúmenes de correlación; así como los parámetros de solvatación preferencial, se muestran también, en el Anexo F. Estos valores de los parámetros de solvatación obtenidos utilizando la ecuación 1.24 se grafican a continuación para las tres sulfonamidas en el sistema bajo estudio.

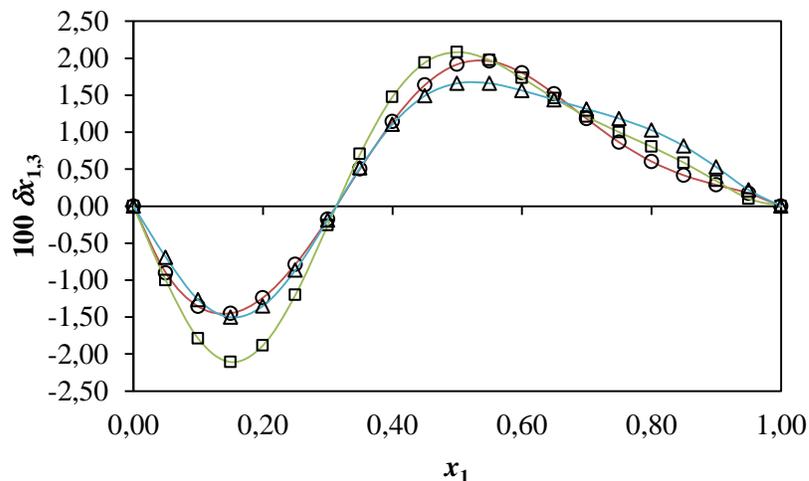


Figura 4-6 Valores $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas estudiadas (Sulfanilamida (3, \circ), Sulfametizol (3, \square), y Sulfapiridina (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Tal como se observa en la figura 4-6, los valores de $\delta x_{1,3}$ varían no linealmente con el aumento de la proporción de metanol en las mezclas cosolventes acuosas, y los casos de máxima solvatación, estos tienen un valor superior a $1,0 \times 10^{-2}$, lo que permite afirmar que el comportamiento observado no es debido a la propagación de incertidumbres.

En los tres compuestos analizados los valores del parámetro de solvatación toman valores negativos hasta alcanzar la mezcla de composición en fracción molar de $x_1 = 0,32$ alcanzando los valores mínimos de $-1,45 \times 10^{-2}$ para SA, $-2,11 \times 10^{-2}$ para SMZ y $-1,50 \times 10^{-2}$ para SP en la mezcla de composición cosolvente de $x_1 = 0,15$ (Tablas F-3 a F-5). En el caso de la solvatación preferencial por agua esta es similar para SA y SP mientras que se observa un efecto mayor para SMZ, esto se puede analizar en función de la posible estructuración de moléculas de agua en torno de los grupos como los anillos aromáticos mediante hidratación hidrofóbica contribuyendo a la disminución de los valores de $\delta x_{1,3}$ en mezclas ricas en agua.

En mezclas con proporción de metanol mayor a $x_1 = 0,32$ en fracción molar, se puede observar una solvatación preferencial del metanol, indicando que la fracción local molar del metanol en torno a las moléculas de SA, SMZ, y SP es mayor que en el total de la mezcla libre de soluto. Este comportamiento podría relacionarse con la posible

desestructuración del agua por interacciones de tipo enlace de hidrógeno con las secciones polares de los solutos. Los mayores valores de $\delta x_{1,3}$ se alcanzan en la mezcla de $x_1 = 0,50$ con $2,08 \times 10^{-2}$ para SMZ y $1,66 \times 10^{-2}$ para SP y en caso de SA alcanza el valor $1,96 \times 10^{-2}$ en la mezcla $x_1 = 0,55$. En mezclas con una proporción equivalente de los dos solventes, la magnitud de la solvatación preferencial por metanol es mayor en SMZ seguido por SA y SP, pero en mezclas con una proporción mayor de metanol ($x_1 = 0,80$) la solvatación por metanol decrece en el siguiente orden SP > SMZ > SA; esta diferencia puede ser consecuencia de los modelos polinómicos usados para correlacionar las energías Gibbs de transferencia. Este comportamiento de las magnitudes de la solvatación por metanol expresado en los valores $\delta x_{1,3}$ de las tres sulfonamidas estudiadas está relacionado directamente con su polaridad analizada anteriormente por el parámetro de solubilidad de Hildebrand el cual decrece en el mismo orden SMZ > SA > SP.

Teniendo en cuenta que estos compuestos en soluciones acuosas pueden actuar tanto como ácidos de Lewis (por sus grupos $-\text{NH}_2$ y $>\text{NH}$) capaces de establecer puentes de hidrógeno con los grupos aceptores de protones de los solventes (átomos de oxígeno en el grupo $-\text{OH}$); como también pueden actuar como aceptores de protones por medio de las parejas de electrones no compartidos en los grupos $-\text{SO}_2-$ y $-\text{NH}_2$ para interactuar entonces con los hidrógenos ácidos de los dos solventes. Se puede analizar que en el comportamiento de solvatación preferencial en las mezclas con composición $0,32 < x_1 < 1,00$ las tres sulfonamidas están actuando como ácidos de Lewis con las moléculas de metanol debido a que, de acuerdo con los parámetros de Kamlet-Taft, el metanol ($\beta = 0,66$) es más básico que el agua ($\beta = 0,47$) (Marcus, 1998) (Kamlet & Taft, 1976). A pesar de estas aproximaciones, la descripción precisa de las interacciones soluto-solvente específicas entre estas sulfonamidas estudiadas y el sistema cosolvente siguen siendo poco claras a pesar del tratamiento desarrollado en este trabajo.

Adicionalmente con la finalidad de comparar el comportamiento de las sulfonamidas estudiadas en este trabajo con los datos reportados en literatura para las mismas en otros sistemas cosolventes acuosos, se muestran los comportamientos en la figura 4-7.

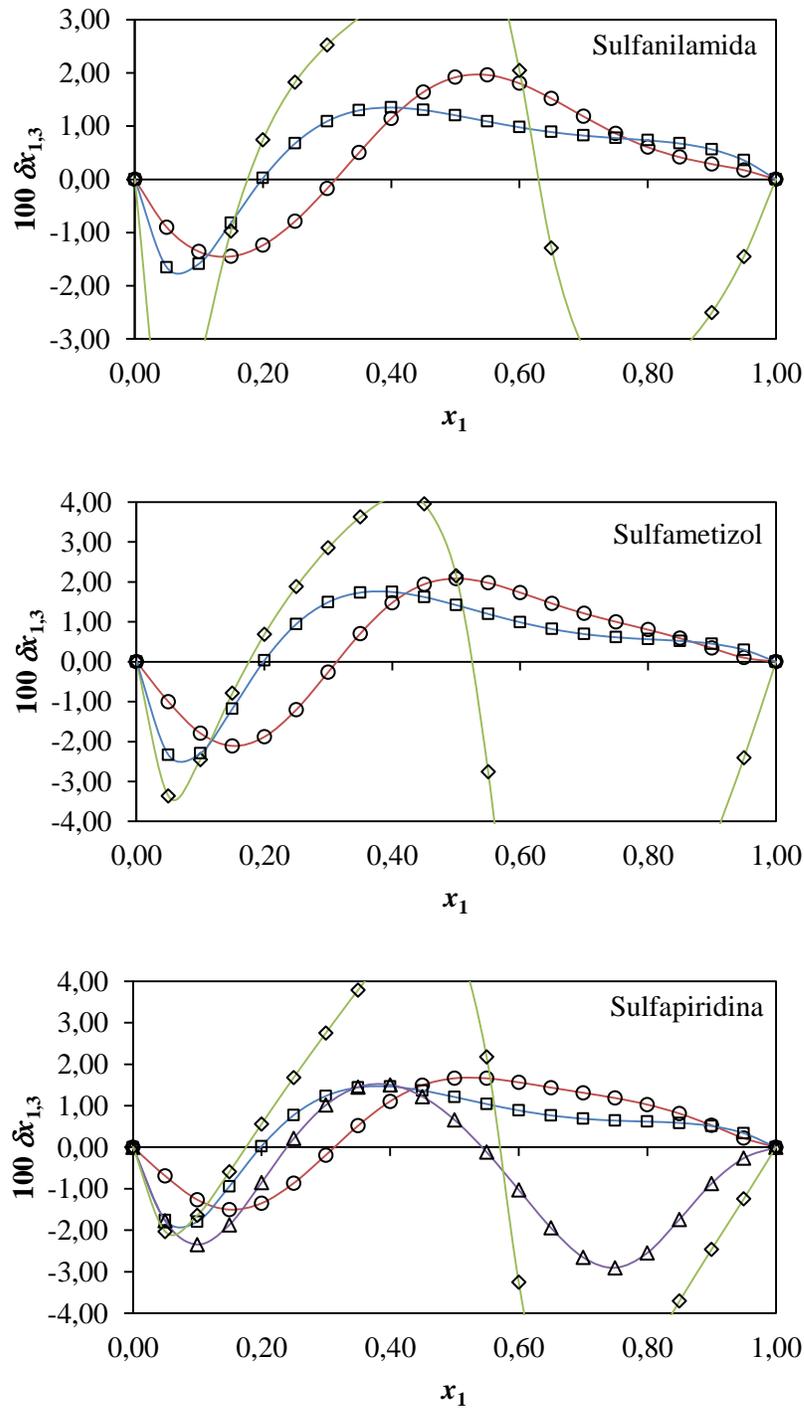


Figura 4-7 Valores $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas estudiadas en algunas mezclas cosolventes acuosas. \circ : {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K; Δ : {etanol (1) + agua (2)} a 298,15 K (Delgado D. , Peña, Martínez, Jouyban, & Acree Jr., 2016); \square : {propilenglicol (1) + agua (2)} a 303,15 K (Delgado, Peña, & Martínez, 2014); y \diamond : {1,4-dioxano (1) + agua (2)} a 298,15 K (Delgado, Peña, & Martínez, 2014).

En cuanto a la solvatación preferencial por agua, en los tres casos se ve que la amplitud de la región de las mezclas sigue el siguiente orden {metanol (1) + agua (2)} > {propilenglicol (1) + agua (2)} > {1,4-dioxano (1) + agua (2)} sin tener una dependencia clara con la polaridad de los cosolventes, los cuales como solventes puros tienen una polaridad que decrece en el siguiente orden: agua > propilenglicol > etanol > metanol > 1,4-dioxano. En el caso de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} y {etanol (1) + agua (2)} solamente se observa una región de solvatación preferencial por agua, mientras que en los otros dos sistemas solventes se observan dos regiones para las tres sulfonamidas, exceptuando SP donde también se observan estas dos regiones para mezclas {etanol (1) + agua (2)} en las cuales se encuentra un máximo de solubilidad en las mezclas cosolventes y no en los solventes puros.

Tomando como referencia solamente las mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)} en comparación con el sistema estudiado en este trabajo debido a su polaridad similar, se puede observar que se alcanza un máximo de solvatación preferencial por el agua en la mezcla {metanol (1) + agua (2)} de composición $x_1 = 0,15$ mientras que en las mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)} este máximo se observa en la composición de $x_1 = 0,35$, basados en este comportamiento diferencial se puede concluir que existen factores adicionales a la polaridad de los solutos y los solventes involucrados en el proceso de solvatación como por ejemplo los factores geométricos y volumétricos de los grupos funcionales de los compuestos estudiados. En este caso particular, resulta poco apropiado hallar una relación del comportamiento respecto a las similitudes estructurales ya que las tres sulfonamidas estudiadas no corresponden a una serie homóloga o a la adición sucesiva de un grupo funcional donde se podrían ver más claramente las posibles relaciones entre los valores de solubilidad y de solvatación preferencial con los valores de polaridad.

4.2 Metilparabeno (MP), Etilparabeno (EP) y Propilparabeno (PP)

En esta sección se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de los tres parabenos estudiados, en metanol, agua y en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K, el desafío frente a diferentes modelos de correlación, el análisis termodinámico y de solvatación preferencial.

4.2.1 Solubilidad experimental e ideal de MP, EP y PP en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.

La tabla 4-6 muestra los valores obtenidos para la solubilidad experimental de los parabenos estudiados (MP, EP y PP) a 298,15 K obtenidos tras el desarrollo de la metodología anteriormente expuesta, los cuales se presentan en fracción molar y molaridad (tomando las densidades del Anexo D (página 173) para la conversión entre escalas). La figura 4-8 muestra de forma gráfica la solubilidad en fracción molar.

Como se registró en la tabla 4-6, la solubilidad en fracción molar de estos compuestos incrementó al pasar del agua al metanol en 503 para el metilparabeno, 1377 para el etilparabeno, y 4597 veces para para el propilparabeno, mientras que, en molaridad, los valores de incremento fueron 181, 471 y 1366 veces respectivamente. Estas diferencias pueden estar relacionadas a que la fracción molar es una escala gravimétrica mientras que la molaridad una escala volumétrica. La solubilidad de estos compuestos fue aumentando junto con el aumento de la proporción de metanol de la mezcla hasta alcanzar la máxima solubilidad en metanol puro, debido posiblemente a una disminución de la polaridad del medio, lo que favorece las interacciones soluto-solvente con solutos menos polares como los parabenos. En mezclas con composición entre $w_1 = 0,00$ y $w_1 = 0,70$, la solubilidad decrece así: $MP > EP > PP$, mientras que en las mezclas restantes (0,70 a 1,00) la solubilidad decrece en el siguiente orden: $PP > EP > MP$, esto podría explicarse basándose en un análisis de los parámetros de solubilidad de Hildebrand (Ver Anexo E, página 179), las mezclas de {metanol (1) + agua (2)} con composición entre $w_1 = 0,70$ y $w_1 = 1,00$ tienen un parámetro de solubilidad de Hildebrand que oscila entre 33,99 y 29,30 $MPa^{1/2}$ los cuales son más cercanos a los parámetros de solubilidad de

Hildebrand de estos solutos, $27,2 \text{ MPa}^{1/2}$, $26,2 \text{ MPa}^{1/2}$, $25,4 \text{ MPa}^{1/2}$, para metil, etil y propil parabeno respectivamente. El aumento de la proporción de metanol en esta región hace que el medio sea cada vez menos polar y por ende más afín al PP que es menos polar de los parabenos estudiados. Mientras que en la región de $w_1 < 0,70$ de composición de la mezcla, el medio es más polar y por ende más afín al compuesto más polar el MP y por esto, su solubilidad es mayor en comparación con los otros dos parabenos estudiados.

Tabla 4-6 Solubilidad experimental e ideal de los parabenos estudiados (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	x_3^b			$C \text{ (mol dm}^{-3}b)$		
	MP	EP	PP	MP	EP	PP
0,000	$2,40 \times 10^{-4}$	$9,86 \times 10^{-5}$	$3,73 \times 10^{-5}$	$1,33 \times 10^{-2}$	$5,45 \times 10^{-3}$	$2,06 \times 10^{-3}$
0,100	$3,95 \times 10^{-4}$	$1,81 \times 10^{-4}$	$7,45 \times 10^{-5}$	$2,05 \times 10^{-2}$	$9,40 \times 10^{-3}$	$3,85 \times 10^{-3}$
0,200	$7,41 \times 10^{-4}$	$3,50 \times 10^{-4}$	$1,67 \times 10^{-4}$	$3,61 \times 10^{-2}$	$1,71 \times 10^{-2}$	$8,15 \times 10^{-3}$
0,300	$1,90 \times 10^{-3}$	$8,21 \times 10^{-4}$	$4,61 \times 10^{-4}$	$8,60 \times 10^{-2}$	$3,75 \times 10^{-2}$	$2,11 \times 10^{-2}$
0,400	$5,00 \times 10^{-3}$	$2,60 \times 10^{-3}$	$1,63 \times 10^{-3}$	0,209	0,110	$6,90 \times 10^{-2}$
0,500	$1,19 \times 10^{-2}$	$8,43 \times 10^{-3}$	$5,80 \times 10^{-3}$	0,450	0,322	0,223
0,600	$2,39 \times 10^{-2}$	$2,36 \times 10^{-2}$	$2,02 \times 10^{-2}$	0,808	0,781	0,672
0,700	$3,98 \times 10^{-2}$	$4,96 \times 10^{-2}$	$5,41 \times 10^{-2}$	1,20	1,39	1,46
0,800	$6,00 \times 10^{-2}$	$7,68 \times 10^{-2}$	$9,41 \times 10^{-2}$	1,59	1,86	2,10
0,900	$8,69 \times 10^{-2}$	0,107	0,134	2,01	2,24	2,51
1,000	0,121	0,136	0,171	2,41	2,57	2,82
Proceso ideal	0,1050	0,1062	0,1383	-	-	-

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas metanol (1) + agua (2) libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05 \text{ K}$, $u(p) = 2,2 \text{ kPa}$, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en solubilidad $u_r(x_3)$ y $u_r(\text{mol dm}^{-3})$ son 0,030 (o 3,0%).

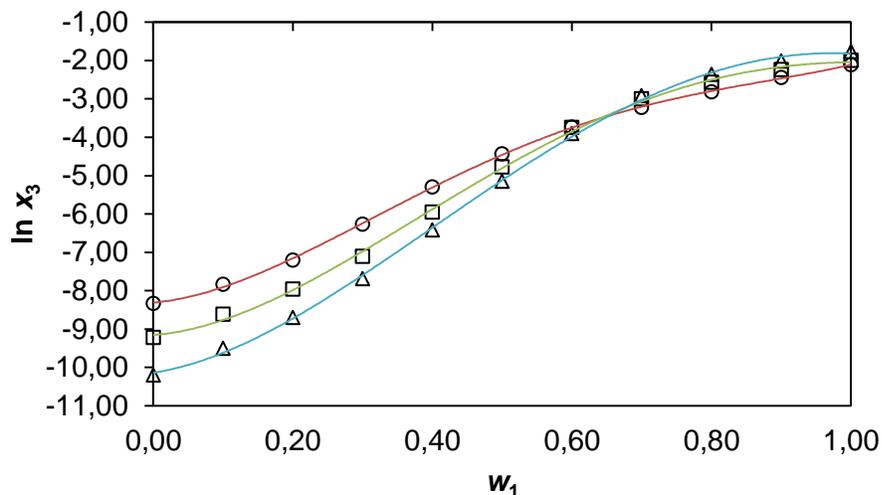


Figura 4-8 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de los parabenos (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, △).

Otros valores reportados de solubilidad molar en agua pura a 298,15 K varían desde $1,141 \times 10^{-2}$ a $3,162 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³ para MP (Yalkowsky & He, 2003), (Beezer, Forster, Park, & Rimmer, 1991) (Forster, Buckton, & Beezer, 1991), desde $4,090 \times 10^{-3}$ a $9,628 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ para EP (Yalkowsky & He, 2003), (Beezer, Forster, Park, & Rimmer, 1991), (O'Neill, Peelor, Peterson, & Strube, 1979) y desde $1,778 \times 10^{-3}$ a $2,863 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³ para PP (Yalkowsky & He, 2003) (Beezer, Forster, Park, & Rimmer, 1991), (Paruta & Sheth, 1996).

Valores reportados en literatura en fracción molar para metanol puro son $x_3 = 0,121$, $x_3 = 0,125$ y $x_3 = 0,1254$ para metilparabeno (Paruta A. , 1969), (Alexander, Mauger, Petersen Jr., & Paruta, 1977), (Martin, Wu, & Beerbower, 1984), $x_3 = 0,135$ y $x_3 = 0,137$ para etilparabeno, y $x_3 = 0,172$ y $x_3 = 0,173$ para propilparabeno (Paruta A. , 1969) (Alexander, Mauger, Petersen Jr., & Paruta, 1977).

Los datos presentados en la tabla 4-6, se compararon con los valores de solubilidad reportados previamente tomados de literatura, y en términos generales se puede decir que nuestros datos se acercan a estos. Sin embargo, hay unas diferencias notables en los valores de solubilidad en agua lo cual puede estar relacionado con los tiempos de equilibrio usados, la técnica de cuantificación o diferencias en el estado sólido de los compuestos de origen, usados para el análisis. También, en esta tabla se presentan las

solubilidades ideales, las cuales son mayores en todos los casos, exceptuando en las mezclas más ricas en metanol y metanol puro. Es conveniente recordar, que el cálculo de la solubilidad ideal no considera los efectos de los solventes.

4.2.2 Correlación de los valores de solubilidad de MP, EP y PP.

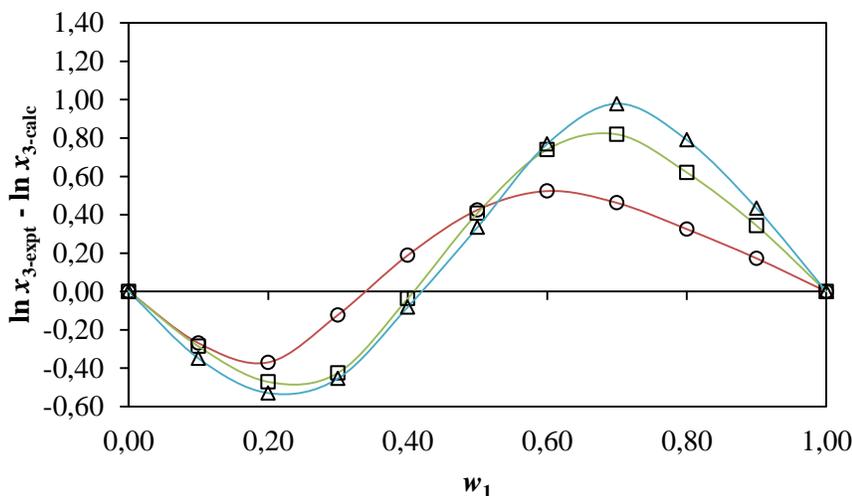


Figura 4-9 Diferencia logarítmica de las solubilidades experimental y calculada por modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman (Y-R) de Metilparabeno (3, \circ), Etilparabeno (3, \square), y Propilparabeno (3, \triangle) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Las líneas corresponden a los polinomios que mejor correlacionan los datos.

En la gráfica 4-9 se muestran las desviaciones al modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman (Y-R), donde se observan desviaciones negativas en mezclas ricas en agua, estas regiones y magnitudes de desviación son menores para MP ($0 \leq w_1 < 0,4$ y con $-0,37$ unidades logarítmicas naturales como máximo) y mayores para PP ($0 \leq w_1 < 0,5$ y con $-0,53$ unidades logarítmicas naturales como máximo). Las desviaciones positivas, en cambio, son mayores para PP ($0,5 \leq w_1 \leq 1,00$ y con $0,98$ unidades logarítmicas naturales como máximo) comparados con MP que muestra una región desviación mayor, pero de menor magnitud ($0,4 \leq w_1 \leq 1,00$ y con $0,52$ unidades logarítmicas naturales como máximo). EP muestra un comportamiento intermedio respecto a los rangos y magnitudes de las desviaciones de los otros dos parabenos analizados. Este

comportamiento puede ser debido a las polaridades de los solutos analizados de acuerdo al parámetro de solubilidad de Hildebrand (Ver Anexo E, página 179), de forma que el MP al ser el compuesto más polar ($\delta_3 = 27,2 \text{ MPa}^{1/2}$) muestra menores desviaciones en mezclas más polares en comparación con el PP, el compuesto menos polar ($\delta_3 = 25,4 \text{ MPa}^{1/2}$), por otra parte, en mezclas menos polares, el PP al ser menos polar presenta un intervalo de desviaciones positivas más pequeño.

Utilizando los datos de solubilidad y la Ecuación 1.2, se desafiaron frente al Modelo de Jouyban-Acree (J-A), tomando en cuenta las constantes que se muestran en la tabla 4-7. En la figura 4-10 se muestra el factor de J-A en función de la composición cosolvente, este factor corresponde a la diferencia entre la solubilidad calculada por el modelo de J-A y el modelo de Y-R, de esta forma se ve el ajuste entre modelos.

Tabla 4-7 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de MP, EP y PP.

Compuesto	J_0	J_1	J_2
MP	912,422	973,219	-1243,002
EP	957,663	1771,501	-748,816
PP	1024,571	2092,285	-454,649

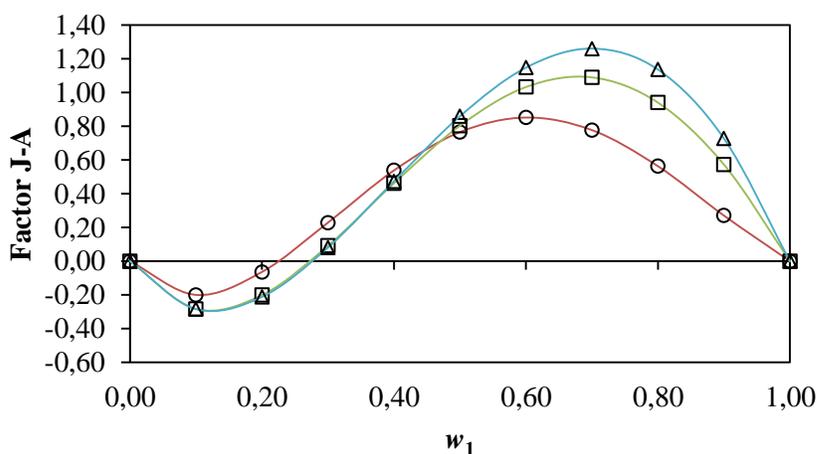


Figura 4-10 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Metilparabeno (3, ○), Etilparabeno (3, □), y Propilparabeno (3, Δ).

Las diferencias obtenidas para los tres parabenos son negativas en mezclas ricas en agua y positivas en mezclas ricas en metanol, un comportamiento similar a lo previamente descrito para las sulfonamidas y a lo reportado en literatura para estos parabenos en otras mezclas cosolventes (Rubino & Obeng, 1991).

Adicionalmente, se determinaron las desviaciones promedio (DP) en porcentaje para los tres parabenos estudiados para los dos modelos aplicados utilizando la ecuación 1.27.

Tabla 4-8 Desviaciones promedio en porcentaje de los modelos de Jouyban-Acree y Yalkowsky-Roseman utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de MP, EP y PP.

Compuesto estudiado	DP%	
	Modelo Y-R	Modelo J-A
Metilparabeno	10,2	2,5
Etilparabeno	13,9	7,0
Propilparabeno	16,5	6,6
General	13,5	5,4

Teniendo en cuenta estos valores, el modelo de Jouyban-Acree, debido a la introducción de las constantes que permiten modelar más apropiadamente las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente en las mezclas (Acree Jr. W. , 1992), correlaciona de una manera más adecuada los datos de solubilidad determinados experimentalmente en el sistema estudiado en comparación al modelo de Yalkowsky-Roseman.

4.2.3 Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia, mezcla y solvatación para MP, EP y PP en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.

Considerando los datos de solubilidad experimental determinados se calcularon las energías Gibbs estándar aparente del proceso de disolución; también se calcularon los coeficientes de actividad mediante la Ecuación 1.13, lo cual se muestra a continuación en la tabla 4-9.

Tabla 4-9 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de los tres parabenos estudiados a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)			γ_3^b		
	MP	EP	PP	MP	EP	PP
0,000	20,66	22,87	25,28	437	1076	3711
0,100	19,42	21,36	23,56	266	587	1857
0,200	17,87	19,72	21,56	142	303	829
0,300	15,54	17,61	19,05	55,4	129	300
0,400	13,13	14,75	15,91	21,0	40,8	84,7
0,500	10,99	11,84	12,77	8,84	12,6	23,8
0,600	9,26	9,29	9,67	4,40	4,51	6,85
0,700	7,99	7,45	7,23	2,64	2,14	2,56
0,800	6,98	6,36	5,86	1,75	1,38	1,47
0,900	6,06	5,54	4,98	1,21	0,993	1,03
1,000	5,24	4,95	4,37	0,870	0,782	0,807

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0,031$ o 3,1%, y $u_r(\gamma_3) = 0,036$ o 3,6%.

En este caso $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ disminuye a medida que la proporción de metanol aumenta indicando una afinidad de los parabenos por los medios ricos en metanol, tal como se explicó anteriormente para las sulfonamidas, debido a que estas mezclas presentan un parámetro de solubilidad más cercano al parámetro de solubilidad de Hildebrand de los parabenos analizados, presentando una solubilidad mayor en estas mezclas en

comparación a los medios ricos en agua. El mismo comportamiento se presenta con el coeficiente de actividad, aunque en metanol se observan valores menores que la unidad debido a que la solubilidad experimental es mayor que la solubilidad ideal. Interpretando los resultados del coeficiente de actividad, de forma cualitativa en relación a las interacciones intermoleculares teniendo en consideración la ecuación 1.16, los valores de las interacciones solvente-solvente son más altos en el agua pura y en las mezclas ricas en agua implicando por ende menores interacciones soluto-solvente. Por otro lado, en mezclas ricas en metanol o en metanol puro, que se encuentran valores cercanos a la unidad, se puede considerar que las interacciones soluto-solvente son significativamente mayores que las interacciones solvente-solvente, favoreciendo el proceso de disolución. Basándose en el proceso general de la disolución mostrado en el Capítulo 1, y considerando diferentes etapas del proceso se pueden calcular otras cantidades termodinámicas, tales como las cantidades de mezcla y transferencia, cuyos valores se reportan en la tabla 4-10.

Tal como se muestra en esta tabla, $\Delta_{mez}G^\circ$ son positivos en casi todas las mezclas cosolventes y en el agua pura debido a que las solubilidades determinadas experimentalmente son menores que la solubilidad ideal (calculada con base a las características del soluto), mientras que $\Delta_{mez}G^\circ$ adquiere valores negativos en metanol puro ya que los valores de solubilidad determinados son mayores que la solubilidad ideal. Estas diferencias pueden estar relacionadas a que el proceso de disolución ideal solo está basado en las propiedades de fusión del soluto, mientras que los $\Delta_{soln}G^\circ$ calculados a partir de los datos experimentales determinados en este trabajo consideran también las interacciones soluto-solvente que ocurren durante el proceso de disolución.

También se muestran las energías Gibbs estándar de transferencia desde los medios de mayor polaridad a los de menor polaridad, en las cuales se puede ver el efecto de la composición en el proceso de solución, se puede ver que en todos los casos tienen un valor negativo indicando la afinidad de los parabenos por las mezclas ricas en metanol y en metanol; adicionalmente se puede ver que aumenta en el siguiente orden MP < EP < PP, lo que podría estar relacionado con los procesos de estructuración del agua alrededor de los grupos no polares de los parabenos el cual es mayor en el propilparabeno.

Además, se calcularon $\Delta_{\text{solv}}G^\circ$ por medio de la Ecuación 1.6 y las entalpías de sublimación, $\Delta_{\text{subl}}G^\circ = 42,2, 43,4$ y $46,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ para metil, etil y propil parabenos, respectivamente, se tomaron de la literatura (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005), la tabla anterior muestra que todas las energías de Gibbs de solvatación son negativas demostrando la preferencia de estos parabenos por los estados de disolución en lugar de sus respectivas hipotéticas fases de vapor.

Tabla 4-10 Energías Gibbs de mezcla, transferencia y solvatación de los tres parabenos estudiados a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{mez}}G^\circ{}^b \text{ (kJ mol}^{-1}\text{)}$			$\Delta_{\text{tr}}G^\circ{}^b \text{ (kJ mol}^{-1}\text{)}^{-1}$			$\Delta_{\text{solv}}G^\circ{}^b \text{ (kJ mol}^{-1}\text{)}$		
	MP	EP	PP	MP	EP	PP	MP	EP	PP
0,000	15,07	17,31	20,37	0,00	0,00	0,00	-21,54	-20,53	-21,42
0,100	13,84	15,81	18,66	-1,24	-1,50	-1,72	-22,78	-22,04	-23,14
0,200	12,28	14,16	16,66	-2,79	-3,14	-3,72	-24,33	-23,68	-25,14
0,300	9,95	12,05	14,14	-5,12	-5,25	-6,23	-26,66	-25,79	-27,65
0,400	7,55	9,20	11,01	-7,53	-8,11	-9,37	-29,07	-28,65	-30,79
0,500	5,40	6,28	7,86	-9,67	-11,03	-12,51	-31,21	-31,56	-33,93
0,600	3,67	3,73	4,77	-11,40	-13,58	-15,61	-32,94	-34,11	-37,03
0,700	2,41	1,89	2,33	-12,67	-15,42	-18,05	-34,21	-35,95	-39,47
0,800	1,39	0,80	0,96	-13,68	-16,50	-19,42	-35,22	-37,04	-40,84
0,900	0,47	-0,02	0,08	-14,60	-17,32	-20,30	-36,14	-37,86	-41,72
1,000	-0,35	-0,61	-0,53	-15,42	-17,92	-20,91	-36,96	-38,45	-42,33

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05 \text{ K}$, $u(p) = 2,2 \text{ kPa}$, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{\text{mez}}G^\circ) = 0,036$ o 3,6%, $u_r(\Delta_{\text{tr}}G^\circ) = 0,042$ o 4,2% y $u_r(\Delta_{\text{solv}}G^\circ) = 0,040$ o 4,0%.

4.2.4 Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de MP, EP y PP en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Con el fin de evaluar el efecto de otros cosolventes reportados en la literatura sobre la solubilidad en fracción molar y molaridad, se presentan las figuras 4-11 y 4-12, las cuales comparan la solubilidad en mezclas {MeOH (1) + agua (2)} reportadas en este trabajo, con los datos de solubilidad reportados en literatura para mezclas {etanol (1) + agua (2)} (Paruta A., 1969) y {propilenglicol (1) + agua (2)} (Rubino & Obeng, 1991) a la temperatura de estudio, 298,15 K.

En este caso, se puede notar que la solubilidad de los tres parabenos es mayor en mezclas etanólicas comparadas con las mezclas metanólicas, esto principalmente relacionado con el hecho de que el parámetro de solubilidad de Hildebrand del etanol ($26,5 \text{ MPa}^{1/2}$) es más similar que el de metanol ($\delta_3 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$) al de los compuestos analizados, $27,2 \text{ MPa}^{1/2}$, $26,2 \text{ MPa}^{1/2}$, $25,4 \text{ MPa}^{1/2}$ para MP, EP, PP respectivamente.

En el caso de la comparación con propilenglicol, en todos los casos fue superior la solubilidad de los parabenos en {metanol (1) + agua (2)}, esto probablemente debido a que la polaridad más cercana a la de los solutos analizados es la de metanol ($\delta_3 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$), que la de propilenglicol cuyo parámetro de solubilidad de Hildebrand es de $\delta_3 = 30,2 \text{ MPa}^{1/2}$, sin embargo, los valores de solubilidad son ligeramente diferentes.

