



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

ESTUDIO FISICOQUÍMICO DE LA SOLUBILIDAD DE DICLOFENACO SODICO EN MEZCLAS ETANOL + AGUA

FERNAN ALFONSO ALMANZA OYOLA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

BOGOTA D.C.2012

ESTUDIO FISICOQUÍMICO DE LA SOLUBILIDAD DE DICLOFENACO SODICO EN MEZCLAS ETANOL + AGUA

FERNAN ALFONSO ALMANZA OYOLA

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magíster en Ciencias Farmacéuticas

Director:

Ph.D., FLEMING MARTINEZ RODRIGUEZ

Línea de investigación:

Solubilidad de Fármacos en Sistemas Multicomponentes

Grupo de Investigación:

Investigaciones farmacéutico fisicoquímicas

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE CIENCIAS

ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA

BOGOTA D.C.2012

Dedicatoria

Esta nueva meta en mi vida académica quiero dedicarla:

A Dios: Por darme la salud para llegar hasta este nuevo triunfo, por brindarme sabiduría en los momentos difíciles y ser un gran respaldo todos los días.

A mi madre Diana quien me enseñó a ser una persona responsable, por todos los consejos y ayuda que me has dado en todo este tiempo.

A mi esposa Carmen quien con su paciencia me ha ayudado a culminar este nuevo objetivo.

A mis hijos Fernan y Sebastian quienes me han dado su tiempo inconscientemente para dedicarlo a mis estudios.

A mi hermano Fredy quien con sus palabras me dio ánimo para iniciar el proyecto que hoy termina.

A mis tías Marledis, Norlis, a mis primos, a mis abuelos quienes colaboraron directa o indirectamente en este nuevo logro.

Agradecimientos

A Dios, por la vida

Al Profesor Fleming Martínez además de un gran profesor, es una excelente persona. Gracias por su apoyo, por su tiempo así como su valiosa colaboración en el desarrollo de este trabajo.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas; A Daniel Ricardo Delgado por su apoyo durante todo el desarrollo del trabajo. A Andrés Ricardo Holguín Leguizamón, por su valioso aporte en esta investigación y de igual forma para Diana Marcela Cristancho Bautista y Gerson Andrés Rodríguez Rodríguez, quienes brindaron su apoyo para ser posible este trabajo.

A laboratorios Procaps S.A por su apoyo.

A mis amigos de laboratorios Procaps y compañeros de estudio.

A la universidad del Atlántico y la Universidad Nacional de Colombia por hacer posible la realización de esta maestría.

A todos los profesores de la Universidad Nacional de Colombia que me brindaron todo su conocimiento, a la profesora Nury Rebolledo por el interés que demostró para este programa.

A mis amigos Katia, Rahumir, Reinaldo, por brindarme su colaboración durante todo el tiempo de estudio.

Gracias a todos.

Resumen

En este trabajo se presenta la información fisicoquímica del proceso de disolución en mezclas cosolventes etanol + agua, de diclofenaco sódico, una sal orgánica de interés farmacéutico. A partir de los datos experimentales de solubilidad determinados a diferentes temperaturas (293,15 K a 313,15 K), mediante el uso de las ecuaciones de Van't Hoff y Gibbs, se calcularon las funciones termodinámicas estándar de solución, energía Gibbs, entalpía y entropía de solución.

En contraste con otros fármacos electrolitos, este fármaco exhibe una baja solubilidad cuyo valor más alto se obtuvo en la mezcla de 0,80 en fracción másica de etanol en la escala de fracción molar.

Mediante el análisis de compensación entálpica–entrópica, se obtiene una relación no lineal en el diagrama de entalpía ($\Delta_{sol}H^\circ$) vs energía de Gibbs ($\Delta_{sol}G^\circ$). En consecuencia, el proceso de disolución de diclofenaco sódico en las mezclas ricas en agua y ricas en etanol es conducido por la entropía, probablemente debido a la pérdida de estructura del agua alrededor de los restos no polares del fármaco (en mezclas ricas en agua), mientras que, en las mezclas de composición media el proceso es conducido por la entalpía, probablemente debido a que las interacciones de tipo débil no polar (Van der Waals) así como aquellas de tipo polar, por puentes de hidrógeno, que adquieren mayor importancia. Este comportamiento es similar al exhibido por otros fármacos electrolitos que tienen mayor solubilidad

Palabras claves: Diclofenaco sódico, Solubilidad, mezcla cosolvente, termodinámica de soluciones.

Abstract

The present work reports information about the physicochemical behavior of sodium diclofenac (NaDIC), in ethanol + water cosolvent mixtures; this is an organic salt of pharmaceutical interest. From the experimental data of solubility at different temperatures, the apparent standard thermodynamic functions of solution, Gibbs energy, enthalpy and entropy were calculated by the Van't Hoff and Gibbs equations. In contrast to other electrolyte drugs, this drug exhibit low solubility and the greatest value was obtained in the mixture 0.80 in mass fraction of ethanol.

A non-linear enthalpy–entropy relationship was observed from a plot of enthalpy vs. Gibbs energy of solution. Accordingly, the driving mechanism for NaDIC solubility in water-rich and ethanol-rich mixtures is the entropy, probably due to water-structure losing around the drug non-polar moieties by ethanol or increased ionic solvation (in water-rich mixtures); whereas, in the medium composition mixtures the driving mechanism is the enthalpy, probably due to the weak interactions such nonpolar (Van der Waals) and those of polar type hydrogen bonds become more important. This behavior is similar to that exhibited by other electrolyte drugs having more solubility.

KEY WORDS: Sodium diclofenac, solubility, mixture cosolvent, solution thermodynamics,

Contenido

Pág.

| | |
|---|------------|
| Resumen | V |
| Lista de figuras..... | IX |
| Lista de tablas | XI |
| Lista de Símbolos y abreviaturas..... | XII |
| Introducción | 1 |
| 1. Aspectos teóricos | 3 |
| 1.1 Clasificación de los AINEs | 3 |
| 1.2 Historia y desarrollo del diclofenaco..... | 4 |
| 1.2.1 Propiedades farmacológicas | 5 |
| 1.3 Solubilidad y disolución de fármacos | 6 |
| 1.4 Cosolvencia | 6 |
| 1.5 Solubilidad de fármacos electrolitos..... | 8 |
| 1.6 Solubilidad ideal y coeficientes de actividad | 9 |
| 1.7 Funciones termodinámicas de solución | 11 |
| 1.8 Funciones termodinámicas de mezcla | 14 |
| 1.9 Compensación entálpica-entropica..... | 15 |
| 1.10 Características del principio activo estudiado..... | 15 |
| 1.10.1 Diclofenaco sódico | 15 |
| 2. Objetivos..... | 17 |
| 2.1 Objetivo general..... | 17 |
| 2.2 Objetivos específicos | 17 |
| 3. Parte experimental | 18 |
| 3.1 Materiales | 18 |
| 3.2 Equipos | 18 |
| 3.3 Metodología | 18 |
| 3.3.1 Preparación de mezclas cosolventes | 18 |
| 3.3.2 Determinación de la solubilidad de diclofenaco sódico..... | 19 |
| 3.3.3 Determinación de la densidad de las soluciones saturadas de diclofenaco sódico..... | 19 |
| 3.3.4 Determinación del perfil DSC de la fase sólida..... | 19 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.3.5 | Tratamiento matematico de los datos | 20 |
| 4. | Resultados y discusión | 21 |
| 4.1 | Método de cuantificación utilizado | 21 |
| 4.2 | Estudio calorimetrico | 21 |
| 4.3 | Solubilidad experimental de Dic.Na obtenida en mezclas cosolventes etanol + agua 293,15, 298,15, 303,15, 308,15, y 313,15 K ($\pm 0,05$ K) | 22 |
| 4.4 | Coeficientes de actividad del fármaco | 28 |
| 4.5 | Funciones termodinamicas correspondientes al proceso de disolución de diclofenaco sódico en mezclas cosolventes etanol + agua | 31 |
| 4.6 | Funciones termodinamicas de mezcla..... | 35 |
| 4.7 | Funciones termodinamicas de transferencia de Dic.Na entre medios de diferentes polaridades..... | 37 |
| 4.8 | Compensación entálpica-entrópica de solución de Dic.Na en mezclas cosolventes etanol + agua | 39 |
| 5. | Conclusiones | 41 |
| 5.1 | Conclusiones..... | 41 |
| 5.2 | Recomendaciones..... | 43 |
| A. | Anexo: Análisis de la fase sólida después del equilibrio..... | 44 |
| B. | Anexo: Densidades de las soluciones saturadas..... | 51 |
| C. | Anexo: Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas..... | 52 |
| D. | Anexo: Ecuaciones de las rectas obtenidas a partir de las gráficas de Van` t Hoff..... | 54 |
| | Bibliografía | 55 |

Lista de figuras

Pág.

| | | |
|--------------------|---|----|
| Figura 1-1: | Estructura química de diclofenaco sódico | 15 |
| Figura 4-1: | Termograma diclofenaco sódico | 22 |
| Figura 4-2: | Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en fracción molar. ▲ T=293,15; ●, T = 298,15; △, T = 303,15; ○, T = 308,15; □, T = 313,15..... | 25 |
| Figura 4-3: | Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en molaridad. ▲ T=293,15; ●, T = 298,15; △, T = 303,15; ○, T = 308,15; □, T = 313,15..... | 27 |
| Figura 4-4: | Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del Dic.Na (3) en algunas mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2). □ Agua pura; △ 0,1 fracción másica de etanol; ◇ 0,2 fracción másica de etanol, ○ 0,3 fracción másica de etanol..... | 34 |
| Figura 4-5: | Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del Dic.Na (3) en algunas mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2). □ 0,4 fracción másica de etanol; △ 0,5 fracción másica de etanol; ◇ 0,6 fracción másica de etanol, ○ 0,7 fracción másica de etanol..... | 34 |
| Figura 4-6: | Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del Dic.Na (3) en algunas mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2). □ 0,8 fracción másica de etanol; △ 0,9 fracción másica de etanol; ○ etanol puro..... | 35 |
| Figura 4-7: | Funciones termodinámicas del proceso de disolución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K (■): $\Delta_{\text{mix}}H^{\circ}$; (▲): $T\Delta_{\text{mix}}S^{\circ}$; (●): $\Delta_{\text{mix}}G^{\circ}$ | 36 |
| Figura 4-8: | Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}$ vs $\Delta_{\text{soln}}G^{\circ}$ para el proceso de solución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K | 40 |

| | |
|--|----|
| Figura 4-9: Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $T\Delta_{soln}S^{\circ}$ para el proceso de solución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K | 40 |
| Figura A-1: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en agua pura a 298,15 K | 45 |
| Figura A-2: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,1 fracción másica de etanol a 298,15 K | 45 |
| Figura A-3: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,2 fracción másica de etanol a 298,15 K | 46 |
| Figura A-4: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,3 fracción másica de etanol a 298,15 K | 46 |
| Figura A-5: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,4 fracción másica de etanol a 298,15 K | 47 |
| Figura A-6: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,5 fracción másica de etanol a 298,15 K | 47 |
| Figura A-7: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,6 fracción másica de etanol a 298,15 K | 48 |
| Figura A-8: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,7 fracción másica de etanol a 298,15 K | 48 |
| Figura A-9: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,8 fracción másica de etanol a 298,15 K | 49 |
| Figura A-10: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,9 fracción másica de etanol a 298,15 K | 49 |
| Figura A-11: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en etanol puro a 298,15 K | 50 |

Lista de tablas

Pág.

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabla 1-1: | Características Diclofenaco sódico..... | 16 |
| Tabla 4-1: | Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en fracción molar a diferentes temperaturas..... | 24 |
| Tabla 4-2: | Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en molaridad mol*l ⁻¹ a diferentes temperaturas..... | 26 |
| Tabla 4-3: | Coeficientes de actividad (γ_3) de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a diferentes temperaturas | 30 |
| Tabla 4-4: | Funciones termodinámicas del proceso de disolución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K (Temperatura Armónica Media).... | 32 |
| Tabla 4-5: | Funciones termodinámicas de transferencia de Dic.Na (3) desde los solventes mas polares hasta los menos polares en mezclas etanol (1) + agua (2) a 303,0 K (Temperatura Armónica Media)..... | 38 |
| Tabla A-1: | Resultados de $\Delta_{fus}H$ y T_{fus} de la fase sólida diclofenaco sódico después del equilibrio a 298,15 K | 44 |
| Tabla B-1: | Densidades de las soluciones saturadas..... | 51 |
| Tabla C-1: | Masa molar (M_i) (g*mol ⁻¹) de las mezclas cosolventes etanol + agua..... | 53 |
| Tabla D-1: | Valores de la pendiente, del intercepto y del coeficiente de correlación de las gráficas de Van't Hoff para Dic.Na | 54 |

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

| Símbolo | Término | Unidad SI | Definición |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| A | Solvente más polar | 1 | Tabla 4-5 |
| a | Intercepto | 1 | Anexo D |
| B | Solvente menos polar | 1 | Tabla 4-5 |
| b | Pendiente | 1 | $y=mx+b$ |
| C | Molaridad | mol.l^{-1} | 1 |
| C.V | Coeficiente de variación | % | $\frac{SD \times 100}{\bar{x}}$ |
| g | gramo | g | 1 |
| G ^E | Energía Gibbs de exceso | kJ.mol^{-1} | Ecuación 1.25 |
| K | Kelvin | K | 1 |
| l | Litro | l | 1 |
| R | Constante de los gases | $\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ | 1 |
| r | Coeficiente de correlación | 1 | 1 |
| SV | Parámetro experimental de variación | 1 | 1 |
| T | Temperatura en Kelvin | K | 1 |
| T _{hm} | Temperatura armónica media | K | $T_{hm} = \frac{n}{\sum 1/T}$ |

| Símbolo | Término | Unidad SI | Definición |
|--------------------------------|---|------------------------------------|---------------|
| X_i | Fracción molar de i . | 1 | 1 |
| $\Delta_{\text{soln}} G^0$ | Cambio de energía Gibbs estándar aparente de solución | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Ecuación 1.13 |
| $\Delta_{A \rightarrow B} G^0$ | Cambio de energía Gibbs estándar aparente de transferencia desde A hasta B. | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Tabla 4-5 |
| $\Delta_{\text{soln}} H^0$ | Cambio de entalpía estándar aparente de solución. | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Ecuación 1.16 |
| $\Delta_{A \rightarrow B} H^0$ | Cambio de entalpía estándar aparente de transferencia desde A hasta B | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Tabla 4-5 |
| $\Delta_{\text{soln}} S^0$ | Cambio de entropía estándar aparente de solución. | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Ecuación 1.20 |
| $\Delta_{A \rightarrow B} S^0$ | Cambio de entropía estándar aparente de transferencia desde A hasta B | $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ | Tabla 4-5 |
| μg | microgramo | 1 | 1 |
| ΔC_p | Capacidad calorífica molar | $\text{J}/\text{m}^3\cdot\text{K}$ | 1 |
| V_3 | Volumen molar del líquido sobre enfriado | 1 | 1 |

Símbolos con letras griegas

| Símbolo | Término | Unidad SI | Definición |
|-----------------|--|-------------------------------|---------------|
| μ_i | Fracción másica de i . | 1 | 1 |
| ρ | Densidad de la solución saturada | $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ | 1 |
| $\% \zeta_H$ | Contribución entálpica al proceso de solución. | 1 | Ecuación 1.21 |
| $\% \zeta_{TS}$ | Contribución entrópica al proceso de solución. | 1 | Ecuación 1.22 |

Subíndices

| Subíndice | Término |
|-----------|---------|
|-----------|---------|

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

Superíndices

| Superíndice | Término |
|-------------|---------|
|-------------|---------|

| | |
|-----------|----------|
| <i>id</i> | Ideal |
| ° | Estándar |
| E | Exceso |

Abreviaturas

| | |
|--------------|----------------------------------|
| Dic.Na | Diclofenaco sódico |
| <i>EtOH</i> | Etanol |
| <i>AINEs</i> | Antiinflamatorios no esteroideos |
| <i>COX</i> | Ciclooxigenasa |

Introducción

Es raro que los fármacos se administren como sustancias químicas puras; por el contrario, casi siempre se utilizan en forma de preparados farmacéuticos o medicamentos y el objetivo principal de estas preparaciones es lograr una respuesta terapéutica previsible. Para lograr este objetivo es necesario realizar un buen diseño de la forma farmacéutica y uno de los principales factores a tener en cuenta es la solubilidad acuosa que presenta el fármaco (Aulton, 2004). Es bien sabido que el ingrediente activo debe ser, al menos ligeramente soluble en medio acuoso para poder tener eficacia terapéutica, ya que este debe disolverse en los fluidos biológicos para que pueda ser absorbido y así alcanzar una concentración plasmática adecuada, por tanto es muy importante comprender la teoría y la práctica de los fenómenos de solubilidad y disolución, sobre todo en medios acuosos (Ruckenstein and Shulgin, 2003).

Para las ciencias farmacéuticas, la solubilidad es un tema de gran interés ya que se ha observado en forma general que existen problemas al respecto con casi 40% de los nuevos fármacos y, por lo tanto, cualquier esfuerzo que ayude a mejorar o incluso predecir esta propiedad, es valioso, especialmente al momento de trabajar con formas farmacéuticas líquidas, independientemente de que la vía de administración sea oral, parenteral, oftálmica o tópica (Jouyban, 2010). Por consiguiente, debido a las limitaciones de solubilidad acuosa y de volumen que se presentan se hace necesario modificar las formulaciones para mejorar la solubilidad del principio activo en el medio. Entre los diferentes métodos usados para incrementar la solubilidad verdadera o aparente de los fármacos están, el uso de cosolventes, tensioactivos, modificación del pH, formación de profármacos y complejación (Myrdal and Yalkowsky 2007); siendo el uso de cosolventes y la modificación del pH las estrategias más usadas y efectivas.

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

De otro lado, el estudio detallado de la solubilidad y de las propiedades relacionadas con esta, puede contribuir a comprender los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de solución (Koga, 2007). Dentro de este contexto el uso de cosolventes, como una estrategia para aumentar la solubilidad de un fármaco, mejorar su estabilidad física y química, en soluciones para administración oral, parenteral, de uso tópico, es de gran relevancia, sobre todo por la complejidad estructural de los nuevos agentes terapéuticos; además de que las mezclas cosolventes, son importantes porque presentan utilidad en métodos de purificación, estudios de preformulación, dosificación, entre otras aplicaciones. Por tanto el estudio termodinámico de la solubilidad de fármacos en estos sistemas se transforma en una prioridad frente al desarrollo de nuevos medicamentos y/o, el mejoramiento de los mismos.

Por lo anterior, dentro del Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia se plantea el estudio de los aspectos termodinámicos de disolución en mezclas cosolventes etanol + agua de Diclofenaco Sódico, una sal sódica que es más soluble en etanol que en agua, esto con el fin de presentar una información fisicoquímica de forma completa y sistemática de las propiedades de disolución de este fármaco ampliamente utilizado en la terapéutica actual.

1. Aspectos teóricos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. Esta clase heterogénea de fármacos incluye la aspirina y varios otros agentes inhibidores de la ciclo-oxigenasa (COX), siendo selectivos o no. Los AINEs no selectivos son los más antiguos, y son designados como tradicionales o convencionales. Los AINEs selectivos para la COX-2 se designan COXIBEs (Batlouni, 2010). Varios esquemas han sido propuestos para la clasificación de los AINEs, basados en sus diferentes características clínicas y farmacológicas. El primero de ellos se basa en su capacidad para inhibir la COX₁ y COX₂, es decir, se fundamenta en su modo de inhibición.

1.1 Clasificación de los AINEs

La clasificación basada en la vida media en el suero tiene también sus limitantes, ya que no hay correspondencia entre la vida media en el suero y la vida media de los efectos. De vida media corta tenemos a la aspirina, diclofenaco, etodolac, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno. Con vida media larga están el diflunisal, naproxeno, fenilbutazona, sulindac, tenoxicam, piroxicam y oxoprazin. La clasificación que toma en cuenta la acidez del compuesto, que a su vez influye en absorción, distribución y efectos colaterales, tampoco es muy útil ya que son pocos los AINEs que no son ácidos. La clasificación química es la más antigua de todas, pero sigue siendo la más útil hoy en día por sus características clínicas similares a continuación se relacionan algunos de los principales grupos con sus compuestos mas representativos:

- Derivados del ácido salicílico: aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal, ácido salicilalíclico, sulfasalazina,
- Derivados del paraaminofenol (acetaminofeno).
- Ácidos indolacéticos: indometacina, sulindac, etodolac.

- Derivados del pirazol: fenilbutazona, oxifenilbutazona.
- Ácido antranílicos: ácido mefenámico, ácido meclofenámico.
- Ácidos pirrolacéticos: alclofenaco, diclofenaco, ketorolaco.
- Ácidos propiónicos: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno.
- Derivados de la benzotiacida u oxicanos: piroxicam, tenoxicam, meloxicam (Hernández, 2006).

1.2 Historia y desarrollo del diclofenaco

Después del ácido acetilsalicílico otro agente AINEs apareció la fenilbutazona que se introdujo en 1952 y más o menos una década después aparecieron el ácido mefenámico, ibuprofeno e indometacina. Después se buscó crear un AINEs con mayor actividad y tolerabilidad, considerando factores como el transporte del fármaco a través de las membranas, su estructura atómica, así como su estructura electrónica que pudiera interactuar con un receptor. Fármacos como ácido mefenámico, fenilbutazona e indometacina son ácidos débiles con una constante de acidez entre 4 y 5, con un grado de lipofilicidad similar. Por lo tanto se buscó sintetizar un fármaco con propiedades semejantes. La molécula de diclofenaco incluye un grupo fenilacético, una amina secundaria, un grupo fenilo con dos átomos de cloro en posición orto a la amina. Los átomos de cloro causan una máxima torsión del grupo fenilo. (Hernández, 2004).

Diclofenaco Sódico (Dic.Na), la sal sódica de [2-(2,6-diclorofenil amino) fenil] ácido acético, es un potente fármaco del tipo AINEs con pronunciadas propiedades analgésicas y antipiréticas. Se usa ampliamente en el tratamiento a largo plazo de enfermedades degenerativas de las articulaciones, tiene propiedades de ácido débil y su solubilidad depende del pH (Bartolomei *et al.*, 2006). Exhibe su actividad inhibiendo la síntesis y descarga de prostaglandinas y leucotrienos en los tejidos, que se asocian normalmente con los procesos inflamatorios (Cada *et al.*, 2003), las prostaglandinas son una familia de sustancias químicas producidas por las células del cuerpo y tienen varias funciones, promueven inflamación, dolor, y fiebre, además apoyan la función de las plaquetas que son necesarias para la coagulación de la sangre, y protegen la mucosa del estómago de los efectos perjudiciales del ácido (Rudresh, 2006).

Por ser un ácido débil tiene un pKa de 4 y un coeficiente de reparto (n-octanol / buffer acuoso pH 7,4) de 13,4. La presencia de heteroátomos como Nitrógeno (N), Oxígeno (O), Cloro (Cl) y Sodio (Na) en su estructura causan alta polarizabilidad de la molécula y, además, las interacciones específicas con diferentes solventes que afectan fuertemente la solubilidad del fármaco, debido a la presencia del grupo amino (NH) que puede actuar como donador o aceptor de protones hacia los solventes y así mismo, la presencia del grupo carboxílico. Por lo tanto el fármaco posee un carácter de ácido/base de Lewis (Žilnik *et al.*, 2007). Comercialmente esta disponible en el mercado en varias formas farmacéuticas (Tabletas con cubierta entérica, tabletas de liberación sostenida, preparaciones tópicas, inyectables entre otras) (Tudja *et al.*, 2001).

1.2.1 Propiedades farmacológicas

Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la indometacina, el naproxeno y otros fármacos. Además, disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre, en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso. El diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa, y en plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos a tres horas. Produce efectos adversos en 20% de los pacientes, los efectos en vías gastrointestinales son los más habituales; se han observado hemorragia, úlcera o perforación de la pared intestinal. Otras respuestas adversas incluyen efectos en el sistema nervioso central, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres que amamantan o embarazadas (Goodman & Gilman, 1996).

Varios son los estudios termodinámicos de solubilidad que se han realizado a algunos AINEs en mezclas cosolventes (Delgado *et al.*, 2010a, Gantiva & Martínez, 2010, Aragón *et al.*, 2008; Manrique & Martínez, 2007) de igual forma se ha estudiado la solubilidad de Diclofenaco Sódico en varios aceites a diferentes temperaturas (Kumar, 2010) y en diferentes solventes puros (Žilnik *et al.*, 2007); desafortunadamente la información sistemática sobre la solubilidad acuosa de fármacos salinos es muy escasa, en particular, en función de la temperatura (Labastidas & Martínez, 2006).

1.3 Solubilidad y disolución de fármacos

La determinación experimental de la solubilidad de principios activos es uno de los parámetros más importantes que ha sido objeto de estudio en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, puesto que afecta sus características biofarmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas (Mota *et al.*, 2009).

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

Para obtener solubilidades experimentales reproducibles de los fármacos es muy importante asegurar que se alcanza el equilibrio termodinámico entre la fase disuelta y la fase sólida, para fármacos poco solubles el tiempo necesario para obtener soluciones saturadas puede ser largo, dependiendo de las condiciones de agitación o propiedades de los solventes y solutos utilizados (Peña *et al.*, 2003).

1.4 Cosolvencia

Los cosolventes se definen como solventes orgánicos miscibles con agua, los cuales se usan en la formulación de formas farmacéuticas líquidas, para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua o para reforzar la estabilidad química y física de un medicamento. La cosolvencia, entonces, se refiere a la técnica de usar cosolventes para los propósitos mencionados; también es llamada mezcla de solventes (Marcus, 1998). La cosolvencia ha sido usada en la preparación de formulaciones líquidas a lo largo de la historia. Para disolver ciertos fármacos de origen vegetal poco solubles en el agua, se requirió la formulación de mezclas agua-etanol para dar una dosis adecuada de ingrediente activo en un volumen pequeño de preparación. Un ejemplo común de este

tipo de formulación a base de cosolventes es el elixir, que por definición es una solución hidroalcohólica edulcorada de uso oral.

De manera las tinturas, que generalmente contienen cantidades aun más altas de alcohol, son otro ejemplo clásico de una formulación líquida que contiene un cosolvente. En muchos casos, los cosolventes pueden aumentar la solubilidad de un fármaco no polar en varios órdenes de magnitud sobre la solubilidad acuosa. El uso de cosolventes para preparar formulaciones de fármacos no polares es el método más simple y eficaz de lograr concentraciones altas del fármaco. Las desventajas principales de la cosolvencia incluyen el potencial efecto biológico y la posibilidad de que el fármaco, una vez se encuentre en medio acuoso precipite.

Los efectos biológicos de un cosolvente pueden limitar o eliminar su uso en las formulaciones debido a su posible toxicidad, irritación o daño de tejidos del órgano al cual va dirigido el efecto terapéutico del medicamento. Además, el riesgo de precipitación del fármaco en la dilución con los medios de transporte acuosos o durante la aplicación de la inyección a las membranas mucosas debe ser siempre considerado, definiendo así si un cosolvente debe ser usado o no, como un vehículo para fármacos poco solubles en agua. Otras consideraciones incluyen la viscosidad, la tonicidad y el sabor, así como el efecto del cosolvente en la solubilidad y estabilidad de los componentes de la formulación.

Cuando se usa como método para aumentar la estabilidad química del fármaco, los cosolventes pueden ser eficaces por uno o dos mecanismos. Si un fármaco es susceptible a degradación por hidrólisis, los cosolventes pueden reducir la degradación del fármaco sustituyendo parte o la totalidad del agua en la formulación. Alternativamente, un cosolvente puede mejorar la estabilidad de un fármaco proporcionando un ambiente menos conveniente para el estado de transición de los reactantes, si el estado de transición es más polar que los propios reactantes (Rubino, 2007).

1.5 Solubilidad de fármacos electrolitos

El comportamiento de las sales orgánicas sugiere que la interacción dominante entre el soluto y el solvente posee un importante carácter electrostático (ión-dipolo). En términos generales se puede considerar que un electrolito fuerte $C_{v+}A_{v-}$ disocia en solución acuosa de acuerdo a la ecuación (1.1) (Florence and Atwood, 1998).



Donde v_+ es el número de cationes (C^{z+}) de valencia z_+ y v_- es el número de aniones (A^{z-}) de valencia z_- . Puesto que no es posible determinar experimentalmente la actividad de los iones individualmente, entonces se emplea, la actividad del electrolito (a_2) o la actividad iónica media (a_{\pm}^v), definida como la ecuación (1.2) (Martin, *et al.*, 1993).

$$a_2 = a_+^{v_+} a_-^{v_-} = a_{\pm}^v \quad (1.2)$$

De la misma forma se puede definir el coeficiente medio de actividad (γ_{\pm}) en término de los coeficientes de actividad iónicos individuales (γ_+ y γ_-) con la ecuación (1.3):

$$\gamma_{\pm}^v = \gamma_+^{v_+} \gamma_-^{v_-} \quad (1.3)$$

Lo que es igual a la ecuación (1.4):

$$\gamma_{\pm} = (\gamma_+^{v_+} \gamma_-^{v_-})^{1/v} \quad (1.4)$$

De otro lado, la actividad termodinámica del soluto en solución puede calcularse en términos de la concentración expresada en fracción molar con la ecuación (1.5):

$$a_{\pm}^x = \gamma_{\pm}^x x_{\pm} \quad (1.5)$$

En la que γ_{\pm}^x es el coeficiente de actividad racional y es una medida de la desviación respecto al comportamiento ideal. De manera similar, en la escala de molaridad (C), la actividad se calcula a partir de la ecuación (1.6):

$$a_{\pm}^c = \gamma_{\pm}^c C_{\pm} \quad (1.6)$$

En la que γ_{\pm}^c es ahora denominado “coeficiente práctico” de actividad.

1.6 Solubilidad y disolución de fármacos

El efecto de la temperatura sobre la solubilidad del soluto es fuertemente dependiente de sus propiedades físicas, de tal forma que en la medida en que se incrementa la temperatura disminuye el efecto de la estructura cristalina sobre la solubilidad. La primera acción que ejerce la temperatura en un soluto sólido es la alteración de su solubilidad ideal, en función de la ecuación (1.7):

$$\log x_3^{id} = -\frac{\Delta_{fus} H (T_{fus} - T)}{RT_{fus} T} + \left(\frac{\Delta C_p}{T} \right) \left[\frac{(T_{fus} - T)}{T} + \ln \left(\frac{T}{T_{fus}} \right) \right] \quad (1.7)$$

En donde x_3^{id} es la solubilidad ideal expresada en fracción molar $\Delta_{fus} H$ es la entalpía de fusión del soluto puro, T_{fus} es la temperatura de fusión en Kelvin, T es a temperatura absoluta de estudio, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$), y ΔC_p es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de la hipotética forma líquida sobre-enfriado, a la temperatura de solución (Prausnitz *et al.*, 2000). Por lo general se asume que ΔC_p puede aproximarse a la entropía de fusión.

Debido a que en muy pocos casos la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la ecuación (1.7) para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_3) ecuación (1.8):

$$a_3 = x_3 \gamma_3 \quad (1.8)$$

Donde, x_3 y γ_3 son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente.

El coeficiente de actividad del soluto 3 se puede obtener con la ecuación (1.9):

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (1.9)$$

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

De esta manera se obtiene la ecuación (1.10):

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \log \gamma_3 = \frac{\Delta_{fus} H (T_{fus} - T)}{RT_{fus} T} \left(\frac{\Delta C_p}{T} \right) \left[\frac{(T_{fus} - T)}{T} + \ln \left(\frac{T}{T_{fus}} \right) \right] + \log \gamma_3 \quad (1.10)$$

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

Por lo anterior, la solubilidad acuosa de un soluto sólido es controlada por la solubilidad ideal del soluto cristalino y por la actividad termodinámica del soluto en agua, así como se relaciona en la ecuación (1.11):

$$\log x_3 = \log x_3^{id} - \log \gamma_w \quad (1.11)$$

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

Los solutos orgánicos en medio acuosos, generalmente no siguen un comportamiento ideal. Los coeficientes de actividad en este medio son una medida de la desviación de la idealidad. Una determinación exacta de los coeficientes de actividad es esencial para predecir y entender la solubilidad de un compuesto en medios biológicos (usualmente de naturaleza acuosa) (Chow *et al.*, 1995).

A partir de γ_3 se puede inferir una estimación aproximada de las interacciones moleculares soluto-solvente que se pueden presentar mediante la ecuación (1.12) (Brown *et al.*, 1963.)

$$\log \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \phi_1^2}{RT} \quad (1.12)$$

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

1.7 Funciones termodinámicas de solución

La sal orgánica estudiada en esta investigación es del tipo 1:1, luego, en disociación acuosa se producen dos partículas, un catión monovalente y un anión monovalente, respectivamente. Por lo tanto, suponiendo completa disociación y sin considerar las posibles interacciones interiónicas presentes, entonces v es igual a 2 para el compuesto considerado aquí (Labastidas & Martínez, 2006).

El cambio estándar de energía libre para el proceso de solución de sales se calcula mediante la ecuación (1.13):

$$\Delta_{\text{soln}} G^\circ = -2RT \ln x_3 \quad (1.13)$$

En el caso de soluciones diluidas de electrolitos 1:1 en agua, el coeficiente de actividad se puede calcular con muy buena precisión mediante la ecuación de Debye-Hückel, en

soluciones con fuerzas iónicas menores de $0,001 \text{ mol l}^{-1}$. Aunque esta ecuación predice valores menores que la unidad para los coeficientes de actividad al aumentar la concentración, en otros sistemas se conoce que a concentraciones superiores a 1 mol kg^{-1} en agua, el coeficiente de actividad empieza a aumentar, pudiendo llegar a ser superior a la unidad.

Puesto que para el compuesto a estudiar en este trabajo no se dispone de datos experimentales de la variación de γ_{\pm} con la concentración, en una primera aproximación se considera que estos valores son iguales a la unidad. La anterior suposición permite calcular las respectivas funciones termodinámicas de solución. Por lo tanto, la ecuación (1.13) se transforma en las ecuaciones (1.14) y (1.15) para las escalas de molaridad y fracción molar, respectivamente (Se ha supuesto que la disociación de la sal es completa y no se consideran las interacciones interiónicas).

$$\Delta_{\text{soln}} G^{\circ} = -2RT \ln C_3 \quad (1.14)$$

$$\Delta_{\text{soln}} G^{\circ} = -2RT \ln x_3 \quad (1.15)$$

De acuerdo al análisis de van't Hoff, el cambio de entalpía estándar aparente de solución ($\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}$), es obtenido a partir de la pendiente de la grafica $\ln x$ vs T^{-1} de acuerdo a la ecuación (1.16).

$$\frac{\partial \ln X_3}{\partial T^{-1}} = -\frac{\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}}{2R} \quad (1.16)$$

No obstante, en varios tratamientos termodinámicos se han introducido algunos ajustes en la ecuación de Van't Hoff para reducir la propagación de errores, separando los efectos químicos de estos generados por los tratamientos estadísticos en el análisis de compensación de la entálpica-entrópica. En este contexto, la temperatura armónica media (T_{hm}) es usada en el análisis de van't Hoff. La (T_{hm}) es calculada con la ecuación (1.17):

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum 1/T} \quad (1.17)$$

Donde n es el número de temperaturas consideradas.