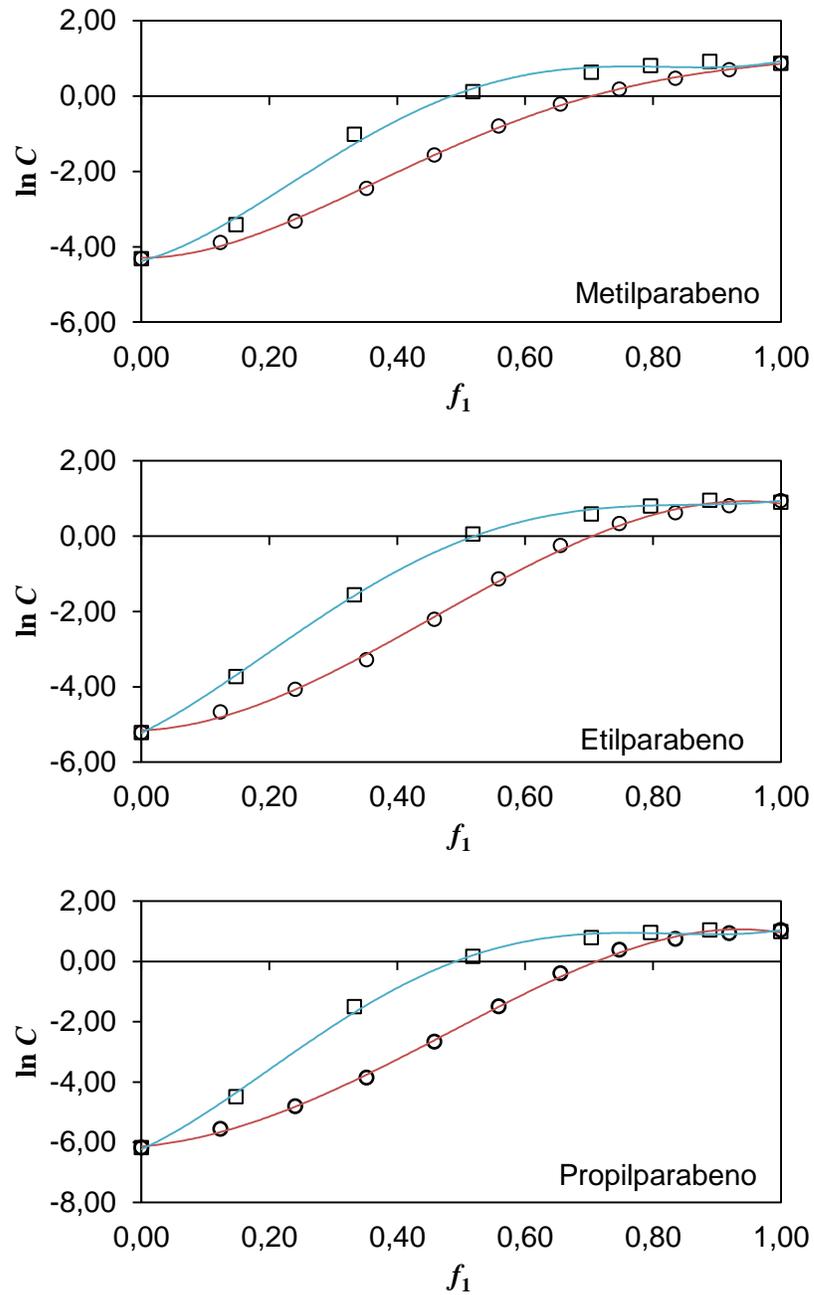


Figura 4-11 Solubilidad expresada en molaridad de los parabenos (3) en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función de la fracción volumétrica de cosolvente a 298,15 K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {etanol (1) + agua (2)} (Paruta A., 1969).

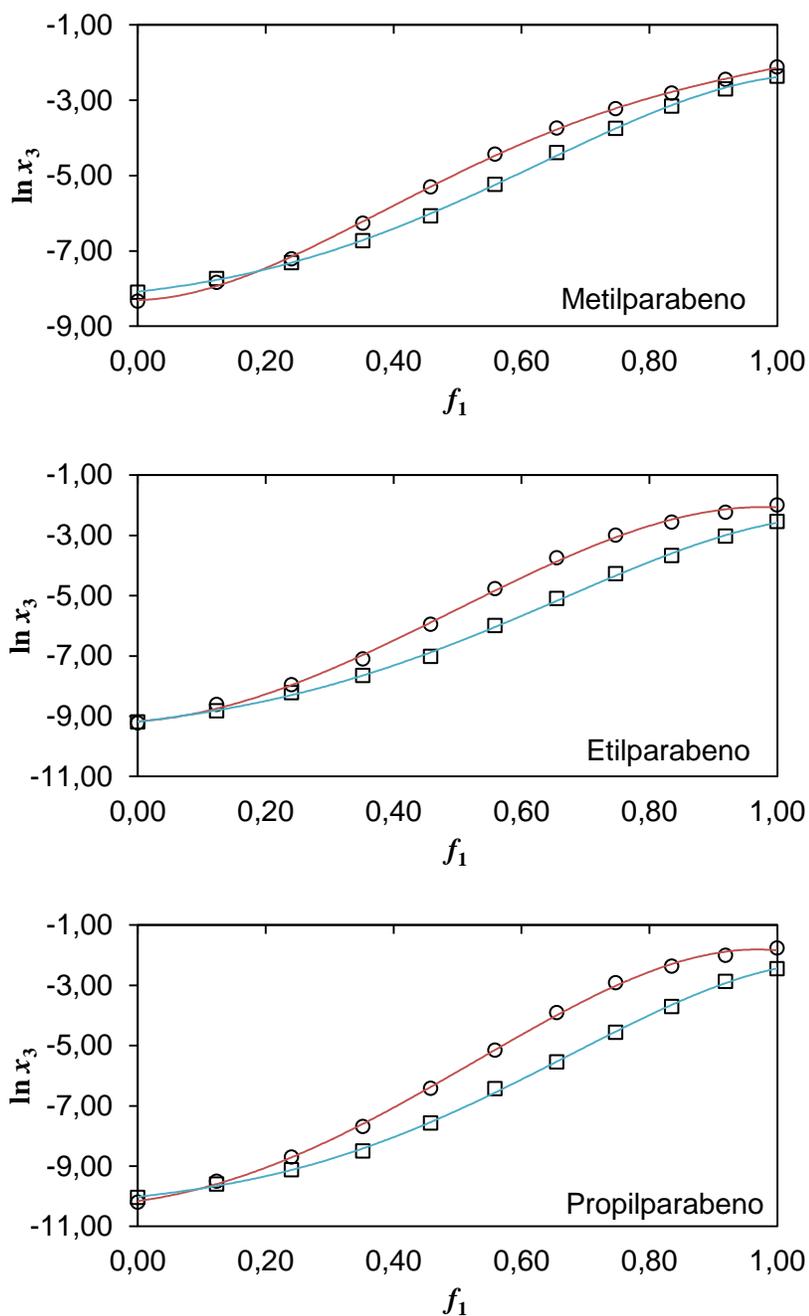


Figura 4-12 Solubilidad en fracción molar de los parabenos (3) en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función de la fracción volumétrica de cosolvente a 298,15 K. \circ : {metanol (1) + agua (2)}; \square : {propilenglicol (1) + agua (2)} (Rubino & Obeng, 1991).

4.2.5 Análisis de la solvatación preferencial de MP, EP y PP en mezclas {MeOH (1) + W (2)}.

Se determinó el parámetro de solvatación de MP, EP, y PP teniendo en cuenta las ecuaciones descritas previamente, estos parámetros junto con las funciones D obtenidas a partir de las energías molares de Gibbs estándar de transferencia, y los valores de las funciones Q tomados de la literatura; así como las funciones $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ se muestran en el Anexo F (página 185). En este anexo también se tabulan los volúmenes de correlación. Los valores de $\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o$ se correlacionaron de acuerdo con polinomios regulares en cuarto grado, cuyos coeficientes obtenidos y los demás valores necesarios para la aplicación de las integrales inversas de Kirkwood-Buff se muestran también en el Anexo F. Los valores de parámetros de solvatación se muestran en la figura 4-13 para los tres parabenos en el sistema cosolvente estudiado.

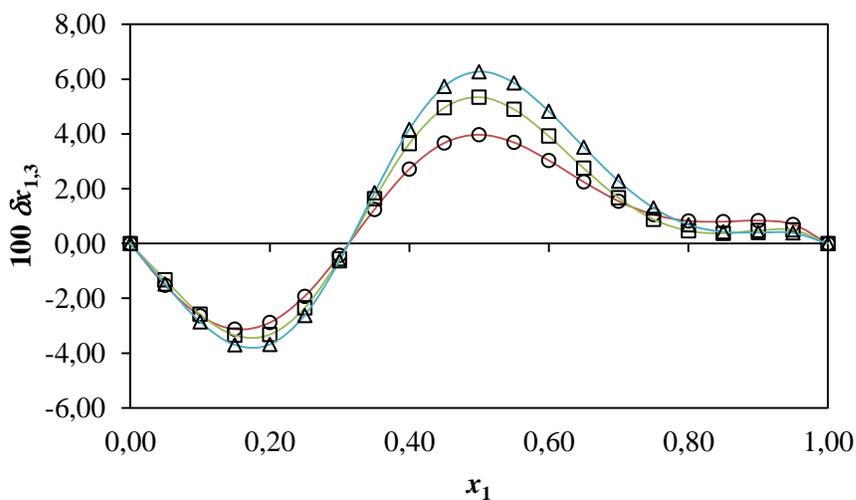


Figura 4-13 Valores $\delta x_{1,3}$ para las Metilparabeno (○), Etilparabeno (□), y Propilparabeno (△) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Como se muestra en la figura 4-13 los valores de $\delta x_{1,3}$ para los tres compuestos analizados varían no linealmente con el incremento de la proporción de metanol (1) en las mezclas acuosas estudiadas. En los casos de máxima solvatación los valores absolutos de $\delta x_{1,3}$ son superiores a $1,0 \times 10^{-2}$ por lo que se pueden separar los resultados

del efecto de la propagación de incertidumbres y entenderlos como una consecuencia de la solvatación preferencial. El aumento de la proporción de metanol en las mezclas hace que $\delta x_{1,3}$ tome valores negativos hasta alcanzar la composición de $x_1 = 0,32$, obteniendo valores mínimos en la mezcla $x_1 = 0,15$ de $-3,13 \times 10^{-2}$, $-3,35 \times 10^{-2}$ y $-3,70 \times 10^{-2}$, para MP, EP y PP respectivamente (Tablas F-8 a F-10). Esto puede estar probablemente relacionado con la estructuración de moléculas de agua alrededor de los grupos no polares de los parabenos (anillo fenileno y cadenas alquílicas) lo que contribuye a hacer negativos los valores netos del parámetro de solvatación en estas mezclas ricas en agua.

En las mezclas con las composiciones $0,32 < x_1 < 1,00$, los valores $\delta x_{1,3}$ toman valores positivos, mostrando que los parabenos en esta región composicional son solvatados preferencialmente por metanol. Este comportamiento puede relacionarse con la disrupción de la estructura ordenada del agua alrededor de los grupos no polares de estos compuestos, al interactuar el metanol con el agua. La solvatación preferencial por metanol (1) alcanza valores máximos en la mezcla $x_1 = 0,50$ con $\delta x_{1,3} = 3,97 \times 10^{-2}$, $5,34 \times 10^{-2}$ y $6,27 \times 10^{-2}$ para metil, etil y propil parabeno, respectivamente (Tablas F-8 a F-10).

Basándose en la estructura molecular de los parabenos (Ver Anexo B, página 155), estos compuestos podrían actuar en solución como ácidos de Lewis (por los grupos $-\text{OH}$) y / o bases (por los grupos $-\text{OH}$ y $>\text{C}=\text{O}$) para establecer enlaces de hidrógeno con grupos funcionales aceptores o donadores de protones de los solventes.

Con respecto a la solvatación preferencial por las moléculas de metanol, se puede interpretar que en mezclas de composiciones similares y en mezclas ricas en metanol, los parabenos actúan como ácidos de Lewis frente a las moléculas de metanol, siendo este el cosolvente más básico que el agua debido a su mayor densidad electrónica en los pares de electrones presentes en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo. Como se indicó previamente, esto se describe mediante los respectivos parámetros de Kamlet-Taft de $\beta = 0,66$ para metanol y $0,47$ para agua (Marcus, 1998) (Kamlet & Taft, 1976).

Para observar el comportamiento de solvatación preferencial de estos solutos en otras mezclas cosolventes, la figura 4-14 muestra los valores $\delta x_{1,3}$ en función de la composición cosolvente en mezclas {metanol (1) + agua (2)} estudiadas en este trabajo y en mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)} tomadas de la literatura (Peña, Delgado, & Martínez, 2015) a la misma temperatura de estudio.

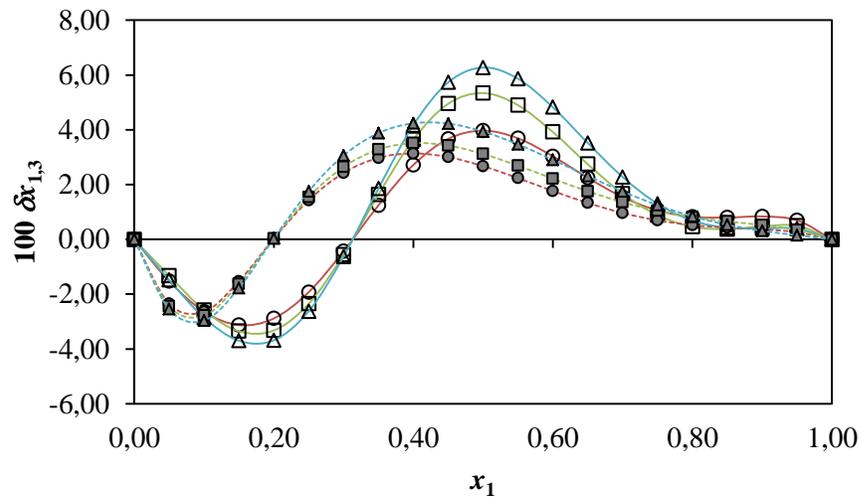


Figura 4-14 Valores $\delta x_{1,3}$ para las Metilparabeno (3, \circ), Etilparabeno (3, \square), y Propilparabeno (3, Δ) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} (marcadores sin relleno) y {propilenglicol (1) + agua (2)} (marcadores con relleno sombreado) (Peña, Delgado, & Martínez, 2015) a 298,15 K.

Las magnitudes de solvatación preferencial de los parabenos, tanto por agua como por metanol, son mayores en mezclas {metanol (1) + agua (2)} comparadas con mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)}, pero también se observan diferencias en cuando a las regiones en las que ocurre la solvatación preferencial por agua, la cual ocurre en mezclas con $0,00 < x_1 < 0,32$ en mezclas {metanol (1) + agua (2)} pero en {propilenglicol (1) + agua (2)} se observa en mezclas con $0,00 < x_1 < 0,20$. Además, las mezclas en donde se presenta la máxima solvatación preferencial por el agua y por el cosolvente son también diferentes en ambos casos, $x_1 = 0,15$ y $0,50$ en mezclas {metanol (1) + agua (2)} y $x_1 = 0,10$ y $0,40$ en {propilenglicol (1) + agua (2)}, respectivamente (Peña, Delgado, & Martínez, 2015). Estas diferencias podrían atribuirse a la ligeramente mayor polaridad del propilenglicol ($\delta_3 = 30,2 \text{ MPa}^{1/2}$), en comparación con el metanol ($\delta_3 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$).

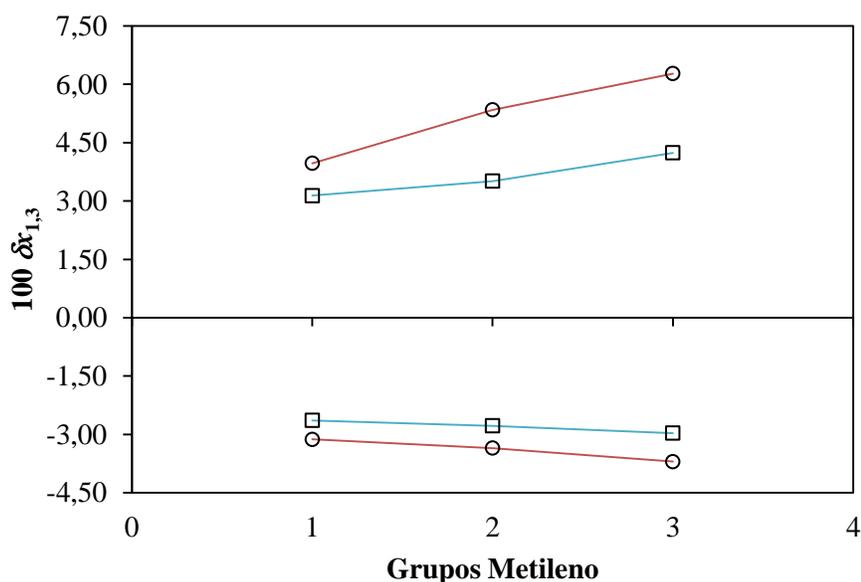


Figura 4-15 Efecto de la longitud de la cadena alquílica en el máximo de solvatación preferencial por el cosolvente (valores positivos) y por el agua (valores negativos) de los parabenos en algunas mezclas cosolventes a 298,15 K. ○: {metanol(1) + agua(2)} en $x_1 = 0,15$ y $0,50$; □: {propilenglicol(1) + agua(2)} en $x_1 = 0,10$ y $0,40$ (Peña, Delgado, & Martínez, 2015).

Para analizar el efecto de la modificación en la longitud de la cadena alquílica por la adición de grupos metileno en el máximo de solvatación preferencial, se graficaron los valores máximos de $\delta x_{1,3}$ tanto por cosolvente (valores positivos) como por agua (valores negativos) en función del número de grupos metileno como se muestra en la figura 4-15. Como se ha descrito anteriormente, la solvatación preferencial tanto por agua como por cosolvente aumenta a medida que aumenta el número de grupos metileno para ambos sistemas de disolventes binarios. Además, la solvatación preferencial tanto por agua como por cosolvente es mayor en mezclas {metanol (1) + agua (2)} comparadas con mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)} (Peña, Delgado, & Martínez, 2015).

4.3 Cafeína (CAF) y Teofilina (TEO)

A continuación, presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de cafeína y teofilina en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} y los solventes puros a 298,15 K, así como los resultados de las propiedades fisicoquímicas estudiadas en el presente trabajo.

4.3.1 Solubilidad experimental e ideal de CAF y TEO en mezclas cosolventes {MeOH (1) +W (2)}.

En la tabla 4-11 se muestran los datos de la solubilidad experimental determinada en este trabajo para cafeína y teofilina, la cual se muestra en fracción molar y molaridad. El estudio de estas dos xantinas está basado en la adición de un grupo metileno sobre un anillo aromático. A diferencia de los casos anteriormente expuestos, la máxima solubilidad de ambas xantinas se alcanza en una mezcla solvente y no en el cosolvente puro. En el caso de cafeína, la solubilidad aumenta en el rango de $0,00 \leq x_1 \leq 0,60$ y luego empieza a disminuir. Por otra parte, en el caso de teofilina, la solubilidad aumenta a medida que aumenta la proporción de metanol hasta alcanzar la composición de $x_3 = 0,70$, y empieza a disminuir. Este comportamiento también se puede evidenciar de forma logarítmica en la figura 4-16.

Analizando la polaridad de estos dos compuestos y de las mezclas cosolventes en función del parámetro de solubilidad de Hildebrand calculados por el método de Fedors que se muestran en el Anexo E (página 179), la teofilina tiene un $\delta_3 = 28,75 \text{ MPa}^{1/2}$ y la cafeína un $\delta_3 = 26,52 \text{ MPa}^{1/2}$. Considerando estos valores como índice de polaridad de los solutos se esperaría que los mismos obtuvieran el máximo de solubilidad en el metanol puro ($\delta_1 = 29,30 \text{ MPa}^{1/2}$), sin embargo, experimentalmente se encuentra que estas xantinas alcanzan el máximo de solubilidad en las mezclas de composición $w_1 = 0,7$ y $0,6$, las cuales tienen un parámetro de solubilidad calculado considerando aditividad volumétrica, de $\delta_{1+2} = 33,99 \text{ MPa}^{1/2}$ y $\delta_{1+2} = 35,70 \text{ MPa}^{1/2}$ respectivamente. Esto nos permite observar que la polaridad no es la única propiedad que influye en la solubilidad de solutos en medios cosolventes, sino que deben considerarse otros tipos de factores producto de las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente que puedan presentarse en solución, factores de tipo geométrico y fenómenos como la solvatación de

los solutos en solución. Analizando la estructura de estas xantinas y su capacidad de formar fácilmente hidratos (Pobudkowska, Domańska, & Kryska, 2014), podría considerarse que en estas mezclas de composición intermedia, el metanol favorece la desestructuración del agua que está formando la posible hidratación hidrofóbica y permite una mayor cantidad de moléculas de agua disponibles para interactuar con las moléculas del soluto formando una posible solvatación por el agua en solución, creando un microambiente más polar alrededor de las moléculas de las xantinas, haciendo que presenten una polaridad mayor y haciéndolas más solubles en las mezclas cosolventes. Un caso similar de aumento de la solubilidad por la posible formación de un complejo tipo hidrato que aumenta la solubilidad fue analizado y reportado por Paruta, en el análisis de la solubilidad de las xantinas en mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Paruta, Sciarrone, & Lordi, 1965). Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el método de contribución de grupos propuesto por Fedors para el cálculo de la polaridad sólo considera la contribución energética y volumétrica de los grupos presentes en la molécula, pero no puede describir los posibles comportamientos en solución.

Los datos presentados previamente se compararon con los valores de solubilidad reportados previamente en literatura. En términos generales, nuestros datos se acercan a los reportados por otros autores. Otros valores reportados de solubilidad a 298,15K en agua pura varían de 0,100 a 0,124 mol dm⁻³ (Yalkowsky & He, 2003) y en metanol en fracción molar $x_3 = 2,004 \times 10^{-3}$ (Shalmashi & Golmohammad, 2010) y $x_3 = 2,14 \times 10^{-2}$ (Guo, Sadiq, Seaton, Davey, & Yin, 2010). Para teofilina se han reportado valores de solubilidad en agua que van desde $3,42 \times 10^{-2}$ a $4,61 \times 10^{-2}$ mol dm⁻³ (Yalkowsky & He, 2003) y en metanol $x_3 = 1,450 \times 10^{-3}$ (Liu, Dang, Bai, Wang, & Wei, 2014) las posibles diferencias podrían estar relacionadas a las diferentes técnicas analíticas empleadas o los tiempos de equilibrio utilizados para la determinación.

Tabla 4-11 Solubilidad experimental e ideal de las xantinas estudiadas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	x_3^b		$C \text{ (mol dm}^{-3}b)$	
	CAF	TEO	CAF	TEO
0,000	$2,44 \times 10^{-3}$	$6,20 \times 10^{-4}$	0,133	$3,42 \times 10^{-2}$
0,100	$3,08 \times 10^{-3}$	$7,77 \times 10^{-4}$	0,158	$4,03 \times 10^{-2}$
0,200	$3,91 \times 10^{-3}$	$9,35 \times 10^{-4}$	0,188	$4,55 \times 10^{-2}$
0,300	$5,18 \times 10^{-3}$	$1,27 \times 10^{-3}$	0,232	$5,76 \times 10^{-2}$
0,400	$6,68 \times 10^{-3}$	$1,73 \times 10^{-3}$	0,278	$7,32 \times 10^{-2}$
0,500	$7,58 \times 10^{-3}$	$2,30 \times 10^{-3}$	0,293	$9,09 \times 10^{-2}$
0,600	$7,77 \times 10^{-3}$	$2,73 \times 10^{-3}$	0,278	0,100
0,700	$7,37 \times 10^{-3}$	$2,77 \times 10^{-3}$	0,243	$9,29 \times 10^{-2}$
0,800	$5,84 \times 10^{-3}$	$2,42 \times 10^{-3}$	0,175	$7,55 \times 10^{-2}$
0,900	$4,02 \times 10^{-3}$	$1,80 \times 10^{-3}$	0,111	$4,94 \times 10^{-2}$
1,000	$2,55 \times 10^{-3}$	$1,33 \times 10^{-3}$	$6,46 \times 10^{-2}$	$3,31 \times 10^{-2}$
Proceso ideal	$6,26 \times 10^{-2}$	$1,78 \times 10^{-2}$	-	-

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en solubilidad $u_r(x_3)$ y $u_r(\text{mol dm}^{-3})$ fueron 0,020 (o 2,0%).

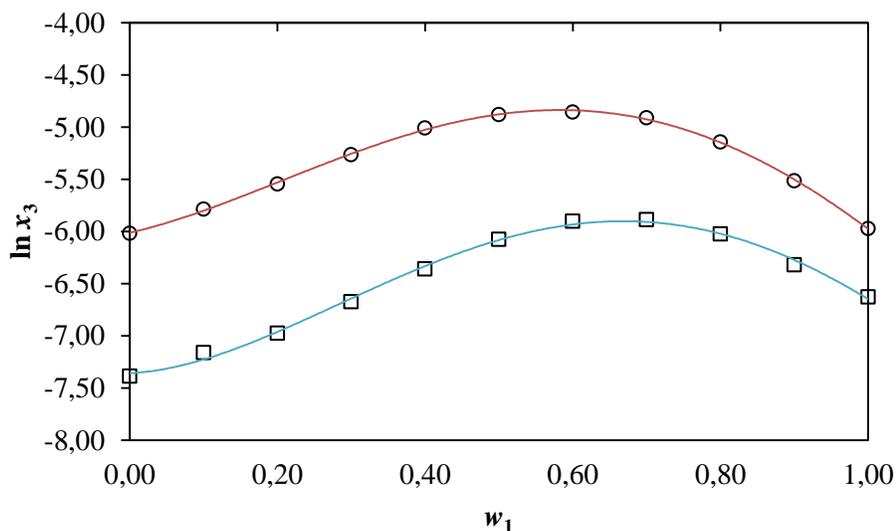


Figura 4-16 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de las xantinas (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Cafeína (3, ○), Teofilina (3, □).

4.3.2 Correlación de los valores de solubilidad de CAF y TEO.

Debido a que el modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman que se describe en la Ecuación 1.1 no es adecuado para correlacionar los valores de solubilidad de las xantinas, puesto que el máximo de solubilidad es obtenido en una mezcla cosolvente en vez del cosolvente puro, este modelo no fue evaluado para estos compuestos.

Sin embargo, los datos de solubilidad de las xantinas se ajustaron al modelo de Jouyban-Acree, mediante la obtención de las constantes del modelo que se muestran en la tabla 4-12. Si se considera que el modelo de Jouyban-Acree (J-A) añade un término al modelo de Yalkowsky-Roseman, y por ende es una extensión del modelo de Y-R, que tiene en cuenta más factores para estimar los valores más acertadamente, esa diferencia entre los dos modelos se puede graficar en función de la composición solvente como se muestra en la figura 4-17.

Tabla 4-12 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de CAF y TEO.

Compuesto	J_0	J_1	J_2
CAF	1330,064	549,599	-305,703
TEO	1099,374	742,301	-400,787

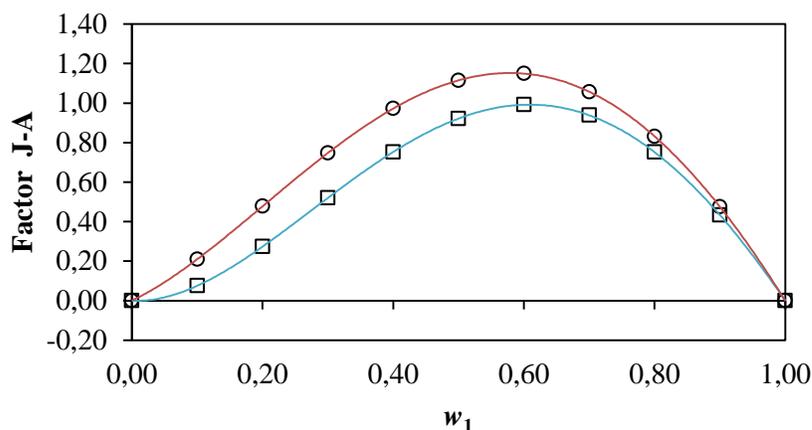


Figura 4-17 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Cafeína (3, ○), Teofilina (3, □).

Las diferencias obtenidas entre los dos modelos (Factor J-A) son positivas para todas las composiciones de las mezclas cosolventes, esto debido a que las solubilidades experimentales son mayores en todos los casos que las predichas el modelo de Y-R (Ruidiaz, Rodriguez, Neira, Cristancho, & Martínez, 2010). Es interesante que el máximo se obtiene en la mezcla de composición $w_1 = 0,60$, la cual coincide con la mezcla donde se obtiene experimentalmente la mayor solubilidad de la cafeína.

Se determinaron las desviaciones promedio (DP) en porcentaje de las solubilidades experimentales en comparación con las solubilidades determinadas a partir del modelo de J-A de acuerdo a la ecuación 1.27, y se encontraron valores de 1,05% y 2,53%, para Cafeína y Teofilina respectivamente, lo que nos permite indicar que el modelo de Jouyban-Acree se ajusta con menor dispersión a los valores de solubilidad experimentales de estas xantinas, y puede ser utilizado como un modelo para predecir esas solubilidades en mezclas {metanol (1) + agua (2)}.

4.3.3 Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia y mezcla para CAF y TEO en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.

Con los datos de solubilidad experimental determinados y a partir de la ecuación 1.7, se calcularon los valores de la energía Gibbs estándar de solución, los cuales se muestran en la tabla 4-13.

Tabla 4-13 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de las xantinas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{soln}} G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)		γ_3^b	
	CAF	TEO	CAF	TEO
0,000	14,92	18,31	25,7	28,7
0,100	14,34	17,75	20,3	22,9
0,200	13,75	17,29	16,0	19,0
0,300	13,05	16,54	12,1	14,0
0,400	12,42	15,77	9,4	10,3
0,500	12,10	15,06	8,3	7,7
0,600	12,04	14,63	8,1	6,5
0,700	12,17	14,60	8,5	6,4
0,800	12,75	14,93	10,7	7,3
0,900	13,67	15,67	15,6	9,9
1,000	14,80	16,42	24,6	13,4

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{\text{soln}} G^\circ) = 0,021$ o 2,1%, y $u_r(\gamma_3) = 0,028$ o 2,8%.

Como se observa, los valores de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ disminuyen con el aumento de metanol en las mezclas entre 0,00 y 0,60 para cafeína y entre 0,00 y 0,70 para teofilina, indicando la afinidad de estas xantinas por los medios ricos en metanol y con composición intermedia en comparación con el agua pura. Adicionalmente, en la tabla anterior también se muestran los valores de los coeficientes de actividad calculados por la definición de base asimétrica mostrada en la ecuación 1.13, tal como se observa, se alcanzan los valores más altos en ambos solventes puros y disminuyen para alcanzar el mínimo valor en la mezcla de composición $w_1 = 0,60$ para cafeína y $w_1 = 0,70$ para teofilina. Si se interpretan estos valores a la luz de la Ecuación 1.16 y en un sentido cualitativo de las interacciones intermoleculares, podría afirmarse que los valores de las cantidades energéticas relacionadas con las interacciones solvente-solvente son mayores en agua pura y metanol puro, y por ende las interacciones soluto-solvente tendrían valores menores, reflejándose esto en una solubilidad menor. Este comportamiento sería diferente en mezclas con proporciones similares de ambos solventes, que presentan los menores valores de coeficiente de actividad, en donde se podría decir que los valores energéticos de las interacciones solvente-solvente serían menores, y las interacciones soluto-solvente serían altas presentando los valores mayores de solubilidad en éstas.

La tabla 4-14 muestra los valores de $\Delta_{\text{mez}}G^\circ$ los cuales son positivos en todos los casos debido a que las solubilidades experimentales son menores que las solubilidades ideales. Las magnitudes de los valores hallados disminuyen hasta llegar a composiciones cosolventes $w_1 = 0,60$ y $0,70$ para cafeína y teofilina respectivamente, lo cual coincide con el comportamiento de solubilidad. En lo relacionado con $\Delta_{\text{tr}}G^\circ$, los valores son negativos al pasar de mezclas más polares a las menos polares, indicando la afinidad de estos solutos por las mezclas de composición intermedia, en cuanto a las magnitudes el comportamiento es similar al de la solubilidad, alcanzando los máximos valores en la mezcla de $w_1 = 0,60$ y $0,70$ para cafeína y teofilina respectivamente. En mezclas ricas en metanol y en metanol puro, después de alcanzar su valor máximo en las composiciones mencionadas anteriormente, esta propiedad disminuye nuevamente, indicando la afinidad de estos solutos por las mezclas de composición intermedia.

Tabla 4-14 Energías Gibbs de mezcla y transferencia de las xantinas estudiadas a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{mez}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)		$\Delta_{tr}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	
	CAF	TEO	CAF	TEO
0,000	8,05	8,32	0,00	0,00
0,100	7,47	7,76	-0,58	-0,56
0,200	6,88	7,30	-1,17	-1,02
0,300	6,18	6,55	-1,87	-1,77
0,400	5,55	5,77	-2,50	-2,54
0,500	5,23	5,07	-2,81	-3,25
0,600	5,17	4,64	-2,87	-3,68
0,700	5,30	4,60	-2,74	-3,72
0,800	5,88	4,94	-2,17	-3,38
0,900	6,80	5,68	-1,24	-2,64
1,000	7,93	6,43	-0,11	-1,89

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{mez}G^\circ) = 0,036$ o 3,6% y $u_r(\Delta_{tr}G^\circ) = 0,042$ o 4,2%.

4.3.4 Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de CAF y TEO en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Para comparar los datos obtenidos en este trabajo en mezclas {metanol (1) + agua (2)}, se analizaron los datos obtenidos de solubilidad de cafeína en fracción molar con otros reportados en literatura a la misma temperatura en mezclas {etanol (1) + agua (2)}

(Bustamante, Navarro, Romero, & Escalera, 2002), {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Adjei, Newburger, & Martin, 1980), y {dimetil formamida (1) + agua (2)} (Herrador & Gonzalez, 1997), lo cuales se muestran en la figura 4-18 como función de w_1 .

De igual forma en la figura 4-19 se muestran los valores de solubilidad en {metanol (1) + agua (2)} obtenidos en este trabajo para teofilina comparados con los valores de solubilidad reportados en mezclas {metanol (1) + agua (2)} por otros autores en fracción molar (Liu, Dang, Bai, Wang, & Wei, 2014) y en molaridad (Khosravi & Connors, 1992), datos en mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Martin, Newburger, & Adjei, 1980), y datos de solubilidad en molaridad para mezclas {acetonitrilo (1) + agua (2)}, y {etilenglicol (1) + agua (2)} (Khosravi & Connors, 1992) como función de la fracción másica del cosolvente.

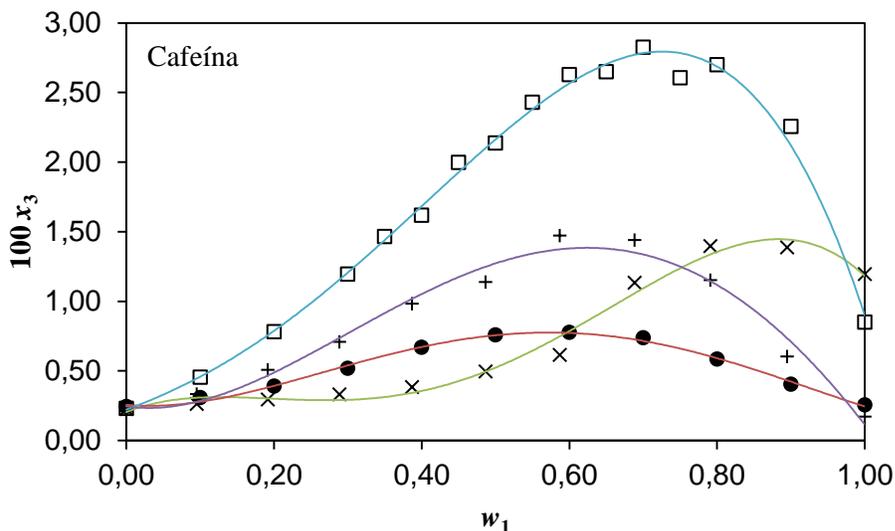


Figura 4-18 Solubilidad en fracción molar (x_3) de cafeína (3) en algunas mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K. \bullet : {metanol (1) + agua (2)}; \square : {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Adjei, Newburger, & Martin, 1980); +: {etanol (1) + agua (2)} (Bustamante, Navarro, Romero, & Escalera, 2002); x: {dimetil formamida (1) + agua (2)} (Herrador & Gonzalez, 1997).