Para electrolitos 1:1, la expresión modificada, más ampliamente usada es la ecuación (1.18):

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial (1/T - 1/T_{hm})} \right)_p = -\frac{\Delta_{soln} H^0}{2R} \quad (1.18)$$

El cambio estándar de energía libre $\Delta_{soln} G^0$, para electrolitos 1:1, empleando el método de Krug *et al* (Delgado, 2009), se calcula con la ecuación (1.19) (Martin, *et al.*, 1993):

$$\Delta_{soln} G^0 = -2RT_{hm} \times \text{intercepto} \quad (1.19)$$

En donde el intercepto usado es el obtenido por el tratamiento de $\ln x_3$ en función de $1/T - 1/T_{hm}$. Finalmente el cambio estándar de la entropía para el proceso de solución $\Delta_{soln} S^0$ se obtiene a partir de los valores de $\Delta_{soln} G^0$ y $\Delta_{soln} H^0$ respectivamente a partir de la ecuación (1.20):

$$\Delta_{soln} S^0 = \frac{(\Delta_{soln} H^0 - \Delta_{soln} G^0)}{T_{hm}} \quad (1.20)$$

Adicionalmente mediante las ecuaciones (1.21) y (1.22) se evalúa la contribución porcentual de los términos entálpico (H) y entrópico (TS) a la energía libre de Gibbs de solución, lo cual en principio puede aportar información sobre los fenómenos a nivel molecular (Delgado, 2009):

$$\% \zeta_H = 100 \frac{|\Delta_{soln} H^0|}{|\Delta_{soln} H^0| + |T\Delta_{soln} S^0|} \quad (1.21)$$

$$\% \zeta_{TS} = 100 \frac{|T\Delta_{\text{soln}}S^0|}{|\Delta_{\text{soln}}H^0| + |T\Delta_{\text{soln}}S^0|} \quad (1.22)$$

1.8 Funciones termodinámicas de mezcla

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



El esquema anterior está compuesto de forma general por dos etapas: la fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente, y por tanto se tienen las funciones, $\Delta_{\text{fus}}H$ y $\Delta_{\text{fus}}S$, entalpía y entropía de fusión (asumiendo que estas propiedades no cambian con la temperatura), y $\Delta_{\text{mix}}H^{\circ}$ y $\Delta_{\text{mix}}S^{\circ}$ entalpía y entropía de mezcla, respectivamente.

De acuerdo con lo indicado anteriormente, la entalpía de solución $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}$, y la entropía de solución $\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}$ pueden ser expresadas como se muestra en las ecuaciones (1.23) y (1.24):

$$\Delta_{\text{soln}}H^{\circ} = H_{\text{fus}} + \Delta_{\text{mix}}H^{\circ} \quad (1.23)$$

$$\Delta_{\text{soln}}S^{\circ} = S_{\text{fus}} + \Delta_{\text{mix}}S^{\circ} \quad (1.24)$$

En las ecuaciones anteriores, $\Delta_{\text{mix}}H^{\circ}$ y $\Delta_{\text{mix}}S^{\circ}$ son los cambios en la entalpía y la entropía debidos a la mezcla de las moléculas de soluto y las de solvente, considerando las correspondientes interacciones (Martínez & Gómez, 2001).

La energía libre de exceso $\Delta_{\text{soln}}G^E$ para el proceso de solución puede obtenerse con la ecuación (1.25) (Ávila & Martínez, 2002):

$$\Delta_{\text{soln}}G^E = \Delta_{\text{mix}}H^{\circ} - T\Delta_{\text{mix}}S^{\circ} \quad (1.25)$$

o mediante la ecuación (1.26):

$$\Delta_{\text{soln}} G^E = \Delta_{\text{soln}} G^o - \Delta_{\text{soln}} G^{id} \quad (1.26)$$

1.9 Compensación entálpica-entrópica

Según la literatura, la elaboración de gráficos $\Delta_{\text{soln}} H^o$ vs $\Delta_{\text{soln}} G^o$ a la temperatura media armónica, de acuerdo a los criterios de Krug y colaboradores, permite identificar los mecanismos de la acción cosolvente (Bustamante et al., 1998); así, pendientes con valores negativos indican que el proceso es conducido por la entropía y valores positivos por la entalpía (Delgado et al., 2011). Otra forma de determinar la compensación entálpica-entrópica, es graficando $\Delta_{\text{soln}} H^o$ en función de $T\Delta_{\text{soln}} S^o$, así, estos gráficos, pueden presentar dos tendencias lineales; una ecuación lineal con pendientes menor a uno, corresponde a procesos de solución conducido por la entropía, mientras que aquella con pendiente superior a uno, corresponde a procesos conducidos por la entalpía (Delgado et al., 2012; Rodríguez et al., 2012).

1.10 Características del principio activo estudiado

A continuación se presentan las características fisicoquímicas principales de

Diclofenaco sódico

1.10.1 Diclofenaco sódico

Figura 1-1: Estructura química de diclofenaco sódico

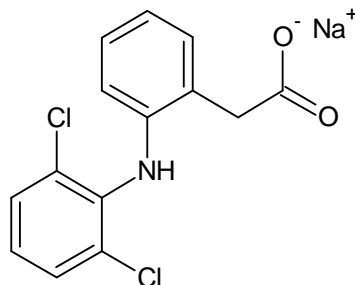


Tabla 1-1: Características del diclofenaco sódico

| | |
|----------------------------------|--|
| Nombre de la IUPAC | [2-(2, 6-Di cloro fenil) amino] benceno ácido acético sal monosódica. |
| Formula Química | $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ |
| Número CAS | 15307-79-6 |
| Masa Molar | 318,13 g/mol |
| Punto de fusión | 283 – 286 °C |
| Descripción | Polvo cristalino de color blanco a casi blanco. |
| Solubilidad | Libremente soluble en el metanol, soluble en el etanol (95%), escasamente soluble en el agua y ácido acético glacial, prácticamente insoluble en el éter, cloroformo, H ₂ O (19,4 mg/g) (Žilnik <i>et al.</i> , 2007) |
| Coeficiente de reparto (Log Pow) | 13,4 (n-octanol / buffer acuoso pH 7,4) (Žilnik <i>et al.</i> , 2007) |

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Estudiar termodinámicamente el proceso de disolución de Diclofenaco Sódico (Dic.Na), en mezclas cosolventes etanol + agua a 5 temperaturas diferentes (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K \pm 0,05 K), para obtener datos utilizables en preformulación de medicamentos, y que además puedan permitir el desafío de modelos empíricos usados en la predicción de esta propiedad.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar la solubilidad de Diclofenaco Sódico (Dic.Na), en mezclas cosolventes etanol + agua a 5 temperaturas diferentes (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K \pm 0,05 K).
- Determinar las funciones termodinámicas aparentes correspondientes al proceso de disolución de Diclofenaco Sódico (Dic.Na), en mezclas cosolventes etanol + agua.
- Determinar posibles cambios en el perfil de DSC de la fase sólida después del equilibrio en los solventes puros.
- Interpretar los resultados en términos de las posibles interacciones que pueden presentarse entre el soluto en estudio y los medios utilizados.

3. Parte experimental

3.1 Materiales

Diclofenaco Sódico (Dic.Na) [2-(2, 6-Di cloro fenil) amino] benceno ácido acético sal monosódica. CAS 15307-79-6), calidad USP, agua destilada (CAS: 7732-18-5; conductividad $< 2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$), tamiz molecular (Merck, números 3 y 4), Etanol Absoluto (Merck) CAS: [64-17-5]; pureza: (0,9990 en fracción másica), filtros Millipore 0,45 μm de diámetro de poro Corp. Swinnex®-13, frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, jeringas plásticas, material de vidrio graduado y/o aforado, crisol de aluminio de 40 μL .

3.2 Equipos

Balanza analítica digital Ohaus Pioner™ sensibilidad $\pm 0,1$ mg, Balanza digital de platillo externo Ohaus pioner™ sensibilidad $\pm 0,01$ g, agitador mecánico Wrist Action Burrel modelo 75, baño termostatzado con agitación Julabo SW23, baño termostatzado de recirculación Thermo Scientific Neslab RTE Horno para secado y esterilización WTB Binder E28, densímetro digital Anton Paar DMA 45, calorímetro diferencial de barrido DSC823 Mettler Toledo.

3.3 Metodología

3.3.1 Preparación de las mezclas cosolventes

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

3.3.2 Determinación de la solubilidad de diclofenaco sódico

Se adicionó una cantidad conocida de diclofenaco sódico a un peso determinado de la mezcla cosolvente considerada, contenida en frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno, hasta presentar un exceso de fármaco no disuelto. Las muestras se sometieron a agitación mecánica durante 3 horas y posteriormente se ubicaron en el

baño termostataado a la temperatura de estudio, durante el tiempo establecido para el equilibrio con el fin de asegurar la precipitación del fármaco no disuelto y agitando continuamente las muestras, el tiempo de equilibrio fue de 5 días.

Finalmente se tomó un volumen de solución de cada una de las muestras y se filtro a través de membranas con diámetro de poro de 0,45 μm , para asegurar la ausencia de partículas sólidas, teniendo en cuenta que las jeringas y filtros sean termostatizados a una temperatura superior para evitar la precipitación del fármaco. Luego de filtrar 2 g de solución en un frasco de vidrio, se colocaron en el horno de secado a una temperatura de 50°C hasta masa constante.

3.3.3 Determinación de la densidad de las soluciones de diclofenaco sódico

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

3.3.4 Determinación del perfil DSC de la fase sólida

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

3.3.5 Tratamiento matemático de los datos

Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado promedio de tres determinaciones con su respectiva desviación estándar expresada aplicando el criterio del 3-30 (Shoemaker y Garland, 1968). Dichos valores se utilizaron para realizar los

gráficos respectivos que se ajustaron por el método de los mínimos cuadrados, aplicando a su vez métodos de propagación de incertidumbre (Bevington, 1969; Delgado, 2009).

4. Resultados y discusión

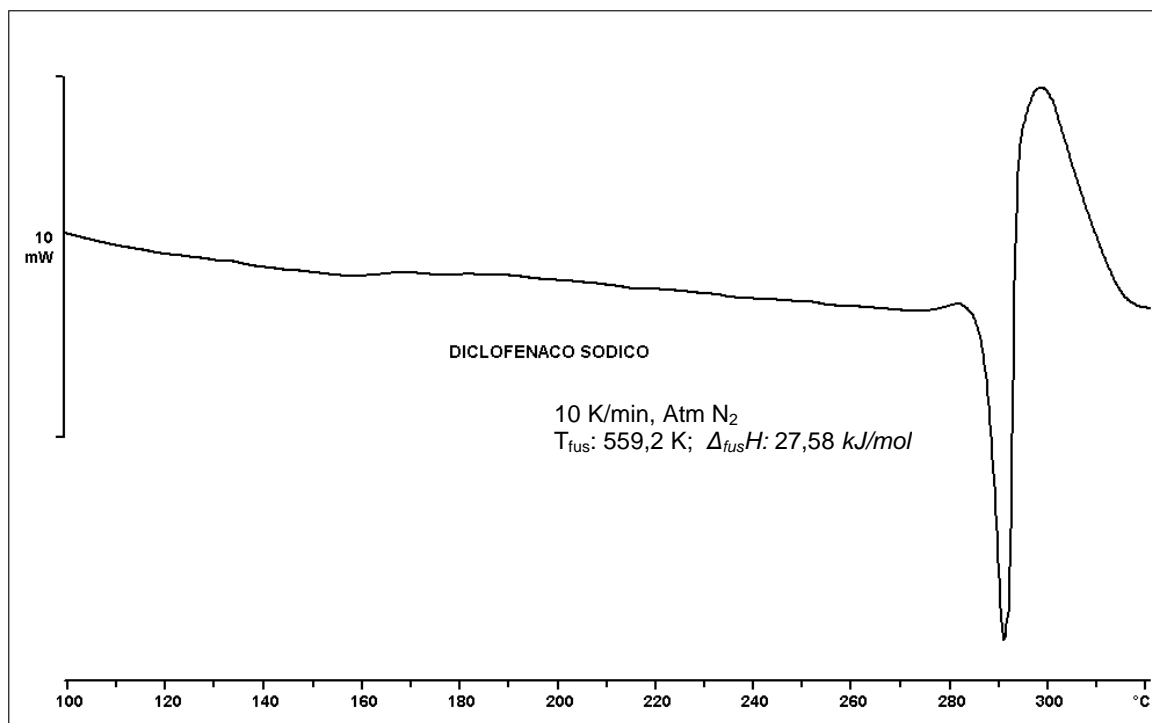
4.1 Método de cuantificación utilizado

El método que se utilizó para cuantificar la cantidad de fármaco disuelto en los solventes puros y en las mezclas cosolventes fue el balance de masa, que consiste en pesar una cantidad específica de la respectiva solución saturada y filtrada para luego evaporar el solvente hasta masa constante. Este método ha sido empleado en otros trabajos similares aunque la solubilidad de Dic.Na no es tan alta como el caso de otros fármacos electrolitos (Delgado *et al.*, 2010a; Gutiérrez *et al.*, 2012).

La principal ventaja de este método es que no requiere diluciones y por lo tanto se disminuye el posible grado de error.

4.2 Estudio calorimétrico

El punto de fusión y la entalpía de fusión de Dic.Na fueron determinadas por estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC). El estudio de análisis térmico fue desarrollado con un peso de muestra entre 2 y 5 mg con una velocidad de calentamiento de 10 K/min en una atmósfera de nitrógeno, en un equipo DSC 823E Mettler Toledo, el cual fue calibrado usando un estándar de Indio. El punto de fusión obtenido para Dic.Na fue de 559,2 K y $\Delta_{fus}H$ fue de 27,58 kJ/mol (ver Figura 4-1), este resultado está muy cercano a otros reportados anteriormente en la literatura (Pasquali *et al.*, 2007). De acuerdo a estos autores el punto de fusión fue de 560,15 K y $\Delta_{fus}H$ fue de 27,00 kJ/mol . El análisis de la fase sólida después del equilibrio en los solventes puros y las diferentes mezclas cosolventes muestran que no hay una transición polimórfica. (ver anexo A Figuras A-1 – A-11).

Figura 4-1: Termograma diclofenaco sódico

4.3 Solubilidad experimental de Dic.Na obtenida en mezclas cosolventes etanol + agua 293,15, 298,15, 303,15, 308,15, y 313,15 K ($\pm 0,05$ K)

La solubilidad experimental de Diclofenaco sódico se presenta en dos escalas, fracción molar (x_3) que tiene importancia en aplicaciones de termodinámica, debido a que expresa una relación directa entre el número de moles del soluto y moles del solvente, presentes en la muestra una vez alcanzado el equilibrio (Mora *et al.*, 2006), lo cual permite estudiar interacciones intermoleculares, y molaridad (C). Para expresar los datos de solubilidad obtenidos en molaridad, se utilizó la densidad de las soluciones saturadas, las cuales se encuentran consignadas en la tabla del Anexo B, además la composición de cada mezcla cosolvente con el fin de determinar la masa molar ponderada de estas. En la tabla del Anexo C, se consignan las masas molares de las mezclas cosolventes.

La tabla 4-1 muestra la solubilidad experimental y solubilidad ideal de Dic.Na expresada en fracción molar x_3 . En casi todos los casos la desviación estándar de la solubilidad fue menor a 2.

Ahora bien, si se considera la escala de fracción molar los mayores valores de solubilidad para el Dic.Na se obtuvieron en la mezcla cosolvente 0,80 en fracción másica de etanol a todas las temperaturas, siendo más alta a 313,15 K, mientras que el valor más bajo se encuentra en agua pura a 293,15 K (Figura 4-2). Por otro lado la solubilidad ideal ($2,17 \times 10^{-2}$) es mayor que la solubilidad experimental ($2,076 \times 10^{-2}$) a 293,15 K, obtenida en la mezcla cosolvente 0,80 en fracción másica de etanol. Los cálculos de la solubilidad ideal se realizaron teniendo en cuenta los valores promedio obtenidos por calorimetría diferencial de barrido para la entalpía de fusión $\Delta_{fus}H$ y temperatura de fusión T_{fus} , cuyos resultados fueron de $27,58 \text{ kJ.mol}^{-1}$ y 559,2 K, respectivamente.

Es importante considerar que este fármaco, al ser un electrolito, se disocia en solución acuosa presentando interacciones tipo ión–dipolo con la mezcla solvente, así como por otros tipos de interacciones no covalentes; de esta manera, también puede actuar como un ácido o base de Lewis debido a su grupo -NH (Figura 1-1), con el fin de establecer puentes de hidrógeno con grupos funcionales aceptores o donadores de protones presentes en los solventes (grupos -OH). Por último para este fármaco también están presentes las fuerzas de dispersión de London (Martin, *et al.*, 1993).

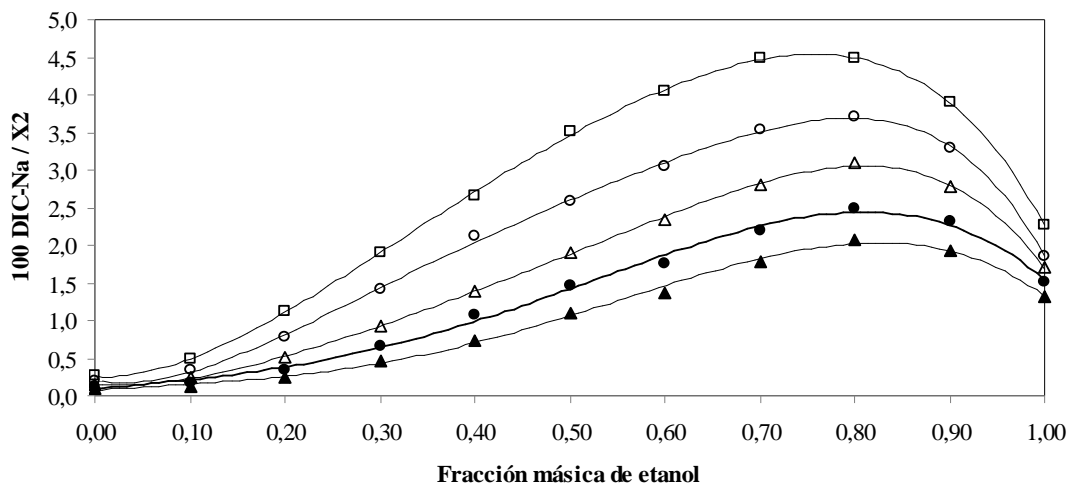
Tabla 4-1: Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en fracción molar a diferentes temperaturas^a.

| μ_{EtOH}^b | 100 x_3 | | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | T = 293,15 K | T = 298,15 K | T = 303,15 K | T = 308,15 K | T = 313,15 K |
| 0,00 | 0,0892 (0,0009) | 0,1180 (0,0024) | 0,1490 (0,0029) | 0,1988 (0,0023) | 0,2581 (0,0021) |
| 0,10 | 0,1205 (0,0007) | 0,1678 (0,0019) | 0,2369 (0,0015) | 0,347 (0,007) | 0,479 (0,012) |
| 0,20 | 0,236 (0,003) | 0,346 (0,007) | 0,513 (0,008) | 0,775 (0,007) | 1,119 (0,018) |
| 0,30 | 0,465 (0,006) | 0,657 (0,007) | 0,924 (0,010) | 1,407 (0,028) | 1,91 (0,03) |
| 0,40 | 0,729 (0,013) | 1,068 (0,012) | 1,397 (0,027) | 2,12 (0,04) | 2,67 (0,04) |
| 0,50 | 1,104 (0,004) | 1,461 (0,009) | 1,902 (0,027) | 2,58 (0,07) | 3,51 (0,06) |
| 0,60 | 1,375 (0,022) | 1,762 (0,015) | 2,35 (0,04) | 3,04 (0,05) | 4,04 (0,08) |
| 0,70 | 1,791 (0,018) | 2,20 (0,04) | 2,81 (0,03) | 3,54 (0,04) | 4,48 (0,05) |
| 0,80 | 2,076 (0,011) | 2,495 (0,017) | 3,094 (0,021) | 3,71 (0,03) | 4,48 (0,04) |
| 0,90 | 1,930 (0,020) | 2,32 (0,04) | 2,776 (0,021) | 3,30 (0,06) | 3,90 (0,03) |
| 1,00 | 1,314 (0,020) | 1,513 (0,025) | 1,70 (0,03) | 1,86 (0,03) | 2,265 (0,021) |
| Ideal | 2,17 (0,03) | 2,40 (0,04) | 2,65 (0,04) | 2,92 (0,04) | 3,21 (0,05) |

^a los valores en paréntesis corresponden a las desviaciones estándar.

^b μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de diclofenaco sódico.

Figura 4-2: Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en fracción molar. ▲ T=293,15; ●, T = 298,15; △, T = 303,15; ○, T = 308,15; □, T = 313,15.



En la tabla 4-2 se presentan los resultados de la solubilidad experimental en escala de molaridad, en donde es interesante observar que la solubilidad más alta es obtenida en una mezcla cosolvente diferente a la mencionada para la escala de fracción molar $\mu_{\text{EtOH}} = 0,60$ a la máxima temperatura de trabajo (313,15 K). Esta aparente contradicción es solo una consecuencia de las definiciones de cada escala de concentración (Martin, *et al.*, 1993). Comportamientos similares se han descrito para otros fármacos analgésicos (Gutiérrez *et al.*, 2012; Jiménez & Martínez, 2006).

Los valores de solubilidad determinados en agua están acordes con los reportados en la literatura (Saei *et al.*, 2008; Khazaeinia and Jamali, 2003; Kincl *et al.*, 2004). Sin embargo, los resultados reportados en esta investigación para la solubilidad en mezclas etanol + agua a 298,15 K son inferiores a los reportados por Saei *et al.*, aunque las razones de estas discrepancias no son claras. Aún más, de acuerdo con estos autores la máxima solubilidad en escala de molaridad (1,185 mol/l) se obtuvo en la mezcla 0,90 en fracción de volumen de etanol, mientras que, de acuerdo con la (Figura 4-3) el valor de máxima solubilidad (0,558 mol/l) se obtiene en la mezcla 0,80 en fracción másica de etanol.

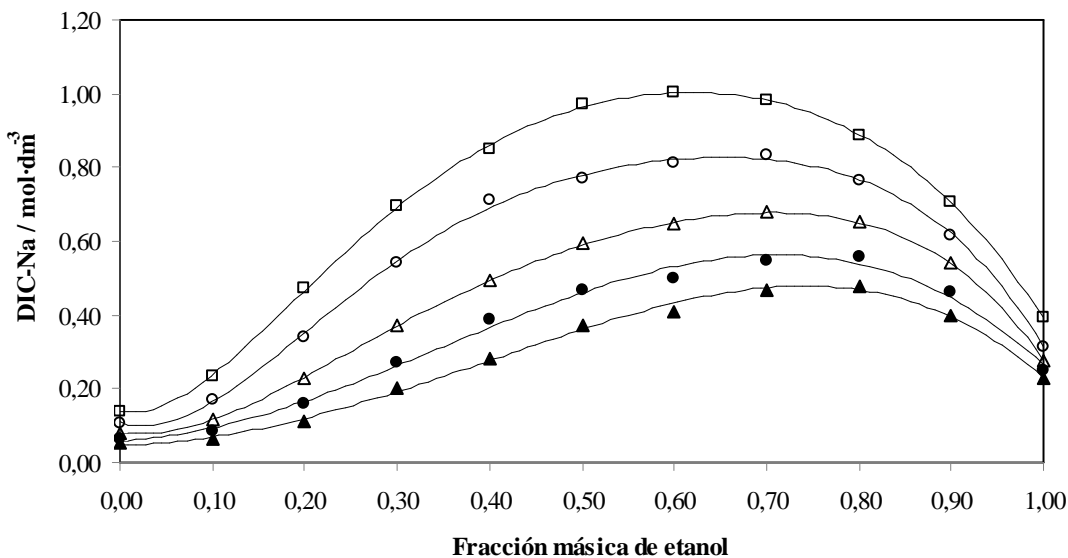
Tabla 4-2: Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en molaridad $mol \cdot l^{-1}$ a diferentes temperaturas^a.

| μ_{EtOH}^b | T = 293,15 K | T = 298,15 K | T = 303,15 K | T = 308,15 K | T = 313,15 K |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 0,00 | 0,0505 (0,0005) | 0,0646 (0,0012) | 0,0811 (0,0016) | 0,1076 (0,0012) | 0,1384 (0,0011) |
| 0,10 | 0,0629 (0,0003) | 0,0845 (0,0009) | 0,1183 (0,0007) | 0,172 (0,004) | 0,233 (0,005) |
| 0,20 | 0,1125 (0,0015) | 0,1581 (0,0029) | 0,230 (0,004) | 0,341 (0,003) | 0,471 (0,007) |
| 0,30 | 0,1997 (0,0022) | 0,2690 (0,0025) | 0,370 (0,003) | 0,541 (0,009) | 0,694 (0,009) |
| 0,40 | 0,281 (0,004) | 0,387 (0,004) | 0,494 (0,008) | 0,713 (0,01) | 0,848 (0,009) |
| 0,50 | 0,3737 (0,0011) | 0,4679 (0,0024) | 0,593 (0,008) | 0,768 (0,021) | 0,971 (0,013) |
| 0,60 | 0,411 (0,006) | 0,499 (0,005) | 0,646 (0,009) | 0,810 (0,017) | 1,003 (0,013) |
| 0,70 | 0,468 (0,007) | 0,547 (0,01) | 0,679 (0,01) | 0,835 (0,005) | 0,982 (0,008) |
| 0,80 | 0,4773 (0,0021) | 0,558 (0,004) | 0,651 (0,004) | 0,766 (0,005) | 0,886 (0,003) |
| 0,90 | 0,400 (0,005) | 0,464 (0,006) | 0,539 (0,005) | 0,618 (0,01) | 0,707 (0,004) |
| 1,00 | 0,226 (0,003) | 0,252 (0,004) | 0,276 (0,005) | 0,315 (0,006) | 0,391 (0,003) |

^a los valores en paréntesis son las desviaciones estándar.

^b μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de diclofenaco sódico.

Figura 4-3: Solubilidad experimental de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) expresada en molaridad. ▲ T=293,15; ●, T = 298,15; △, T = 303,15; ○, T = 308,15; □, T = 313,15.



Los resultados demuestran que la solubilidad aumenta con la temperatura (tablas 4-1 y 4-2), lo cual se deduce también de los valores de la entalpía estándar para el proceso de disolución de Dic.Na presentados en la tabla 4-4 en donde esta función termodinámica es positiva en todas las composiciones indicando que el proceso es endotérmico; de igual forma se demuestra el efecto positivo del cosolvente en la solubilidad de este fármaco electrolito, comportándose de manera contraria a lo generalmente esperado según la literatura (Yalkowsky, 1999), donde la mayor solubilidad del fármaco se alcanza en el agua pura, debido probablemente al hecho de que este es el medio con mayor valor de constante dieléctrica (78,5 a 298,15 K) (Martin, *et al.*, 1993) facilitando por lo tanto las separación de cargas iónicas. De otro lado a medida que la proporción de etanol se incrementa en la mezcla cosolvente, la solubilidad en fracción molar de diclofenaco sódico aumenta hasta 0,80 en fracción másica de etanol, como se muestra en la (Figura 4-2) evidenciado que la solubilidad del diclofenaco sódico, a diferencia de otros electrolitos es independiente de la constante dieléctrica del medio, ya que a medida que esta disminuye se ve favorecida la solubilidad del fármaco, poniendo de manifiesto la relevancia de otro tipo de interacciones diferentes a las ion-dipolo. De otro lado, la solubilidad de diclofenaco sódico es mayor a medida que la temperatura aumenta, en todas las mezclas cosolventes, lo que pone de manifiesto la dependencia de la

solubilidad de este fármaco con respecto a la misma. Finalmente, teniendo en cuenta la relación existente entre constante dieléctrica y solubilidad, en principio esta última debería disminuir ya que la constante del medio disminuye al aumentar la temperatura (Levine, 2004; Atkins, 1985), sin embargo, es claro que la solubilidad depende de otros factores adicionales.

Respecto al comportamiento de la solubilidad en las mezclas estudiadas, puede plantearse el siguiente análisis: La solubilidad de Dic.Na es menor en agua por efecto de la hidratación hidrofóbica, donde moléculas del solvente se organizan alrededor de la parte hidrofóbica del fármaco, llevando a la estructuración del agua. Sin embargo, la adición de etanol aumenta la solubilidad del soluto en estudio pues este cosolvente actúa como disruptor de dicha estructura, por esta razón la entalpía aumenta desde agua pura hasta 0,20 en fracción másica de etanol.

Desde 0,30 en fracción másica de etanol la entalpía comienza a disminuir hasta el etanol puro ya que las interacciones entre las moléculas de agua son menores pues la presencia del cosolvente lleva a que predominen las interacciones del agua con el cosolvente y así mismo aumentarían aquellas correspondientes a las del soluto con el solvente, lo cual en conjunto resulta en un aumento de la solubilidad del fármaco en mezclas ricas en alcohol. No obstante, cuando la proporción de etanol es mayor a 0,80 en fracción másica, se observa que la solubilidad de nuevo disminuye, lo cual podría atribuirse a que en estas mezclas, las interacciones solvente–solvente y soluto–soluto son más importantes resultando desfavorables para el proceso de disolución.

4.4 Coeficientes de actividad del fármaco

La tabla 4-3 muestra los valores de los coeficiente de actividad γ_3 de Dic.Na calculados como x_{3-id}/x_3 , en donde x_{3-id} corresponde a la solubilidad ideal del fármaco y x_3 es la solubilidad experimental del mismo expresadas en fracción molar para los respectivos valores de solubilidad presentados en la tabla 4-3.

El valor de γ_3 disminuye desde el agua pura hasta 0,80 en fracción másica de etanol indicando que la solubilidad experimental del soluto se va acercando a la ideal para luego aumentar hasta etanol puro, reflejando que el fármaco es menos soluble en estas composiciones; de igual forma se observa en todas las mezclas cosolventes que a medida que aumenta la temperatura disminuyen los coeficientes de actividad pues la solubilidad experimental del soluto aumenta. Las desviaciones estándares obtenidas son menores a 2 en todos los casos.

Como un acercamiento cualitativo, el siguiente análisis podría ser realizado basado en las cantidades y magnitudes energéticas descritas en la ecuación (1.12) el término e_{11} es más alto en agua pura (parámetro de solubilidad de Hildebrand $\delta = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$) y es más pequeño en etanol ($\delta = 26,6 \text{ MPa}^{1/2}$) (Barton, 1991; (Martin, *et al.*, 1993). En agua pura y mezclas ricas en agua los coeficientes de actividad tienen valores cercanos a 20,00 lo cual implicaría una aparente preponderancia de las interacciones soluto-soluto y solvente-solvente frente a las interacciones soluto - solvente. Por otro lado en etanol y mezclas ricas en etanol (cuyos valores de γ_3 son cercanos a 1,00) se observa que las interacciones soluto-solvente tienen una mayor magnitud lo cual favorece la disolución del fármaco en el medio. Por consiguiente, la solvatación de Dic.Na podría ser más alta en etanol y mezclas ricas en etanol.

En este punto es importante tener presente que las interacciones ión-dipolo o cualquier otra interacción fuerte soluto-solvente debe estar presente en estos sistemas como se ha descrito previamente en la literatura (Gutiérrez *et al.*, 2012).

Tabla 4-3: Coeficientes de actividad (γ) de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a diferentes temperaturas^b.

| μ EtOH ^a | $T = 293,15$ K | $T = 298,15$ K | $T = 303,15$ K | $T = 308,15$ K | $T = 313,15$ K |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 0,00 | 24,33 (0,24) | 20,3 (0,4) | 17,8 (0,3) | 14,67 (0,17) | 12,43 (0,10) |
| 0,10 | 18,00 (0,10) | 14,29 (0,16) | 11,17 (0,07) | 8,40 (0,18) | 6,70 (0,16) |
| 0,20 | 9,18 (0,13) | 6,93 (0,14) | 5,16 (0,09) | 3,76 (0,04) | 2,87 (0,05) |
| 0,30 | 4,66 (0,06) | 3,65 (0,04) | 2,86 (0,03) | 2,07 (0,04) | 1,680 (0,028) |
| 0,40 | 2,97 (0,05) | 2,245 (0,026) | 1,90 (0,04) | 1,375 (0,023) | 1,204 (0,017) |
| 0,50 | 1,965 (0,006) | 1,642 (0,010) | 1,391 (0,020) | 1,132 (0,029) | 0,914 (0,017) |
| 0,60 | 1,577 (0,025) | 1,361 (0,011) | 1,125 (0,017) | 0,958 (0,014) | 0,794 (0,015) |
| 0,70 | 1,211 (0,012) | 1,089 (0,018) | 0,943 (0,011) | 0,824 (0,010) | 0,717 (0,008) |
| 0,80 | 1,045 (0,005) | 0,961 (0,007) | 0,855 (0,006) | 0,787 (0,006) | 0,717 (0,006) |
| 0,90 | 1,124 (0,012) | 1,035 (0,018) | 0,953 (0,007) | 0,884 (0,016) | 0,822 (0,006) |
| 1,00 | 1,651 (0,025) | 1,585 (0,026) | 1,561 (0,028) | 1,564 (0,029) | 1,417 (0,013) |

^a μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de Diclofenaco sódico.

^b Los valores en paréntesis corresponden a las desviaciones estándares.

4.5 Funciones termodinámicas correspondientes al proceso de disolución de diclofenaco sódico en mezclas cosolventes etanol + agua

Las funciones termodinámicas estándar para el proceso de disolución de Dic.Na, se determinaron por el método de Krug *et al.* (1976), de acuerdo a las ecuaciones (1.18), (1.19) y (1.20) respectivamente. La temperatura media armónica calculada a partir de la ecuación (1.17), es 303,0 K. Los valores de la pendiente y el intercepto obtenidos con el tratamiento de Van't Hoff se encuentran consignados en el Anexo D.

Las gráficas resultantes de dicho tratamiento son lineales para todas las mezclas cosolventes, obteniéndose coeficientes de correlación muy cercanos a 1 (Anexo D). Para regresión lineal de primer orden ($y=ax+b$), los valores de desviación estándar para los cambios aparentes estándar de la energía Gibbs y la entalpía de solución son proporcionales a las desviaciones del intercepto y pendiente.

La desviación estándar para el cambio estándar de entropía de solución se calculó como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía Gibbs y entalpía respectivamente.