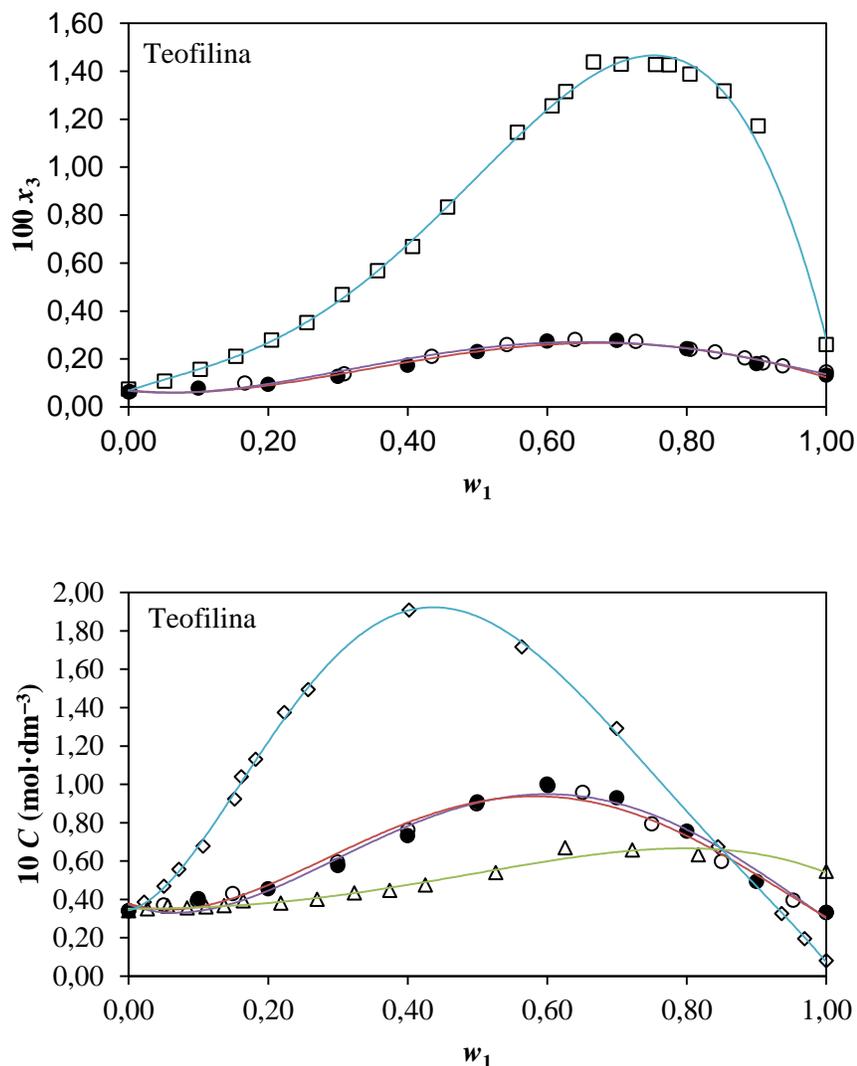


Figura 4-19 Solubilidad en fracción molar (x_3) y en molaridad de teofilina (3) en algunas mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K. ●: {metanol (1) + agua (2)}; ○: {metanol (1) + agua (2)} (Liu, Dang, Bai, Wang, & Wei, 2014); □: {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Martin, Newburger, & Adjei, 1980); ◇: {acetonitrilo (1) + agua (2)} (Khosravi & Connors, 1992); △: {etilenglicol (1) + agua (2)} (Khosravi & Connors, 1992).

En todos los casos mostrados anteriormente los valores de solubilidad máxima se encuentran en mezclas cosolventes en vez de alcanzarse en los solventes puros.

Adicionalmente, se puede ver que la solubilidad en {metanol (1) + agua (2)} es menor para ambas xantinas, en comparación con la solubilidad que se alcanza en mezclas intermedias del sistema {1,4-dioxano (1) + agua (2)}. En el caso de cafeína estas mezclas tienen una polaridad que va entre $\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$ en agua pura y $\delta_1 = 21,9 \text{ MPa}^{1/2}$ en 1,4-dioxano puro (Ruidiaz, Delgado, & Martínez, 2011), que son más cercanas a la polaridad de la cafeína ($\delta_3 = 26,52 \text{ MPa}^{1/2}$) que las de metanol que van de $47,86 \text{ MPa}^{1/2}$ a $29,30 \text{ MPa}^{1/2}$ (Ver Anexo E, página 179). En el caso de teofilina se alcanza mayor solubilidad en mezclas de composición intermedia de {acetoneitrilo (1) + agua (2)}, cuya polaridad varía de $\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$ en agua pura a $\delta_1 = 24,4 \text{ MPa}^{1/2}$ en acetoneitrilo puro (Delgado, Holguin, & Martínez, 2012), índices de polaridad que son más cercanos a la polaridad de teofilina ($\delta_3 = 28,75 \text{ MPa}^{1/2}$).

4.3.5 Análisis de la solvatación preferencial de CAF y TEO en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.

Los valores de los parámetros de solvatación de las xantinas estudiadas fueron obtenidos por la aplicación de las integrales inversas de Kirkwood-Buff analizadas en términos de algunas cantidades termodinámicas como V_{cor} , $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ valores que se registran en el Anexo F (página 185). Para esta determinación también se hallaron la función D a partir del tratamiento matemático adecuado de las energías Gibbs molares de transferencia correlacionándolos por polinomios regulares de cuarto grado, como se muestra en las ecuaciones descritas en la sección 1.7 de este trabajo; todos los valores relacionados y calculados se encuentran en el Anexo F.

Los valores de la función D para ambas xantinas son negativos en la región de composición $0,00 \leq x_1 \leq 0,45$ y $0,00 \leq x_1 \leq 0,50$ para CAF y TEO respectivamente, y positivos en las otras composiciones. Los valores de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son negativos en todas las composiciones cosolventes indicando la alta afinidad de estos solutos por los dos solventes en las mezclas estudiadas. Los datos del parámetro de solvatación en función de la composición se muestran en la figura 4-20.

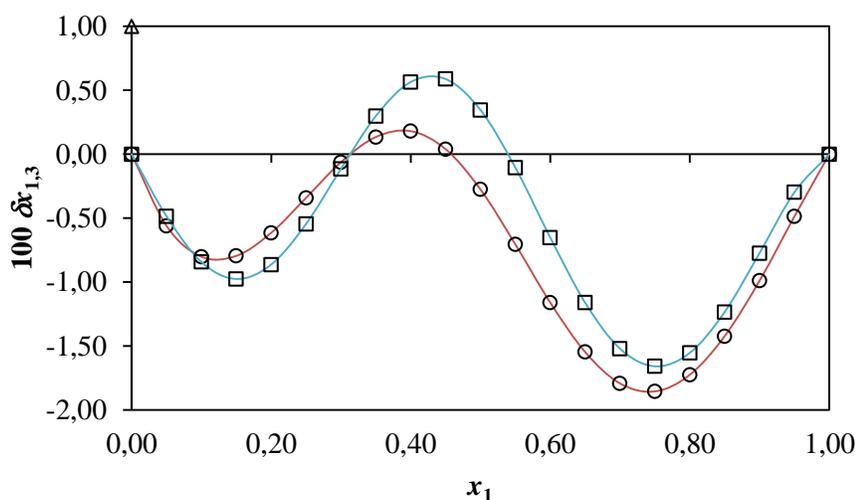


Figura 4-20 Valores $\delta x_{1,3}$ para las xantinas estudiadas en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Cafeína (3, \circ) y Teofilina (3, \square).

En la figura 4-20 se puede observar la variación no lineal de $\delta x_{1,3}$ en relación con el aumento de la proporción de metanol en las mezclas, adicionalmente se puede ver que los valores absolutos de máxima solvatación son mayores que $1,0 \times 10^{-2}$ cuando estos son negativos, por lo cual se descarta que el comportamiento sea debido a la propagación de errores. El parámetro de solvatación toma valores negativos con el aumento del metanol hasta la composición de $x_1 = 0,32$ alcanzando un valor mínimo de $-8,02 \times 10^{-3}$ y $-1,00 \times 10^{-2}$, en las mezclas de $x_1 = 0,10$ y $0,15$ para CAF y TEO respectivamente (Tabla F-13 y F-14). Este comportamiento en mezclas ricas en agua puede estar relacionado con la posible estructuración de ésta alrededor de los grupos no polares de las xantinas (Ver Anexo B, página 155). En esta región de composición rica en agua se puede observar que la magnitud del valor de $\delta x_{1,3}$ de teofilina es ligeramente mayor en comparación con la cafeína y esto podría estar relacionado con el hecho que es el compuesto más polar de las dos xantinas estudiadas ($\delta_3 = 28,75 \text{ MPa}^{1/2}$). Esto es diferente a lo mencionado en la sección 4.2.5 sobre los parabenos, en donde la solvatación preferencial incrementa con el número de grupos metileno.

En mezclas de composición $0,32 < x_1 < 0,46$ para CAF y $0,32 < x_1 < 0,53$ para TEO, estas xantinas aparentemente muestran una solvatación preferencial por metanol que

puede estar relacionada con la acción del cosolvente alterando la estructura ordenada del agua alrededor de los grupos no polares de la estructura molecular de estas xantinas. Teniendo en cuenta entonces la estructura molecular de los dos compuestos (Anexo B), estos pueden actuar en solución como bases de Lewis, interactuando posiblemente mediante puentes de hidrógeno con los grupos donores del metanol y el agua. Adicionalmente, la teofilina por su diferencia estructural puede actuar también como ácido de Lewis. En mezclas de igual composición cosolvente, las xantinas estarían actuando como ácidos de Lewis e interactuando preferencialmente con el metanol ya que este cosolvente es más básico que el agua debido a la mayor densidad de electrones no compartidos presentes en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo; y como se ha descrito en las secciones anteriores, mediante los parámetros de Kamlet-Taft el cual es mayor para el metanol, $\beta = 0,66$, en comparación del agua $\beta = 0,47$ (Marcus, 1998) (Kamlet & Taft, 1976).

En la región de composición $0,46 \leq x_1 \leq 1,00$ para CAF y $0,53 \leq x_1 \leq 1,00$ para TEO, se observa una solvatación preferencial por el agua, en este caso interactuando las xantinas como bases de Lewis, principalmente con el agua, si tomamos el valor del parámetro de Kamlet-Taft como donador de puentes de hidrógeno, $\alpha = 1,17$ para agua y $0,98$ para metanol respectivamente (Marcus, 1998) (Kamlet & Taft, 1976) siendo más ácida el agua que el metanol. En este caso la magnitud de la solvatación preferencial es ligeramente mayor para la cafeína en comparación de la teofilina, ya que la cafeína es la menos polar de las xantinas estudiadas con un parámetro de solubilidad $\delta_3 = 26,52 \text{ MPa}^{1/2}$ (Ver Anexo E, página 179).

4.4 Fenacetina (PNC)

En esta sección se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de fenacetina a 298,15 K en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} y los solventes puros (MeOH, W), así como también, se muestra la correlación con diferentes modelos de predicción de la solubilidad termodinámica, el análisis termodinámico y de solvatación preferencial.

4.4.1 Solubilidad experimental e ideal de PNC en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.

Se determinó la solubilidad experimental de la fenacetina la cual se reporta en la tabla 4-15 en fracción molar y molaridad. La solubilidad en fracción molar aumenta cerca de 230 veces y cerca de 97 veces en molaridad cuando se pasa del agua pura al metanol puro. Como se ha descrito anteriormente, esto puede deberse a la definición de las escalas de concentración, una gravimétrica y otra volumétrica (Martínez, 2001).

En comparación con los datos previamente reportados en literatura, los datos presentados en este trabajo están en una adecuada concordancia. A la temperatura en estudio, otros valores reportados en fracción molar en agua pura son $x_3 = 8,2 \times 10^{-5}$ (Bustamante & Bustamante, 1996), $x_3 = 1,00 \times 10^{-4}$ (Peña, Reilo, Escalera, & Bustamante, 2006) y $x_3 = 9,31 \times 10^{-5}$ (Baena, Pinzón, Barbosa, & Martínez, 2004). También se encuentra en literatura un valor reportado en fracción molar para la solubilidad de fenacetina a 298,15 K en metanol puro, $x_3 = 2,026 \times 10^{-2}$ (Chang, Li, Wang, & Tian, 2007), las pequeñas diferencias pueden deberse a los diferentes tiempos de saturación o las técnicas analíticas de cuantificación utilizadas (Jouyban, 2010).

Con el fin de hacer una comparación con un compuesto estructuralmente similar a la fenacetina, se tomaron los datos previamente reportados en la literatura para acetaminofeno (ACP) (Muñoz, Jouyban, & Martínez, 2016) para hacer los análisis que siguen a continuación.

Tabla 4-15 Solubilidad experimental e ideal fenacetina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	x_3^b	C (mol dm ^{-3b})
0,000	$8,45 \times 10^{-5}$	$4,67 \times 10^{-3}$
0,100	$1,32 \times 10^{-4}$	$6,86 \times 10^{-3}$
0,200	$2,20 \times 10^{-4}$	$1,08 \times 10^{-2}$
0,300	$4,56 \times 10^{-4}$	$2,08 \times 10^{-2}$
0,400	$9,71 \times 10^{-4}$	$4,12 \times 10^{-2}$
0,500	$1,97 \times 10^{-3}$	$7,74 \times 10^{-2}$
0,600	$3,80 \times 10^{-3}$	0,136
0,700	$6,57 \times 10^{-3}$	0,214
0,800	$1,02 \times 10^{-2}$	0,299
0,900	$1,44 \times 10^{-2}$	0,378
1,000	$1,95 \times 10^{-2}$	0,455
Proceso ideal	$5,06 \times 10^{-2}$	-

^a w_1 es la fracción másica y volumétrica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de fenacetina (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en solubilidad $u_r(x_3)$ y $u_r(\text{mol dm}^{-3})$ son 0,027 (o 2,7%).

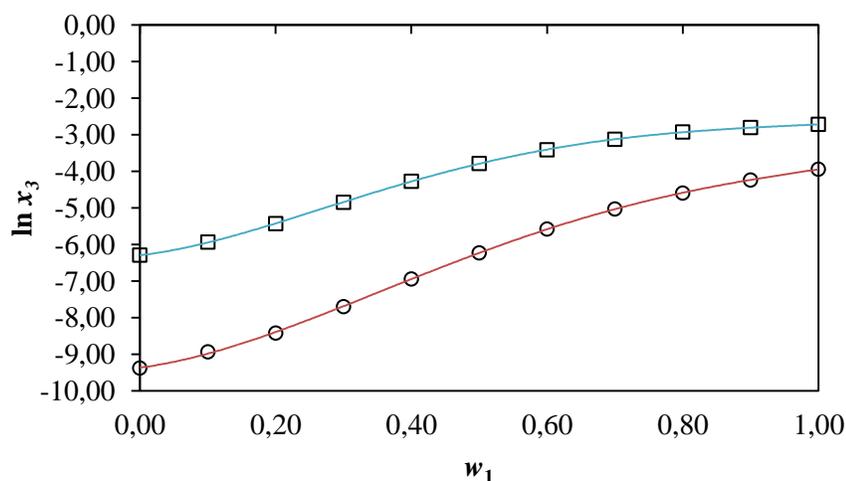


Figura 4-21 Logaritmo natural de la solubilidad experimental en fracción molar de fenacetina (3) y acetaminofeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Fenacetina (3, \circ), Acetaminofeno (3, \square).

La figura 4-21 muestra que en una misma mezcla solvente a la temperatura de análisis, la solubilidad de fenacetina es menor comparada con la solubilidad mostrada por el acetaminofeno, este comportamiento podría estar relacionado a la diferencia estructural entre los dos compuestos, la etilación del $-\text{OH}$ fenólico en el acetaminofeno, que es un derivado del metabolismo de la fenacetina, reduce la habilidad de este grupo para formar un enlace de hidrógeno, y consecuentemente la fenacetina muestra bajas solubilidades en agua y en metanol comparadas con el acetaminofeno. También se puede analizar en términos de los parámetros de solubilidad de Hildebrand (Ver Anexo E, página 179), para fenacetina $\delta_3 = 23,6 \text{ MPa}^{1/2}$ y para acetaminofeno $\delta_3 = 27,3 \text{ MPa}^{1/2}$ según lo reportado en literatura (Ahumada, Delgado, & Martínez, 2012), el acetaminofeno es más polar que la fenacetina y tiene un valor más cercano al de las mezclas ricas en metanol y en metanol puro $\delta_1 = 29,36 \text{ MPa}^{1/2}$.

4.4.2 Correlación de los valores de solubilidad de PNC.

Analizando los datos obtenidos de solubilidad en relación con el modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman, se observan unas desviaciones respecto al mismo, ya que como se

explicó en el Capítulo 1 sección 1.3, éste modelo asume una serie de supuestos, entre ellos el comportamiento de aditividad, estas desviaciones se pueden analizar en términos de la región de composición de la mezcla cosolvente y la magnitud de la desviación.

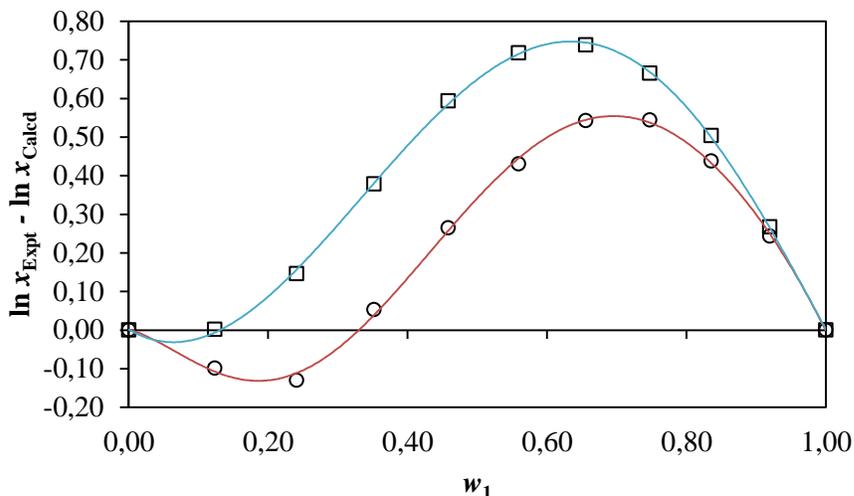


Figura 4-22 Exceso logarítmico de la solubilidad de fenacetina (\circ) y acetaminofeno (\square) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Las regiones con desviación negativa y las magnitudes son menores para el acetaminofeno ($0 \leq w_1 \leq 0,16$ y con -0,06 unidades logarítmicas naturales como máximo) en comparación con la fenacetina ($0 \leq w_1 \leq 0,43$ y con -0,27 unidades logarítmicas naturales como máximo). En las regiones de desviación positiva ocurre lo contrario, son mayores para el acetaminofeno ($0,16 \leq w_1 \leq 1,00$ y con 0,60 unidades logarítmicas naturales como máximo) comparada con la PNC ($0,43 \leq w_1 \leq 1,00$ y con 0,36 unidades logarítmicas naturales como máximo). Estas diferencias podrían estar también relacionadas con las diferencias de polaridad mencionadas anteriormente, ya que PNC es menos polar por lo que presenta mayores desviaciones en las mezclas más polares, mientras que en las mezclas con menor polaridad las desviaciones son mayores para el acetaminofeno que es más polar.

Teniendo en cuenta que la ecuación 1.2 del modelo de Jouyban-Acree (J-A) es una extensión de la ecuación 1.1 del modelo de Yalkowsky-Roseman, se puede calcular la diferencia entre las solubilidades calculadas por ambos modelos, como se indicó

anteriormente, esta diferencia se conoce como Factor de Jouyban-Acree (J-A). Para el cálculo de las solubilidades por el modelo de J-A se tomaron en cuenta las constantes que se muestran en la siguiente tabla. El factor de J-A en función de la composición cosolvente, se grafica en la figura 4-23.

Tabla 4-16 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de fenacetina.

Compuesto	J_0	J_1	J_2
PNC	512,034	839,677	-526,638

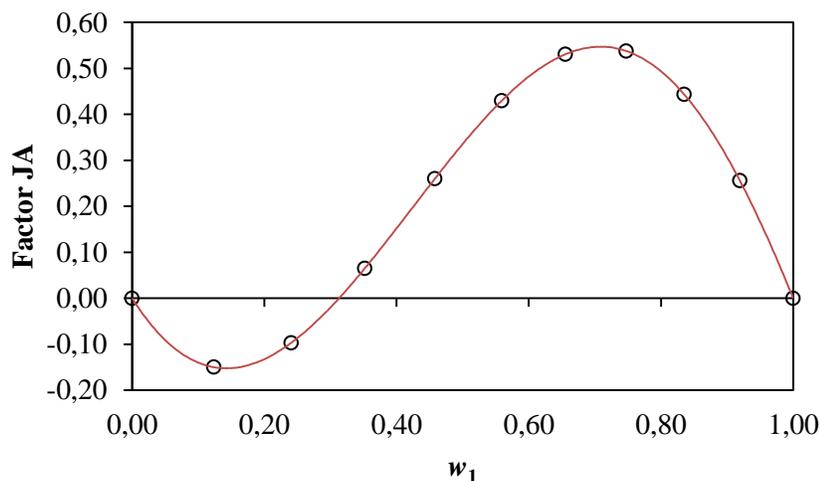


Figura 4-23 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K de Fenacetina (3, ○).

Tal como se muestra en la figura 4-23, se encuentran diferencias entre los modelos, las cuales son negativas en mezclas ricas en agua y diferencias positivas en mezclas ricas en metanol y de igual composición cosolvente, indicando que los fenómenos que probablemente ocurran en estas mezclas y previamente descritos, implican ajustes a los modelos. Para analizar cuál de los dos modelos se ajusta con mayor precisión a los datos experimentales, se calcularon las desviaciones promedio (DP) en porcentaje para los dos modelos aplicados para los datos de fenacetina utilizando la ecuación 1.27, los

cuales fueron de 20,8% y 1,26% para el modelo de Y-R y el de J-A respectivamente. De estas desviaciones se puede concluir que, el modelo de J-A es el más apropiado para correlacionar y predecir con menor error el comportamiento de la solubilidad de este soluto, esto principalmente porque la introducción de las constantes consideradas por el factor de J-A permiten modelar más apropiadamente las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente en las mezclas (Acree Jr. W., 1992), en comparación al modelo de Yalkowsky-Roseman.

4.4.3 Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia, mezcla y solvatación para PNC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.

Partiendo de los datos de solubilidad determinados, se calcularon las energías Gibbs estándar de solución de fenacetina las cuales se muestran en la tabla 4-17, así como también se muestran los valores de los coeficientes de actividad en las soluciones saturadas.

Tal como se observa, los valores de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ disminuyen a medida que la proporción de metanol en la mezcla aumenta, indicando una afinidad mayor de PNC por las mezclas ricas en metanol en relación con el agua pura. También se puede observar que los coeficientes de actividad son mayores en agua pura y disminuyen progresivamente con el aumento de la proporción del metanol, lo cual coincide con un incremento respectivo de la solubilidad. En una aproximación cualitativa, se puede interpretar en términos de las interacciones intermoleculares, en agua y mezclas ricas en agua, donde el valor del coeficiente de actividad es mayor lo que podría implicar mayor proporción de interacciones solvente-solvente y baja proporción de interacciones soluto-solvente. Mientras que, en mezclas ricas en metanol o metanol puro, que presentan los menores valores de coeficiente de actividad, se podría decir que las interacciones solvente-solvente son menores y los valores relacionados con las interacciones soluto-solvente son mayores.

Tabla 4-17 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de fenacetina a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	γ_3^b
0,000	23,25	599
0,100	22,14	384
0,200	20,87	230
0,300	19,07	111
0,400	17,20	52,1
0,500	15,44	25,6
0,600	13,81	13,3
0,700	12,46	7,70
0,800	11,37	4,98
0,900	10,51	3,51
1,000	9,76	2,60

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de fenacetina (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0,028$ o 2,8%, y $u_r(\gamma_3) = 0,030$ o 3,0%.

Adicionalmente también se calcularon otros parámetros termodinámicos que se muestran en la tabla 4-18. En este caso, los $\Delta_{\text{mez}}G^\circ$ son positivos en todas las composiciones estudiadas puesto que en todos los casos la solubilidad ideal, que sólo considera en su cálculo las características del soluto, es mayor que los datos experimentales obtenidos, que consideran también todos los otros posibles fenómenos que ocurran debido a las

interacciones soluto-solvente. En cuanto a los $\Delta_{tr}G^\circ$, los cuales son negativos para todas las mezclas estudiadas, estos indican una afinidad de la fenacetina por la transferencia desde los medios de mayor polaridad a los de menor polaridad.

Tabla 4-18 Energías Gibbs de mezcla, transferencia y solvatación de fenacetina a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{mez}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta_{tr}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta_{solv}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)
0,000	15,85	0,00	-29,05
0,100	14,75	-1,10	-30,16
0,200	13,48	-2,37	-31,43
0,300	11,68	-4,18	-33,23
0,400	9,80	-6,05	-35,10
0,500	8,04	-7,81	-36,86
0,600	6,42	-9,44	-38,49
0,700	5,06	-10,79	-39,84
0,800	3,98	-11,88	-40,93
0,900	3,11	-12,74	-41,79
1,000	2,36	-13,49	-42,54

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de fenacetina (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{mezcla}G^\circ) = 0,037$ o 3,7%, $u_r(\Delta_{transf}G^\circ) = 0,038$ o 3,8% y $u_r(\Delta_{solv}G^\circ) = 0,038$ o 3,8%.

Teniendo en cuenta los datos de la entalpía de sublimación para fenacetina tomados de la literatura $\Delta_{subl}G^\circ = 52,3$ kJ mol⁻¹ (Perlovich, Volkova, & Bauer-Brandl, 2006) (Baena, Vargas, & Martínez, 2008), se encontró que en todas las composiciones estudiadas las energías de Gibbs de solvatación, calculadas según la ecuación 1.6, son negativas y

aumentan con el aumento de la proporción de metanol en la mezcla, demostrando la preferencia de este compuesto por los estados de disolución en lugar de sus hipotéticos estados de vapor.

4.4.4 Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de PNC en mezclas {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Por otra parte, tomando datos reportados en literatura, se comparó el efecto de otros cosolventes en la solubilidad en fracción molar en mezclas cosolventes acuosas, los perfiles de solubilidad en mezclas {metanol (1) + agua (2)}, {etanol (1) + agua (2)} (Peña, Reillo, Escalera, & Bustamante, 2006) y {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Bustamante & Bustamante, 1996) se muestran la figura 4-24.

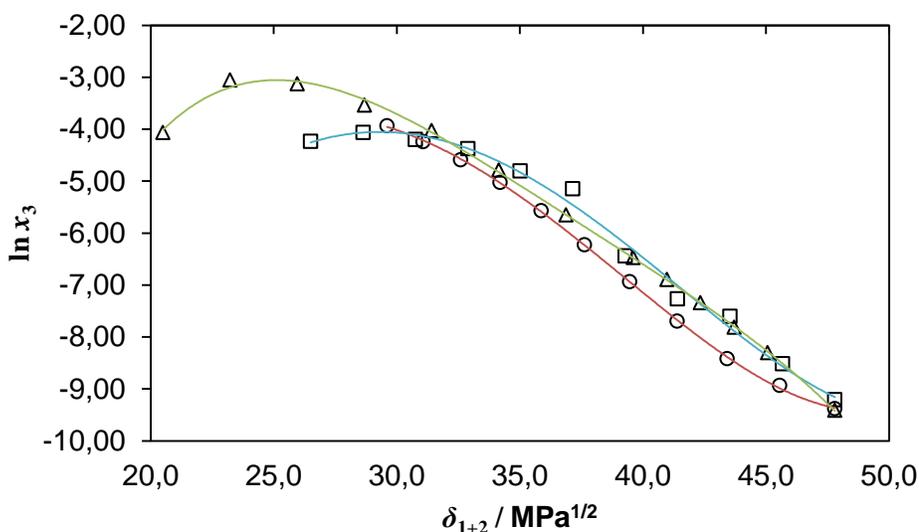


Figura 4-24 Solubilidad en fracción molar de la fenacetina en algunas mezclas cosolventes binarias acuosas como función del parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas a 298,15 K. \circ : {metanol (1) + agua (2)}; \square : {etanol (1) + agua (2)} (Peña, Reillo, Escalera, & Bustamante, 2006); Δ : {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Bustamante & Bustamante, 1996).

Como se mencionó previamente, los valores de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas δ_{1+2} se calculan mediante la ecuación 1.28. En el caso de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} estos valores se muestran en el Anexo E (página 179).

$$\delta_{1+2} = \delta_1 f_1 + \delta_2 f_2 \quad (1.28)$$

Es interesante notar de la figura 4-24 que la solubilidad de PNC (con $\delta_3 = 23,6 \text{ MPa}^{1/2}$) en mezclas acuosas de metanol ($\delta_1 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$) es ligeramente menor a la observada en otras mezclas solventes como etanol ($\delta_1 = 26,5 \text{ MPa}^{1/2}$) y 1,4-dioxano ($\delta_1 = 20,5 \text{ MPa}^{1/2}$), esto podría estar relacionado a que las mezclas {etanol (1) + agua (2)} tienen un valor de parámetro de solubilidad de Hildebrand que se acerca más al parámetro de solubilidad de la PNC.

4.4.5 Análisis de la solvatación preferencial de PNC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.

Utilizando el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff se calcularon los valores de los parámetros de solvatación preferencial respecto a la composición cosolvente para la fenacetina utilizando las ecuaciones descritas en la sección 1.7 y tomando en cuenta los valores de las energías Gibbs estándar de transferencia anteriormente reportadas en la sección 4.4.3, los cuales fueron correlacionados mediante polinomios regulares de cuarto grado, a partir de la derivación de los cuales se obtuvo la función D como se muestra en las ecuaciones 1.21. Los valores de la función Q se presentan en el Anexo F (página 185) los cuales son propios de la mezcla cosolvente {metanol (1) + agua (2)} y fueron tomados de la literatura (Jiménez, Cárdenas, Delgado, Martínez, & Jouyban, 2014). Todos los valores requeridos para el cálculo de los parámetros de solvatación preferencial y la función de correlación se reportan en el Anexo F.

Como una primera aproximación en los datos reportados en la tabla F-17 que los valores de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son negativos en todas las mezclas cosolventes, mostrando la afinidad de fenacetina por ambos solventes. Además, también se puede observar que los valores del volumen de correlación incrementan con el aumento del metanol en la composición de las mezclas, lo que puede estar relacionado con el hecho de que el volumen molar del metanol ($V^0 = 40,75 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) es mayor comparado con el agua ($V^0 = 18,07 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$).

En la figura 4-25 se muestran los valores de los parámetros de solvatación $\delta_{x_{1,3}}$ en función de la composición cosolvente; tal como se ve en la figura estos tienen una relación no lineal a medida que aumenta la cantidad de cosolvente en la mezcla. Adicionalmente, se puede observar que todos los valores superan el valor de la propagación de las incertidumbres, por lo que se puede apartar ese efecto del comportamiento fisicoquímico encontrado. Los valores calculados de $\delta_{x_{1,3}}$ a partir de los datos de solubilidad de fenacetina hallados en este trabajo se compararon con los valores de $\delta_{x_{1,3}}$ de acetaminofeno reportados en la literatura (Muñoz, Jouyban, & Martínez, 2016).

Tal como se observa los valores del parámetro de solvatación preferencial de la PNC son negativos desde el agua pura hasta la mezcla de composición $x_1 = 0,32$ en fracción molar de metanol alcanzando el menor valor ($\delta_{x_{1,3}} = -2,192 \times 10^{-2}$) en la mezcla de $x_1 = 0,15$. En las mezclas de composición $0,32 < x_1 < 1,00$, $\delta_{x_{1,3}}$ toma valores positivos lo que indica que la fenacetina es preferencialmente solvatada por el metanol, alcanzando el máximo valor de solvatación preferencial, $\delta_{x_{1,3}} = 3,003 \times 10^{-2}$ por metanol en la mezcla $x_1 = 0,55$ (Tabla F-17). Estos comportamientos probablemente estén relacionados con la estructuración de las moléculas de agua alrededor de los grupos no polares de la fenacetina en las mezclas ricas en agua, mientras que, en las mezclas de composición intermedia o ricas en metanol, esto puede estar relacionado a la acción cosolvente que desestructura las moléculas ordenadas de agua en la hidratación hidrofóbica por la interacción entre ambos solventes y permitiendo la interacción entre el metanol y la fenacetina.

Analizando la estructura molecular de la fenacetina (Anexo B, página 155), esta puede actuar como ácido y/o base de Lewis a través de puentes de hidrógeno con grupos funcionales aceptores o donores de protones de metanol y agua. Teniendo en cuenta esto, se podría considerar que, en mezclas de composición intermedia y ricas en metanol, este compuesto se comporta como un ácido de Lewis frente a las moléculas de metanol debido a que este es un solvente más básico que el agua, teniendo en cuenta los parámetros de Kamlet-Taft como aceptores de puentes de hidrógeno, los cuales son $\beta = 0,66$ para metanol y $0,47$ para el agua (Marcus, 1998) (Kamlet & Taft, 1976).

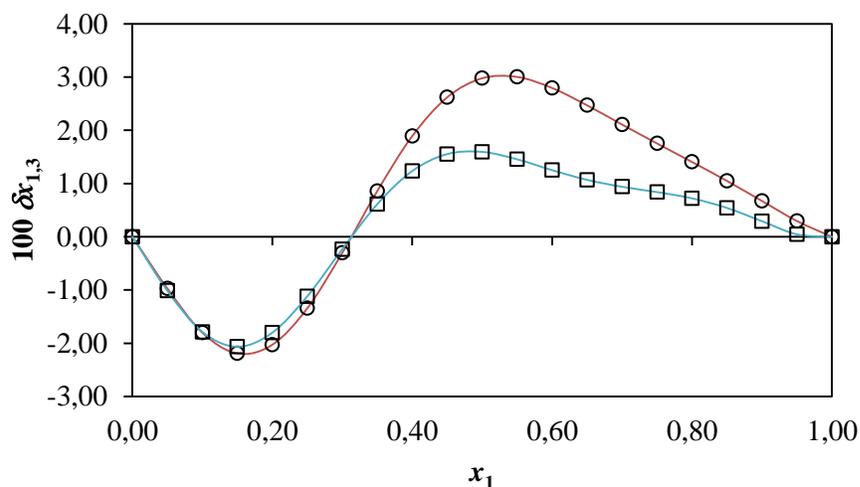


Figura 4-25 Valores $\delta x_{1,3}$ para Fenacetina (3, \circ) y Acetaminofeno (3, \square) (Muñoz, Jouyban, & Martínez, 2016) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

La figura 4-25 compara el comportamiento de la solvatación preferencial de fenacetina y acetaminofeno en las mismas mezclas cosolventes, estos últimos datos y análisis se reportaron en la literatura (Muñoz, Jouyban, & Martínez, 2016). Se puede observar que los dos compuestos presentan solvatación por el agua y el metanol en las mismas regiones composicionales, y además que la magnitud de la solvatación por agua es casi la misma para ambos compuestos. Sin embargo, se pueden observar diferencias en la magnitud de la solvatación preferencial por metanol, la cual es mayor para fenacetina en las mezclas estudiadas; adicionalmente el máximo se obtiene en mezclas de composición $x_1 = 0,55$ para fenacetina mientras que para acetaminofeno en mezclas de composición $x_1 = 0,50$, este comportamiento puede estar relacionado con la menor polaridad de la PNC (presenta etilación en el $-\text{OH}$ fenólico del acetaminofeno) en comparación con el acetaminofeno, lo cual se puede analizar en función de los parámetros de solubilidad de Hildebrand que se listan en el Anexo E.

Para ampliar el análisis de la solvatación preferencial, se tomaron los valores de solubilidad reportados en la literatura en mezclas {etanol (1) + agua (2)} (Peña, Reilo, Escalera, & Bustamante, 2006) y {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Bustamante & Bustamante, 1996) y se calcularon los valores de los parámetros de solvatación preferencial según el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (los valores de las funciones necesarias para este cálculo se reportan en las Tablas F-18 y F-19), estos

valores de $\delta x_{1,3}$ se comparan con el comportamiento acá descrito para fenacetina y se muestra en función de la composición solvente a la misma temperatura de estudio se muestra en la figura 4-26.

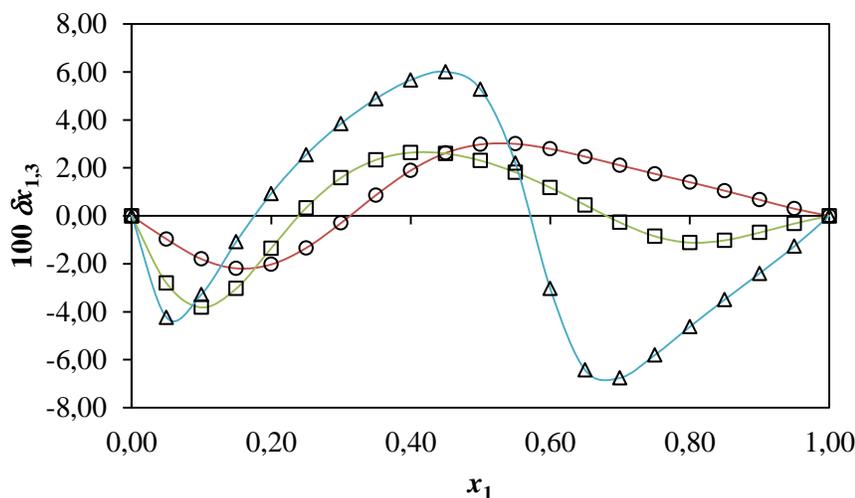


Figura 4-26 Valores $\delta x_{1,3}$ para fenacetina estudiadas en algunas mezclas cosolventes acuosas a 298,15 K. \circ : {metanol (1) + agua (2)}; \square : {etanol (1) + agua (2)} (Peña, Reilo, Escalera, & Bustamante, 2006); Δ : {1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Bustamante & Bustamante, 1996).