En la tabla 5 se resumen las funciones estándar de solución para Dic.Na, en todas las mezclas cosolventes etanol + agua, calculadas a partir de las graficas de Van't Hoff (Figuras 4-4, 4-5 y 4-6). Los resultados muestran que el cambio estándar de energía Gibbs del proceso es positivo en todos los casos, como se esperaba puesto que la fracción molar es siempre inferior a la unidad y, por consiguiente, su término logarítmico es negativo por lo que la energía Gibbs estándar será una cantidad positiva. Es de recordar que esta cantidad termodinámica no define la espontaneidad del proceso (Krug *et al.*, 1976).

Tabla 4-4: Funciones termodinámicas del proceso de disolución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K (T_{hm})^a.

| μ_{EtOH}^b | $\Delta_{soln}G^\circ$ (kJ/mol) | $\Delta_{soln}H^\circ$ (kJ/mol) | $\Delta_{soln}S^\circ$ (J/mol.K) | $T\Delta_{soln}S^\circ$ (kJ/mol) | ζ_H^c | ζ_{TS}^c |
|----------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|----------------|
| 0,00 | 32,7 (0,5) | 80,8 (1,1) | 159 (3) | 48,1 (0,9) | 0,627 | 0,373 |
| 0,10 | 30,4 (0,4) | 106,4 (1,3) | 251 (5) | 76,0 (1,4) | 0,583 | 0,417 |
| 0,20 | 26,5 (0,4) | 119,6 (1,1) | 307 (5) | 93,0 (1,6) | 0,562 | 0,438 |
| 0,30 | 23,5 (0,3) | 109,5 (1,6) | 284 (6) | 86,0 (1,7) | 0,560 | 0,440 |
| 0,40 | 21,4 (0,3) | 100,2 (2,3) | 260 (7) | 78,8 (2,2) | 0,560 | 0,440 |
| 0,50 | 19,85 (0,27) | 87,9 (1,4) | 225 (5) | 68,1 (1,4) | 0,564 | 0,436 |
| 0,60 | 18,92 (0,28) | 82,5 (1,1) | 210 (4) | 63,5 (1,3) | 0,565 | 0,435 |
| 0,70 | 18,00 (0,22) | 70,4 (1,0) | 173 (3) | 52,4 (1,0) | 0,573 | 0,427 |
| 0,80 | 17,58 (0,12) | 59,0 (0,5) | 136,8 (1,6) | 41,4 (0,5) | 0,587 | 0,413 |
| 0,90 | 18,09 (0,22) | 53,8 (0,6) | 117,8 (2,0) | 35,7 (0,6) | 0,601 | 0,399 |
| 1,00 | 20,5 (0,3) | 39,5 (1,6) | 62,8 (2,7) | 19,0 (0,8) | 0,675 | 0,325 |
| Ideal | 9,15 (0,14) | 14,94 (0,22) | 19,1 (0,4) | 5,79 (0,12) | 0,721 | 0,279 |

^a Los valores en paréntesis corresponden a los coeficientes de variación.

^b μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de diclofenaco sódico.

^c ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones relativas de entalpía y entropía para la energía Gibbs de solución. Estos valores fueron calculados por la ecuaciones (21) y (22), respectivamente.

Como se aprecia en el Anexo D; todas las pendientes son negativas debido a que la solubilidad aumenta con la temperatura. La energía estándar de Gibbs de solución es positiva en todos los casos al igual que la entropía y la entalpía, en donde $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ aumenta desde el agua pura hasta 0,2 en fracción másica de etanol, para luego disminuir hasta el etanol puro, por lo que el proceso es endotérmico y conducido por la entropía.

En cuanto al cambio estándar de la entropía $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$, este aumenta desde el agua pura hasta 0,2 en fracción másica de etanol, y luego disminuye hasta el etanol puro en donde alcanza su valor más bajo $T\Delta_{\text{soln}}S^\circ = 19,0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Con el objetivo de comparar las contribuciones respectivas de entalpía (ζ_H) y entropía (ζ_{TS}), al proceso de disolución se emplearon las ecuaciones (1.21) y (1.22) respectivamente.

De acuerdo a los datos de la tabla 4-4, la entalpía es el principal contribuyente a la energía de Gibbs estándar para el proceso de disolución de Dic.Na en agua pura, en las mezclas cosolventes y en etanol puro, Todos los valores de (ζ_H) son superiores a 0,55, lo que indica la importancia de este término energético en la disolución de este fármaco.

Figura 4-4: Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del Dic.Na (3) en algunas mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2). □ Agua pura; △ 0,1 fracción másica de etanol; ◇ 0,2 fracción másica de etanol, ○ 0,3 fracción másica de etanol.

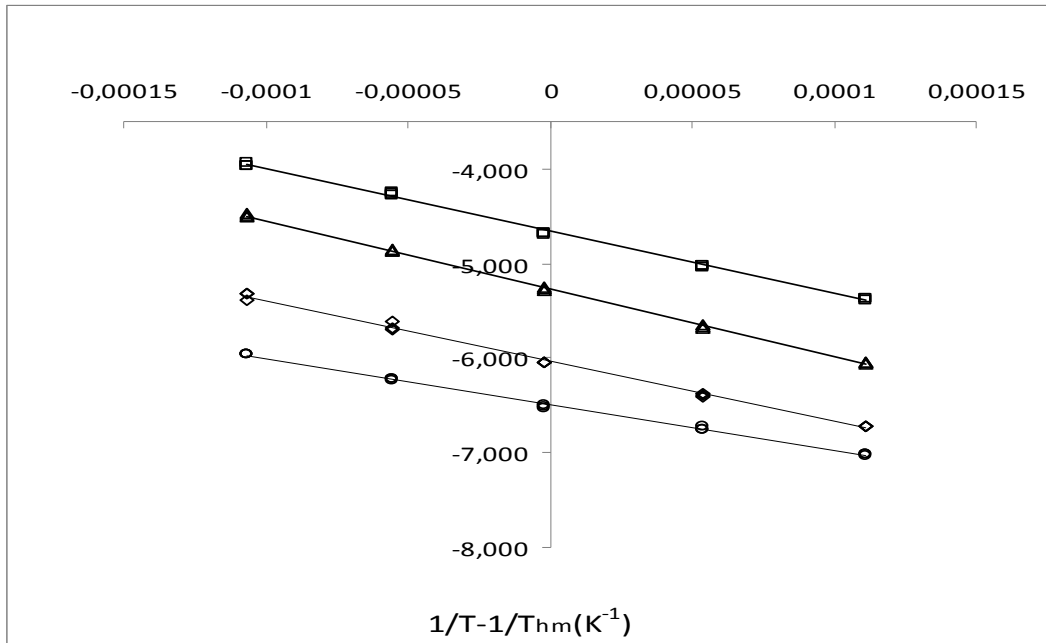


Figura 4-5: Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del Dic.Na (3) en algunas mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2). □ 0,4 fracción másica de etanol; △ 0,5 fracción másica de etanol; ◇ 0,6 fracción másica de etanol, ○ 0,7 fracción másica de etanol.

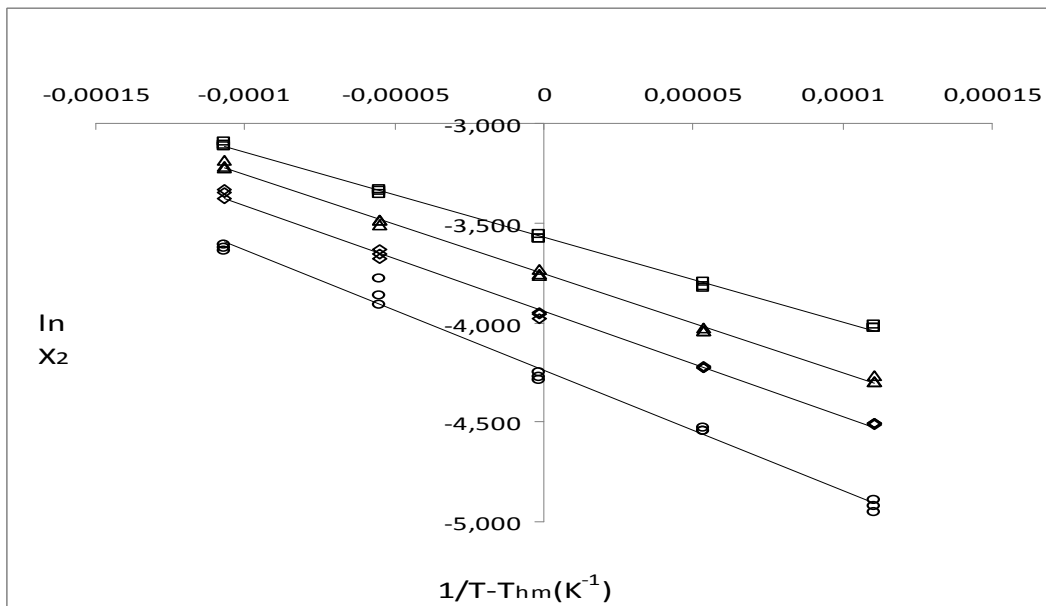
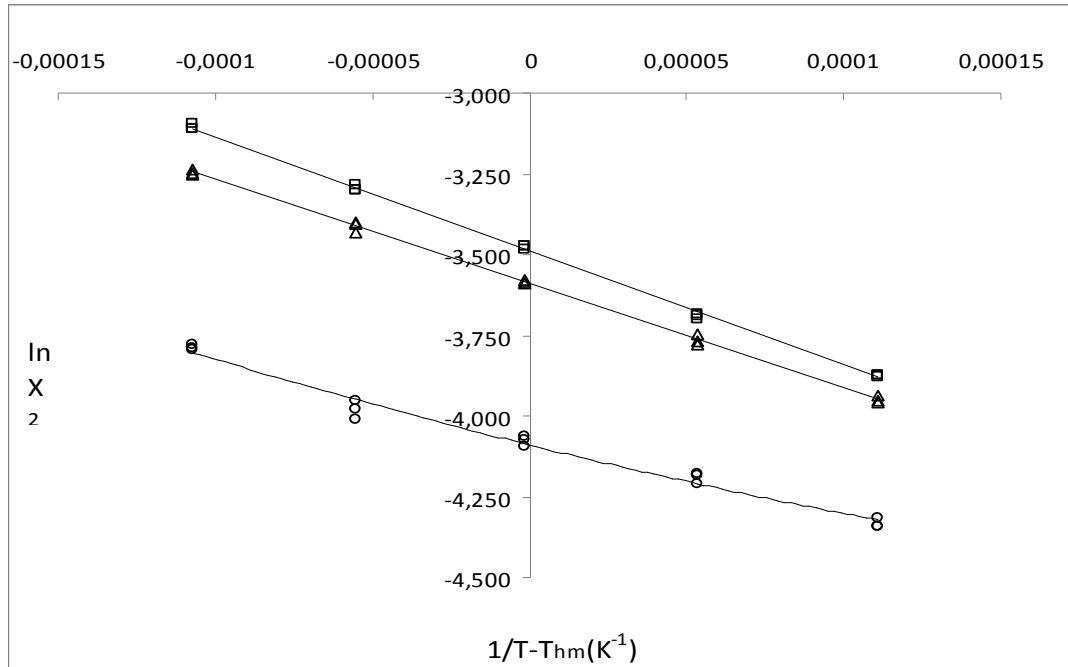


Figura 4-6: Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental del Dic.Na (3) en algunas mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2). □ 0,8 fracción másica de etanol; Δ 0,9 fracción másica de etanol; ○ etanol puro.

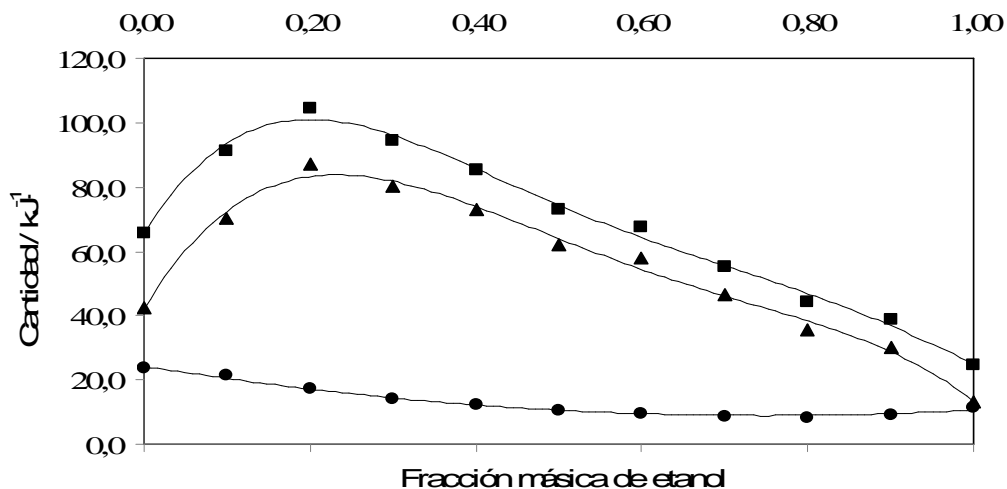


4.6 Funciones termodinámicas de mezcla

Por definición, las funciones termodinámicas de mezcla son las mismas cantidades de exceso que se calculan como la diferencia entre las cantidades termodinámicas reales u obtenidas experimentalmente y las correspondientes ideales (Aragón *et al.* 2008).

Para la determinación de tales funciones, se emplearon los datos obtenidos a la temperatura armónica media cuyo valor es de 303,0 K. La Figura 4-7 resume las cantidades termodinámicas de mezcla de diclofenaco sódico. La energía Gibbs es positiva en todos los casos, porque las solubilidades experimentales son más bajas que las solubilidades ideales en casi todas las temperaturas.

Figura 4-7: Funciones termodinámicas del proceso de disolución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K (■): $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$, (▲): $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ$, (●): $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$.



Las funciones termodinámicas para el proceso de disolución ideal de diclofenaco sódico (relacionado al proceso de fusión del soluto), $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ\text{id}}$ y $\Delta_{\text{soln}}S^{\circ\text{id}}$, son positivos (tabla 4-4), De otra parte, es claro que la contribución de los aspectos energéticos y organizacionales de los procesos de mezcla hacia la disolución global es casi proporcional en el sistema cosolvente presente.

De acuerdo con la Figura 4-7, los valores de $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ disminuyen al aumentar la proporción de alcohol en la mezcla cosolvente hasta 0,80 en fracción másica de etanol, sin embargo, los valores de $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ y $\Delta_{\text{mix}}S^\circ$ incrementan de manera no lineal desde el agua pur a hasta la mezcla con $\mu_{\text{EtOH}} = 0,20$ en donde se alcanzan los valores más altos para después disminuir, encontrándose los valores más bajos en etanol.

4.7 Funciones termodinámicas de transferencia de Dic.Na entre medios de diferentes polaridades

Con el fin de comprobar el efecto de la composición cosolvente sobre las funciones termodinámicas que conducen el proceso de solución, en la tabla 4-5 se resumen las funciones termodinámicas de transferencia de Dic.Na desde los solventes más polares a los menos polares. Estas funciones se calcularon como la diferencia entre la cantidad termodinámica de solución del fármaco en la mezcla cosolvente menos polar y la de la mezcla cosolvente de más polaridad (Gutiérrez *et al.*, 2012).

Si se considera la adición de etanol al agua (siendo la mezcla cosolvente menos polar a medida que aumenta la proporción de etanol), como se ha hecho anteriormente (Delgado & Martínez, 2010; Delgado *et al.*, 2010b; Gutiérrez *et al.*, 2012), ocurre lo siguiente, a partir de agua pura a 0,20 en fracción másica de etanol ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$, y $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$) el proceso de solubilidad es conducido por la entropía, mientras que, a partir de esta composición hasta 0,80 en fracción másica de etanol ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$, y $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ < 0$) el proceso es conducido por la entalpía. Finalmente, desde esta fracción másica de etanol hasta el solvente puro ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$, y $\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ < 0$), el proceso de solución es conducido por la entropía. Estos resultados podrían ser interpretados como la consecuencia de la pérdida de la estructura del agua alrededor de los grupos no polares del fármaco debido a la adición de co-disolvente en mezclas ricas en agua.

Tabla 4-5: Funciones termodinámicas de transferencia de Dic-Na (3) desde los solventes mas polares hasta los menos polares en mezclas etanol (1) + agua (2) a 303 K (Temperatura Armónica)^d.

| $\mu_{\text{EtOH}}^{a, b}$ | | $\Delta_{A \rightarrow B} G^\circ$ (kJ/mol) | $\Delta_{A \rightarrow B} H^\circ$ (kJ/mol) | $\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ (J/mol.K) | $T\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ (kJ/mol) | ζ_H^c | ζ_{TS}^c |
|----------------------------|------|--|--|---|---|-------------|----------------|
| A | B | | | | | | |
| 0,00 | 0,10 | -2,38 (0,6) | 25,6 (1,7) | 92,0 (5,8) | 27,9 (1,7) | 0,479 | 0,521 |
| 0,10 | 0,20 | -3,9 (0,6) | 13,2 (1,7) | 56,0 (7,1) | 17,0 (2,1) | 0,437 | 0,563 |
| 0,20 | 0,30 | -3,0 (0,5) | -10,1 (1,9) | -2,0 (7,8) | -7,0 (2,3) | 0,591 | 0,409 |
| 0,30 | 0,40 | -2,1 (0,4) | -9,3 (2,8) | -24,0 (9,2) | -7,2 (2,8) | 0,564 | 0,436 |
| 0,40 | 0,50 | -1,6 (0,4) | -12,3 (2,7) | -35,0 (8,6) | -10,7 (2,6) | 0,535 | 0,465 |
| 0,50 | 0,60 | -0,9 (0,4) | -5,4 (1,8) | -15,0 (6,4) | -4,6 (1,9) | 0,540 | 0,460 |
| 0,60 | 0,70 | -0,9 (0,4) | -12,1 (1,5) | -37,0 (5,0) | -11,1 (1,6) | 0,522 | 0,478 |
| 0,70 | 0,80 | -0,4 (0,3) | -11,4 (1,1) | -36,2 (3,4) | -11,0 (1,1) | 0,509 | 0,491 |
| 0,80 | 0,90 | 0,5 (0,3) | -5,2 (0,8) | -19,0 (2,6) | -5,7 (0,8) | 0,477 | 0,523 |
| 0,90 | 1,00 | 2,4 (0,4) | -14,3 (1,7) | -55,0 (3,4) | -16,7 (1,0) | 0,461 | 0,539 |

^a μ_{EtOH} es la fracción másica de etanol en la mezcla cosolvente libre de diclofenaco sódico.

^b A y B son el medio más y menos polar respectivamente.

^c ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones relativas de transferencia de entalpía y entropía hacia la energía Gibbs, Estos valores fueron calculados por medio de las ecuaciones (21) y (22), respectivamente.

^d Los valores en paréntesis corresponden a los coeficientes de variación.

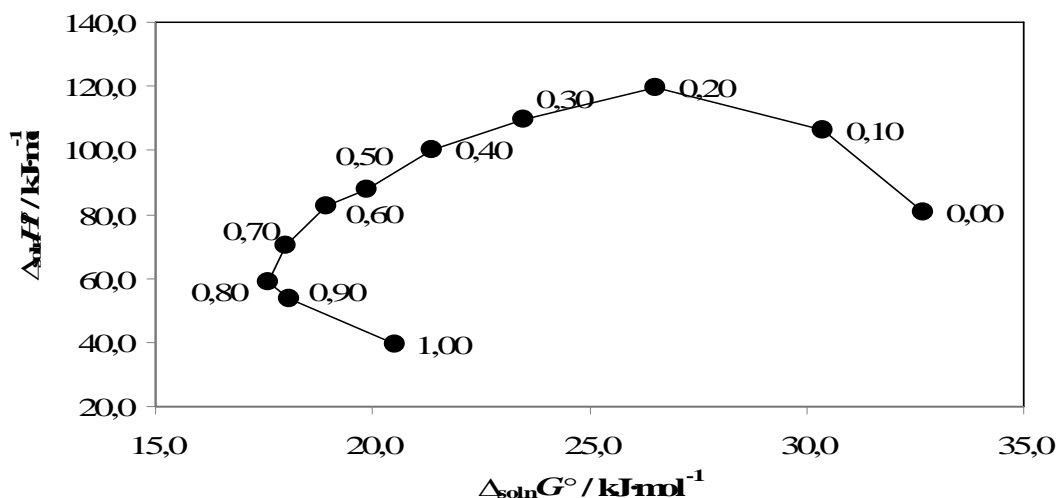
4.8 Compensación entálpica-entrópica de solución de Dic.Na en mezclas cosolventes etanol + agua

Según la literatura, la elaboración de gráficos de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ en función de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ permiten identificar el mecanismo de acción del codisolvente (Bustamante *et al.*, 1998).

La Figura 4-8 muestra que Dic-Na en el sistema cosolvente agua + etanol presenta una función no-lineal de la gráfica de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ con una pendiente negativa en el intervalo de agua pura hasta $\mu\text{EtOH} = 0,20$. En el intervalo de $0,20 \leq \mu_{\text{EtOH}} \leq 0,80$ se obtiene una pendiente positiva. Más allá de esta proporción etanol hasta etanol puro se obtiene de nuevo una pendiente negativa. En consecuencia, el primer mecanismo conductor para la solubilidad es la entropía (pendientes negativas en la gráfica) probablemente implicando desestructuración del agua, mientras que el segundo mecanismo conductor es la entalpía (pendientes positivas en la gráfica), probablemente debido a una mejor solvatación del fármaco. Un comportamiento similar se ha descrito anteriormente para clonixinato de lisina en las mismas mezclas (Gutiérrez *et al.*, 2012).

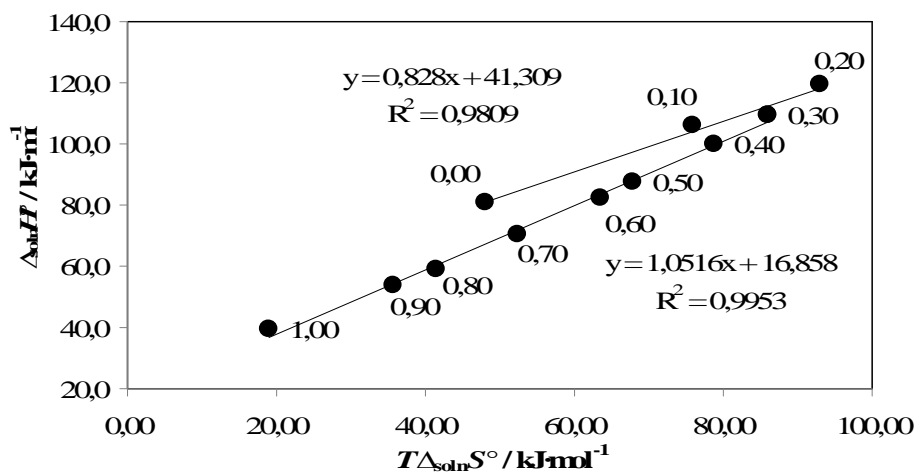
De otro lado, en concordancia con la literatura (Gantiva *et al.*, 2010; Holguin *et al.*, 2011;), otro interesante análisis de compensación es obtenido graficando $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ como una función de $T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$. Normalmente dos líneas son obtenidas conforme a la composición de la mezcla, y en esta forma, ecuaciones lineares con pendiente menores que 1,0 corresponden a un proceso de conducción entrópica, mientras que aquellos con pendientes mayores de 1,0 indican procesos de conducción entálpica.

Figura 4-8: Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^0$ vs $\Delta_{soln}G^0$ para el proceso de solución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K.



La Figura 4-9 muestra que, efectivamente, dos ecuaciones lineales son obtenidas para diclofenaco sódico como sigue; para la región de $0,00 \leq \mu_{EtOH} \leq 0,20$ se obtiene una ecuación para la entalpía $\Delta_{soln}H^0 = 0,828 \times T\Delta_{soln}S^0 + 41,39$, con r^2 ajustado: 0,98; mientras que para la región $0,30 \leq \mu_{EtOH} \leq 1,00$ la ecuación de la entropía es $\Delta_{soln}H^0 = 1,0516 \times T\Delta_{soln}S^0 + 16,856$, con r^2 ajustado: 0,99 se obtuvo.

Figura 4-9. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta_{soln}H^0$ vs $T\Delta_{soln}S^0$ para el proceso de solución de Dic.Na (3) en mezclas cosolventes etanol (1) + agua (2) a 303,0 K.



5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

Teniendo en cuenta los datos de la solubilidad experimental de diclofenaco sódico en las mezclas cosolventes etanol + agua y los solventes puros a las cinco temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15, 313,15 con lo cual la temperatura armónica media es 303,0 K), y luego del respectivo tratamiento de datos para el cálculo de las funciones termodinámicas estándares de solución de este fármaco, se puede llegar a las siguientes conclusiones:

La solubilidad de diclofenaco sódico, en todas las mezclas cosolventes etanol + agua, depende directamente de la temperatura del sistema, alcanzando su máxima solubilidad a 313,15 K y la menor solubilidad a 293,15 K.

El diclofenaco sódico alcanzó su máxima solubilidad en la mezcla cosolvente 0,80 en fracción másica de etanol a 313,15 K y la más baja en agua pura a 293,15 K teniendo en cuenta la escala de fracción molar.

La cosolvencia, tiene un efecto positivo en la solubilidad de diclofenaco sódico en todas las temperaturas de estudio, puesto que se observa un aumento en la solubilidad a medida que la fracción másica de etanol aumenta en el sistema solvente, lo que evidenciaría una posible desestructuración del agua alrededor de las partes hidrofóbicas, permitiendo una mayor hidratación de la molécula del fármaco, aumentando su solubilidad. Sin embargo este comportamiento difiere del de otros fármacos electrolitos

ya que al disminuir la constante dieléctrica del medio también debería hacerlo la solubilidad, por cuanto esta constante define la capacidad del medio para mantener cargas separadas.

Los valores de $\Delta_{\text{soln}}G^0$ para diclofenaco sódico en todas las mezclas cosolventes son positivos, indicando la aparente no espontaneidad del proceso de disolución, sin embargo, debe tenerse presente que el cambio de energía de Gibbs estándar no define la espontaneidad del proceso. Además, esta función fue calculada a partir de los datos experimentales de solubilidad expresados en fracción molar, los cuales no son mayores a la unidad, obteniendo valores negativos del logaritmo natural de x_3 y de acuerdo a ecuación 19, valores positivos para $\Delta_{\text{soln}}G^0$. La espontaneidad es definida por el cambio de energía de Gibbs del proceso global, el cual en equilibrio es cero, lo que indica que para que el proceso sea espontáneo la solución debe estar insaturada ($\Delta_{\text{soln}}G < 0$).

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

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

El gráfico de compensación entálpica-entrópica de diclofenaco sódico presenta una curva no lineal $\Delta_{\text{soln}}H^0$ vs $\Delta_{\text{soln}}G^0$ con una pendiente negativa variable en el intervalo de agua pura hasta la fracción másica en etanol 0,20 y más de esta proporción de etanol hasta etanol puro una pendiente variable, pero con pendiente positiva fue obtenida. Acorde a esto el mecanismo conductor es la entropía en el primer caso, probablemente implicando

la pérdida de agua estructurada, en cambio el segundo caso el mecanismo conductor es la entalpía, probablemente debido a una mejor solvatación del fármaco por la molécula del etanol.

5.2 Recomendaciones

Para investigaciones futuras en el tema se recomienda determinar los coeficientes de actividad de las soluciones saturadas, de tal manera que se pueda presentar los resultados en función de la actividad termodinámica de diclofenaco sódico, en cada una de las mezcla cosolvente etanol + agua, ya que los resultados aquí presentados parten de la premisa de que este fármaco se comporta como un electrolito fuerte, es decir, se disocia completamente en solución.

Es importante realizar el desafío de modelos de solubilidad que permitan la predicción de la solubilidad de este fármaco en otras mezclas cosolventes y otras temperaturas.

Realizar estudios complementarios a la fase sólida después del equilibrio en todas las temperaturas de estudio, tales como análisis de difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja para evaluar más a fondo la fase sólida después del equilibrio.

Realizar estudios termodinámicos de solubilidad en otros solventes utilizados en desarrollo farmacéutico que nos permitan obtener nuevas formulaciones para este fármaco.

A. Anexo: Análisis de la fase sólida después del equilibrio

Tabla A-1. Resultados de $\Delta_{\text{fus}}H$ y T_{fus} de la fase sólida diclofenaco sódico después del equilibrio a 298,15 K

| w_{EtOH}^a | $\Delta_{\text{fus}}H$ (kJ/mol) | T_{fus} (K-onset) |
|---------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 0,00 | 27,50 | 557,33 |
| 0,10 | 26,45 | 555,02 |
| 0,20 | 27,22 | 555,67 |
| 0,30 | 26,90 | 556,05 |
| 0,40 | 25,60 | 557,36 |
| 0,50 | 27,04 | 554,19 |
| 0,60 | 26,59 | 554,66 |
| 0,70 | 26,49 | 554,64 |
| 0,80 | 26,75 | 554,12 |
| 0,90 | 27,04 | 557,66 |
| 1,00 | 27,45 | 556,5 |

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

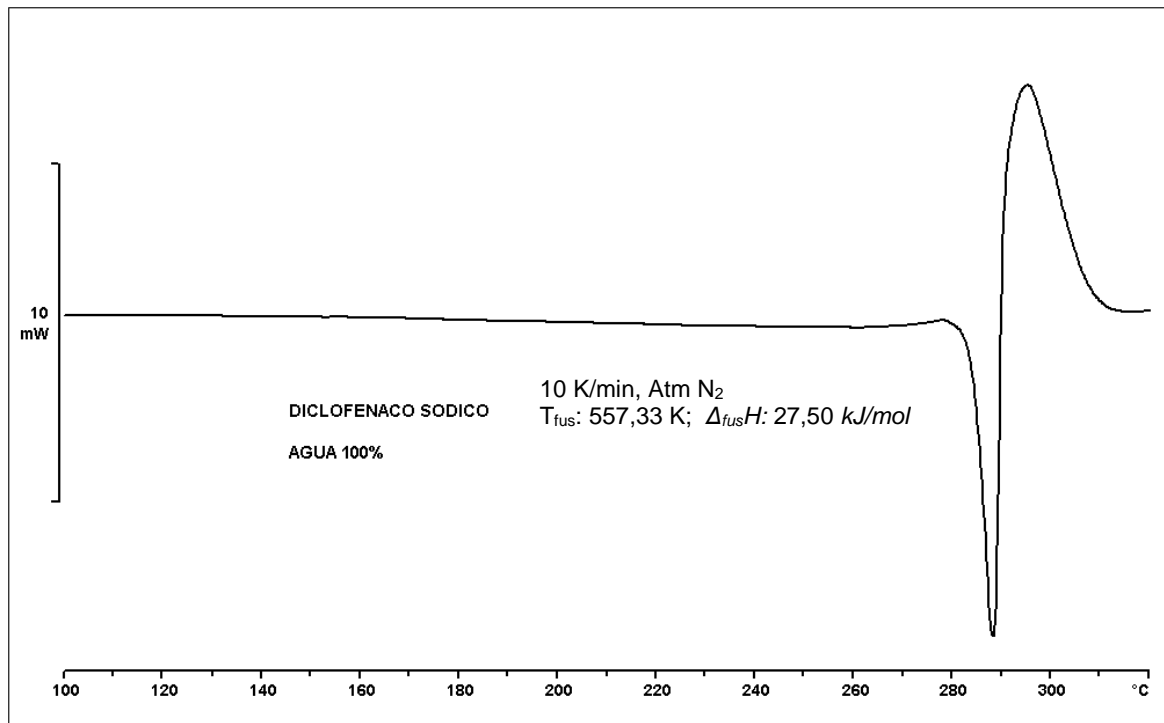
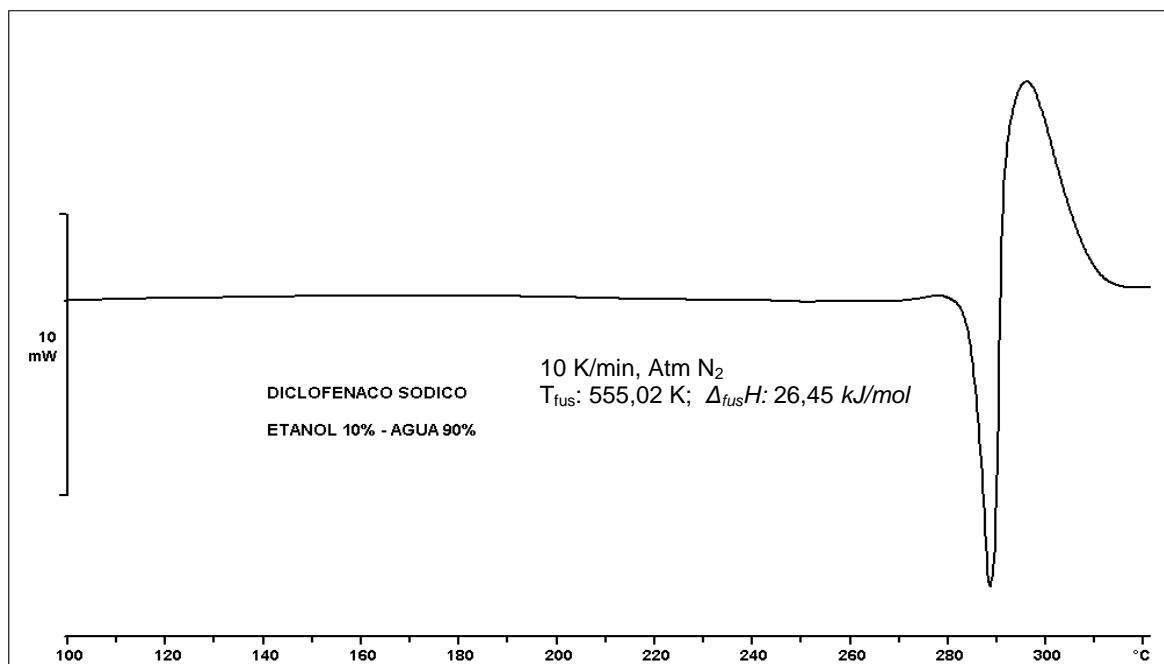
Figura A-1: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en agua pura a 298,15 K**Figura A-2: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,1 fracción másica de etanol a 298,15 K.**

Figura A-3: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,2 fracción másica de etanol a 298,15 K.