La magnitud de la solvatación preferencial por agua de la fenacetina es mayor en mezclas acuosas de 1,4-dioxano, seguidas por etanol y luego por metanol, sin embargo, los valores más altos de $\delta x_{1,3}$ se obtienen en diferentes mezclas cosolventes, en $x_1 = 0,05$ para las mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)}, $x_1 = 0,10$ para las mezclas {etanol (1)+ agua (2)}, y $x_1 = 0,15$ para las mezclas {metanol (1) + agua (2)}. Por otra parte, las magnitudes son similares cuando el compuesto es solvatado preferencialmente por los alcoholes, sin embargo, las máximas magnitudes de solvatación se alcanzan en mezclas cosolvente de diferente proporción, $x_1 = 0,55$ para mezclas {metanol (1) + agua (2)} y $x_1 = 0,40$ para mezclas {etanol (1) + agua (2)} (Tabla F-18). De los tres sistemas solventes estudiados, la máxima solvatación preferencial por el cosolvente se observa en mezclas

{1,4-dioxano (1) + agua (2)} (Tabla F-19). Sin embargo, en mezclas ricas en este cosolvente, se observa que la fenacetina es solvatada preferencialmente por agua esto debido a que la solubilidad máxima se observa en una mezcla cosolvente en lugar del cosolvente puro (Bustamante & Bustamante, 1996).

4.5 Benzocaína (BZC)

A continuación se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de benzocaína en las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)}, metanol y agua puros a 298,15 K, así como los resultados de las propiedades fisicoquímicas estudiadas en el presente trabajo.

4.5.1 Solubilidad experimental e ideal de BZC en mezclas cosolventes {MeOH (1) + W (2)}.

En la tabla 4-19 se muestran los valores de solubilidad experimental obtenidos para benzocaína en mezclas {MeOH (1) + W (2)} a 298,15K, expresada en molaridad y en fracción molar por medio de la metodología expuesta en la sección 3.4.

La solubilidad en fracción molar incrementa al pasar del agua pura al metanol al menos 789 veces, mientras que en molaridad incrementa al menos 287 veces, como se indicó anteriormente esta diferencia puede estar relacionada con las definiciones de las escalas la una gravimétrica que considera moles de soluto y solvente, y la otra volumétrica que solo considera moles del soluto (Martínez, 2001).

El aumento de la solubilidad es proporcional al aumento de la proporción de metanol en la mezcla, lo que podría explicarse en razón del cambio de polaridad que disminuye de un parámetro de solubilidad de Hildebrand de $\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$ en agua hasta alcanzar un $\delta_1 = 29,30 \text{ MPa}^{1/2}$ en metanol puro, y por ende se hace más cercano al parámetro de solubilidad de Hildebrand de la benzocaína $\delta_3 = 22,8 \text{ MPa}^{1/2}$, volviéndose el medio más afín por la benzocaína y favoreciendo la solubilidad. Comparados con los datos reportados por otros autores, los datos reportados en este trabajo son similares, en literatura los valores reportados en agua pura $x_3 = 1,248 \times 10^{-4}$ y en metanol puro $x_3 = 7,667 \times 10^{-2}$ (Rubino J., 1984); las posibles diferencias observadas podrían estar relacionadas con las diferencias en los estados polimórficos, los tiempos de saturación o las técnicas de cuantificación utilizadas como se indicó previamente (Jouyban, 2010).

Tabla 4-19 Solubilidad experimental e ideal benzocaína (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} expresadas en fracción molar y experimental en molaridad a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	x_3^b	C (mol dm ⁻³ ^b)
0,000	$1,16 \times 10^{-4}$	$6,42 \times 10^{-3}$
0,100	$1,96 \times 10^{-4}$	$1,02 \times 10^{-2}$
0,200	$3,73 \times 10^{-4}$	$1,82 \times 10^{-2}$
0,300	$8,53 \times 10^{-4}$	$3,88 \times 10^{-2}$
0,400	$2,10 \times 10^{-3}$	$8,88 \times 10^{-2}$
0,500	$5,32 \times 10^{-3}$	0,205
0,600	$1,23 \times 10^{-2}$	0,425
0,700	$2,26 \times 10^{-2}$	0,698
0,800	$4,16 \times 10^{-2}$	1,109
0,900	$6,37 \times 10^{-2}$	1,477
1,000	$9,15 \times 10^{-2}$	1,841
Proceso ideal	0,2196	-

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas metanol (1) + agua (2) libres de benzocaína (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en solubilidad $u_r(x_3)$ y $u_r(\text{mol dm}^{-3})$ fueron 0,0089 (o 0,89%).

Debido a que la benzocaína tiene un parecido estructural con el etilparabeno (Ver Anexo B), el cual fue estudiado en este trabajo en la sección 4.2, y en particular porque la única diferencia en su estructura radica en el cambio del grupo sustituyente en el anillo fenileno, el cual es $-\text{NH}_2$ en benzocaína y $-\text{OH}$ en etilparabeno, en la figura 4-27 se

muestra el logaritmo natural de la solubilidad en fracción molar de benzocaína (BZC) comparada con etilparabeno (EP). Tal como se observa la solubilidad de BZC es menor en particular en las mezclas ricas en metanol. Esto podría estar relacionado debido a que el cambio del grupo $-\text{NH}_2$ aromático por el $-\text{OH}$ fenólico incrementa significativamente la habilidad de establecer puentes de hidrógeno, y consecuentemente la solubilidad del EP es mayor.

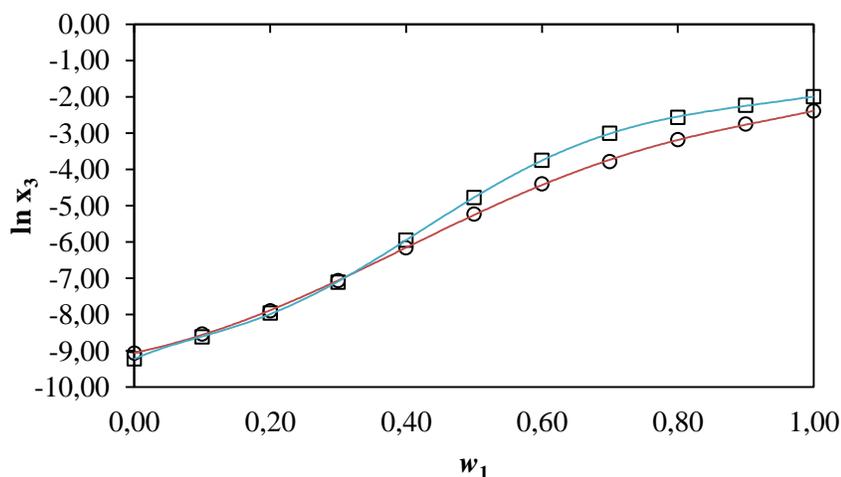


Figura 4-27 Logaritmo natural de la solubilidad experimental de benzocaína (3) y etilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Benzocaína (3, \circ), Etilparabeno (3, \square).

4.5.2 Correlación de los valores de solubilidad de BZC y EP.

Los datos de solubilidad experimental obtenidos fueron utilizados para desafiar el modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman que se describió en la ecuación 1.1, las desviaciones negativas y positivas de los datos se muestran en figura 4-28, en la misma se hace una comparación de estas desviaciones con etilparabeno, datos de solubilidad que fueron presentados en la sección 4.2 de este trabajo.

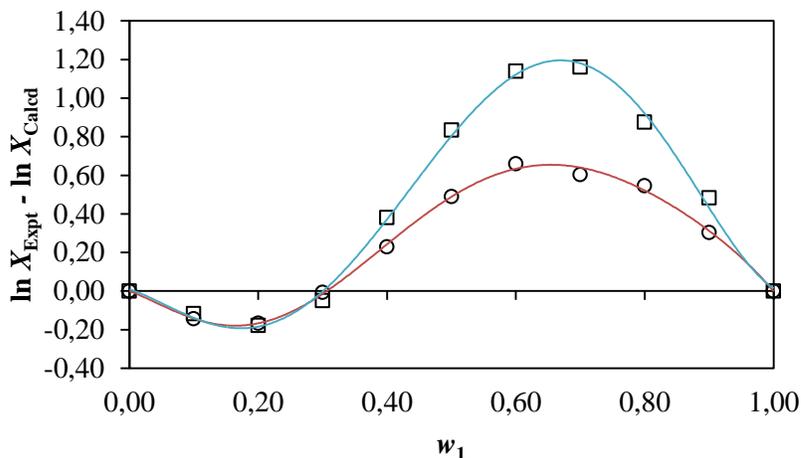


Figura 4-28 Exceso logarítmico de la solubilidad de benzocaína (3, \circ) y etilparabeno (3, \square) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

En ambos compuestos se observan desviaciones negativas en mezclas ricas en agua y positivas en mezclas ricas en metanol respecto al comportamiento aditivo lineal que asume la Ecuación 1.1. En relación a la comparación de BZC y EP existen algunas diferencias en términos de las regiones composicionales y las magnitudes de las desviaciones. Las desviaciones negativas son menores, pero con magnitud ligeramente mayor para EP ($0 \leq w_1 \leq 0,30$ y con -0,18 unidades logarítmicas naturales como máximo) comparadas con BZC ($0 \leq w_1 \leq 0,30$ y con -0,17 unidades logarítmicas naturales como máximo). Por el contrario, las regiones de desviación positivas y magnitudes son mayores para EP ($0,30 \leq w_1 \leq 1,00$ y con 1,16 unidades logarítmicas naturales como máximo) comparados con BZC ($0,30 \leq w_1 \leq 1,00$ y con 0,66 unidades logarítmicas naturales como máximo). Estas diferencias podrían estar relacionadas con las diferencias de polaridad de ambos compuestos, ya que EP es más polar que BZC, como se puede deducir a partir de sus parámetros de solubilidad de Hildebrand, $\delta_3 = 22,8 \text{ MPa}^{1/2}$ para BZC y $25,4 \text{ MPa}^{1/2}$ para EP calculados como se muestra en el Anexo E (página 179).

Entendiendo el modelo de J-A como una extensión del modelo de Yalkowsky-Roseman, la diferencia en la solubilidad calculada por ambos modelos que se muestra en la figura 4-29 en función de la composición cosolvente. El cálculo de la solubilidad por el modelo de J-A toma en cuenta las constantes que se muestran en la siguiente tabla. Este factor de J-A permite ver el ajuste entre los dos modelos.

Tabla 4-20 Constantes del modelo de Jouyban-Acree utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de EP y BZC.

Compuesto	J_0	J_1	J_2
EP	957,663	1771,501	-748,816
BZC	599,698	1082,540	-557,477

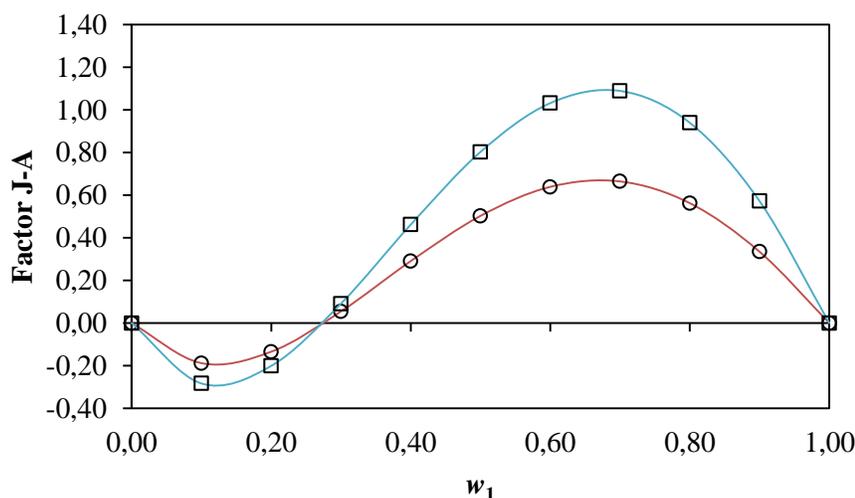


Figura 4-29 Factor de Jouyban-Acree en función de la composición de las mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K. Benzocaína (3, ○), Etilparabeno (3, □).

Las diferencias obtenidas para los dos compuestos estudiados son negativas en mezclas ricas en agua y positivas en mezclas ricas en metanol, un comportamiento similar a lo previamente descrito para otros compuestos, se puede notar que las diferencias entre los dos modelos son mayores en todas las mezclas cosolventes para el caso del EP en comparación con la BZC, indicando que se necesita un mayor ajuste al modelo ideal para la solubilidad de EP en mezclas {metanol (1) + agua (2)} estudiadas en este trabajo. Para analizar ambos modelos en cuanto a su capacidad de correlacionar adecuadamente los datos de solubilidad experimental de BZC y PNC se determinaron las desviaciones promedio (DP) en porcentaje para los dos modelos aplicados utilizando la ecuación 1.27.

Tabla 4-21 Desviaciones promedio en porcentaje de los modelos de Jouyban-Acree y Yalkowsky-Roseman utilizando todos los datos experimentales de solubilidad de BZC y EP.

Compuesto estudiado	DP%	
	Modelo Y-R	Modelo J-A
Etilparabeno	13,9	7,0
Benzocaína	6,9	2,4
General	10,4	4,7

Teniendo en cuenta estos valores y las desviaciones analizadas anteriormente, el modelo de Jouyban-Acree correlaciona de una manera más adecuada los datos de solubilidad determinados para estos dos compuestos debido a la introducción de las constantes que permiten modelar más apropiadamente las interacciones soluto-solvente y solvente-solvente en las mezclas (Acree Jr. W. , 1992).

4.5.3 Funciones termodinámicas aparentes de solución, transferencia y mezcla para BZC y EP en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)} a 298,15 K.

A partir de la ecuación 1.7 y con los valores de solubilidad experimental determinados, se hallaron las energías Gibbs estándar de solución, las cuales como se muestra en la tabla 4-22 disminuyen a medida que la proporción de metanol aumenta en las muestras indicando mayor afinidad de BZC por las mezclas ricas en metanol en comparación con el agua pura. En la tabla anterior, también se muestran los coeficientes de actividad calculados a partir de la ecuación 1.13, en este caso se observa que los coeficientes de actividad adquieren mayores valores en el agua pura y disminuyen a medida que aumenta la proporción de metanol en las muestras, comportamiento que coincide con la solubilidad experimental. En un análisis cualitativo del coeficiente de actividad basada en la ecuación 1.16, se podría interpretar, en términos de las interacciones intermoleculares, que, en agua y mezclas ricas en agua, donde se alcanzan los valores más altos de coeficientes de actividad, podrían implicar altos valores de interacciones solvente-solvente y bajas interacciones soluto-solvente. Caso contrario en mezclas ricas en metanol o metanol puro, que muestran los menores valores de coeficiente de actividad, en donde se esperaría que las interacciones soluto-solvente fueran relativamente altas y las interacciones solvente-solvente fueran bajas.

A continuación, se muestran también los valores de $\Delta_{mez}G^\circ$, los cuales se calcularon respecto a los valores ideales que consideran únicamente las propiedades de fusión del sólido, siendo estos positivos para todas las mezclas cosolventes. En cuanto a las magnitudes de los valores hallados, estos disminuyen con el aumento de la proporción de metanol en las mezclas mostrando la afinidad de este compuesto por el metanol, lo que es consistente con el comportamiento de la solubilidad. En lo relacionado con $\Delta_{tr}G^\circ$, los valores son negativos al pasar de mezclas más polares a las menos polares, indicando la afinidad de este soluto por las mezclas menos polares, o sea, más ricas en metanol. Considerando el proceso de disolución como un proceso que considera las etapas de solvatación y sublimación, y tomando de la literatura el valor de la entalpía de sublimación reportada la literatura $\Delta_{subl}G^\circ = 44,20 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Schmidt, 2005) en este caso se encontró que las energías de Gibbs de solvatación, que se reportan en la tabla 4-23,

son negativas en todas las composiciones cosolvente y aumentan con el aumento de la proporción de metanol en la mezcla, demostrando la preferencia de este compuesto por los estados de disolución en lugar de su estado de vapor. Las energías Gibbs de solvatación fueron calculadas teniendo en cuenta la ecuación 1.6.

Tabla 4-22 Energía Gibbs de solución y coeficientes de actividad de benzocaína a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	γ_3^b
0,000	22,46	1892
0,100	21,17	1121
0,200	19,57	588,4
0,300	17,52	257,6
0,400	15,28	104,4
0,500	12,98	41,26
0,600	10,91	17,89
0,700	9,39	9,70
0,800	7,88	5,28
0,900	6,83	3,45
1,000	5,93	2,40

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas metanol (1) + agua (2) libres de benzocaína (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0003$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0,010$ o 1,0%, y $u_r(\gamma_3) = 0,023$ o 2,3%.

Tabla 4-23 Energías Gibbs de mezcla, transferencia y solvatación de benzocaína a 298,15 K y presión atmosférica local de 73,9 kPa.

$w_1^{a,b}$	$\Delta_{mez}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta_{tr}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta_{solv}G^\circ{}^b$ (kJ mol ⁻¹)
0,000	18,70	0,00	-21,74
0,100	17,41	-1,30	-23,03
0,200	15,81	-2,90	-24,63
0,300	13,76	-4,94	-26,68
0,400	11,52	-7,18	-28,92
0,500	9,22	-9,48	-31,22
0,600	7,15	-11,56	-33,29
0,700	5,63	-13,07	-34,81
0,800	4,12	-14,58	-36,32
0,900	3,07	-15,63	-37,37
1,000	2,17	-16,54	-38,27

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas metanol (1) + agua (2) libres de benzocaína (3).

^b Las incertidumbres estándar fueron $u(T) = 0,05$ K, $u(p) = 2,2$ kPa, $u(w_1) = 0,0005$. Las incertidumbres estándar relativas promedio en las propiedades termodinámicas fueron $u_r(\Delta_{mez}G^\circ) = 0,023$ o 2,3%, $u_r(\Delta_{tr}G^\circ) = 0,015$ o 1,5% y $u_r(\Delta_{solv}G^\circ) = 0,027$ o 2,7%.

4.5.4 Efecto de otros cosolventes en la solubilidad de BZC {cosolvente (1) + agua (2)} a 298,15K

Para comparar los comportamientos obtenidos en términos de la solubilidad de BZC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}, se tomaron los datos reportados en la literatura en otras mezclas cosolventes. La figura 4-30 muestra la comparación de los perfiles de solubilidad de este compuesto en mezclas cosolventes como una función de la polaridad de estas a la temperatura de análisis.

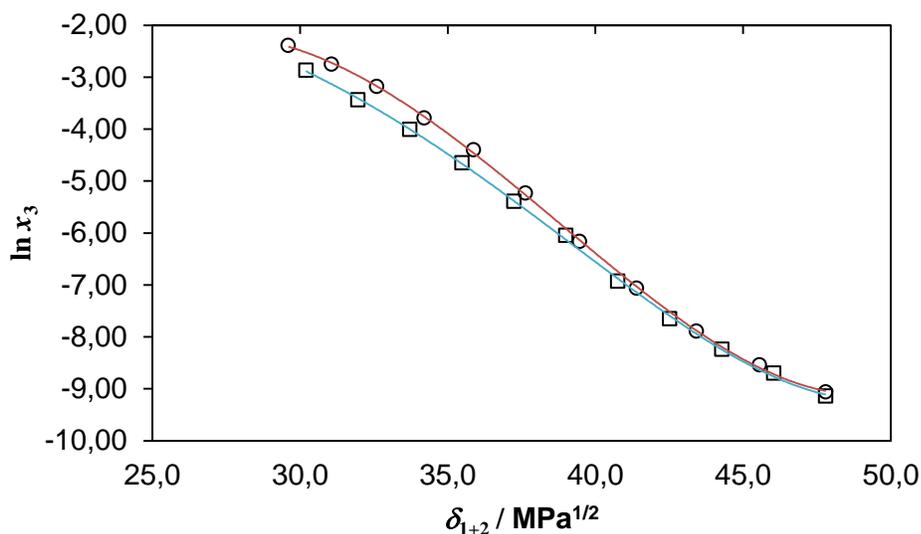


Figura 4-30 Solubilidad en fracción molar de benzocaína (3) en algunas mezclas binarias como función del parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas a 298,15K. ○: {metanol (1) + agua (2)}; □: {propilenglicol (1) + agua (2)} (Rubino & Obeng, 1991).

Es de resaltar en la figura 4-30, que la solubilidad de BZC en las mezclas ricas en cosolvente del sistema {metanol (1) + agua (2)} es ligeramente mayor que la observada en mezclas del sistema {propilenglicol (1) + agua (2)}, lo que puede deberse a que el MeOH tiene una polaridad más similar a la polaridad de la BZC ($\delta_3 = 22,8 \text{ MPa}^{1/2}$). Además, la pequeña diferencia entre los dos sistemas cosolventes puede deberse a la ligera diferencia entre los parámetros de solubilidad de ambos cosolventes para metanol $\delta_1 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$ y para propilenglicol $\delta_1 = 30,2 \text{ MPa}^{1/2}$.

4.5.5 Análisis de la solvatación preferencial de BZC en mezclas {MeOH (1) + Agua (2)}.

Como se ha descrito anteriormente, se calcularon los valores del parámetro de solvatación preferencial de benzocaína como se define en la ecuación 1.17 a través del método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff analizadas en términos de las funciones $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$, dichos valores se muestran en el Anexo F (página 185), en el cual también se muestran las funciones D calculadas como se muestra en la ecuación 1.21 a partir de la correlación de los valores de la energías de Gibbs estándar de transferencia en un polinomio regular de cuarto grado, cuyos coeficientes también se muestran en el Anexo F. En este mismo anexo se tabulan los valores de la función Q tomados de la literatura (Jiménez, Cárdenas, Delgado, Martínez, & Jouyban, 2014) junto con los valores de los volúmenes de correlación, entre otros datos necesarios para el cálculo de los parámetros de solvatación preferencial. Como se muestra en la tabla F-22, los valores de las funciones $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son negativos en todas las mezclas cosolventes, mostrando la afinidad de ambos compuestos analizados por metanol y agua en las mezclas.

La figura 4-31 muestra una comparación entre los valores de $\delta x_{1,3}$ en función de la composición cosolvente los cuales no varían linealmente con el aumento de metanol en las mezclas acuosas. Los máximos valores de los parámetros de solvatación en función de la composición cosolvente superan el valor de la propagación de las incertidumbres ($1,0 \times 10^{-2}$) por lo que los resultados acá mostrados son consecuencia de la solvatación preferencial y no el efecto de la propagación de incertidumbres. Los valores $\delta x_{1,3}$ para BZC toman valores negativos desde el agua hasta la fracción molar de $x_1 = 0,32$ de metanol alcanzando el valor mínimo en la mezcla de composición $x_1 = 0,15$ de $\delta x_{1,3} = -2,678 \times 10^{-2}$. Este comportamiento puede estar relacionado con la posible estructuración de las moléculas de agua formando una hidratación hidrofóbica alrededor de los grupos no polares de la BZC en mezclas ricas en agua como se ha mencionado con los compuestos anteriores. En cuanto a las mezclas en la región de composición $0,32 < x_1 < 1,00$, los valores de $\delta x_{1,3}$ son positivos mostrando que la BZC es solvatada preferencialmente por metanol, esto puede deberse a que el cosolvente favorece el rompimiento de la estructura ordenada del agua y facilitando la interacción entre la BZC y

el metanol. Los parámetros de solvatación preferencial por metanol alcanzan el valor máximo de $4,380 \times 10^{-2}$ en mezcla de composición $x_1 = 0,50$.

Considerando la estructura molecular de la BZC (Anexo B, página 155), esta puede actuar en solución como ácido o base de Lewis formando puentes de hidrógeno con los grupos funcionales de ambos solventes. Y considerando el parámetro Kamlet-Taft de aceptores de hidrógeno de metanol ($\beta = 0,66$) que es mayor que el de agua ($\beta = 0,47$) (Marcus, 1998) (Kamlet & Taft, 1976), se puede deducir que, en mezclas de composición intermedia y ricas en metanol, la BZC se comporta como ácido de Lewis interactuando con los grupos aceptores del metanol.

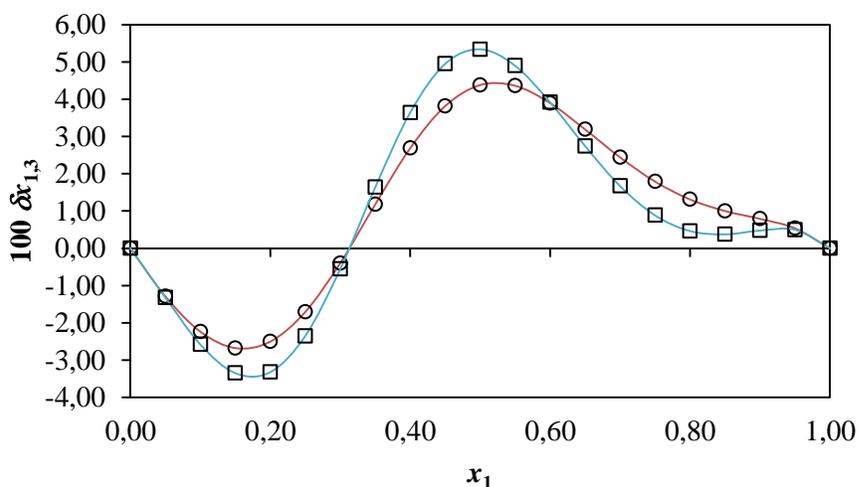


Figura 4-31 Valores $\delta x_{1,3}$ para la benzocaína (3, ○) y etilparabeno (3, □) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Comparando los comportamientos de solvatación preferencial entre BZC y EP, se puede destacar que las regiones de solvatación tanto por agua como por metanol son aproximadamente las mismas, mientras que las magnitudes de los valores de $\delta x_{1,3}$ por agua son mayores para EP, pero en el caso de la solvatación preferencial por metanol, es mayor para BZC en mezclas $0,32 \leq x_1 \leq 0,60$, y mayor para EP en mezclas $0,60 \leq x_1 \leq 1,00$. También es interesante resaltar que, los valores máximos de $\delta x_{1,3}$ para ambos compuestos se encuentran en las mismas composiciones, $x_1 = 0,15$ y $0,50$ para agua y metanol respectivamente. Estos comportamientos en la magnitud de la solvatación

preferencial podrían ser la consecuencia de la polaridad aparentemente más baja de BZC ($\delta_3 = 22,8 \text{ MPa}^{1/2}$), en comparación con la de EP ($\delta_3 = 26,2 \text{ MPa}^{1/2}$).

Adicionalmente, se comparó el comportamiento de solvatación preferencial de la BZC en mezclas {metanol (1) + agua (2)} estudiadas en este trabajo en comparación con el comportamiento en mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)} a 298,15 K, lo que se muestra en la figura 4-32. Las magnitudes de $\delta x_{1,3}$ de benzocaína son mayores en mezclas {metanol (1) + agua (2)}, adicionalmente, también se alcanzan los valores máximos en mezclas de diferente composición cosolvente, $x_1 = 0,10$ y $0,40$ para mezclas {propilenglicol (1) + agua (2)}, y $x_1 = 0,15$ y $0,50$ para mezclas {metanol (1) + agua (2)}. Este comportamiento puede estar relacionado con la polaridad, ya que la polaridad de la BZC ($\delta_3 = 22,8 \text{ MPa}^{1/2}$), es más cercana a la polaridad del metanol ($\delta_1 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$) que la del propilenglicol ($\delta_1 = 30,2 \text{ MPa}^{1/2}$).

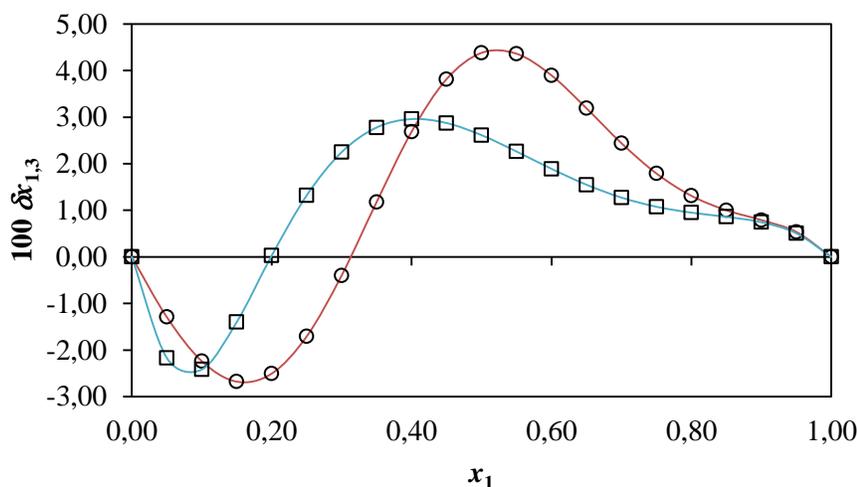


Figura 4-32 Valores $\delta x_{1,3}$ para benzocaína estudiadas en algunas mezclas acuosas a 298,15 K. \circ : {metanol (1) + agua (2)}; \square : {propilenglicol (1) + agua (2)}.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Se determinaron las solubilidades en equilibrio de Sulfanilamida, Sulfametizol, Sulfapiridina, Metilparabeno, Etilparabeno, Propilparabeno, Cafeína, Teofilina, Fenacetina y Benzocaína en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

A excepción de las xantinas estudiadas, el máximo de solubilidad de estos compuestos se obtuvo en el metanol puro, mostrando la afinidad de estos compuestos por mezclas cuya polaridad es relativamente cercana a la del soluto.

En todos los casos la energía Gibbs estándar de solución es positiva y tiende a disminuir con el aumento de la fracción de metanol en las mezclas hasta alcanzar la composición de máxima de solubilidad. Puesto que las solubilidades experimentales son menores que la solubilidad ideal en todos los casos la energía Gibbs estándar de mezcla es positiva, exceptuando el caso de los parabenos estudiados en donde la solubilidad experimental en metanol puro fue mayor que la solubilidad ideal y se obtuvieron energía Gibbs estándar de mezcla negativas, lo cual podría relacionarse a que el cálculo de la solubilidad ideal sólo considera los posibles factores debidos al soluto y no lo que ocurre en solución. En cuanto a la energía de Gibbs estándar de transferencia, la cual es negativa en todos los casos y tiende a disminuir hasta la composición cosolvente en la que encuentra su máximo de solubilidad, indicando la afinidad del soluto por las mezclas cuya polaridad se acerca a la polaridad del soluto.

Considerando los datos de solubilidad obtenidos se reportaron los coeficientes de actividad de los solutos en cada mezcla, a partir de los cuales se puede interpretar que, en términos de las interacciones intermoleculares, de forma cualitativa, las de tipo solvente-solvente son mayores en agua y en mezclas ricas en agua, lo que no favorece la solubilidad, mientras que a medida que aumenta la fracción de metanol se ven

favorecidas las soluto-solvente hasta alcanzar las más favorables en las mezclas de máxima solubilidad o en metanol puro.

Se correlacionaron los valores de solubilidad con los modelos de Yalkowsky-Roseman y Jouyban-Acree. En todos los casos el modelo de Jouyban-Acree presenta claramente un mejor ajuste a los datos experimentales. Las desviaciones positivas en el modelo de Y-R fueron de mayor magnitud que las negativas, lo que indica que este modelo tiende a subestimar con mayor frecuencia la solubilidad de estos compuestos.

La magnitud de las desviaciones negativas fue mayor en todos los casos para los solutos menos polares. Con algunas excepciones encontradas, el intervalo composicional con desviación positiva y la magnitud de esta desviación, son mayores para los solutos más polares.

En el grupo de compuestos en donde se aumentó la longitud del grupo no polar alifático en la estructura molecular (MP, EP, PP) la magnitud de las desviaciones al modelo log-lineal fue mayor a medida que aumentaba la longitud de la cadena alifática.

En el grupo de compuestos en donde se cambió un grupo polar por otro de diferente polaridad (BZC vs EP) la magnitud de las desviaciones fue mayor para el grupo de mayor polaridad.

En el grupo de compuestos en donde se reemplazó un grupo polar por uno no polar alifático (PNC vs ACP) la pérdida del grupo formador de puentes de hidrógeno disminuyó las desviaciones positivas y aumentó las desviaciones negativas.

En el grupo de compuestos en donde se reemplazó un grupo polar por grupos no polares aromáticos (SA, SMZ, SP) la inclusión de un grupo aromático pi-excedente aumentó las desviaciones positivas y disminuyó las negativas comparado a cuando el grupo aromático fue pi-deficiente. No obstante, la introducción de grupos aromáticos, cualquiera fuera su carácter, aumentó las desviaciones negativas.

En el grupo de compuestos en donde se incluyó un grupo alifático, dentro de un sistema aromático, como en el caso de las xantinas (CAF, TEO), la pérdida del grupo formador de puente de hidrógeno aumentó las desviaciones al modelo log-lineal.

Se calcularon los parámetros de solvatación preferencial de los compuestos analizados en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K aplicando el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff a partir de los datos de solubilidad experimental reportados. Exceptuando las xantinas estudiadas los demás compuestos son hidratados preferencialmente en mezclas ricas en agua y solvatados preferencialmente por metanol en mezclas de composición intermedia y ricas en metanol encontrando los máximos de solvatación por agua en $x_1 = 0,15$ y por metanol en $x_1 = 0,50$ o $0,55$ y un intercepto en $x_1 = 0,32$ donde la composición cosolvente alrededor del soluto es equivalente a la del seno de la solución. Este comportamiento puede deberse al fenómeno de hidratación hidrofóbica en mezclas ricas en agua y al comportamiento de estos solutos como ácidos de Lewis frente al metanol en mezclas de composición intermedia y ricas en metanol.

En el caso de las xantinas, cuyo máximo de solubilidad estuvo en una mezcla cosolvente y no en un solvente puro, fueron preferencialmente hidratadas en mezclas ricas en agua y ricas en metanol, pero preferencialmente solvatadas por metanol en mezclas de composición intermedia.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda realizar estos estudios de solubilidad en función de la temperatura para analizar el efecto de esta variable en la solubilidad y poder calcular otras funciones termodinámicas de solución tales como la entalpía y la entropía.

Adicionalmente, realizar estudios sistemáticos de la solubilidad en series homólogas que permitan una comparación más fácil del efecto de cada grupo funcional de la molécula sobre su solubilidad y su solvatación preferencial.

Para optimizar los modelos de predicción de la solubilidad en mezclas cosolventes se recomienda desafiar los datos obtenidos con otros modelos no lineales, o bien proponer otros modelos que permitan emplear el mínimo número de datos experimentales para predecir la solubilidad en mezclas binarias.

Por último, se recomienda determinar los parámetros de solvatación preferencial obtenidos en este trabajo empleando métodos espectroscópicos que validen la utilidad del método IKBI.

ANEXOS

Anexo A. Verificación de la linealidad, el límite de detección y cuantificación, y la precisión de la metodología analítica para la cuantificación de los solutos de interés mediante espectrofotometría ultravioleta.

La verificación de algunos parámetros de desempeño de la metodología analítica mencionada en las secciones 3.4.4 y 3.6 se llevó a cabo para la cuantificación de las sustancias estudiadas en medios acuosos seleccionados para cada uno de los solutos. Para este propósito se tomaron como referencia las guías de la ICH disponibles (ICH Q2 (R1), 2005).

De acuerdo al objetivo del análisis fisicoquímico se seleccionaron y evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión, límite de detección y límite de cuantificación. A lo largo de este anexo se presenta, inicialmente, una descripción de cada parámetro y, posteriormente, los resultados agrupados obtenidos para cada soluto.

A.1 Descripción de los parámetros de desempeño evaluados

A.1.1 Linealidad

Para evaluar la linealidad, se construyeron curvas de calibración con cinco niveles de concentración y tres replicados para cada nivel de concentración. Las soluciones fueron preparadas utilizando un medio acuoso seleccionado mediante barridos de exploración que permitieron evaluar el comportamiento del analito en cada uno de ellos y al mismo tiempo seleccionar la longitud de onda más adecuada para el análisis. Las muestras se analizaron aleatoriamente para contribuir a un análisis estadístico válido.

Previo a la evaluación de la linealidad se verificó que los niveles de concentración no influyeran en la varianza de los resultados obtenidos en cada nivel, empleando un test de Cochran. Posteriormente la linealidad se evaluó mediante análisis de varianza ANOVA, y los valores obtenidos para la pendiente y el intercepto se evaluaron mediante el estadístico t de Student. En todos los casos el nivel de significancia empleado fue de 0,05.

Para este propósito se aplicaron las siguientes ecuaciones:

Ecuación de la recta:

$$y = bx + a \quad (1.29)$$

Valor estimado para x_i :

$$\hat{y} = bx_i + a \quad (1.30)$$

Valor residual:

$$e_i = \hat{y}_i - y_i \quad (1.31)$$

Intercepto:

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n} \quad (1.32)$$

Pendiente:

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} \quad (1.33)$$

Coefficiente de correlación:

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}} \quad (1.34)$$

Varianza de residual:

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy}{n-2}} \quad (1.35)$$

Varianza de pendiente:

$$S_b = \sqrt{\frac{\frac{S_x^2}{y}}{\sum x^2 - \left(\frac{\sum x}{n}\right)^2}} \quad (1.36)$$

Varianza de intercepto:

$$S_a = \sqrt{S_b^2 \frac{\sum x^2}{n}} \quad (1.37)$$

Valores de t de Student para la regresión, para la pendiente (b) y para el intercepto (a)

$$t_{reg} = \frac{|r| \cdot \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (1.38)$$

$$t_b = \frac{b}{S_b} \quad (1.39)$$

$$t_a = \frac{a}{S_b} \quad (1.40)$$

Tabla A-5-1 Ecuaciones para el análisis de varianza ANOVA

	Sumatorias	Sumas de cuadrados (SS)	Grados de libertad (DF)	Medias cuadradas (CM)	F calculado
Regresión	$S_{xx} = \sum x^2 - \left[\frac{(\sum x)^2}{N} \right]$	$SS_r = \frac{S_{xy}^2}{S_{xx}}$	1	$MS_{reg} = \frac{S_{xy}^2}{\frac{S_{xx}}{GL}}$	$F_{cal} = \frac{MS_{reg}}{MS_{er}}$
Falta de ajuste	$S_{yy} = \sum y^2 - \left[\frac{(\sum y)^2}{N} \right]$	$SS_{fa} = SC_{er} - SC_{ep}$	k-2	$MS_{fa} = \frac{SC_{er} - SC_{ep}}{K - 2}$	$F_{cal} = \frac{MS_{fa}}{MS_{ep}}$
Error experimental	$S_{xy} = \sum xy - \left[\frac{\sum x \sum y}{N} \right]$	$SS_t = S_{yy}$	n-1	$MS_{er} = \frac{SC_t - SC_r}{N - 2}$	
Total	$SC_{ep} = \sum_k \left(\sum y^2 - \left[\frac{(\sum y)^2}{m} \right] \right)$	$SS_{er} = SS_t - S$ $SS_{ep} = (S_{yy})_k$	n-k	$MS_{ep} = \frac{(S_{yy})_k}{N - K}$	

Donde, *m*: pendiente; *N*: Número total de datos; *reg*: Regresión; *fa*: falta de ajuste; *k*: Grupo numérico; *ep*: Error total; *er*: Error puro; *er*: Error residual

Test de Cochran para la homogeneidad de varianzas:

$$G_{cal} = \frac{S_{max}^2}{\sum S_i^2} \quad (1.41)$$

Factor de respuesta:

$$F = \frac{y_i}{x_i} \quad (1.42)$$

A.1.2 Precisión

La evaluación de la variabilidad inherente en la metodología analítica debida a errores aleatorios se llevó a cabo mediante el estudio de la repetibilidad del instrumento, la repetibilidad del método, y de la precisión intermedia.

La repetibilidad del equipo se evaluó preparando una solución de una concentración conocida y cercana a la concentración nominal, y determinando la absorbancia de esa solución 10 veces. Se tomó como criterio de aceptación que el coeficiente de variación de las medidas para los solutos fuera menor a 1,0% (Pérez & Forn, 2001).

En la repetibilidad del método se hicieron 6 replicados de la solución de cada analito a su concentración nominal y se tomaron las medidas de absorbancia para cada una, cuyo coeficiente de variación debía ser menor a 1,0% (Pérez & Forn, 2001).

La precisión intermedia se evaluó considerando la medición de absorbancia en tres días distintos, llevadas a cabo sobre tres replicados diferentes y por dos analistas. Los resultados obtenidos se sometieron a un análisis de varianza ANOVA en el cual se aplicaron las siguientes ecuaciones:

Factor de corrección:

$$FC = \frac{(\sum y)^2}{N} \quad (1.43)$$

Sumatoria de cuadrados total:

$$SS_T = \frac{(\sum y)^2}{N} \quad (1.44)$$

Sumatoria de cuadrados de analista:

$$SS_A = \frac{(\sum A_n)^2}{R * D} \quad (1.45)$$

Sumatoria de cuadrados de día:

$$SS_D = \frac{(\sum D_n)^2}{R * A} \quad (1.46)$$

Sumatoria de cuadrados de replicado:

$$SS_R = \frac{(\sum R_n)^2}{R * A} \quad (1.47)$$

Sumatoria de cuadrados del Error:

$$SS_E = SS_T - SS_A - SS_D - SS_R \quad (1.48)$$

A.1.3 Límite de detección y límite de cuantificación

Los límites de detección y de cuantificación se determinaron a partir de la pendiente y de la desviación estándar del intercepto en las curvas de calibración construidas para cada analito. Para su cálculo se emplearon las siguientes ecuaciones:

Límite de detección:

$$LD = \frac{3,3\sigma}{S} \quad (1.49)$$

Límite de cuantificación:

$$LQ = \frac{10\sigma}{S} \quad (1.50)$$

A.1.4 Comentarios acerca de otros parámetros de desempeño

La especificidad y la selectividad no fueron evaluadas teniendo en cuenta, por un lado, que la espectrofotometría UV convencional no permite hacer un análisis instrumental específico, es decir, no tiene la capacidad de evaluar en forma inequívoca al analito en presencia de los otros componentes que podrían estar presentes tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz (ICH Q2 (R1), 2005). Por el otro, que varias condiciones que pueden afectar la estabilidad de los analitos fueron controladas: la exposición a la luz, la temperatura, el comportamiento previo reportado para los analitos en otros solventes con características similares, y que el tiempo que están en medio acuoso ácido o básico es muy corto como para esperar degradación que interfiera en la medición en el espectrofotómetro. Adicionalmente, los analitos a cuantificar no se encontraban en una matriz que pudiera interferir con el análisis.

Así, habiendo verificado que la longitud de onda seleccionada para cada análisis estuviera por encima del límite de transparencia de los disolventes, y por las condiciones experimentales planteadas la probabilidad de degradación es baja, por lo que se puede esperar que la respuesta del instrumento se deba en todo momento al analito de interés.

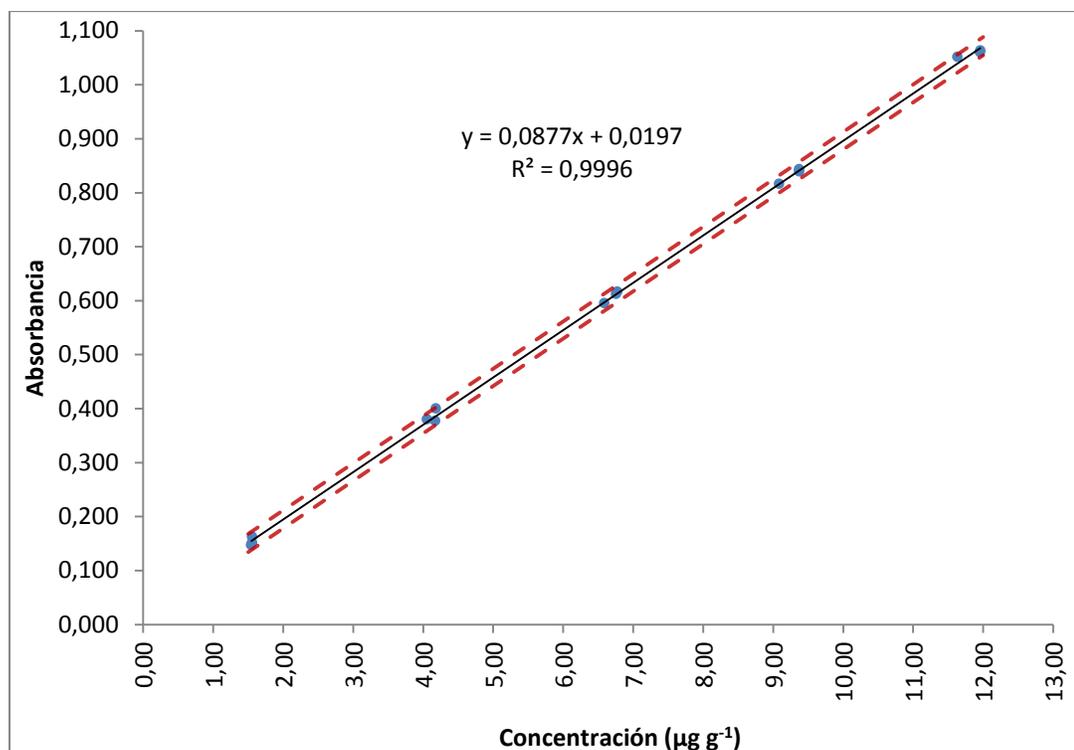
A.2 Resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño de la metodología analítica para la cuantificación mediante espectrofotometría UV de:

A.2.1 Sulfanilamida

A.2.1.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 1,5 y 12 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-1 Curva de calibración construida para la cuantificación de Sulfanilamida en NaOH 0,1 N a $\lambda=250$ nm.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,6280) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-2 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfanilamida.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab} (15; 0,05)$
Intercepto (a)	0,0197	0,00385	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	5,125	2,1604
Pendiente (b)	0,0877	0,000505	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	173,7	2,1604
Coeficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-3 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfanilamida.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab} (n, K, \alpha=0,05)$
Regresión	1	1,528	1,528	30183,3	4,667
Falta de ajuste	3	-0,0005266	-0,0001755	-1,4817	3,708
Error experimental	13	0,0006581	0,00005062		
Error puro	10	0,001185	0,0001185		
Error total	14	1,529			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,1449 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,4391 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.1.2 Precisión

Tabla A-4 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Sulfanilamida.

SA ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8,6370	Absorbancia ($\lambda = 250 \text{ nm}$)	0,620	0,625	0,626	0,629	0,626	0,632	0,624	0,627	0,626	0,625
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,626			0,003				0,500				

Tabla A-5 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Sulfanilamida.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada de SA ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,620	6,848
2	0,624	6,893
3	0,626	6,916
4	0,629	6,950
5	0,624	6,893
6	0,632	6,985
Promedio		6,914
Desviación estándar		0,048
C.V. (%)		0,695

Tabla A-6 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Sulfanilamida.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	2,00 x 10 ⁻⁶	2,00 x 10 ⁻⁶	0,350	4,747
Días	2	1,63 x 10 ⁻⁵	8,17 x 10 ⁻⁶	1,427	3,885
Réplicas	2	1,00 x 10 ⁻⁶	5 x 10 ⁻⁷	0,087	3,885
Error exp	12	0,0001	5,72 x 10 ⁻⁶	-	-
Total	17	0,0001	5,18 x 10 ⁻⁶	-	-

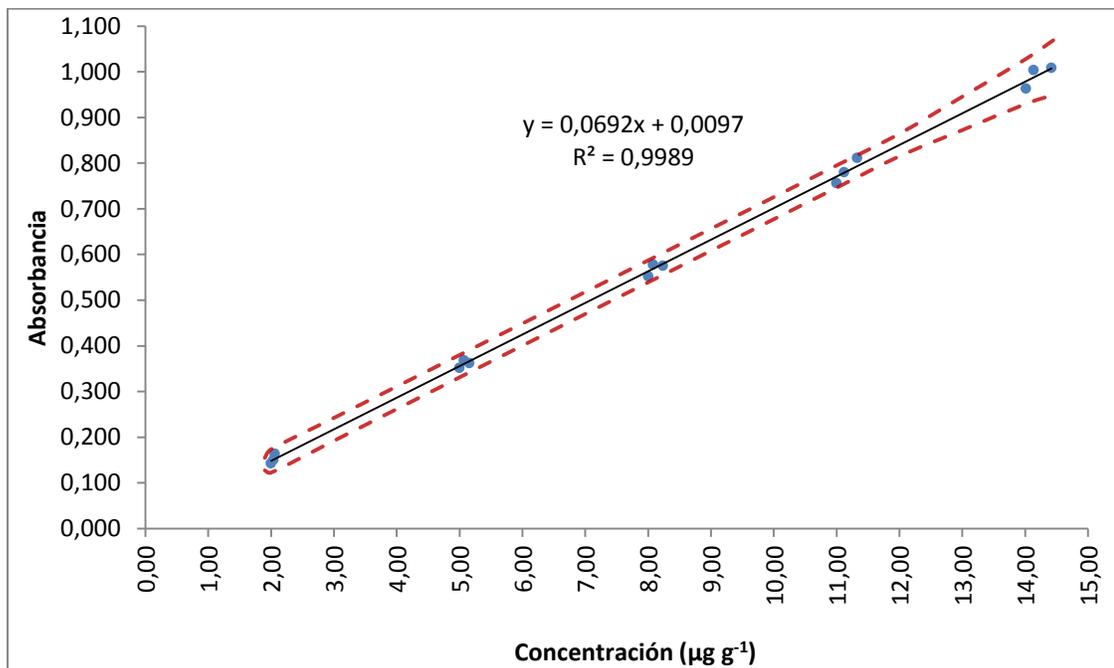
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas (analistas, días, réplicas) no influyen en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método, los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.2 Sulfametizol

A.2.2.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 2 y 14 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-2 Curva de calibración construida para la cuantificación de Sulfametizol en NaOH 0,1 N a $\lambda=259$ nm.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,6097) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-7 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfametizol.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab} (15; 0,05)$
Intercepto (a)	0,0097	0,00594	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	1,628	2,1604
Pendiente (b)	0,0692	0,000647	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	106,8	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-8 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfametizol.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab} (n, K, \alpha=0,05)$
Regresión	1	1,3267	1,3267	11417,7	4,667
Falta de ajuste	3	-0,002005	-0,0006683	-1,9010	3,708
Error experimental	13	0,001511	0,0001162		
Error puro	10	0,003515	0,0003515		
Error total	14	1,3282			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto no es significativamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,2835 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,8591 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.2.1 Precisión

Tabla A-9 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Sulfametizol.

SMZ ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8,2357	Absorbancia ($\lambda= 259 \text{ nm}$)	0,566	0,567	0,567	0,567	0,568	0,567	0,566	0,566	0,566	0,566
Promedio				Desviación Estándar				C.V. (%)			
0,567				0,001				0,123			

Tabla A-10 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Sulfametizol.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para SMZ ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,573	8,143
2	0,575	8,172
3	0,568	8,071
4	0,574	8,157
5	0,568	8,071
6	0,566	8,042
Promedio		8,109
Desviación estándar		0,055
C.V. (%)		0,673

Tabla A-11 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Sulfametizol.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	$5,56 \times 10^{-8}$	$5,56 \times 10^{-8}$	0,008	4,747
Días	2	$1,44 \times 10^{-6}$	$7,22 \times 10^{-7}$	0,105	3,885
Réplicas	2	$1,91 \times 10^{-5}$	$9,56 \times 10^{-6}$	1,393	3,885
Error exp	12	$8,23 \times 10^{-5}$	$6,86 \times 10^{-6}$	-	-
Total	17	0,0001	$6,06 \times 10^{-6}$	-	-

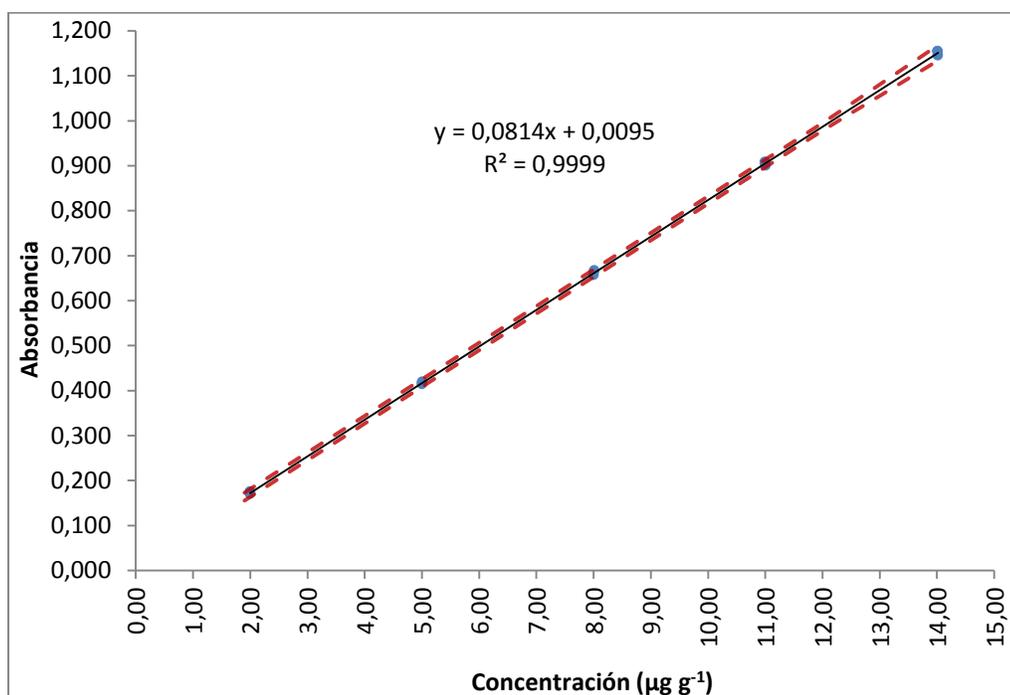
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas (analistas, días, réplicas) no influyen en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.3 Sulfapiridina

A.2.3.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 2 y 14 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-3 Curva de calibración construida para la cuantificación de Sulfapiridina en NaOH 0,1 N a $\lambda = 246 \text{ nm}$.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,4466) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-12 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfapiridina.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab} (15; 0,05)$
Intercepto (a)	0,0095	0,00205	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	4,647	2,1604
Pendiente (b)	0,0814	0,000226	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	359,8	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-13 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Sulfapiridina.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab} (\alpha=0,05)$
Regresión	1	1,7924	1,7924	129477,5	4,6670
Falta de ajuste	3	0,00001463	0,000004878	0,2950	3,7080
Error experimental	13	0,0001800	0,0001384		
Error puro	10	0,0001653	0,00001653		
Error total	14	1,7926			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a

partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,0831 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,2518 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.3.2 Precisión

Tabla A-14 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Sulfapiridina.

SP ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8,0153	Absorbancia ($\lambda = 246 \text{ nm}$)	0,659	0,663	0,659	0,665	0,666	0,661	0,659	0,663	0,659	0,661
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,662			0,003				0,398				

Tabla A-15 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Sulfapiridina.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para SP ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,659	7,977
2	0,663	8,026
3	0,659	7,977
4	0,665	8,050
5	0,666	8,063
6	0,661	8,001
Promedio		8,015
Desviación estándar		0,037
C.V. (%)		0,459

Tabla A-16 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Sulfapiridina.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	1,61 x 10 ⁻⁵	1,61 x 10 ⁻⁵	3,853	4,747
Días	2	1,91 x 10 ⁻⁵	9,56 x 10 ⁻⁶	2,293	3,885
Réplicas	2	8,44 x 10 ⁻⁶	4,22 x 10 ⁻⁶	1,013	3,885
Error exp	12	0,0001	4,17 x 10 ⁻⁶	-	-
Total	17	0,0001	5,51 x 10 ⁻⁶	-	-

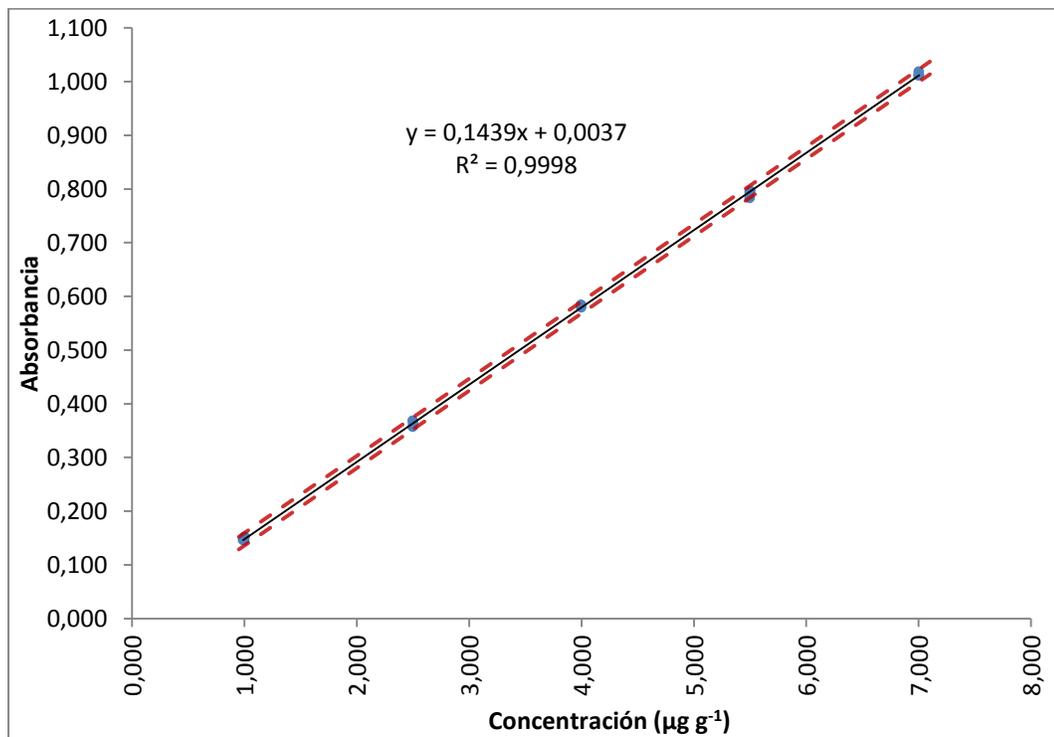
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas (analistas, días, réplicas) no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.4 Metilparabeno

A.2.4.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 1 y 7 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-4 Curva de calibración construida para la cuantificación de Metilparabeno en NaOH 0,1 N a $\lambda = 291 \text{ nm}$.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,5508) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-17 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Metilparabeno.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab} (15; 0,05)$
Intercepto (a)	0,0037	0,00273	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	1,371	2,1604
Pendiente (b)	0,1439	0,000604	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	238,4	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-18 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Metilparabeno.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab} (n, K, \alpha=0,05)$
Regresión	1	1,3997	1,3997	56840,5	4,6670
Falta de ajuste	3	0,00008879	0,00002960	1,2794	3,7080
Error experimental	13	0,0003201	0,00002462		
Error puro	10	0,0002313	0,00002313		
Error total	14	1,4000			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto no es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a

partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,0627 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,1900 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.4.2 Precisión

Tabla A-19 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Metilparabeno.

MP ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3,9980	Absorbancia ($\lambda = 291 \text{ nm}$)	0,572	0,567	0,568	0,572	0,574	0,566	0,574	0,574	0,569	0,575
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,571			0,003				0,580				

Tabla A-20 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Metilparabeno.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para MP ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,571	3,942
2	0,568	3,921
3	0,569	3,928
4	0,572	3,949
5	0,574	3,962
6	0,567	3,914
Promedio		3,936
Desviación estándar		0,018
C.V. (%)		0,466

Tabla A-21 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Metilparabeno.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	6,72 x 10 ⁻⁶	6,72 x 10 ⁻⁶	1,278	4,747
Días	2	2,13 x 10 ⁻⁵	1,07 x 10 ⁻⁵	2,028	3,885
Réplicas	2	5,33 x 10 ⁻⁶	2,67 x 10 ⁻⁶	0,507	3,885
Error exp	12	0,0001	5,26 x 10 ⁻⁶	-	-
Total	17	0,0001	5,68 x 10 ⁻⁶	-	-

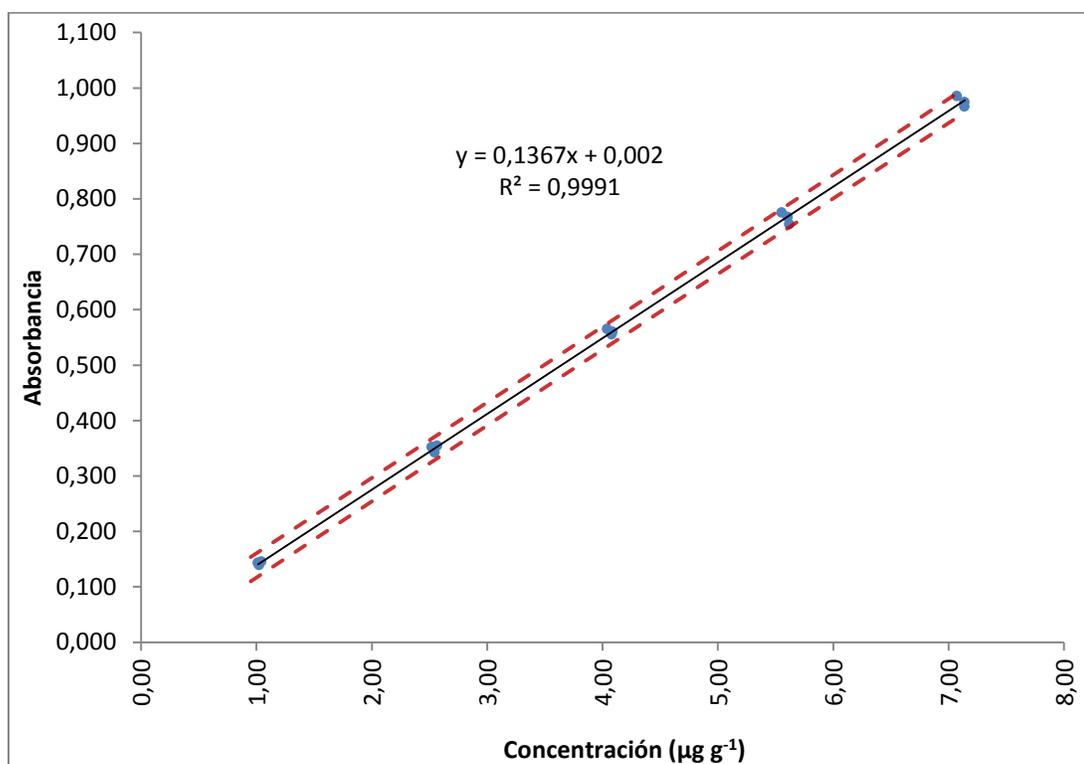
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.5 Etilparabeno

A.2.5.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 1 y 7 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-5 Curva de calibración construida para la cuantificación de Etilparabeno en NaOH 0,1N a $\lambda = 293 \text{ nm}$.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,4529) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-22 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Etilparabeno.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab (15; 0,05)}$
Intercepto (a)	0,002	0,00511	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	0,393	2,1604
Pendiente (b)	0,1367	0,00111	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	123,1	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-23 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Etilparabeno.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab (n, K, \alpha=0,05)}$
Regresión	1	1,2990	1,2990	15164,8	4,6670
Falta de ajuste	3	0,0005556	0,0001852	3,3190	3,7080
Error experimental	13	0,001114	0,00008566		
Error puro	10	0,0005580	0,00005580		
Error total	14	1,3002			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto no es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,1234 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,3740 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.5.2 Precisión

Tabla A-24 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Etilparabeno.

EP ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4,0882	Absorbancia ($\lambda = 293 \text{ nm}$)	0,585	0,585	0,585	0,583	0,583	0,584	0,587	0,587	0,587	0,587
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,585			0,002				0,280				

Tabla A-25 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Etilparabeno.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para EP ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,579	4,222
2	0,578	4,215
3	0,579	4,222
4	0,578	4,215
5	0,583	4,251
6	0,576	4,200
Promedio		4,221
Desviación estándar		0,017
C.V. (%)		0,402

Tabla A-26 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Etilparabeno.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	4,50 x 10 ⁻⁶	4,50 x 10 ⁻⁶	1,841	4,747
Días	2	6,33 x 10 ⁻⁶	3,17 x 10 ⁻⁶	1,295	3,885
Réplicas	2	2,33 x 10 ⁻⁶	1,17 x 10 ⁻⁶	0,477	3,885
Error exp	12	0,00003	2,44 x 10 ⁻⁶	-	-
Total	17	0,00004	2,5 x 10 ⁻⁶	-	-

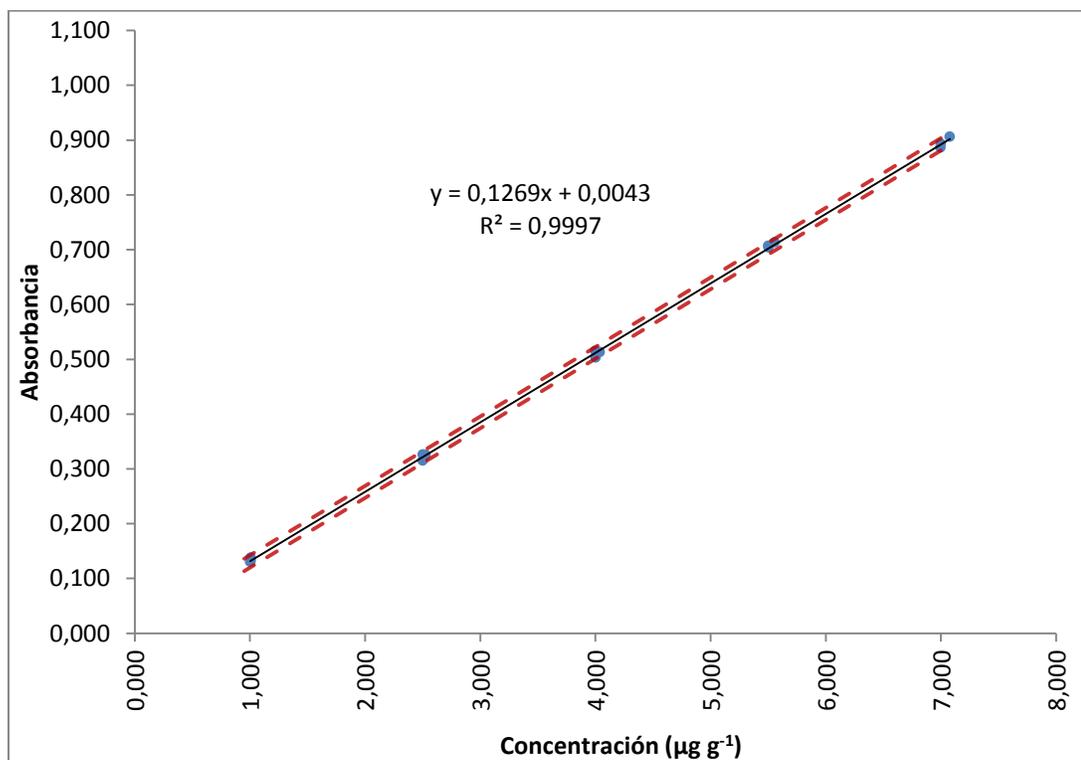
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas (analistas, días, réplicas) no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método, los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.6 Propilparabeno

A.2.6.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 1 y 7 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-6 Curva de calibración construida para la cuantificación de Propilparabeno en NaOH 0,1 N a $\lambda=293$ nm.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,6773) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-27 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Propilparabeno.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab} (15; 0,05)$
Intercepto (a)	0,0043	0,00264	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	1,627	2,1604
Pendiente (b)	0,1269	0,000580	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	218,8	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-28 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Propilparabeno.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab} (n, K, \alpha=0,05)$
Regresión	1	1,0939	1,0939	47867,1	4,6670
Falta de ajuste	3	-0,0001422	-0,00004742	-1,0793	3,7080
Error experimental	13	0,0002971	0,00002285		
Error puro	10	0,0004393	0,00004393		
Error total	14	1,0942			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto no es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a

partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,0685 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,2077 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.6.2 Precisión

Tabla A-29 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Propilparabeno.

PP ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4,0377	Absorbancia ($\lambda = 293 \text{ nm}$)	0,523	0,524	0,524	0,520	0,520	0,521	0,520	0,520	0,520	0,520
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,521			0,002				0,336				

Tabla A-30 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Propilparabeno.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para PP ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,520	4,065
2	0,520	4,065
3	0,519	4,057
4	0,522	4,080
5	0,515	4,025
6	0,519	4,057
Promedio		4,058
Desviación estándar		0,018
C.V. (%)		0,450

Tabla A-31 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Propilparabeno.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	$2,01 \times 10^{-5}$	$2,01 \times 10^{-5}$	1,984	4,747
Días	2	$4,44 \times 10^{-5}$	$2,22 \times 10^{-5}$	2,198	3,885
Réplicas	2	$8,44 \times 10^{-6}$	$4,22 \times 10^{-6}$	0,418	3,885
Error exp	12	0,0001	$1,01 \times 10^{-5}$	-	-
Total	17	0,0002	$1,14 \times 10^{-5}$	-	-

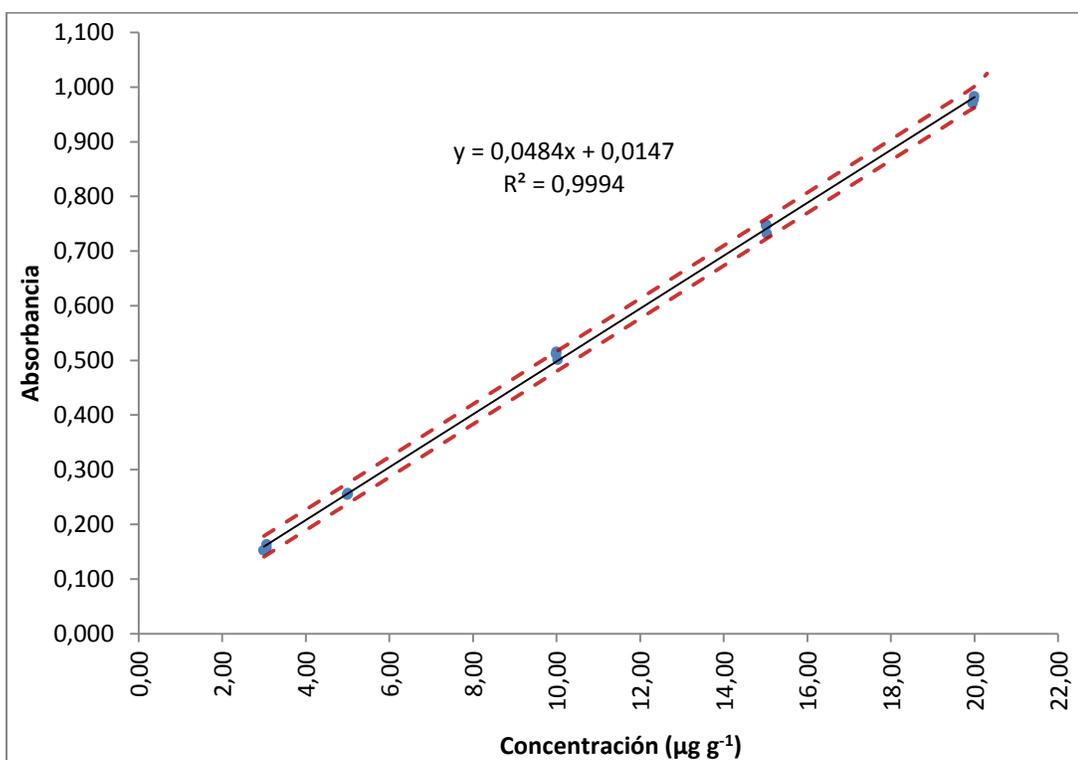
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.7 Cafeína

A.2.7.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 3 y 20 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-7 Curva de calibración construida para la cuantificación de Cafeína en NaOH 0,1 N a $\lambda=271$ nm.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,2860) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-32 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Cafeína.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab (15; 0,05)}$
Intercepto (a)	0,0147	0,004144	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	3,5385	2,1604
Pendiente (b)	0,0484	0,0003362	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	143,8297	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7333	2,1604

Tabla A-33 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Cafeína.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab (n, K, \alpha=0,05)}$
Regresión	1	1,3775	1,3775	20687,0	4,6670
Falta de ajuste	3	0,0004376	0,0001459	3,4083	3,7080
Error experimental	13	0,0008656	0,00006659		
Error puro	10	0,0004280	0,00004280		
Error total	14	1,3783			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a

partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,2828 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,8570 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.7.2 Precisión

Tabla A-34 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Cafeína.