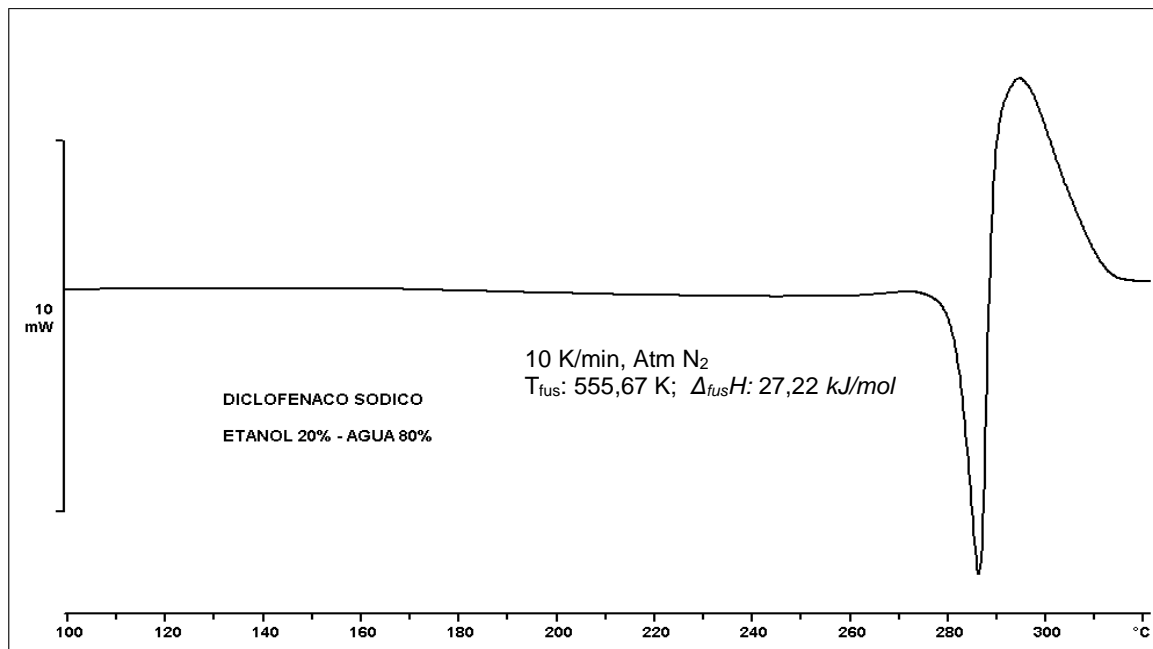


Figura A-4: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,3 fracción másica de etanol a 298,15 K.

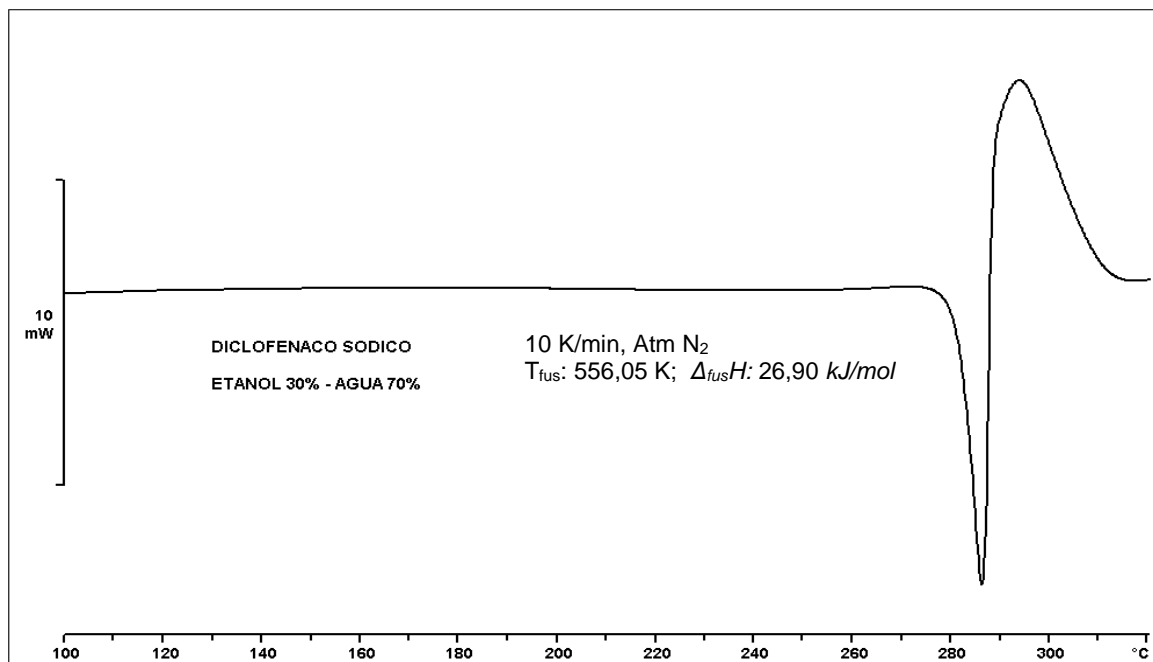


Figura A-5: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,4 fracción másica de etanol a 298,15 K.

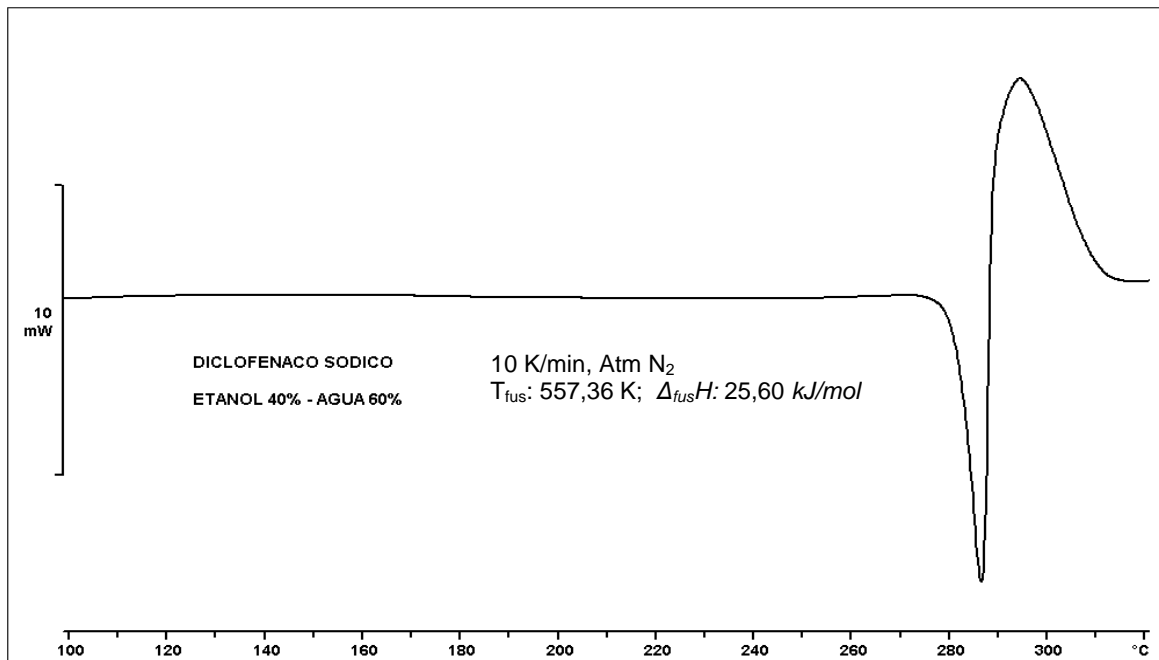


Figura A-6: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,5 fracción másica de etanol a 298,15 K.

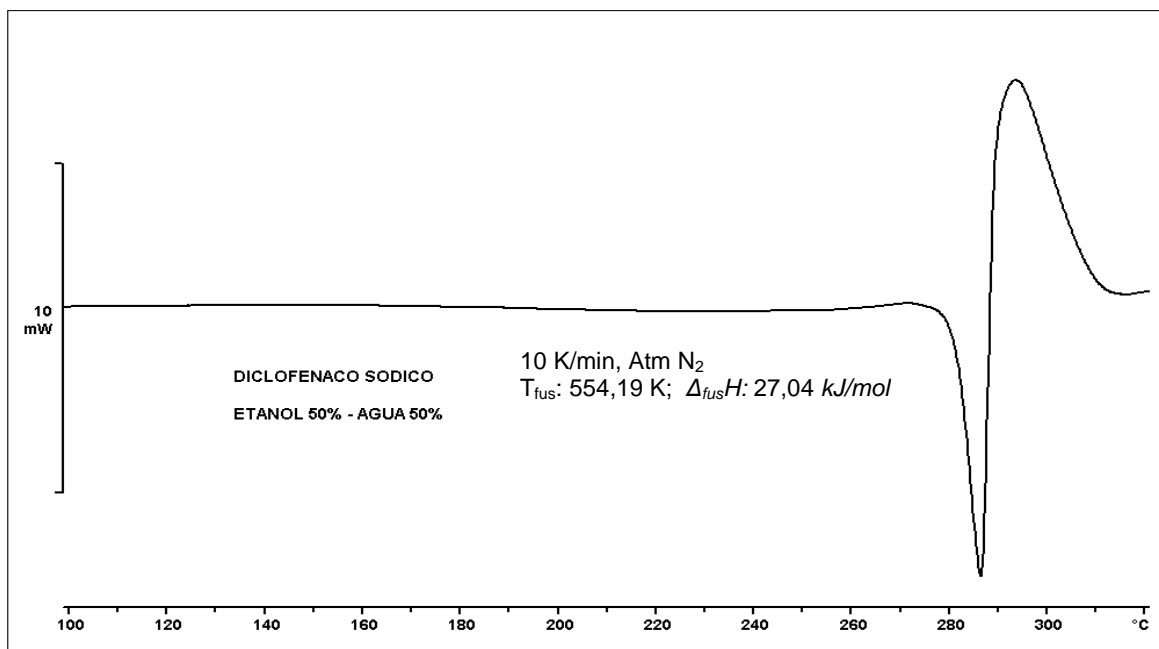


Figura A-7: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,6 fracción másica de etanol a 298,15 K.

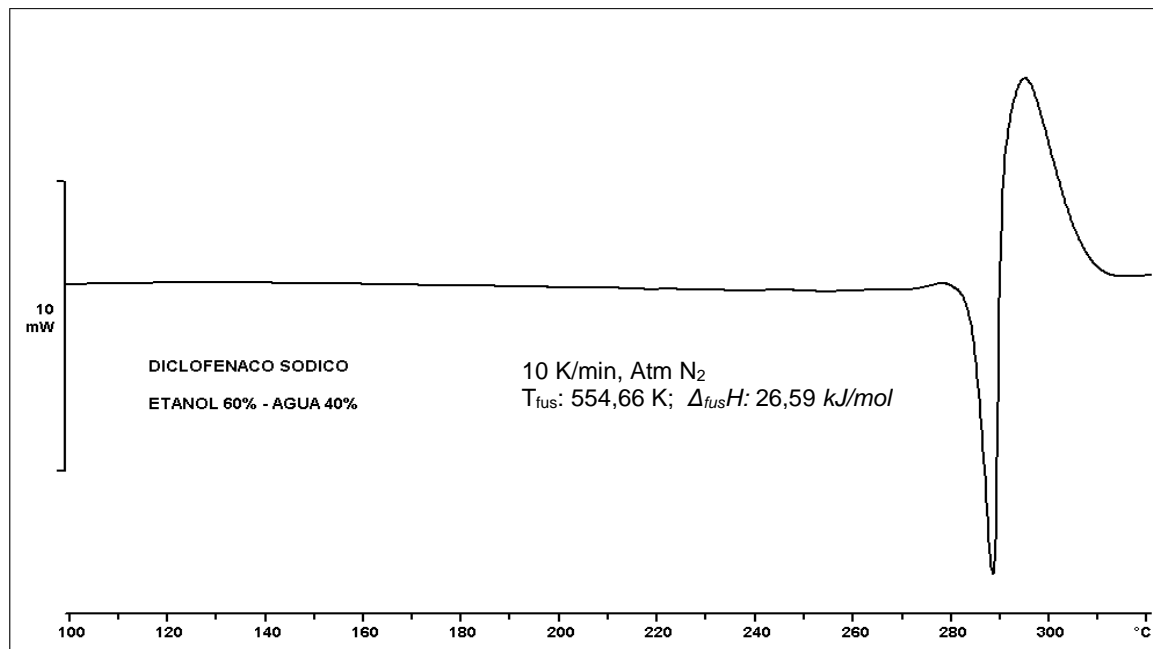


Figura A-8: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,7 fracción másica de etanol a 298,15 K.

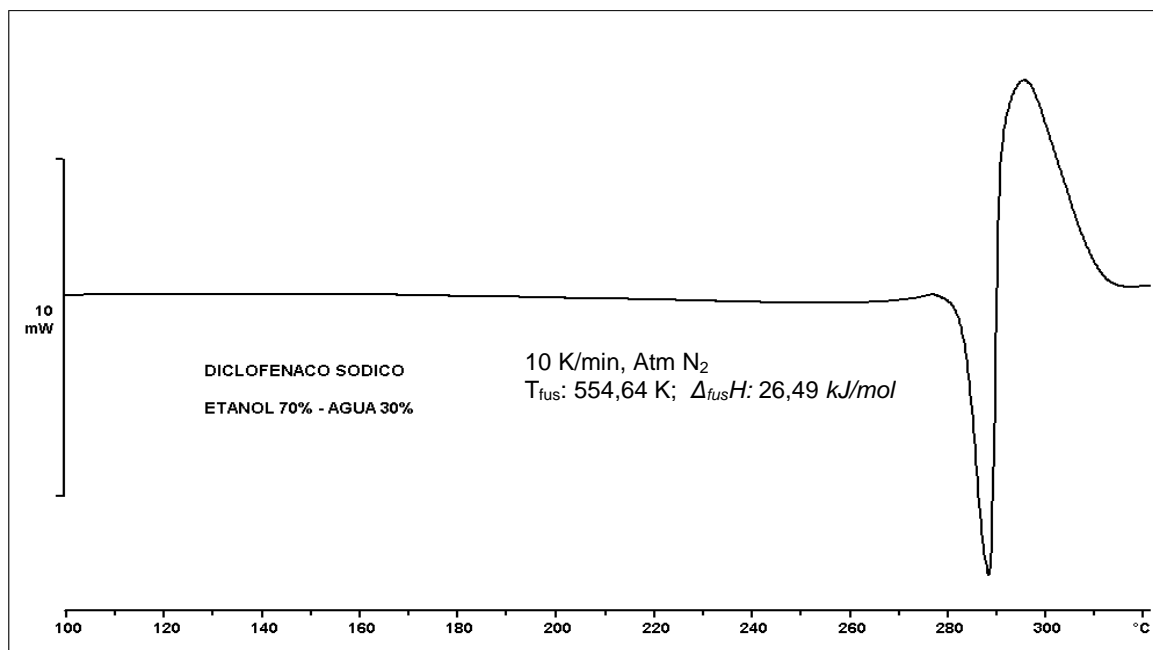


Figura A-9: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,8 fracción másica de etanol a 298,15 K.

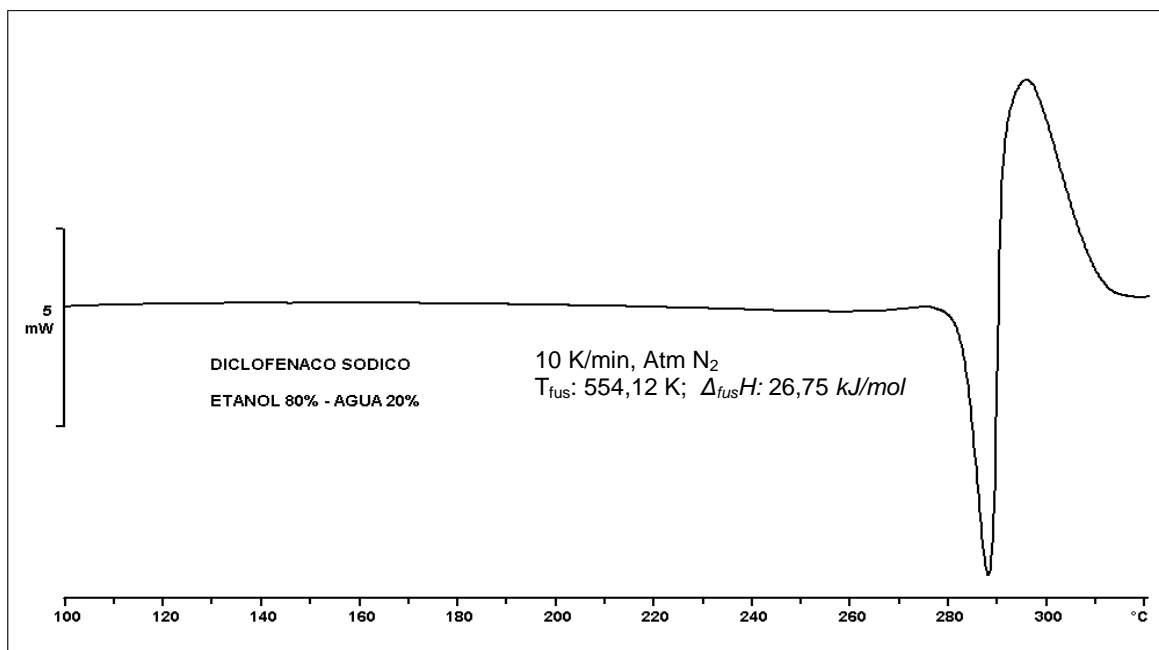


Figura A-10: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en la mezcla cosolvente 0,9 fracción másica de etanol a 298,15 K.