CAF ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9,9993	Absorbancia ($\lambda = 271 \text{ nm}$)	0,509	0,509	0,508	0,511	0,511	0,510	0,509	0,508	0,508	0,508
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,509			0,001				0,235				

Tabla A-35 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Cafeína.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para Cafeína ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,509	10,223
2	0,502	10,078
3	0,511	10,264
4	0,503	10,099
5	0,504	10,120
6	0,508	10,202
Promedio		10,164
Desviación estándar		0,076
C.V. (%)		0,744

Tabla A-36 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Cafeína.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab} (n, K, α=0,05)
Analistas	1	8,00 x 10 ⁻⁶	8,00 x 10 ⁻⁶	1,305	4,747
Días	2	1,24 x 10 ⁻⁵	6,22 x 10 ⁻⁶	1,015	3,885
Réplicas	2	4,31 x 10 ⁻⁵	2,16 x 10 ⁻⁵	3,517	3,885
Error exp	12	0,0001	6,13 x 10 ⁻⁶	-	-
Total	17	0,0001	8,07 x 10 ⁻⁶	-	-

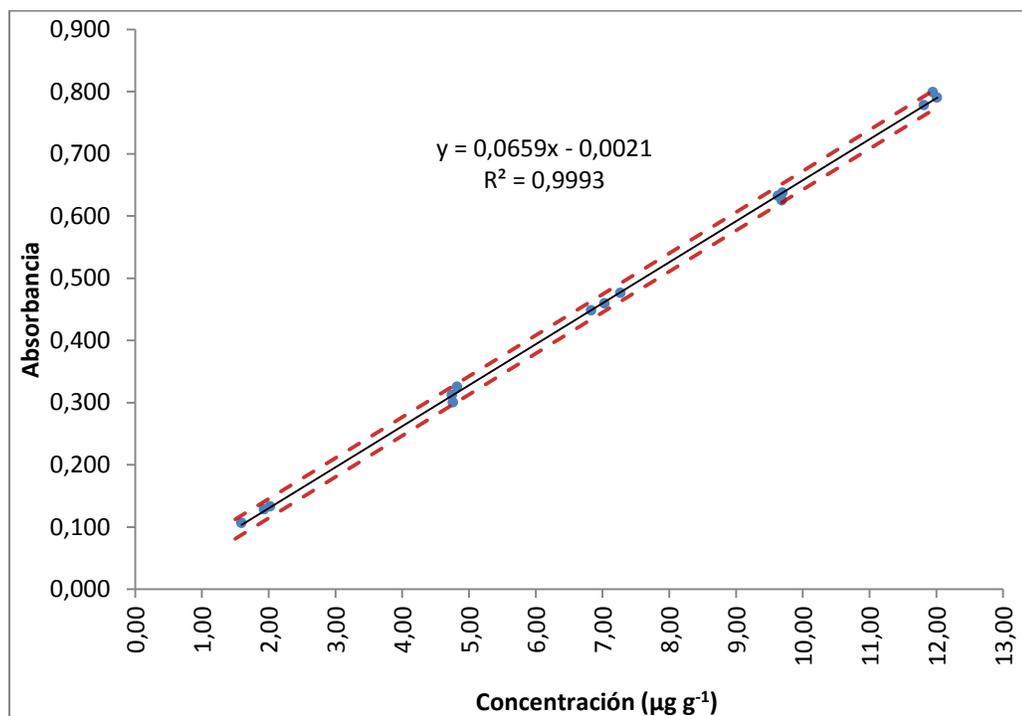
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.8 Teofilina

A.2.8.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 2 y 12 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-8 Curva de calibración construida para la cuantificación de Teofilina en NaOH 0,1 N a $\lambda = 274 \text{ nm}$.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,6649) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-37 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Teofilina.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab (15; 0,05)}$
Intercepto (a)	-0,0021	0,00376	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	0,571	2,1604
Pendiente (b)	0,0659	0,000476	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	138,6	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-38 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Teofilina.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab (n, K, \alpha=0,05)}$
Regresión	1	0,8210	0,8210	19202,4	4,6670
Falta de ajuste	3	-0,0008622	-0,0002874	-2,0268	3,7080
Error experimental	13	0,0005558	0,00004275		
Error puro	10	0,001418	0,0001418		
Error total	14	0,8215			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto no es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a

partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,1881 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,5699 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.8.2 Precisión

Tabla A-39 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Teofilina.

TEO ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21,5278	Absorbancia ($\lambda= 274 \text{ nm}$)	0,476	0,477	0,477	0,478	0,477	0,477	0,478	0,478	0,479	0,477
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,477			0,001				0,177				

Tabla A-40 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Teofilina.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para TEO ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,489	7,447
2	0,494	7,523
3	0,490	7,463
4	0,495	7,538
5	0,498	7,584
6	0,495	7,538
Promedio		7,516
Desviación estándar		0,051
C.V. (%)		0,684

Tabla A-41 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Teofilina.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	6,42 x 10 ⁻⁵	6,42 x 10 ⁻⁵	2,233	4,747
Días	2	7,23 x 10 ⁻⁵	3,62 x 10 ⁻⁵	1,258	3,885
Replicas	2	1,23 x 10 ⁻⁵	6,17 x 10 ⁻⁶	0,214	3,885
Error exp	12	0,0003	2,88 x 10 ⁻⁵	-	-
Total	17	0,0005	2,91 x 10 ⁻⁵	-	-

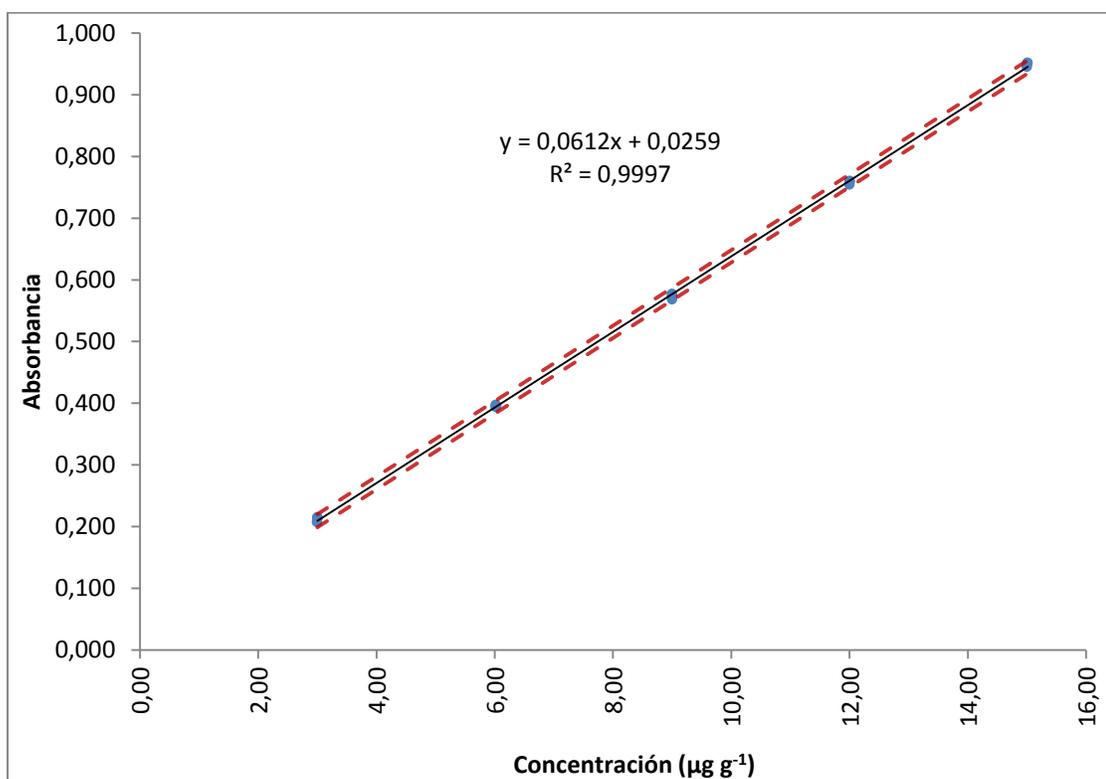
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método, los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.9 Fenacetina

A.2.9.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 3 y 15 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-9 Curva de calibración construida para la cuantificación de Fenacetina en NaOH 0,1 N a $\lambda=243$ nm.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,3656) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05; K=5, n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-42 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Fenacetina.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab (15; 0,05)}$
Intercepto (a)	0,0259	0,002718	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	9,526	2,1604
Pendiente (b)	0,0612	0,0002729	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	224,3	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7	2,1604

Tabla A-43 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Fenacetina.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab (n, K, \alpha=0,05)}$
Regresión	1	1,0120	1,0120	50327,0	4,6670
Falta de ajuste	3	0,0001328	0,00004425	3,4391	3,7080
Error experimental	13	0,0002614	0,00002011		
Error puro	10	0,0001287	0,00001287		
Error total	14	1,0123			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a

partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $0,1456 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $0,4439 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.9.2 Precisión

Tabla A-44 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Fenacetina.

FA ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9,0004	Absorbancia ($\lambda= 243 \text{ nm}$)	0,579	0,579	0,579	0,581	0,580	0,580	0,577	0,578	0,578	0,578
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,579			0,001				0,207				

Tabla A-45 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Fenacetina.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para PNC ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,569	6,266
2	0,566	6,232
3	0,571	6,289
4	0,571	6,289
5	0,570	6,277
6	0,564	6,209
Promedio		6,260
Desviación estándar		0,033
C.V. (%)		0,525

Tabla A-46 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Fenacetina.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	7,44 x 10 ⁻⁵	7,44 x 10 ⁻⁵	3,805	4,747
Días	2	7,18 x 10 ⁻⁵	3,59 x 10 ⁻⁵	1,835	3,885
Replicas	2	7,84 x 10 ⁻⁶	3,92 x 10 ⁻⁶	0,200	3,885
Error exp	12	0,0002	1,96 x 10 ⁻⁵	-	-
Total	17	0,0004	2,29 x 10 ⁻⁵	-	-

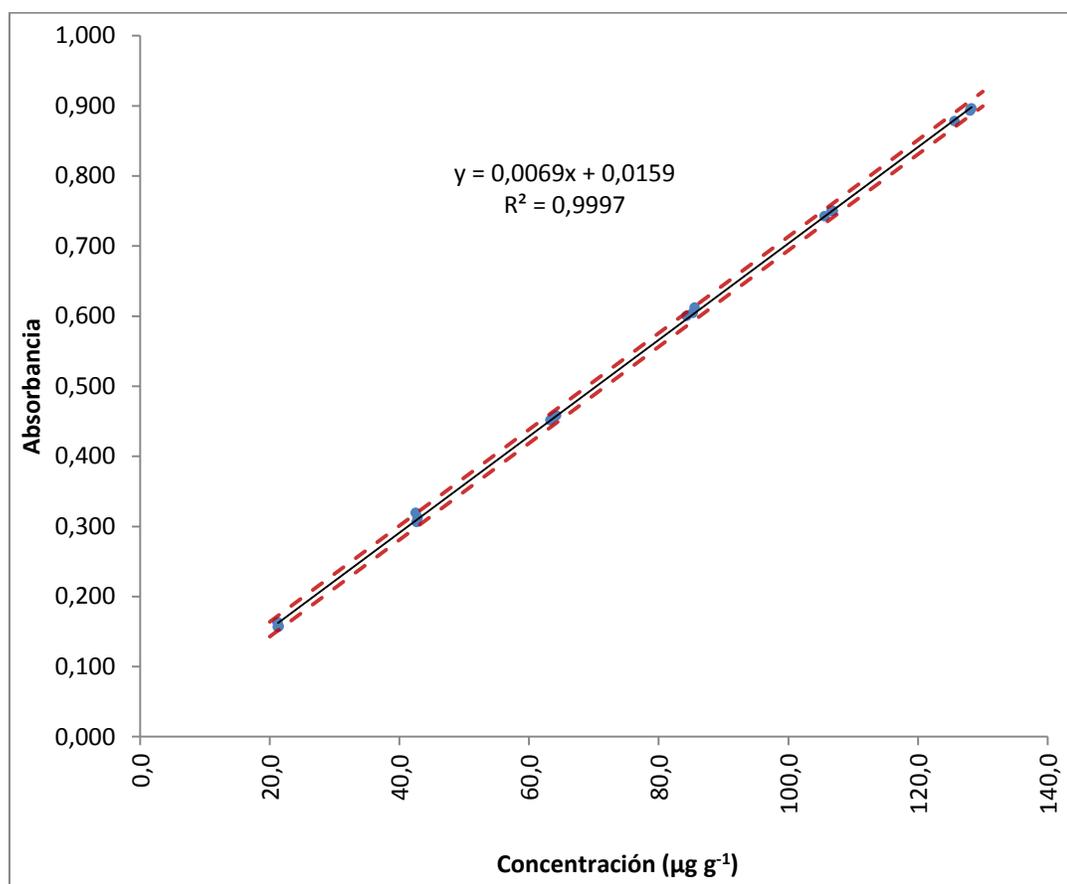
En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método, los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

A.2.10 Benzocaína

A.2.10.1 Linealidad

Se construyó una curva de calibración que cubría un rango de concentraciones entre 21 y 128 $\mu\text{g g}^{-1}$ y los valores obtenidos fueron sometidos al análisis estadístico propuesto:

Figura A-10 Curva de calibración construida para la cuantificación de Benzocaína en HCl 0,1 N a $\lambda=270$ nm.



A continuación, se aplicó el test de Cochran, en el que G_{cal} (0,5727) fue menor que G_{tab} ($\alpha=0,05$; $K=5$, $n=3$) (0,6838), indicando que en la curva construida los niveles de concentración no influían en la varianza de los resultados.

Con base en las ecuaciones mencionadas en la sección A.1.1 se evaluaron mediante prueba t de Student los valores de intercepto, pendiente, y coeficiente de correlación

obtenidos, así como el ajuste a la linealidad y la correlación entre las variables mediante ANOVA.

Tabla A-47 Valores obtenidos para la prueba t de Student en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Benzocaína.

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alternativa	t_{exp}	$t_{tab (15; 0,05)}$
Intercepto (a)	0,0159	0,002346	Ho: $\alpha = 0$	Hi: $\alpha \neq 0$	6,7597	2,1604
Pendiente (b)	0,0069	0,00002833	Ho: $\beta = 0$	Hi: $\beta \neq 0$	242,7728	2,1604
Coefficiente de Correlación (r)	0,9998	-	Ho: $r = 0$	Hi: $r \neq 0$	173,7333	2,1604

Tabla A-48 Valores obtenidos para el ANOVA en la evaluación de la Linealidad para la curva de calibración de Benzocaína.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media cuadrada	F_{cal}	$F_{tab (n, K, \alpha=0,05)}$
Regresión	1	1,1181	1,1181	58938,6	3,0480
Falta de ajuste	4	-0,0001391	-0,00003478	-0,9429	2,4800
Error experimental	16	0,0003035	0,00001897		
Error puro	12	0,0004427	0,00003689		
Error total	17	1,1184			

A partir del análisis estadístico por t Student se puede deducir que el valor del intercepto es estadísticamente diferente de cero y que la hipótesis nula para la pendiente se rechaza, llevando a la conclusión que el método es sensible a los cambios en la concentración.

En el caso de la Regresión, como F_{cal} es mayor que F_{tab} , se rechaza la hipótesis nula y se concluye que sí hay correlación entre las dos variables. Por su parte, en el caso del ajuste a la linealidad, como F_{cal} es menor que F_{tab} , se acepta la hipótesis nula y se concluye que no hay desvío de la linealidad.

A partir de los resultados presentados se pudo concluir que la curva de calibración construida cumple con el parámetro de linealidad. Ya habiendo presentado los valores a partir de los cuales se calculan, el límite de detección fue de $1,1256 \mu\text{g g}^{-1}$ y el de cuantificación de $3,4110 \mu\text{g g}^{-1}$.

A.2.10.2 Precisión

Tabla A-49 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Equipo para la cuantificación de Benzocaína.

BZC ($\mu\text{g g}^{-1}$)	No. de lectura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
63,3375	Absorbancia ($\lambda= 270 \text{ nm}$)	0,345	0,345	0,345	0,348	0,345	0,345	0,345	0,346	0,346	0,346
Promedio			Desviación Estándar				C.V. (%)				
0,346			0,001				0,280				

Tabla A-50 Resultados obtenidos para la Repetibilidad del Método para la cuantificación de Benzocaína.

Número de lectura	Absorbancia	Concentración calculada para BZC ($\mu\text{g g}^{-1}$)
1	0,335	46,405
2	0,337	46,695
3	0,338	46,841
4	0,339	46,986
5	0,340	47,132
6	0,341	47,277
Promedio		46,889
Desviación estándar		0,314
C.V (%)		0,670

Tabla A-51 Resultados obtenidos para la Precisión intermedia para la cuantificación de Benzocaína.

Fuente	Grados de Libertad (GL)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F _{cal}	F _{tab (n, K, α=0,05)}
Analistas	1	2,00 x 10 ⁻⁶	2,00 x 10 ⁻⁶	0,274	4,747
Días	2	2,21 x 10 ⁻⁵	1,11 x 10 ⁻⁵	1,515	3,885
Réplicas	2	3,81 x 10 ⁻⁵	1,91 x 10 ⁻⁵	2,612	3,885
Error exp	12	0,0001	7,30 x 10 ⁻⁶	-	-
Total	17	0,0001	8,81 x 10 ⁻⁶	-	-

En todos los casos, como F_{cal} es menor que F_{tab}, se acepta la hipótesis nula y se concluye que los errores aleatorios debidos a las variables analizadas no influyen significativamente en los resultados obtenidos. De manera similar se concluye a partir de los coeficientes de variación para la Repetibilidad del Equipo y del Método, los cuales en ambos casos son menores al 1,0%.

Anexo B. Características de los principios activos en estudio.

A continuación, se presentan las principales propiedades fisicoquímicas de los compuestos orgánicos de interés farmacéuticos en estudio:

B.1 Sulfanilamida (SA)

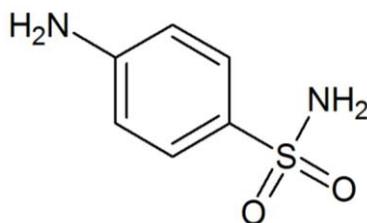


Figura B-1 Estructura molecular de la Sulfanilamida.

Nombre IUPAC: p-amino-bencensulfonamida

Número CAS: 63-74-1

Fórmula química: C₆H₈N₂O₂S

Masa Molar: 172,21 g mol⁻¹

Aspecto físico: Polvo blanco o casi blanco cristalino, inodoro con sabor ligeramente amargo y un sabor dulce residual, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: 164,5-166,5 °C (Budavari, y otros, 2001)

Log P: -1,05 (Florence & Attwood, 1998),

B.2 Sulfametizol (SMZ)

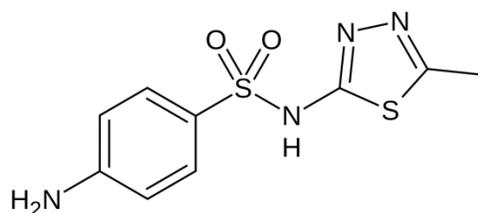


Figura B-2 Estructura molecular del Sulfametizol

Nombre IUPAC: 4-amino-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il) bencensulfonamida

Número CAS: 144-82-1

Fórmula química: $C_9H_{10}N_4O_2S_2$

Masa Molar: $270,33 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto físico: Polvo blanco o casi blanco cristalino, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: $210 \text{ }^\circ\text{C}$ (Lide, 2005)

Log P: 0,54 (Hansch & Leo, 1995)

B.3 Sulfapiridina (SP)

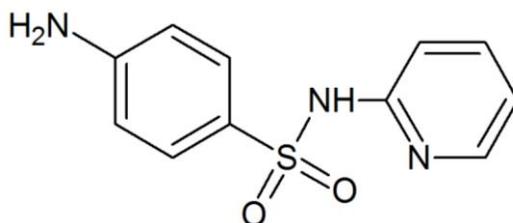


Figura B-3 Estructura molecular de la Sulfapiridina

Nombre IUPAC: 4-amino-N-(2-piridilo) bencensulfonamida

Número CAS: 144-83-2

Fórmula química: $C_{11}H_{11}N_3O_2S$

Masa Molar: $249,29 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto físico: Polvo cristalino blanco o amarillento, inodoro con un sabor débilmente amargo, se oscurece lentamente por exposición a la luz, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: $190\text{-}193 \text{ }^\circ\text{C}$ (Budavari, y otros, 2001)

Log P: 0,90 (Florence & Attwood, 1998)

B.4 Metilparabeno (MP)

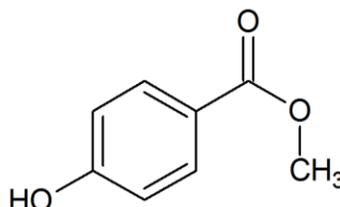


Figura B-4 Estructura molecular del Metilparabeno

Nombre IUPAC: metil *p*-hidroxibenzoato

Número CAS: 99-76-3

Fórmula química: C₈H₈O₃

Masa Molar: 152,15 g mol⁻¹

Aspecto físico: Polvo cristalino blanco, inodoro o con un olor característico leve, con un sabor ligeramente amargo, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: 131 °C (Budavari, y otros, 2001)

Log P: 1,96 (Hansch & Leo, 1995)

B.5 Etilparabeno (EP)

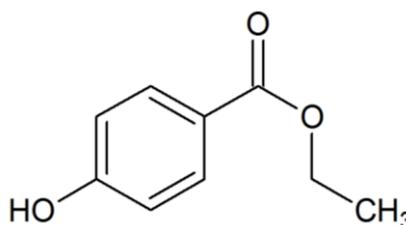


Figura B-5 Estructura molecular del Etilparabeno

Nombre IUPAC: etil *p*-hidroxibenzoato

Número CAS: 120-47-8

Fórmula química: C₉H₁₀O₃

Masa Molar: 166,17 g mol⁻¹

Aspecto físico: Polvo cristalino blanco cristalino, inodoro, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: 116 °C (Budavari, y otros, 2001)

Log P: 2,47 (Hansch & Leo, 1995)

B.6 Propilparabeno (PP)

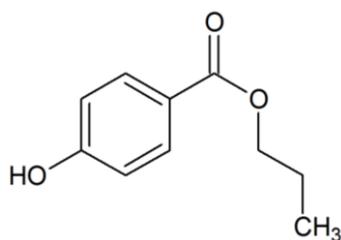


Figura B-6 Estructura molecular del Propilparabeno

Nombre IUPAC: propil *p*-hidroxibenzoato

Número CAS: 94-13-3

Fórmula química: C₁₀H₁₂O₃

Masa Molar: 180,20 g mol⁻¹

Aspecto físico: Fino polvo cristalino blanco, inodoro o con un olor aromático característico, insípido, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: 96-97 °C (Budavari, y otros, 2001)

Log P: 3,04 (Florence & Attwood, 1998),

B.7 Cafeína (CAF)

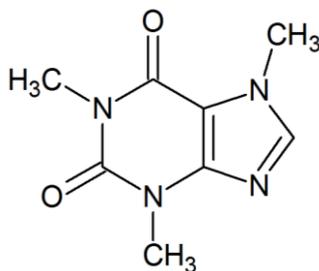


Figura B-7 Estructura molecular de la Cafeína

Nombre IUPAC: 1,3,7-trimetil- 1H-purina- 2,6-diona

Número CAS: 58-08-2

Fórmula química: C₈H₁₀N₄O₂

Masa Molar: 194,19 g mol⁻¹

Aspecto físico: Polvo cristalino blanco, inodoro, sabor amargo, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: 236 °C (Lide, 2005)

Log P: -0,07 (Hansch & Leo, 1995)

B.8 Teofilina (TEO)

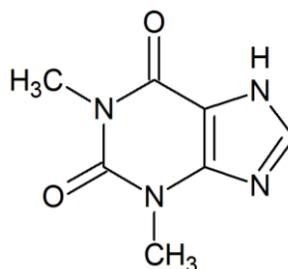


Figura B-8 Estructura molecular de la Teofilina

Nombre IUPAC: 1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona

Número CAS: 58-55-9

Fórmula química: $C_7H_8N_4O_2$

Masa Molar: $180,16 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto físico: Polvo cristalino blanco, inodoro, sabor amargo, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: $270-274 \text{ }^\circ\text{C}$ (Budavari, y otros, 2001)

Log P: -0,02 (Hansch & Leo, 1995)

B.9 Fenacetina (PNC)

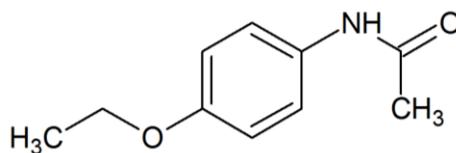


Figura B-9 Estructura molecular de la Fenacetina

Nombre IUPAC: N-(4-etoxyfenil) acetamida

Número CAS: 62-44-2

Fórmula química: $C_{10}H_{13}NO_2$

Masa Molar: $179,22 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto físico: Fino polvo cristalino blanco, inodoro con un sabor ligeramente amargo, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: $134-135 \text{ }^\circ\text{C}$ (Budavari, y otros, 2001)

Log P: 1,58 (Florence & Attwood, 1998)

B.10 Benzocaína (BZC)

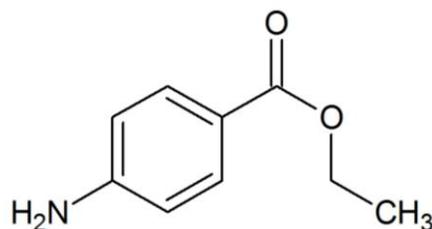


Figura B-10 Estructura molecular de la Benzocaína

Nombre IUPAC: Etil *p*-aminobenzoato

Número CAS: 94-09-7

Fórmula química: C₉H₁₁NO₂

Masa Molar: 165,19 g mol⁻¹

Aspecto físico: Polvo cristalino blanco, inodoro, sabor intensamente amargo, (Reynolds, 1996)

Punto de fusión: 92 °C (Lide, 2005)

Log P: 1,86 (Hansch & Leo, 1995)

Anexo C. Análisis por DSC y DRX de las muestras utilizadas en el desarrollo de la investigación.

Tal como se describió en el capítulo 3, como criterios de caracterización de los sólidos utilizados como muestras originales, se realizaron estudios calorimétricos de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y de difracción de rayos X (DRX).

Para cada uno de los compuestos analizados, se muestra a continuación los termogramas y las temperaturas de fusión y las entalpías específicas de fusión obtenidas para los respectivos compuestos.

C.1 Sulfanilamida, Sulfametizol, Sulfapiridina

Tabla C-1 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de las sulfonamidas determinadas por DSC.

Compuesto	T_f (K)		ΔH_f (kJ mol⁻¹)	
	<i>Reportadas en este trabajo</i>	<i>Reportadas en literatura</i>	<i>Reportadas en este trabajo</i>	<i>Reportadas en literatura</i>
Sulfanilamida	437,6 ± 0,5	435,3 (Martínez & Gómez, 2001)	23,4 ± 0,5	23,28 (0,79) (Martínez & Gómez, 2001)
Sulfametizol	482,2 ± 0,5	485,2 (Yeo & Lee, 2004)	33,3 ± 0,5	34,9 (Yeo & Lee, 2004)
Sulfapiridina	464,7 ± 0,5	462,6 (Martínez & Gómez, 2001)	38,8 ± 0,5	40,47 (0,14) (Martínez & Gómez, 2001)

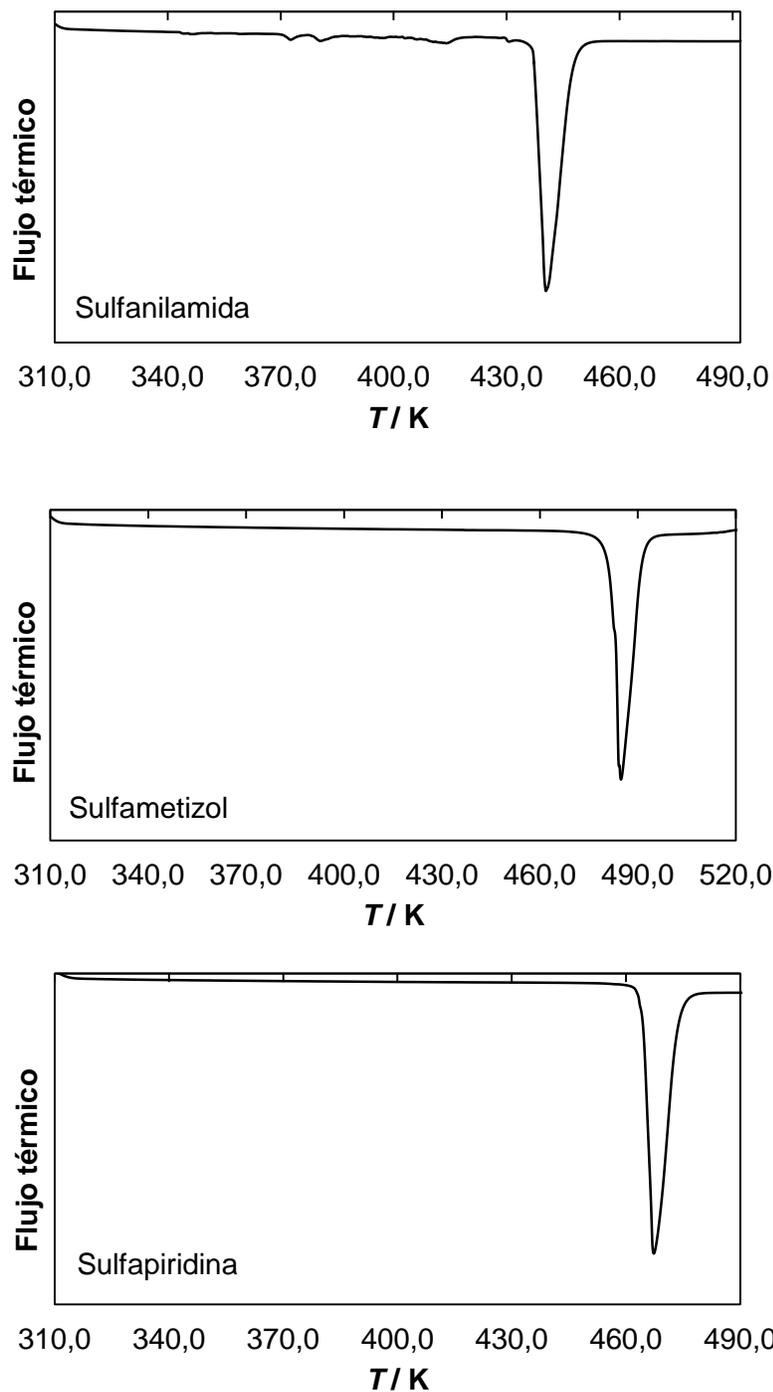


Figura C-1 Termogramas de sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina como muestras originales.

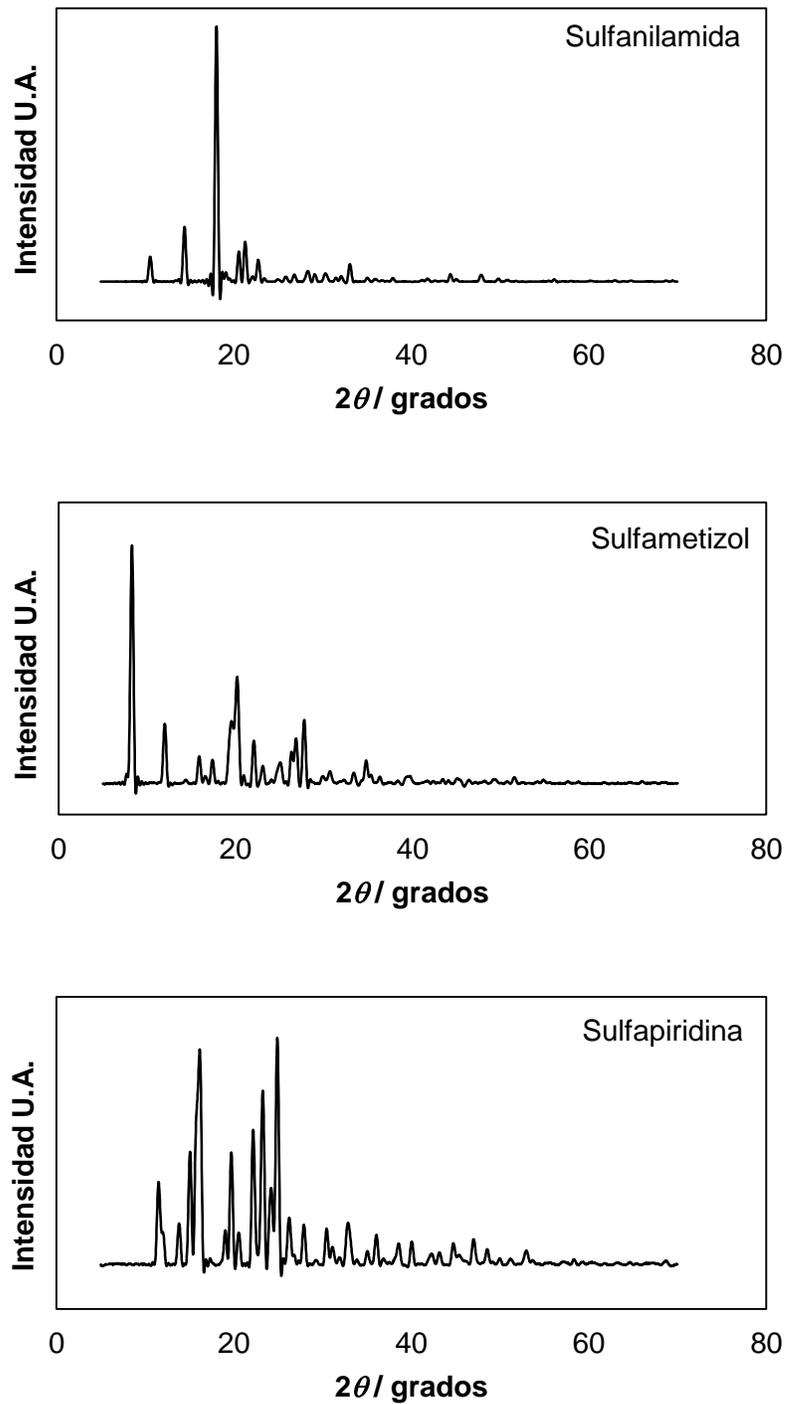


Figura C-2 Análisis de DRX de las muestras originales de sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina.

C.2 Metilparabeno, Etilparabeno, Propilparabeno

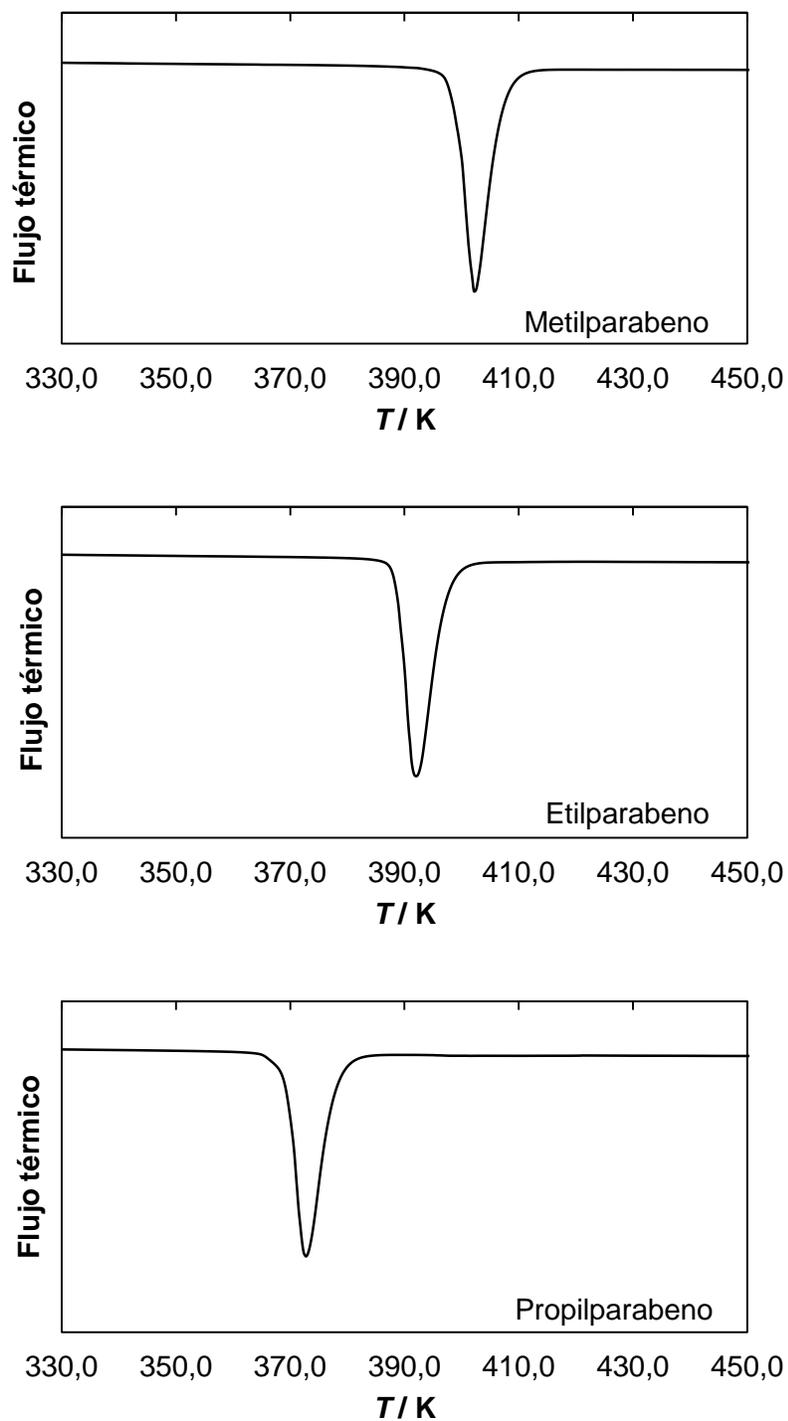


Figura C-3 Termogramas de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno como muestras originales.

Tabla C-2 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de los parabenos determinadas por DSC.

Compuesto	T_f (K)		ΔH_f (kJ mol⁻¹)	
	<i>Reportadas en este trabajo</i>	<i>Reportadas en literatura</i>	<i>Reportadas en este trabajo</i>	<i>Reportadas en literatura</i>
Metilparabeno	398,9 ± 0,5	399,2 ± 0,4 (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005) 404,15 (Prankerd, 1992) 399,0 ± 0,1 (Almeida A. , Cunha, Matos, Morais, & Monte, 2014) 398,6 (Umnahanant & Chickos, 2011) 398,5 (Manzo & Ahumanda, 1990) 399,2 (Giordano, y otros, 1999)	25,7 ± 0,5	25,3 ± 0,7 (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005) 25,7 (Prankerd, 1992) 26,4 ± 0,1 (Almeida A. , Cunha, Matos, Morais, & Monte, 2014) 26,3 ± 0,1 (Umnahanant & Chickos, 2011) 24,31 (Manzo & Ahumanda, 1990) 25,3 (Giordano, y otros, 1999)
Etilparabeno	388,8 ± 0,5	389,0 ± 0,7 (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005) 389,15 (Prankerd, 1992) 388,7 (Yang & Rasmuson, 2014)	27,3 ± 0,5	26,4 ± 0,8 (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005) 26,5 (Prankerd, 1992) 25,76 (Yang & Rasmuson, 2014)
Propilparabeno	369,4 ± 0,5	369,3 ± 0,5 (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005) 369,65 (Prankerd, 1992) (Yang & Rasmuson, 2014) 369,6	28,4 ± 0,6	27,2 ± 0,8 (Perlovich, Rodionov, & Bauer-Brandl, 2005) 28,0 (Prankerd, 1992) 26,51 (Yang & Rasmuson, 2014)

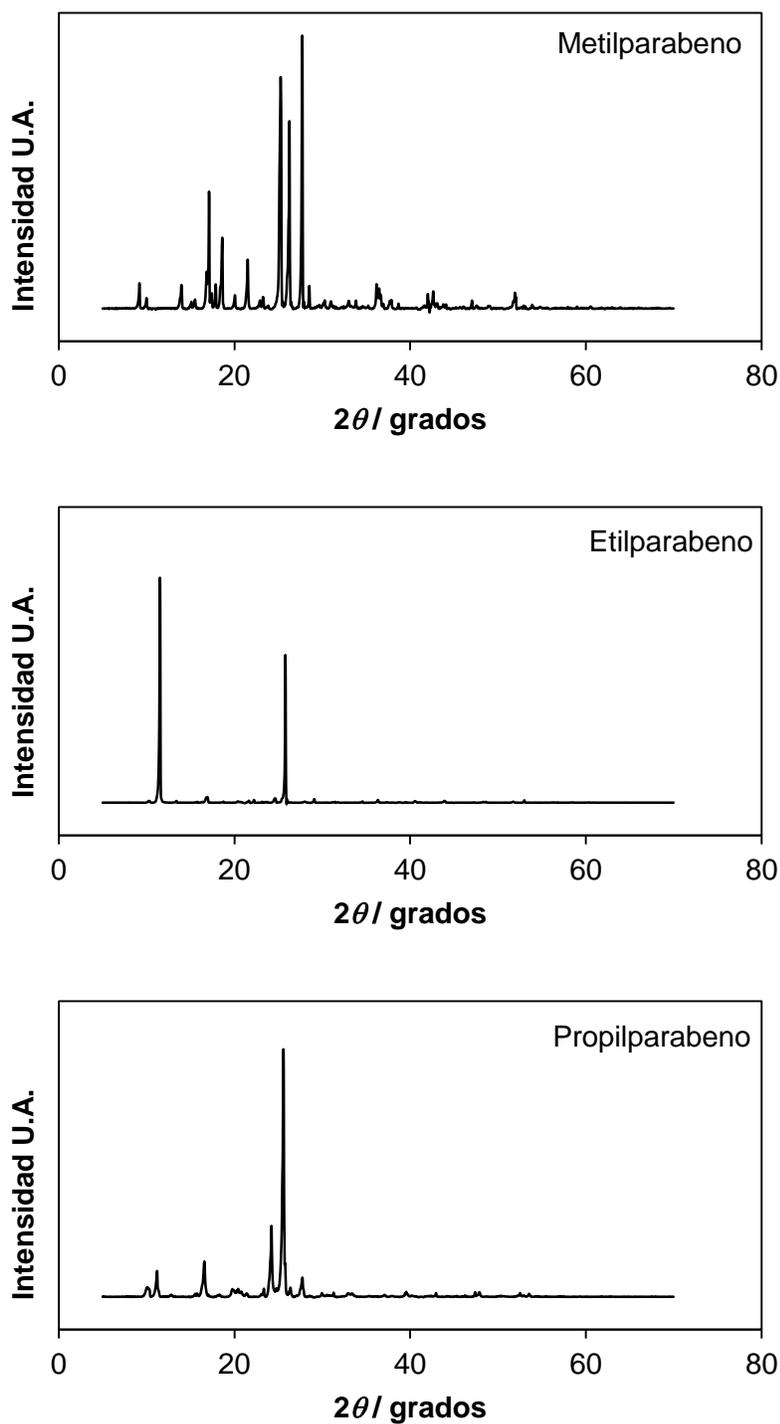


Figura C-4 Análisis de DRX de las muestras originales de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno.

C.3 Cafeína y Teofilina

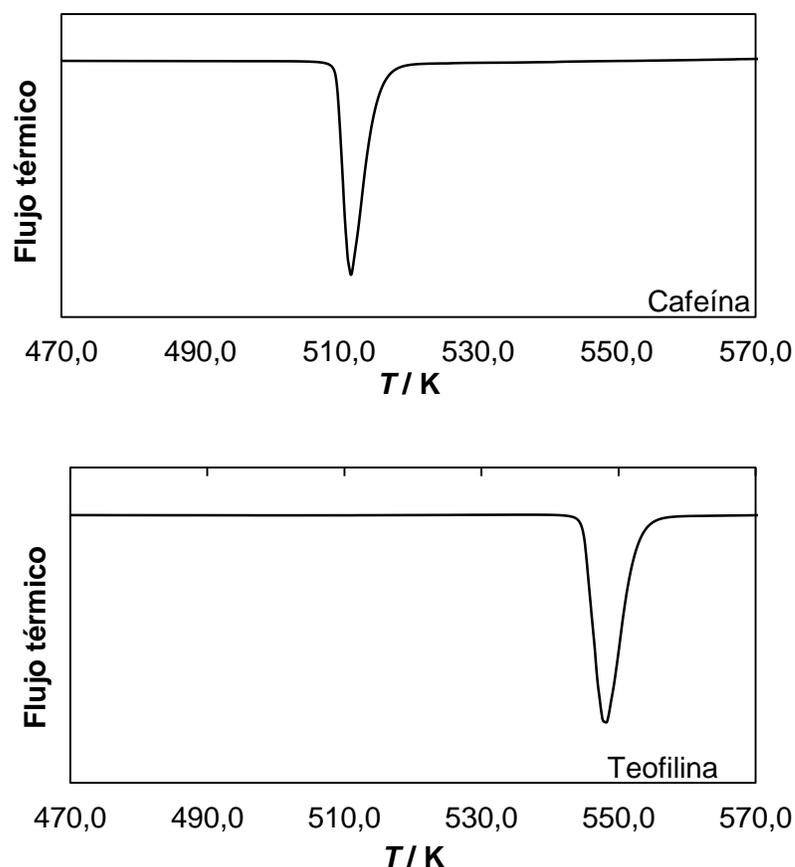


Figura C-5 Termogramas de cafeína y teofilina como muestras originales.

Tabla C-3 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de cafeína y teofilina determinadas por DSC.

Compuesto	T_f (K)		ΔH_f (kJ mol ⁻¹)	
	Reportadas en este trabajo	Reportadas en literatura	Reportadas en este trabajo	Reportadas en literatura
Cafeína	509,7 ± 0,6	509,6 (Polimorfo II) (Pinto & Diogo, 2006)	21,9 ± 0,3	21,9 (Polimorfo II) (Pinto & Diogo, 2006)
Teofilina	545,0 ± 0,6	544 (Forma II) (Szterner, Legendre, & Sghaier, 2010)	30,3 ± 0,3	32,45 ± 0,6 (Forma II) (Szterner, Legendre, & Sghaier, 2010)

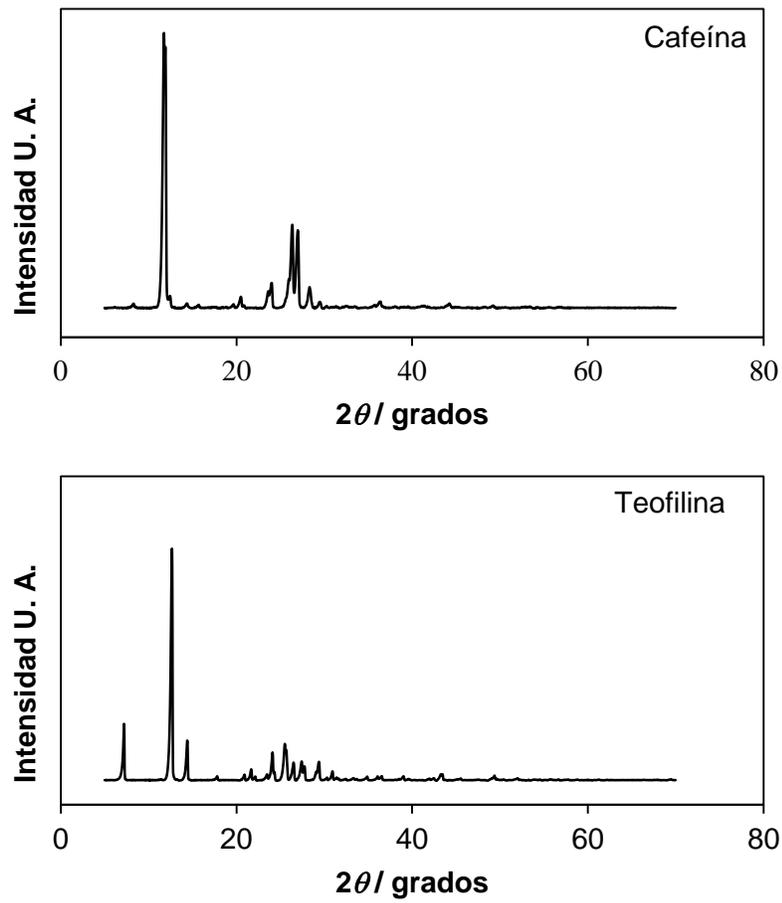


Figura C-6 Análisis de DRX de las muestras originales de cafeína y teofilina.

C.4 Fenacetina

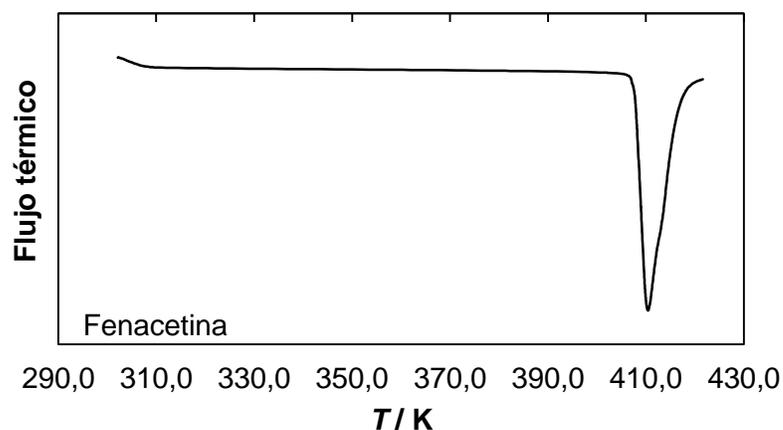


Figura C-7 Termograma de fenacetina como muestra original.

Tabla C-4 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de fenacetina determinada por DSC.

Compuesto	T_f (K)		ΔH_f (kJ mol ⁻¹)	
	Reportadas en este trabajo	Reportadas en literatura	Reportadas en este trabajo	Reportadas en literatura
Fenacetina	407,7 ± 0,5	407,0, 407,0, 409,0, 407,6, 409,6, 408,3, 407,4, 410,2, 407,2 (Acree & Chickos, 2016)	32,3 ± 0,4	28,79, 32,0, 31,5, 36,93, 30,0, 28,75, 34,1, 21,4, 31,25 (Acree & Chickos, 2016)

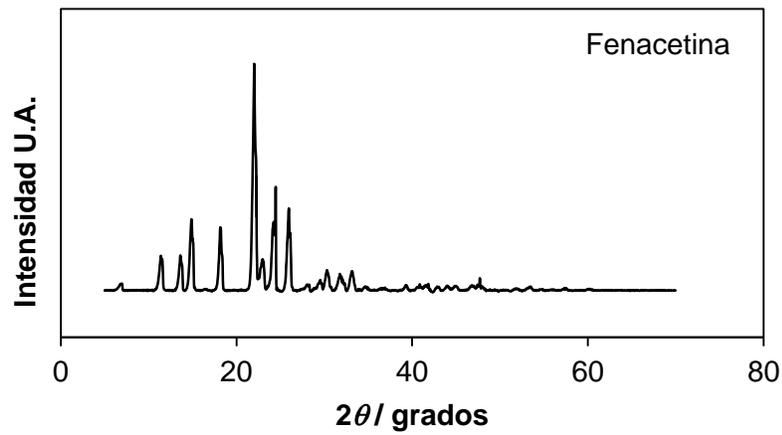


Figura C-8 Análisis de DRX de la muestra original de fenacetina.

C.5 Benzocaína

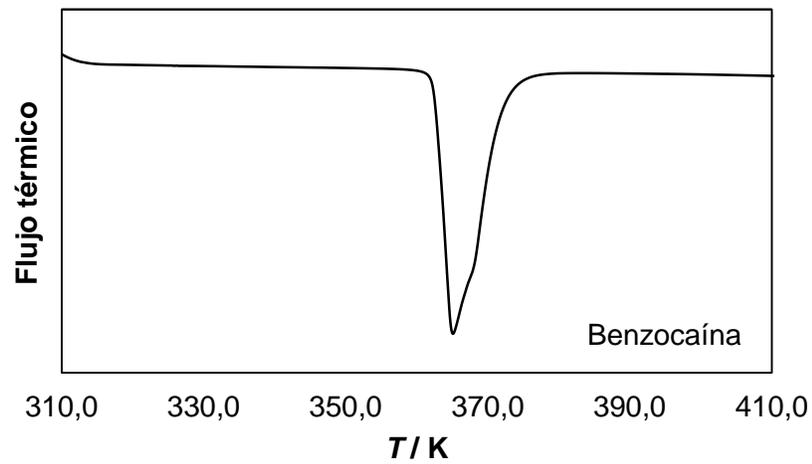


Figura C-9 Termograma de benzocaína como muestra original.

Tabla C-5 Temperatura de fusión y entalpía molar de fusión de benzocaína determinada por DSC.

Compuesto	T_f (K)		ΔH_f (kJ mol⁻¹)	
	<i>Reportadas en este trabajo</i>	<i>Reportadas en literatura</i>	<i>Reportadas en este trabajo</i>	<i>Reportadas en literatura</i>
Benzocaína	362,5 ± 0,5	362,7 (Manzo & Ahumanda, 1990) 362,8 (Acree, 1991) 362,6 (Wassvik, Holmen, Draheim, Artursson, & Bergström, 2008) 362,4 (Gana, y otros, 2013)	23,4 ± 0,3	23,56 (Manzo & Ahumanda, 1990) 23,56 (Acree, 1991) 24,6 (Wassvik, Holmen, Draheim, Artursson, & Bergström, 2008) 23,29 (Gana, y otros, 2013)

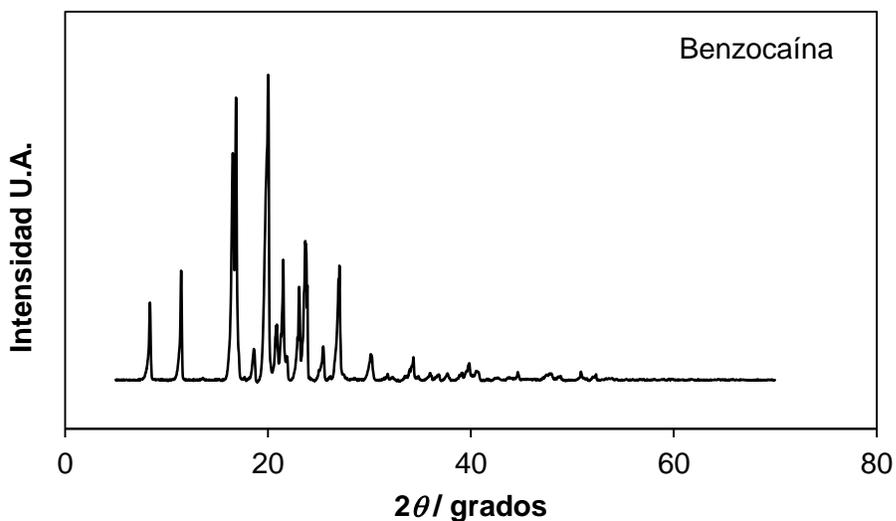


Figura C-10 Análisis de DRX de la muestra original de benzocaína.

Anexo D. Densidades de las soluciones saturadas de los sistemas en estudio.

A continuación, se muestran las densidades de las soluciones saturadas para cada compuesto estudiado a 298,15 K en las mezclas {metanol (1) + agua (2)}, en todos los casos la incertidumbre estándar para la temperatura fue $u(T) = 0,12$ K.

D.1 Sulfanilamida, Sulfametizol, Sulfapiridina

Tabla D-1 Densidades experimentales de las soluciones de las sulfonamidas en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.

w_1^a	ρ (g cm ⁻³)		
	SA ^b	SMZ ^b	SA ^b
0,000	0,9992	0,9972	0,9969
0,100	0,9830	0,9822	0,9852
0,200	0,9694	0,9642	0,9725
0,300	0,9557	0,9530	0,9524
0,400	0,9492	0,9364	0,9326
0,500	0,9347	0,9205	0,9208
0,600	0,9178	0,9020	0,9014
0,700	0,8939	0,8822	0,8720
0,800	0,8815	0,8541	0,8538
0,900	0,8589	0,8293	0,8217
1,000	0,8402	0,8069	0,7937

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres del compuesto analizado (3).

^b Las incertidumbres estándar promedio en densidad $u_r(\rho)$ fueron para SA = 0,0032 g cm⁻³, SMZ = 0,0026 g cm⁻³ y SP = 0,0032 g cm⁻³.

D.2 Metilparabeno, Etilparabeno, Propilparabeno

Tabla D-2 Densidades experimentales de las soluciones de los parabenos en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.

w_1^a	ρ (g cm ⁻³)		
	MP ^b	EP ^b	PP ^b
0,000	0,9973	0,9971	0,9971
0,100	0,9805	0,9810	0,9770
0,200	0,9678	0,9663	0,9661
0,300	0,9517	0,9512	0,9520
0,400	0,9405	0,9385	0,9341
0,500	0,9318	0,9262	0,9222
0,600	0,9309	0,9207	0,9171
0,700	0,9327	0,9245	0,9255
0,800	0,9344	0,9294	0,9392
0,900	0,9311	0,9306	0,9439
1,000	0,9257	0,9280	0,9436

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2) libres del compuesto analizado (3)}.

^b Las incertidumbres estándar promedio en densidad $u_r(\rho)$ fueron para MP = 0,0005 g cm⁻³, EP = 0,0006 g cm⁻³ y PP = 0,0009 g cm⁻³.

D.3 Cafeína y Teofilina

Tabla D-3 Densidades experimentales de las soluciones de las xantinas en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.

w_1^a	ρ (g cm ⁻³)	
	CAF ^b	TEO ^b
0,000	1,0023	0,9987
0,100	0,9883	0,9843
0,200	0,9730	0,9674
0,300	0,9614	0,9528
0,400	0,9470	0,9369
0,500	0,9287	0,9269
0,600	0,9094	0,9102
0,700	0,8860	0,8846
0,800	0,8531	0,8772
0,900	0,8308	0,8240
1,000	0,8202	0,8043

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2) libres del compuesto analizado (3)}.

^b Las incertidumbres estándar promedio en densidad $u_r(\rho)$ fueron para CAF = 0,0035 g cm⁻³ y TEO = 0,0045 g cm⁻³.

D.4 Fenacetina

Tabla D-4 Densidades experimentales de las soluciones de fenacetina en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado, y los valores de las desviaciones estándares en paréntesis.

w_1 ^a	ρ (g cm ⁻³) ^b
0,000	0,9970
0,100	0,9803
0,200	0,9688
0,300	0,9498
0,400	0,9331
0,500	0,9164
0,600	0,8961
0,700	0,8775
0,800	0,8591
0,900	0,8365
1,000	0,8143

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2) libres de fenacetina (3)}.

^b La incertidumbre estándar promedio en densidad $u_r(\rho)$ fue 0,0003 g cm⁻³.

D.5 Benzocaína

Tabla D-5 Densidades experimentales $g\ cm^{-3}$ de las soluciones de benzocaína en mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K expresadas como el promedio del triplicado.

w_1^a	$\rho\ (g\ cm^{-3})^b$
0,000	0,9970
0,100	0,9807
0,200	0,9656
0,300	0,9503
0,400	0,9351
0,500	0,9192
0,600	0,9057
0,700	0,8976
0,800	0,8913
0,900	0,8899
1,000	0,8893

^a w_1 es la fracción másica de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2) libres de benzocaína (3)}.

^b La incertidumbre estándar promedio en densidad $u_r(\rho)$ fue 0,0004 $g\ cm^{-3}$.

Anexo E. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes y los compuestos de interés farmacéutico.

Tabla E-1 Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes (Delgado D. , 2014)

ω_1^a	Metanol	
	x_1^b	δ_{1+2}^c (MPa ^{1/2})
0,000	0,000	47,86
0,100	0,059	45,57
0,200	0,123	43,40
0,300	0,194	41,33
0,400	0,273	39,36
0,500	0,360	37,49
0,600	0,458	35,70
0,700	0,567	33,99
0,800	0,692	32,36
0,900	0,835	30,80
1,000	1,000	29,30

^a ω_1 es la fracción másica de metanol en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar de metanol en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}) calculados según la ecuación 1.28.

Tabla E-2 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de sulfanilamida, sulfametizol y sulfapiridina (Fedors, 1974)

Grupo	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)
	Sulfanilamida			Sulfametizol			Sulfapiridina		
-NH ₂	2	2 x 12,6 = 25,2	2 x 19,2 = 38,4	1	12,6	19,2	1	12,6	19,2
-SO ₂ -	1	25,5	19,5	1	25,5	19,5	1	25,5	19,5
p-fenileno	1	31,9	52,4	1	31,9	52,4	1	31,9	52,4
-NH-	-	-	-	1	8,4	4,5	1	8,4	4,5
-N=	-	-	-	2	2 x 11,7 = 23,4	2 x 5,0 = 10,0	1	11,7	5,0
-S-	-	-	-	1	14,15	12	-	-	-
-CH ₃	-	-	-	1	4,71	33,5	-	-	-
>C=	-	-	-	2	2 x 4,31 = 8,62	2 x -5,5 = -11	1	4,31	-5,5
-CH=	-	-	-	-	-	-	4	4 x 4,31 = 17,24	4 x 13,5 =
Doble enlace conjugado en anillo cerrado	-	-	-	2	2 x 1,67 = 3,34	2 x -2,2 = -4,4	3	3 x 1,67 = 5,01	3 x -2,2 = -6,6
Cierre de anillo ≥ 5 átomos	-	-	-	1	1,05	16,0	1	1,05	16,0
		$\Sigma \Delta U^{\circ} = 82,6$	$\Sigma V = 110,3$		$\Sigma \Delta U^{\circ} = 133,67$	$\Sigma V = 151,7$		$\Sigma \Delta U^{\circ} = 117,71$	$\Sigma V = 158,5$
		$\delta_s = (82,600/110,3)^{1/2} = 27,4 \text{ MPa}^{1/2}$			$\delta_s = (133,670/151,7)^{1/2} = 29,7 \text{ MPa}^{1/2}$			$\delta_s = (117,710/158,5)^{1/2} = 27,3 \text{ MPa}^{1/2}$	

Tabla E-3 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno (Fedors, 1974)

Grupo	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹) ¹	V (cm ³ mol ⁻¹)
	Metilparabeno			Etilparabeno			Propilparabeno		
-CH ₃	1	4,71	33,5	1	4,71	33,5	1	4,71	33,5
-CH ₂ -	-	-	-	1	4,94	16,1	2	2 x 4,94 =9,88	2 x 16,1 =32,2
p-fenileno	1	31,9	52,4	1	31,9	52,4	1	31,9	52,4
-COO-	1	18,0	18,0	1	18,0	18,0	1	18,0	18,0
-OH	1	29,81	10,0	1	29,81	10,0	1	29,81	10,0
		$\Sigma \Delta U^{\circ} = 84,42$	$\Sigma V = 113,9$		$\Sigma \Delta U^{\circ} = 89,36$	$\Sigma V = 130$		$\Sigma \Delta U^{\circ} = 94,3$	$\Sigma V = 146,1$
	$\delta_3 = (84,420/113,9)^{1/2} = 27,2 \text{ MPa}^{1/2}$			$\delta_3 = (89,360/131,7)^{1/2} = 26,2 \text{ MPa}^{1/2}$			$\delta_3 = (94,300/146,1)^{1/2} = 25,4 \text{ MPa}^{1/2}$		

Tabla E-4 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de cafeína y teofilina (Fedors, 1974)

Grupo	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)	Cafeína			Teofilina		
				Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)
-CH ₃	3	3 x 4,71 = 14,13	3 x 33,5 = 100,5	2	2 x 4,71 = 9,42	2 x 33,5 = 67,0	2	2 x 4,71 = 9,42	2 x 33,5 = 67,0
>C=	2	2 x 4,31 = 8,62	2 x -5,5 = -11,0	2	2 x 4,31 = 8,62	2 x -5,5 = -11,0	2	2 x 4,31 = 8,62	2 x -5,5 = -11,0
-CH=	1	4,31	13,5	1	4,31	13,5	1	4,31	13,5
Cierre de anillo ≥ 5 átomos	2	2 x 1,05 = 2,1	2 x 16,0 = 32,0	2	2 x 1,05 = 2,1	2 x 16,0 = 32,0	2	2 x 1,05 = 2,1	2 x 16,0 = 32,0
Doble enlace conjugado en anillo cerrado	2	2 x 1,67 = 3,34	2 x -2,2 = -4,4	2	2 x 1,67 = 3,34	2 x -2,2 = -4,4	2	2 x 1,67 = 3,34	2 x -2,2 = -4,4
>C=O	2	2 x 17,4 = 34,8	2 x 10,8 = 21,6	2	2 x 17,4 = 34,8	2 x 10,8 = 21,6	2	2 x 17,4 = 34,8	2 x 10,8 = 21,6
>N-	3	3 x 4,2 = 12,6	3 x -9,0 = -27,0	2	2 x 4,2 = 8,4	2 x -9,0 = -18,0	2	2 x 4,2 = 8,4	2 x -9,0 = -18,0
-N=	1	11,7	5,0	1	11,7	5,0	1	11,7	5,0
-NH-	-	-	-	1	8,4	4,5	1	8,4	4,5
		$\Sigma \Delta U^\circ = 91,60$	$\Sigma V = 130,2$			$\Sigma \Delta U^\circ = 91,09$			$\Sigma V = 110,2$
$\delta_3 = (91,600/130,2)^{1/2} = 26,52 \text{ MPa}^{1/2}$				$\delta_3 = (91,090/110,2)^{1/2} = 28,75 \text{ MPa}^{1/2}$					

Tabla E-5 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de Fenacetina (Fedors, 1974)

Grupo	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)
-CH ₃	2	2 x 4,71 = 9,42	2 x 33,5 = 67,0
-CH ₂ -	1	4,94	16,1
p-fenileno	1	31,9	52,4
-O-	1	3,35	3,8
-CONH-	1	33,5	9,5
		$\Sigma \Delta U^\circ = 83,11$	$\Sigma V = 148,8$
$\bar{\delta}_3 = (83,110/148,8)^{1/2} = 23,6 \text{ MPa}^{1/2}$			

Tabla E-6 Aplicación del método de Fedors para la determinación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de Benzocaína (Fedors, 1974)

Grupo	Número de grupos	ΔU° (kJ mol ⁻¹)	V (cm ³ mol ⁻¹)
-CH ₃	1	4,71	33,5
-CH ₂ -	1	4,94	16,1
p-fenileno	1	31,9	52,4
-COO-	1	18,0	18,0
-NH ₂	1	12,6	19,2
		$\Sigma \Delta U^\circ = 72,15$	$\Sigma V = 139,2$
$\bar{\delta}_3 = (72,150/139,2)^{1/2} = 22,8 \text{ MPa}^{1/2}$			

Anexo F. Valores de $\delta x_{1,3}$, $G_{1,3}$, $G_{2,3}$, V_{cor} , D , Q , y coeficientes para los polinomios regulares empleados para correlacionar los valores $\Delta_{tr} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$

Tabla F-1 Valores de Q , $RT K_T$, \bar{V}_1 , \bar{V}_2 tomados de la literatura para las mezclas cosolventes {metanol (1) + agua (2)} (Jiménez, Cárdenas, Delgado, Martínez, & Jouyban, 2014).

x_1^a	Q (kJ mol ⁻¹)	$RT K_T$ (cm ³ mol ⁻¹)	\bar{V}_1 (cm ³ mol ⁻¹)	\bar{V}_2 (cm ³ mol ⁻¹)
0,00	2,479	1,133	36,67	18,10
0,05	2,508	1,231	37,07	18,08
0,10	2,469	1,329	37,45	18,05
0,15	2,383	1,427	37,80	18,00
0,20	2,267	1,525	38,14	17,93
0,25	2,140	1,623	38,46	17,84
0,30	2,013	1,721	38,75	17,73
0,35	1,899	1,819	39,03	17,60
0,40	1,807	1,917	39,28	17,44
0,45	1,744	2,015	39,52	17,27
0,50	1,714	2,113	39,73	17,08
0,55	1,718	2,211	39,93	16,86
0,60	1,757	2,309	40,10	16,63
0,65	1,828	2,407	40,25	16,37
0,70	1,925	2,505	40,39	16,10
0,75	2,042	2,603	40,50	15,80
0,80	2,167	2,701	40,59	15,48
0,85	2,289	2,799	40,66	15,15
0,90	2,394	2,897	40,71	14,79
0,95	2,464	2,996	40,74	14,41
1,00	2,479	3,094	40,75	14,02

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

F.1 Sulfanilamida (SA), Sulfametizol (SMZ) y Sulfapiridina (SP)

Polinomio regular de quinto grado utilizado para correlacionar los datos de la energía Gibbs de transferencia:

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right) = a + bx_1 + cx_1^2 + dx_1^3 + ex_1^4 + fx_1^5 \quad (F.1)$$

Tabla F-2 Parámetros de la ecuación de las sulfonamidas estudiadas en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

	a	b	c	d	e	f	r²	Error típico	F
SA	0,02	-16,16	3,93	8.52	-1.44	-2.82	0,9995	0,0925	1842
SMZ	0,04	-15,47	-60,41	184.57	-183,01	63.05	0,9995	0,1341	1871
SP	0,06	-10,11	-54,22	158.27	-158,78	55.51	0,9986	0,1759	704,9

SULFANILAMIDA

Tabla F-3 Algunas propiedades de solvatación preferencial de sulfanilamida (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-16,16	-227,2	-109,2	616	0,000
0,05	-15,71	-216,7	-120,7	631	-0,902
0,10	-15,13	-208,5	-131,9	648	-1,357
0,15	-14,44	-201,6	-143,2	666	-1,448
0,20	-13,64	-195,1	-154,7	685	-1,237
0,25	-12,75	-188,4	-166,0	706	-0,788
0,30	-11,78	-181,2	-176,6	727	-0,175
0,35	-10,74	-173,2	-185,7	748	0,504
0,40	-9,66	-164,3	-192,4	770	1,143
0,45	-8,56	-154,9	-195,5	791	1,638
0,50	-7,45	-145,3	-194,5	812	1,917
0,55	-6,36	-136,2	-189,4	832	1,961
0,60	-5,32	-128,1	-180,9	851	1,804
0,65	-4,36	-121,6	-170,3	870	1,517
0,70	-3,51	-116,6	-159,3	888	1,181
0,75	-2,79	-113,1	-149,2	907	0,863
0,80	-2,26	-110,8	-141,4	927	0,604
0,85	-1,93	-109,4	-136,6	946	0,417
0,90	-1,86	-108,6	-135,8	967	0,287
0,95	-2,08	-107,9	-140,0	987	0,174
1,00	-2,64	-107,2	-150,5	1007	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

SULFAMETIZOL

Tabla F-4 Algunas propiedades de solvatación preferencial de sulfametizol (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-15,47	-263,5	-150,6	741	0,000
0,05	-20,22	-289,0	-165,4	757	-1,003
0,10	-22,72	-299,9	-184,8	774	-1,792
0,15	-23,45	-300,9	-206,1	794	-2,108
0,20	-22,84	-294,7	-227,0	816	-1,883
0,25	-21,28	-283,1	-245,7	839	-1,202
0,30	-19,10	-267,7	-260,3	865	-0,259
0,35	-16,59	-249,8	-269,2	890	0,704
0,40	-13,99	-230,8	-271,4	915	1,477
0,45	-11,50	-212,3	-266,9	939	1,941
0,50	-9,26	-195,7	-256,9	961	2,082
0,55	-7,37	-182,0	-243,7	983	1,975
0,60	-5,89	-171,7	-230,1	1004	1,733
0,65	-4,83	-164,4	-218,4	1025	1,458
0,70	-4,13	-159,5	-209,8	1046	1,211
0,75	-3,71	-156,3	-204,2	1068	1,000
0,80	-3,43	-153,9	-200,4	1089	0,803
0,85	-3,11	-152,0	-195,9	1111	0,587
0,90	-2,52	-150,4	-187,4	1133	0,341
0,95	-1,38	-149,1	-170,4	1155	0,101
1,00	0,64	-148,6	-138,2	1178	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

SULFAPIRIDINA

Tabla F-5 Algunas propiedades de solvatación preferencial de sulfapiridina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-10,11	-231,2	-157,4	760	0,000
0,05	-14,42	-256,1	-167,9	778	-0,691
0,10	-16,81	-267,8	-182,7	797	-1,266
0,15	-17,70	-270,7	-199,2	817	-1,503
0,20	-17,44	-267,3	-215,7	839	-1,350
0,25	-16,38	-259,3	-230,5	862	-0,866
0,30	-14,81	-248,1	-242,3	886	-0,188
0,35	-12,96	-234,7	-249,9	911	0,518
0,40	-11,06	-220,6	-252,7	936	1,107
0,45	-9,25	-206,8	-250,8	959	1,493
0,50	-7,67	-194,6	-245,2	982	1,661
0,55	-6,39	-184,5	-237,9	1005	1,660
0,60	-5,45	-176,8	-230,8	1027	1,564
0,65	-4,85	-171,3	-225,5	1049	1,438
0,70	-4,55	-167,4	-222,9	1071	1,313
0,75	-4,47	-164,5	-222,3	1093	1,185
0,80	-4,46	-162,2	-222,6	1116	1,028
0,85	-4,37	-160,0	-221,7	1138	0,811
0,90	-3,98	-158,1	-216,6	1160	0,529
0,95	-3,05	-156,4	-203,4	1182	0,218
1,00	-1,27	-155,4	-176,3	1204	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (i) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

Tabla F-6 Radio molecular de las sulfonamidas (Delgado, Peña, & Martínez, 2014).