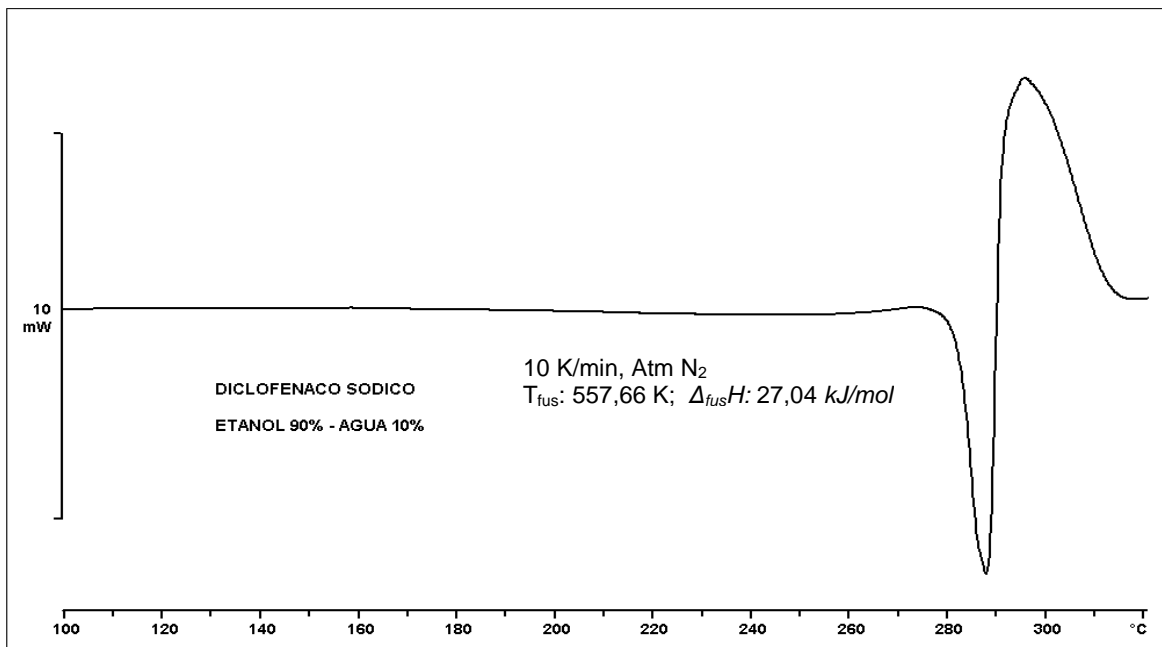
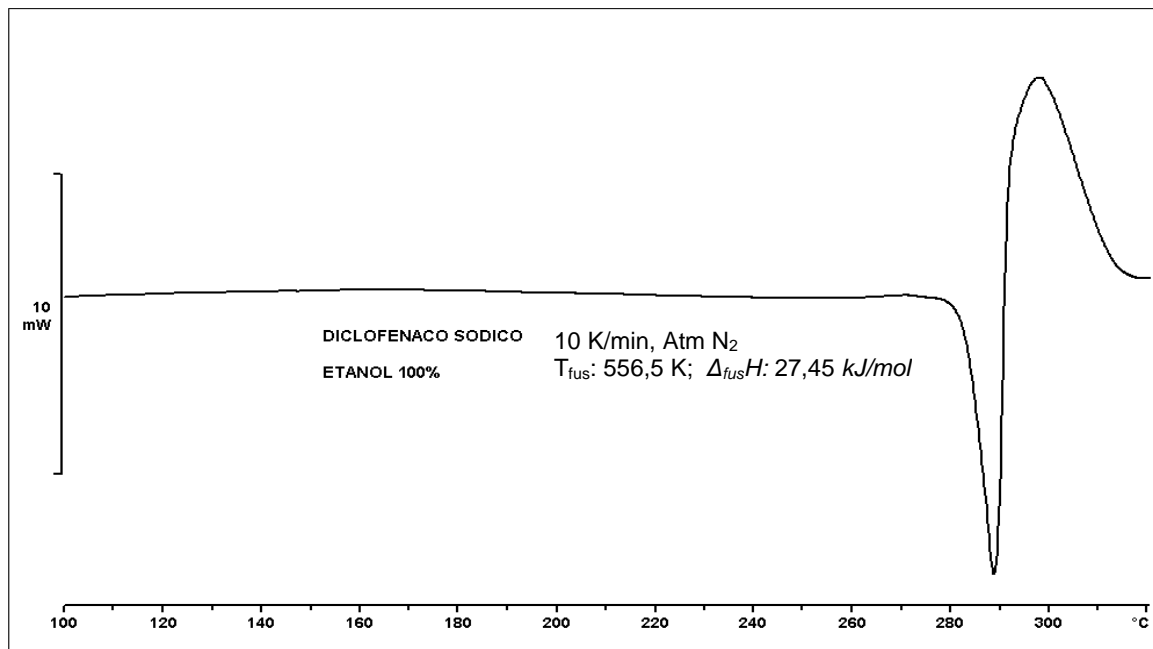


Figura A-11: Termograma de Dic.Na después del equilibrio en etanol puro a 298,15 K.



B. Anexo: Densidades de las soluciones saturadas

Tabla B-1: Densidades de las soluciones saturadas.

| w_{EtOH}^a | $T = 293,15 \text{ K}$ | $T = 298,15 \text{ K}$ | $T = 303,15 \text{ K}$ | $T = 308,15 \text{ K}$ | $T = 313,15 \text{ K}$ |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 0 | 1,0351 (0,0001) | 1,0055 (0,0012) | 1,0048 (0,0001) | 1,0072 (0,0001) | 1,0075 (0,0001) |
| 0,1 | 1,0198 (0,0001) | 0,9908 (0,0001) | 0,9932 (0,0001) | 1,0019 (0,0001) | 1,0050 (0,0001) |
| 0,2 | 1,0104 (0,0001) | 0,9839 (0,0002) | 0,9902 (0,0001) | 1,0040 (0,0001) | 1,0032 (0,0003) |
| 0,3 | 1,0054 (0,0001) | 0,9816 (0,0003) | 0,9910 (0,0001) | 1,0074 (0,0001) | 1,0060 (0,0001) |
| 0,4 | 1,0000 (0,0019) | 0,9777 (0,0009) | 0,9887 (0,0009) | 1,0103 (0,0001) | 1,0071 (0,0001) |
| 0,5 | 0,9864 (0,0003) | 0,9664 (0,0001) | 0,9806 (0,0012) | 0,9959 (0,0085) | 1,0000 (0,0001) |
| 0,6 | 0,9687 (0,0006) | 0,9485 (0,0047) | 0,9663 (0,0024) | 0,9907 (0,0094) | 0,9950 (0,0001) |
| 0,7 | 0,9543 (0,0062) | 0,9373 (0,0054) | 0,9534 (0,0054) | 0,9809 (0,0051) | 0,9700 (0,0001) |
| 0,8 | 0,9429 (0,0005) | 0,9428 (0,0010) | 0,9239 (0,0001) | 0,9430 (0,0001) | 0,9461 (0,0023) |
| 0,9 | 0,9363 (0,0045) | 0,9263 (0,0020) | 0,9232 (0,0024) | 0,9187 (0,0022) | 0,9183 (0,0044) |
| 1 | 0,8526 (0,0001) | 0,8350 (0,0001) | 0,8260 (0,0008) | 0,8635 (0,0021) | 0,9021 (0,0044) |

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

^b los valores en paréntesis corresponden a las desviaciones estándar.

C. Anexo: Masas molares de las mezclas cosolventes empleadas

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

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

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

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

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

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

D. Anexo: Ecuaciones de las rectas obtenidas a partir de las gráficas de Van't Hoff

Las siguientes ecuaciones se obtuvieron de las gráficas que relacionan el logaritmo natural de las concentraciones expresadas en fracción molar (con su respectiva desviación estándar), en función de $1/T-1/T_{hm}$. Se asume que la ecuación es del tipo $y = ax+b$.

Tabla D-1: Valores de la pendiente, del intercepto y del coeficiente de correlación de las gráficas de Van't Hoff para Dic.Na.

| w_{EtOH}^a | a | b | r^2 |
|--------------|---------|---------|--------|
| 0,0 | -6579,5 | -4,6593 | 0,9973 |
| 0,1 | -7190,2 | -4,2668 | 0,9989 |
| 0,2 | -6397 | -6,0316 | 0,9968 |
| 0,3 | -4858,9 | -6,4899 | 0,9976 |
| 0,4 | -4232,1 | -3,5711 | 0,9974 |
| 0,5 | -4957,8 | -3,7547 | 0,9975 |
| 0,6 | -5277 | -3,9403 | 0,9964 |
| 0,7 | -6022,1 | -4,2411 | 0,9907 |
| 0,8 | -3548,9 | -3,488 | 0,9989 |
| 0,9 | -3234,6 | -3,5896 | 0,9982 |
| 1,0 | -2389,8 | -4,0899 | 0,9826 |

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

Bibliografía

Aragón D, Pacheco D, Ruidiaz M, Sosnik A, Martínez F, (2008), Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad de Naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua, *vitae* 15 pág: 113-122.

Atkins, P.W., (1985), *Fisicoquímica*, Fondo Educativo Panamericano, México, D.F., pág: 144-152.

Aulton M, (2004), *Farmacia La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2^{da} edición. Elsevier, Madrid, pag17.

Ávila CM, Martínez F, (2002), Thermodynamic Study of the Solubility of Benzocaine in some Organic and Aqueous Solvents. *Journal of solution chemistry*; 31(12) pág: 975-985.

Bartolomei M, Bertocchi P, Antoniella E, Rodomonte A, (2006), Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 40 pág: 1105–1113.

Barton A, (1991), *“Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters”*, 2nd edition, CRC Press, New York, pág: 103.

Batlouni M, (2010), Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 94 (4) pág: 538 – 546.

Bevington, P.R, (1969), *"Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences"*, Mc-Graw-Hill Book Co., New York, pág: 56-65.

Brown G. H, Hildebrand J, Scott R, (1963), Regular solutions. *Inorganic Chemistry*, 2(2): pág: 431 - 432.

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

Cada R, Kashid N, Jain D, (2003), Microcalorimetric studies to determine the enthalpy of solution of Diclofenac Sodium, Paracetamol and their binary mixtures at 310.15 K. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 30, pág: 1515 – 1522.

Chow H, Chen H, Ng T, Myrdal P, Yalkowsky S. H, (1995), Using backpropagation networks for the estimation of aqueous activity coefficients of aromatic organic compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 35(4): pág: 723-728.

Delgado D, (2009), Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas sódicas en mezclas cosolventes etanol + agua. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Colombia.

Delgado, DR, Martínez F, (2010), Thermodynamic study of the solubility of sodium sulfadiazine in some ethanol + water cosolvent mixtures, *Vitae*, 17: pág: 191 - 198.

Delgado D, Ruidiaz M, Gomez S, Gantiva M, Martinez F, (2010a), Thermodynamic Study of the Solubility of Sodium Naproxen in some Etanol + Water Mixtures. *Quimica Nova*, 33, (9) pág: 1923 – 1927.

Delgado, D, Vargas E, Martínez F, (2010b), Thermodynamic study of the solubility of procaine-HCl in some ethanol + water cosolvent mixtures, *Journal of chemical & engineering Data* 55, pág: 2900 - 2904.

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

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

Florence A, Atwood D, (1998), *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 3rd edition, MacMillan Press Ltd., London, pág: 64 -70.

Gantiva M, Martinez F, (2010), Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad del Ketoprofeno en mezclas cosolventes Etanol + Agua. *Química Nova* 33, (2) pág: 370 – 376.

Gantiva, M., Yurquina A, Martínez F, (2010), Solution thermodynamics of ketoprofen in ethanol + water cosolvent mixture, *Journal of chemical & engineering Data* 55: pág: 113 – 118.

Goodman & Gilman, (1996), *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9^{na} edición, Mc Graw-Hill. México. Pág: 683 – 684.

Gutiérrez, R.A., Delgado DR, Martínez F, (2012), Solution thermodynamics of lysine clonixinate in some ethanol + water mixtures, *Latin american journal of pharmacy*. 31(2), pág: 226-234.

Hernandez E. Herman, (2004), Estudio de la capacidad coordinante del diclofenaco sódico [2- (2,6 Diclorofenil amino fenilato) de sodio] y los iones contaminantes Pb(II), Cd(II), Zn(II) y Mn(II). Tesis profesional, Cholula, Puebla México; Universidad de las Américas, Puebla; pág: 29 – 34.

Hernández E, (2006), Analgésicos Antiinflamatorios No Esteroideos en el niño, Revista Anestesia en México. 18, (1). pág: 28 – 38.

Holguín A, Delgado D, Martínez F, Marcus Y, (2011), Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol + water mixtures, Journal of solution chemistry, 40: pág: 1987 - 1999.

Jiménez F, Martínez F, (1995), Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. Revista colombiana de ciencias químico farmacéuticas. 24 pág: 19 - 23.

Jiménez J.A, Martínez F, (2006), Thermodynamic study of the solubility of acetaminophen in propylene glycol + water cosolvent mixtures, Journal of brazilian chemical society. 17: pág: 125 - 134.

Jouyban A, (2010), Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals, CRC Press, Boca Raton, FL. Pág: 1 – 2.

Khazaeinia T, Jamali F, (2003), A comparison of gastrointestinal permeability induced by diclofenac-phospholipid complex with diclofenac acid and its sodium salt, Journal of. pharmacy & pharmaceutical sciences. 6; pág: 352 - 359.

Kincl, M., Meleh, M. Veber M, Vrečerd F, (2004), Study of physicochemical parameters affecting the release of Diclofenac Sodium from lipophilic matrix tablets, Acta chimica slovenica. 51; pág: 409 - 425.

Koga Y, (2007), Solution Thermodynamics and Its Application to Aqueous Solutions. Elsevier, New York.

Krug, R.R., Hunter W.G., Grieger R.A., (1976), Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effects, *The journal of physical chemistry*, 80, pág: 2341 - 2351.

Kumar A, (2010), Thermodynamic study of the Diclofenac Sodium Solubility in various oils, *Chemistry*, vol. 19, iss. 4 pág: 121 - 128.

Labastidas I, Martínez F, (2006), Aspectos Termodinámicos de la solubilidad acuosa de algunas sales orgánicas de interés farmacéutico, *Acta farmacéutica Bonaerense* 25(1) pág: 55 - 63.

Levine I.N, (2004), *Fisicoquímica*, 5^{ta} edición. McGraw Hill, Madrid, pág: 523.

Manrique, J., Martínez, F., (2007), Solubility of ibuprofen in some ethanol + water cosolvent mixtures at several temperatures, *Latin american journal of pharmacy*, 26, pág: 344 - 354,

Marcus Y, (1998), *The Properties of Solvents*, John Wiley & Sons Inc, New York.

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

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, pág: 909 - 923.

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

Mota F.L, Carneiro A. P., Queimada A. J., Pinho S.P., Macedo E. A., (2009), Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37 pág: 499 - 507.

Myrdal P, Yalkowsky S, (2007), Solubilization of Drugs in Aqueous Media, In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* vol 5, 3rd Edition, Informa Healthcare USA pág 3311.

Pasquali I, Bettini R., Giordano F, (2007), Thermal behaviour of diclofenac, diclofenac sodium and sodium bicarbonate compositions, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 90 (3), pág: 903–907.

Peña M, Bustamante P, Reillo A, (2003), Influencia de los disolventes en el perfil de disolución de principios activos hidrofóbicos, VI Congreso de (SEFIG) y 3^a Jornadas de TF, Granada, Ed Comares, Tecnología farmacéutica, pág: 213 – 217.

Prausnitz, J.M, Lichtenthaler, R.N., Gomes de Azevedo, E. (2000), *Termodinámica molecular de los equilibrios de fases*, tercera edición. Prentice Hall, Madrid, pág: 173 - 175.

Rodríguez G, Delgado D, Martínez F, Jouyban A, Acree, Jr W.E., (2012), Solubility of naproxen in ethyl acetate + ethanol mixtures at several temperatures and correlation with the Jouyban-Acree model, *Fluid Phase Equilibria*, 320(1), pág: 49-55.

Rubino J, (2007), Cosolvents and Cosolvency, In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd Edition vol 5 , Informa Healthcare USA pág: 806.

Ruckenstein E, Shulgin I, (2003), Solubility of drugs in aqueous solutions: Part 1. ideal mixed solvent approximation. *International Journal of Pharmaceutics*, 258(12) pág: 193 - 201.

Ruckenstein E, Shulgin I, (2003), Solubility of drugs in aqueous solutions: Part 2: Binary nonideal mixed solvent. *International Journal of Pharmaceutics*, 260(2) pág: 283 - 291.

Rudresh. S.P, (2006), Development of transdermal drug delivery system for diclofenac sodium, Thesis Master of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, P.E.S. College of Pharmacy.

Saei, A.A, Jabbaribar F, Fakhree M.A.A, Acree Jr W.E. & Jouyban A, (2008), Solubility of sodium diclofenac in binary water + alcohol solvent mixtures at 25°C , *Journal of drug delivery science and technology*. 18: pág: 149 - 151.

Schoemaker, D.P., Garland G.W, (1968) "Experimentos de Fisicoquímica", Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana, México, pág: 43 - 44.

Tudja P, Zahirul M, Khan I, Meštrović E, Horvat M, Golja P, (2001), Thermal Behaviour of Diclofenac Sodium: Decomposition and Melting Characteristics, *Chemical & Pharmaceutical. Bulletin* 49(10) pág: 1245 - 1250.

Yalkowsky S.H., (1999), Solubility and Solubilization in Aqueous Media, American Chemical Society and Oxford University Press, New York, pág: 236 - 320.

Žilnik L, Jazbinšek A, Hvala A, Vrečer F, Klamt A, (2007), Solubility of sodium diclofenac in different solvents, *Fluid Phase Equilibria* 261, pág: 140 - 145.