Sulfonamida	r_3 (nm)
SA	0,354
SMZ	0,392
SP	0,398

F.2 Metilparabeno (MP), Etilparabeno (EP) y Propilparabeno (PP)

Polinomio regular de cuarto grado utilizado para correlacionar los datos de la energía Gibbs de transferencia:

$$\Delta_{tr}G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2} = a + bx_1 + cx_1^2 + dx_1^3 + ex_1^4 \quad (\text{F.2})$$

Tabla F-7 Parámetros de la ecuación de los parabenos estudiados en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Compuesto	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>r</i> ²
MP	0,16	-23,25	-37,19	94,36	-49,58	0,9988
EP	-0,06	-17,51	-80,52	153,31	-73,18	0,9995
PP	-0,06	-21,57	-83,43	157,52	-73,37	0,9999

METILPARABENO

Tabla F-8 Algunas propiedades de solvatación preferencial de metilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-23,25	-282,5	-112,8	628	0,000
0,05	-26,29	-292,7	-132,1	640	-1,526
0,10	-28,05	-297,2	-155,1	655	-2,635
0,15	-28,71	-296,8	-180,8	671	-3,127
0,20	-28,39	-292,0	-207,9	691	-2,886
0,25	-27,25	-282,7	-234,7	714	-1,926
0,30	-25,44	-269,0	-259,1	738	-0,437
0,35	-23,11	-251,2	-278,3	764	1,242
0,40	-20,40	-230,1	-289,3	789	2,715
0,45	-17,46	-207,0	-290,0	812	3,668
0,50	-14,45	-183,8	-279,3	833	3,969
0,55	-11,52	-162,5	-258,9	852	3,689
0,60	-8,80	-144,9	-232,1	870	3,032
0,65	-6,45	-131,7	-203,8	887	2,248
0,70	-4,62	-123,0	-179,2	904	1,546
0,75	-3,46	-118,0	-162,7	923	1,057
0,80	-3,11	-115,6	-157,8	942	0,824
0,85	-3,73	-114,8	-167,4	963	0,797
0,90	-5,46	-114,4	-194,5	984	0,837
0,95	-8,45	-113,4	-243,6	1005	0,699
1,00	-12,85	-110,8	-322,0	1023	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

ETILPARABENO

Tabla F-9 Algunas propiedades de solvatación preferencial de etilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-17,51	-256,7	-128,9	677	0,000
0,05	-24,45	-296,3	-146,8	691	-1,323
0,10	-29,31	-321,6	-173,1	705	-2,581
0,15	-32,31	-336,1	-205,5	722	-3,351
0,20	-33,67	-341,5	-241,7	742	-3,324
0,25	-33,60	-338,5	-279,4	765	-2,353
0,30	-32,33	-327,6	-315,0	793	-0,558
0,35	-30,09	-309,3	-344,6	822	1,637
0,40	-27,07	-284,8	-363,4	850	3,641
0,45	-23,52	-256,1	-367,8	876	4,951
0,50	-19,64	-225,7	-355,5	898	5,340
0,55	-15,66	-196,9	-327,9	917	4,898
0,60	-11,79	-172,3	-289,1	934	3,917
0,65	-8,25	-153,5	-245,7	951	2,744
0,70	-5,27	-140,7	-204,9	967	1,670
0,75	-3,07	-133,3	-173,0	985	0,884
0,80	-1,86	-130,0	-155,1	1005	0,462
0,85	-1,86	-129,0	-155,2	1026	0,374
0,90	-3,29	-129,1	-177,4	1049	0,475
0,95	-6,37	-128,9	-227,1	1071	0,498
1,00	-11,33	-126,9	-313,2	1091	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

PROPILPARABENO

Tabla F-10 Algunas propiedades de solvatación preferencial de propilparabeno (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-21,57	-302,5	-145,0	724	0,000
0,05	-28,77	-342,0	-166,1	739	-1,482
0,10	-33,83	-367,4	-196,1	753	-2,855
0,15	-36,96	-382,1	-232,6	770	-3,698
0,20	-38,39	-387,5	-273,7	791	-3,682
0,25	-38,34	-384,2	-316,8	816	-2,623
0,30	-37,03	-372,6	-358,2	845	-0,627
0,35	-34,67	-353,0	-393,6	877	1,857
0,40	-31,49	-326,5	-418,0	908	4,170
0,45	-27,71	-295,0	-426,6	936	5,733
0,50	-23,55	-261,3	-417,0	960	6,272
0,55	-19,23	-228,8	-389,6	980	5,865
0,60	-14,96	-200,4	-348,6	997	4,823
0,65	-10,97	-178,1	-300,8	1014	3,521
0,70	-7,49	-162,4	-253,5	1030	2,277
0,75	-4,72	-152,6	-213,7	1048	1,300
0,80	-2,89	-147,5	-186,7	1068	0,686
0,85	-2,22	-145,5	-176,8	1089	0,424
0,90	-2,92	-145,0	-188,0	1112	0,402
0,95	-5,23	-144,6	-225,3	1135	0,389
1,00	-9,36	-143,0	-296,9	1156	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

Tabla F-11 Radio molecular de los parabenos (Peña, Delgado, & Martínez , 2015).

Compuesto	r_3 (nm)
MP	0,356
EP	0,372
PP	0,387

F.3 Cafeína (CAF) y Teofilina (TEO)

Polinomio regular de cuarto grado utilizado para correlacionar los datos de la energía Gibbs de transferencia:

$$\Delta_{tr}G^\circ_{3,2 \rightarrow 1+2} = a + bx_1 + cx_1^2 + dx_1^3 + ex_1^4 \quad (F.3)$$

Tabla F-12 Parámetros de la ecuación de las xantinas estudiadas en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Parabeno	a	b	c	d	e	r^2
CAF	0,04	-11,23	3,75	20,34	-13,03	0,9979
TEO	-0,02	-6,84	-21,67	55,03	-28,40	0,9988

CAFEINA

Tabla F-13 Algunas propiedades de solvatación preferencial de cafeína (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-11,23	-211,0	-129,1	677	0,000
0,05	-10,71	-202,3	-136,9	695	-0,561
0,10	-9,92	-194,2	-143,9	713	-0,802
0,15	-8,91	-186,0	-150,0	733	-0,795
0,20	-7,71	-177,4	-154,6	753	-0,615
0,25	-6,35	-168,3	-157,1	774	-0,341
0,30	-4,89	-158,6	-156,7	795	-0,063
0,35	-3,36	-148,6	-152,6	816	0,135
0,40	-1,80	-138,7	-143,9	837	0,180
0,45	-0,24	-129,5	-130,7	857	0,039
0,50	1,27	-121,8	-113,4	876	-0,276
0,55	2,69	-116,1	-93,6	895	-0,705
0,60	3,99	-112,8	-73,3	914	-1,160
0,65	5,12	-111,7	-54,5	933	-1,547
0,70	6,05	-112,5	-38,8	953	-1,793
0,75	6,74	-114,6	-27,3	974	-1,855
0,80	7,15	-117,3	-20,4	996	-1,725
0,85	7,24	-120,2	-18,1	1019	-1,423
0,90	6,97	-123,0	-20,7	1043	-0,990
0,95	6,30	-125,4	-28,3	1067	-0,487
1,00	5,19	-127,1	-41,8	1092	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

TEOFILINA

Tabla F-14 Algunas propiedades de solvatación preferencial de teofilina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-6,84	-159,0	-109,1	616	0,000
0,05	-8,60	-167,9	-115,3	632	-0,486
0,10	-9,63	-172,3	-123,5	649	-0,843
0,15	-10,01	-173,0	-132,6	667	-0,976
0,20	-9,81	-170,7	-141,7	686	-0,863
0,25	-9,13	-165,7	-149,6	706	-0,545
0,30	-8,05	-158,1	-155,0	727	-0,115
0,35	-6,65	-148,4	-156,2	747	0,298
0,40	-5,03	-137,4	-152,0	767	0,564
0,45	-3,26	-125,9	-141,4	787	0,588
0,50	-1,44	-115,2	-124,7	805	0,346
0,55	0,36	-106,4	-103,3	823	-0,105
0,60	2,05	-100,1	-79,8	841	-0,651
0,65	3,54	-96,7	-57,1	859	-1,161
0,70	4,75	-95,8	-37,9	877	-1,521
0,75	5,59	-96,8	-24,4	897	-1,659
0,80	5,98	-99,0	-17,9	917	-1,554
0,85	5,83	-101,6	-19,4	939	-1,234
0,90	5,06	-104,2	-29,8	962	-0,773
0,95	3,58	-106,2	-50,9	984	-0,298
1,00	1,31	-107,1	-85,6	1007	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

Tabla F-15 Radio molecular de cafeína y teofilina.

Compuesto	r_3 (nm)
CAF	0,372
TEO	0,352

F.4 Fenacetina (PNC)

Polinomio regular de quinto grado utilizado para correlacionar los datos de la energía Gibbs de transferencia:

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = a + bx_1 + cx_1^2 + dx_1^3 + ex_1^4 + fx_1^5 \quad (\text{F.4})$$

Tabla F-16 Parámetros de la ecuación de fenacetina (PNC) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Parabeno	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	r^2
PNC	-0,02	-14,04	-66,38	177,87	-165,29	54,37	0,9999

{Metanol (1) + Agua (2)}

Tabla F-17 Algunas propiedades de solvatación preferencial de fenacetina (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-14,04	-250,2	-147,7	732	0,000
0,05	-19,43	-280,6	-161,9	749	-0,971
0,10	-22,61	-296,3	-181,8	766	-1,801
0,15	-24,04	-301,8	-204,6	785	-2,192
0,20	-24,10	-299,8	-228,4	806	-2,028
0,25	-23,15	-291,9	-251,2	830	-1,344
0,30	-21,49	-279,6	-271,2	855	-0,302
0,35	-19,41	-263,8	-286,6	881	0,857
0,40	-17,12	-246,0	-295,7	907	1,890
0,45	-14,83	-227,5	-298,0	932	2,620
0,50	-12,67	-209,8	-293,6	955	2,978
0,55	-10,77	-194,1	-284,2	977	3,003
0,60	-9,18	-181,2	-272,1	998	2,795
0,65	-7,93	-171,2	-259,9	1019	2,469
0,70	-7,01	-163,9	-249,2	1039	2,109
0,75	-6,37	-158,5	-240,9	1060	1,753
0,80	-5,90	-154,5	-234,5	1081	1,405
0,85	-5,48	-151,4	-228,7	1102	1,049
0,90	-4,92	-148,9	-221,3	1124	0,673
0,95	-4,01	-147,0	-208,9	1145	0,296
1,00	-2,50	-145,7	-186,7	1167	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

{Etanol (1) + Agua (2)}

Tabla F-18 Algunas propiedades de solvatación preferencial de fenacetina (3) en mezclas {etanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-55,67	-553,5	-147,7	732	0,000
0,05	-47,88	-517,3	-205,4	748	-2,810
0,10	-40,37	-468,2	-255,2	778	-3,819
0,15	-33,45	-413,9	-292,1	822	-3,035
0,20	-27,26	-361,0	-314,7	872	-1,352
0,25	-21,86	-313,8	-324,4	922	0,329
0,30	-17,23	-274,0	-323,8	969	1,583
0,35	-13,32	-241,7	-315,6	1012	2,330
0,40	-10,05	-216,0	-302,1	1051	2,636
0,45	-7,34	-195,9	-284,5	1088	2,600
0,50	-5,11	-180,2	-263,2	1122	2,306
0,55	-3,29	-167,8	-237,9	1155	1,817
0,60	-1,81	-157,9	-207,6	1187	1,181
0,65	-0,61	-150,2	-171,3	1218	0,452
0,70	0,35	-144,6	-129,9	1249	-0,277
0,75	1,13	-141,3	-88,8	1281	-0,853
0,80	1,74	-140,4	-57,4	1315	-1,116
0,85	2,23	-141,4	-43,2	1351	-1,023
0,90	2,60	-143,2	-45,6	1388	-0,700
0,95	2,90	-144,8	-57,5	1426	-0,323
1,00	3,12	-145,9	-72,2	1462	0,000

^a x_1 es la fracción molar de etanol (1) en mezclas {etanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

{Dioxano (1) + Agua (2)}

Tabla F-19 Algunas propiedades de solvatación preferencial de fenacetina (3) en mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)} a 298,15 K.

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-158,83	-1304,6	-147,7	731	0,000
0,05	-77,34	-673,7	-273,4	742	-4,237
0,10	-53,14	-502,2	-328,8	822	-3,280
0,15	-38,15	-407,5	-361,4	915	-1,075
0,20	-27,76	-347,9	-384,2	1002	0,930
0,25	-20,21	-307,7	-403,3	1083	2,549
0,30	-14,57	-279,2	-421,7	1158	3,843
0,35	-10,28	-258,1	-440,7	1228	4,880
0,40	-6,97	-241,2	-458,9	1294	5,663
0,45	-4,39	-224,9	-467,1	1355	6,011
0,50	-2,34	-203,4	-432,7	1403	5,282
0,55	-0,65	-167,7	-275,2	1425	2,202
0,60	0,79	-121,6	51,2	1422	-3,028
0,65	2,08	-98,3	322,8	1440	-6,434
0,70	3,32	-102,5	392,3	1491	-6,760
0,75	4,59	-113,7	370,1	1555	-5,805
0,80	5,96	-123,5	336,4	1621	-4,630
0,85	7,50	-131,0	313,4	1685	-3,497
0,90	9,26	-137,0	304,6	1748	-2,401
0,95	11,31	-142,1	309,3	1810	-1,269
1,00	13,69	-147,0	326,9	1872	0,000

^a x_1 es la fracción molar de 1,4-dioxano (1) en mezclas {1,4-dioxano (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

Tabla F-20 Radio molecular de la fenacetina.

Compuesto	r_3 (nm)
PNC	0,389

F.5 Benzocaína (BZC)

Polinomio regular de cuarto grado utilizado para correlacionar los datos de la energía Gibbs de transferencia:

$$\Delta_{tr} G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = a + bx_1 + cx_1^2 + dx_1^3 + ex_1^4 \quad (\text{F.5})$$

Tabla F-21 Parámetros de la ecuación de benzocaína (BZC) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K.

Parabeno	a	b	c	d	e	r^2
BZC	0,06	-21,57	-36,97	81,66	-39,75	0,9997

Tabla F-22 Algunas propiedades de solvatación preferencial de benzocaína (3) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} a 298,15 K

x_1^a	D (kJ mol ⁻¹)	$G_{1,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	$G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹)	V_{cor}^b (cm ³ mol ⁻¹)	$100 \delta x_{1,3}$
0,00	-21,57	-295,5	-138,1	704	0,000
0,05	-24,67	-307,0	-156,2	719	-1,290
0,10	-26,67	-313,4	-178,3	735	-2,238
0,15	-27,68	-315,6	-203,7	753	-2,678
0,20	-27,83	-313,7	-231,3	774	-2,506
0,25	-27,23	-307,8	-259,9	798	-1,709
0,30	-26,00	-297,7	-287,6	824	-0,399
0,35	-24,26	-283,4	-311,8	851	1,177
0,40	-22,13	-265,4	-329,6	878	2,686
0,45	-19,72	-244,6	-338,3	904	3,817
0,50	-17,17	-222,6	-336,1	927	4,380
0,55	-14,59	-201,4	-323,4	949	4,362
0,60	-12,09	-182,6	-302,4	968	3,897
0,65	-9,80	-167,5	-277,0	987	3,190
0,70	-7,83	-156,3	-251,7	1005	2,441
0,75	-6,31	-148,8	-230,5	1025	1,791
0,80	-5,35	-144,2	-216,7	1044	1,311
0,85	-5,08	-141,4	-213,1	1065	1,001
0,90	-5,61	-139,8	-222,2	1087	0,790
0,95	-7,06	-138,3	-247,1	1108	0,536
1,00	-9,55	-136,1	-293,2	1128	0,000

^a x_1 es la fracción molar de metanol (1) en mezclas {metanol (1) + agua (2)} libres de soluto (3).

^b Los volúmenes de correlación fueron iterados tres veces usando las ecuaciones 1.17, 1.24 y 1.25.

Tabla F-23 Radio de la benzocaína.

Compuesto	r_3 (nm)
BZC	0,381

Bibliografía

- Acree Jr, W. E. (1991). Mathematical representation of thermodynamic properties. Carbazole solubilities in binary alkane + dibutyl ether and alkane + tetrahydropyran solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 23(1):27-35.
- Acree Jr., W. (1992). Mathematical representation of thermodynamic properties: Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model. *Thermochimica Acta*, 198(1):71-79.
- Acree Jr., W. E. (1996). Comments concerning model for solubility estimation in mixed solvent systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 127: 27-30.
- Acree, W. E. (1991). Thermodynamic properties of organic compounds: enthalpy of fusion and melting point temperature compilation. *Thermochimica Acta*, 189:37–56.
- Acree, W. E., & Chickos, J. S. (2016). Phase transition enthalpy measurements of organic and organometallic compounds. Sublimation, vaporization and fusion enthalpies from 1880 to 2015. Part 1. C1 – C10. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 45:033101-1–033101-565.
- Adjei, A., Newburger, J., & Martin, A. (1980). Extended Hildebrand approach. Solubility of caffeine in dioxane–water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(6):659-661.
- Ahumada, E., Delgado, D., & Martínez, F. (2012). Acetaminophen solubility in polyethylene glycol 400 + water mixtures according to the extended Hildebrand solubility approach. *Revista Colombiana de Química*, 41:433–448.
- Albright, P. S., & Gosting, L. J. (1946). Dielectric constants of the methanol-water system from 5 to 55°C. *Journal of the American Chemical Society*, 68(6): 1061–1063.
- Alexander, K., Mauger, J., Petersen Jr., H., & Paruta, A. (1977). Solubility profiles and thermodynamics of parabens in aliphatic alcohols. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66: 42-48.
- Almeida, A., Cunha, A., Matos, M., Morais, V., & Monte, M. (2014). Thermodynamic properties of the methyl esters of p-hydroxy and p-methoxy benzoic acids. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 78: 43-57.

- Baena, Y., Pinzón, J., Barbosa, H., & Martínez, F. (2004). Temperature dependence of the solubility of some acetanilide derivatives in several organic and aqueous solvents. *Physics and Chemistry of Liquids*, 42:603–613.
- Baena, Y., Vargas, E., & Martínez, F. (2008). Thermodynamic aspects of solvation and dilution for acetanilide and phenacetin in some aqueous and organic solvents mutually saturated. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 15:132–140.
- Barton, A. (1991). *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*. New York: 2nd ed., CRC Press.
- Beezer, A., Forster, S., Park, W., & Rimmer, G. (1991). Solution thermodynamics of 4-hydroxybenzoates in water, 95% ethanol-water, 1-octanol and hexane. *Thermochimica Acta*, 178: 59–65.
- Ben-Naim, A. (1988). Theory of preferential solvation of nonelectrolytes. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 12(1):255-269.
- Bethesda, M. (2007). Benzocaine. En McEvoy, *AHFS Drug Information 2007* (págs. 2844-2845.). American Society of Health-System Pharmacists.
- Brune, K., Renner, B., & Tiegs, G. (2015). Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and. *European Journal of Pain*, 19(7):953-965.
- Budavari, S., O'Neil, M., Smith, A., Heckelman, P., Obenchain Jr., J., Gallipeau, J., & D'Arecea, M. (2001). *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Whitehouse Station: 13th edn., Merck & Co., Inc.
- Bustamante, C., & Bustamante, P. (1996). Nonlinear enthalpy–entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane–water solvent mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85:1109–1111.
- Bustamante, P., Navarro, J., Romero, S., & Escalera, B. (2002). Thermodynamic origin of the solubility profile of drugs showing one or two maxima against the polarity of aqueous and nonaqueous mixtures: Niflumic acid and caffeine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(3):874-883.
- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., & Escalera, J. (1994). Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42, 1129–1133.
- Chang, Q., Li, Q., Wang, S., & Tian, Y. (2007). Solubility of phenacetinum in methanol, ethanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, tetrahydrofuran, ethyl acetate, and benzene between 282.65 K and 333.70 K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 52:1894–1896.

- Clissold, S. P. (1986). Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, 32 Suppl 4:46-59.
- Cutting, W. C. (1946). *Actions and Uses of Drugs*. California: Stanford University Press.
- De Voe, H. (2010). *Thermodynamics and chemistry*. Maryland: Second edition. Pearson Education.
- Delgado, D. (Octubre de 2014). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes*. Tesis doctoral. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Area Curricular de Farmacia.
- Delgado, D., Holguin, A., & Martínez, F. (2012). Solution thermodynamics of triclosan and triclocarban in some volatile organic solvents. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 19(1), 79-92.
- Delgado, D., Peña, M., & Martínez, F. (2014). Preferential solvation of some sulfonamides in 1,4-dioxane- water co-solvent mixtures at 298.15 K according to the inverse Kirkwood–Buff integrals method. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias*, 38, 104–114.
- Delgado, D., Peña, M., & Martínez, F. (2014). Preferential solvation of some sulfonamides in propylene glycol - water solvent mixtures according to the IKBI and QLQC methods. *Journal of Solution Chemistry*, 43, 360–374.
- Delgado, D., Peña, M., Martínez, F., Jouyban, A., & Acree Jr., W. (2016). Further numerical analyses on the solubility of sulfapyridine in ethanol - water mixtures. *Pharmaceutical Sciences (Tabriz)*, 22, 143-152.
- Delgado, D., Rodriguez, G., & Martinez, F. (2013). Thermodynamic study of the solubility of sulfapyridine in some ethanol - water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 177, 156–161.
- Delgado, D., Rodriguez, G., Holguín, A., Martínez, F., & Jouyban, A. (2013). Solubility of sulfapyridine in propylene glycol – water mixtures and correlation with the Jouyban–Acree model. *Fluid Phase Equilibria*, 341, 86–95.
- Delgado, D., Romdhani, A., & Martinez, F. (2011). Thermodynamics of sulfanilamide solubility in propylene glycol - water mixtures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30, 2024–2030.
- Delgado, D., Romdhani, A., & Martínez, F. (2012). Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol- water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 322–323, 113–119.
- Delgado, J. N., & Remers, W. (1991). *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. Philadelphia: J. B. Lippincott Co.

- Doluisio, J. T., Bennett, D. R., & Bergen, J. V. (2007). *USP Pharmacopeia*. 40th edition. Rockville: United States Pharmacopeial Convention.
- FDA. (1998). List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness. *Federal Register*, 63: 54082-54089.
- Fedors, R. F. (1974). A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes. *Polymer Engineering and Science*, 14(2):147-154.
- Florence, A. T., & Attwood, D. (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. London: 4th Edition, Pharmaceutical Press.
- Florence, A., & Attwood, D. (1998). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. London: 3rd Edition, MacMillan Ltd.
- Forster, S., Buckton, G., & Beezer, A. (1991). The importance of chain length on the wettability and solubility of organic homologs. *International Journal of Pharmaceutics*, 72:29–34.
- Gana, I., Barrio, M., Do, B., Tamarit, J. L., Ceolin, R., & Rietveld, I. B. (2013). Benzocaine polymorphism: pressure-temperature phase diagram involving forms II and III. *International Journal of Pharmaceutics*, 456:480–488.
- Giordano, F., Bettini, R., Donini, C., Gazzaniga, A., Caira, M. R., Zhang, G., & Grant, D. (1999). Physical properties of parabens and their mixtures: solubility in water, thermal behavior, and crystal structures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88:1210–1216.
- Guo, K., Sadiq, G., Seaton, C., Davey, R., & Yin, Q. (2010). Co-crystallization in the caffeine/maleic acid system: Lessons from phase equilibria. *Crystal Growth & Design*, 10(1):268-273.
- Hansch, C., & Leo, A. (1995). *Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. Washington DC, USA: American Chemical Society.
- Herrador, M., & Gonzalez, A. (1997). Solubility prediction of caffeine in aqueous N,N-dimethylformamide mixtures using the extended Hildebrand solubility approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 156(2):239-244.
- Higuchi, T., & Connors, K. A. (1965). Phase-solubility techniques. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, 4: 117-212.
- ICH Q2 (R1). (2005). *Validation of analytical procedures: text and methodology*. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE.
- INVIMA, I. N. (2017). *Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos, Invima*. Recuperado el 30 de Septiembre de 2017, de Consulte el Registro Sanitario:

http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcm.jsp

- Jacobsen, D., & McMartin, K. E. (1986). Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Medical Toxicology*, 1(5): 309-334.
- Jiménez, D., Cárdenas, Z., Delgado, D., Martínez, F., & Jouyban, A. (2014). Preferential solvation of methocarbamol in aqueous binary co-solvent mixtures at 298.15 K. *Physics and Chemistry of Liquids*, 52(6): 726-737.
- Jouyban, A. (2010). *Handbook of Solubility data for Pharmaceuticals*. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group.
- Jouyban-Gharamaleki, A., & Hanaee, J. (1997). A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R-K equation. *International Journal of Pharmaceutics*, 154: 245-247.
- Jouyban-Gharamaleki, A., Valaee, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B. J., & Acree, W. E. (1999). Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water–cosolvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 177: 93-101.
- Kamlet, M., & Taft, R. (1976). The solvatochromic comparison method. I. The beta-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *Journal of the American Chemical Society*, 98, 377–383.
- Khalifeh, I. (2000). *Thermodynamic evaluation of Ibuprofen solubility in aqueous and non aqueous cosolvent systems [Doctor of Philosophy Thesis]*. USA: Purdue University.
- Khosravi, D., & Connors, K. (1992). Solvent effects on chemical processes. I: Solubility of aromatic and heterocyclic compounds in binary aqueous-organic solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(4):371-379.
- Koga, Y. (2007). *Solution Thermodynamics and Its Application to Aqueous Solutions. A Differential Approach*. Nueva York: Elsevier.
- Lide, D. (2005). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Boca Raton, FL: 86th Edition, CRC Press, Inc., Taylor & Francis,.
- Liu, C., Dang, L., Bai, W., Wang, R., & Wei, H. (2014). Solid–liquid equilibrium of theophylline in solvent mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 59(2):263-268.
- Lough, W. J., & Wainer, I. W. (1995). *High Performance Liquid Chromatography: Fundamental Principles and Practice*. London: Chapman & Hall.

- Manzo, R. H., & Ahumada, A. A. (1990). Effects of solvent medium on solubility. V: Enthalpic and entropic contributions to the free energy changes of di-substituted benzene derivatives in ethanol:water and ethanol:cyclohexane mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79: 1109-1115.
- Marcus, Y. (1977). *Introduction to Liquid State Chemistry*. New York: John Wiley & Sons Ltd.
- Marcus, Y. (1998). *The Properties of Solvents*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Marcus, Y. (2008). On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 140(1-3):61-67.
- Martin, A., Newburger, J., & Adjei, A. (1980). Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(5):487-491.
- Martin, A., Wu, P., & Beerbower, A. (1984). Expanded solubility parameter approach II: p-hydroxybenzoic acid and methyl p-hydroxybenzoate in individual solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73: 188–194.
- Martínez, F. (2001). *Aspectos termodinámicos de la transferencia de sulfonamidas entre medios acuosos y sistemas orgánicos. Tesis de Doctoral*. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias.
- Martínez, F., & Gómez, A. (2001). Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents. *Journal of Solution Chemistry*, 30, 909-923.
- Meyer, B. K., Ni, A., Binghua, H., & Shi, L. (2007). Antimicrobial preservative use in parenteral products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(12): 3155–3167.
- Muñoz, M. M., Jouyban, A., & Martínez, F. (2016). Solubility and preferential solvation of acetaminophen in methanol + water mixtures at 298.15 K. *Physics and Chemistry of Liquids*, 54:515-528.
- Newman, K. E. (1994). Kirkwood–Buff solution theory: derivation and applications. *Chemical Society Reviews*, 23:31–40.
- O'Neill, J., Peelor, P., Peterson, A., & Strube, C. (1979). Selection of parabens as preservatives for cosmetics and toileters. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 30: 25–38.
- Pardepp, K. (2006). Solutions and phase equilibria. En Troy, D., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (pág. 2393). United States of America: Lippincott Williams & Wilkins.

- Paruta, A. (1969). Solubility of parabens in alcohols. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58: 216–219.
- Paruta, A. (1969). Solubility of the parabens in ethanol—water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58: 364–366.
- Paruta, A., & Sheth, B. (1996). Solubility of parabens in syrup vehicles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55: 1208–1211.
- Paruta, A., Sciarrone, B., & Lordi, N. (1965). Solubility profiles for the xanthenes in dioxane — water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54 (6): 838-841.
- Peña, M., Delgado, D., & Martínez, F. (2015). Preferential solvation of some n-alkyl p-substituted benzoates in propylene glycol + water cosolvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 53: 455–466.
- Peña, M., Reilo, A., Escalera, B., & Bustamante, P. (2006). Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 321:155–161.
- Pérez, J. A., & Forn, M. P. (2001). *Validación de métodos analíticos*. Barcelona: Asociación Española de Farmacéuticas de la industria A.E.F.I.
- Perlovich, G. L., Rodionov, S. V., & Bauer-Brandl, A. (2005). Thermodynamics of solubility, sublimation and solvation processes of parabens. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24: 25–33.
- Perlovich, G., Volkova, T., & Bauer-Brandl, A. (2006). Towards an understanding of the molecular mechanism of solvation of drug molecules: a thermodynamic approach by crystal lattice energy, sublimation, and solubility exemplified by paracetamol, acetanilide, and phenacetin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95: 2158-2169.
- Pinto, S. S., & Diogo, H. P. (2006). Pinto, S.S., Diogo, H.P.: Thermochemical study of two anhydrous polymorphs of caffeine. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 38: 1515–1522.
- Pobudkowska, A., Domańska, U., & Kryśka, J. (2014). The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthenes. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 79: 41-48.
- Pranker, R. J. (1992). Solid-state properties of drugs. I. Estimation of heat capacities for fusion and thermodynamic function for solution from aqueous solubility-temperature dependence measurements. *International Journal of Pharmaceutics*, 84:233–244.
- Prausnitz, J. M., Lichtenthaler, R. N., & Gomez, E. (2000). *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de Fase*. Madrid: Tercera Edición, Prentice Hall.

- Reillo, A., Bustamante, P., Escalera, B., Jimenez, M., & Selles, E. (1995). Solubility parameter-based methods for predicting the solubility of sulfapyridine in solvent mixtures. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21, 2073–2084.
- Reillo, A., Cordoba, M., Escalera, B., Selles, E., & Cordoba Jr., M. (1995). Prediction of sulfamethizole solubility in dioxane–water mixtures. *Pharmazie*, 50, 472–475.
- Reillo, A., Escalera, B., & Selles, E. (1993). Prediction of sulfanilamide solubility in dioxane–water mixtures. *Pharmazie*, 48, 904–907.
- Reynolds, J. (1996). *Martindale. The Extrapharmacopoeia, 31st edition*. London, England. : Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Rubino, J. (1984). *Solubilization of some poorly soluble drugs by cosolvents [Ph.D. thesis]*. Tucson: University of Arizona.
- Rubino, J., & Obeng, E. (1991). Influence of solute structure on deviations from the log-linear solubility equation in propylene glycol: water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80:479–483.
- Ruidiaz, M., Delgado, D., & Martínez, F. (2011). Indomethacin solubility estimation in 1,4-dioxane + water mixtures by the extended Hildebrand solubility approach. *Química Nova*, 34(9), 1569-1574.
- Ruidiaz, M., Rodriguez, S., Neira, P., Cristancho, D., & Martínez, F. (2010). Performance of the Jouyban-Acree model for correlating the solubility of indomethacin and ethylhexyl triazone in ethyl acetate + ethanol mixture. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 17(3): 309-316.
- Sánchez de Dios, A. B. (Abril de 2013). *Mecanismo de acción y óptima selección de codisolventes en formas*, Tesis Doctoral. Alcalá de Henares, Madrid, España: Unidad Docente de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá de Henares.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug solubility: Importance and enhancement techniques. *International Scholarly Research Network*, 1-10.
- Schmidt, A. (2005). Structural characteristics and crystal polymorphism of three local anaesthetic bases. Crystal polymorphism of local anaesthetic drugs: part VII. *International Journal of Pharmaceutics*, 298:186–197.
- Shalmashi, A., & Golmohammad, F. (2010). Solubility of caffeine in water, ethyl acetate, ethanol, carbon tetrachloride, methanol, chloroform, dichloromethane, and acetone between 298 and 323 K. *Latin American Applied Research*, 40(3):283-285.

- Sharma, D., Soni, M., Kumar, S., & Gupta, G. D. (2009). Solubility enhancement—eminent role in poorly soluble drugs. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2(2):220–224.
- Sinko, P. J. (2006). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Philadelphia: 5th Edition, Lippincott Williams and Wilkins.
- Szterner, P., Legendre, B., & Sghaier, M. (2010). Thermodynamic properties of polymorphic forms of theophylline. Part I: DSC, TG, X-ray study. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 99: 325–335.
- Umnahanant, P., & Chickos, J. (2011). An examination of the thermodynamics of fusion, vaporization, and sublimation of several parabens by correlation gas chromatography. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100: 1847–1855.
- Wassvik, C. M., Holmen, A. G., Draheim, R., Artursson, P., & Bergström, C. (2008). Molecular characteristics for solid-state limited solubility. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51:3035–3039.
- Yalkowsky, S. H. (1999). *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*. New York: American Chemical Society and Oxford University Press.
- Yalkowsky, S. H., & Li, A. (1994). Solubility of organic solutes in ethanol/water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(12):1735-1740.
- Yalkowsky, S. H., & Roseman, T. J. (1981). Solubilization of drugs by cosolvents. En S. H. Yalkowsky, *Techniques of Solubilization of Drugs*. New York: Marcel Dekker.
- Yalkowsky, S., & He, Y. (2003). *Handbook of Aqueous Solubility Data*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Yang, H., & Rasmuson, Å. C. (2014). Ternary phase diagrams of ethyl paraben and propyl paraben in ethanol aqueous solvents. *Fluid Phase Equilibria*, 376: 69–75.
- Yeo, S.-D., & Lee, J.-C. (2004). Crystallization of sulfamethizole using the supercritical and liquid antisolvent processes. *Journal of Supercritical Fluids*, 30, 315–323.