

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Estudio termodinámico de la
solubilidad y solvatación preferencial
de meloxicam en sistemas
cosolventes acuosos binarios

TESIS DOCTORAL

DARIO ALEXANDER TINJACÁ BENITEZ
Químico Farmacéutico U.N., Especialista

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE CIENCIAS
ÁREA CURRICULAR DE FARMACIA
DOCTORADO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
NOVIEMBRE DE 2020

TESIS DOCTORAL

Estudio termodinámico de la solubilidad y solvatación preferencial de meloxicam en sistemas cosolventes acuosos binarios

DARIO ALEXANDER TINJACÁ BENITEZ,
Químico Farmacéutico U.N., Especialista

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Doctor en Ciencias Farmacéuticas

Director:

Prof. Fleming Martínez R., D.Sc.

Línea de Investigación: Farmacotecnia

Solubilidad de fármacos en sistemas multicomponentes

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas

Departamento de Farmacia

Universidad Nacional de Colombia

Facultada de Ciencias, Área curricular de Farmacia

Bogotá D.C., Colombia

Noviembre de 2020

Dedicatoria

A mis Padres, *Darío* y *Teresa*, por ser mis primeros maestros y enseñarme a apreciar el valor del conocimiento, desde mis primeros años.

A mi esposa *Ximena*, mi hija *Alejandra*, y mi hijo *Juan David*, quienes con su amor incondicional siguen enseñándome a vivir.

A mi hermana *Mayi* y mi hermano *Mauricio*, por su apoyo y respaldo en todos los aspectos de mi vida.

“Bienaventurado el hombre que halla la sabiduría y obtiene la inteligencia; porque su ganancia es mejor que la ganancia de la plata, y sus frutos más que el oro fino. Más preciosa es que las piedras preciosas; y todo lo que puedes desear, no se puede comparar a ella” PROVERBIOS 3, 13

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, por facilitar los recursos académicos necesarios para mi formación doctoral y por facilitar las instalaciones y equipos necesarios para el desarrollo de esta investigación.

Al programa de becas nacionales doctorales de Colciencias (convocatoria 785) por el apoyo económico y financiación de este proyecto.

Al Doctor *Fleming Martínez R.*, profesor titular del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, por su amistad y enorme paciencia para el direccionamiento del presente trabajo.

Al Doctor *Ovidio A. Almanza M.*, profesor asociado del Departamento de Física de la Universidad Nacional de Colombia por su apoyo y gestión para realizar los análisis de difracción de rayos X, y de calorimetría diferencial de barrido.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas por el continuo apoyo y colaboración.

Resumen

El meloxicam, fármaco semipolar del grupo de los analgésicos no-esteroides, farmacológicamente posee menos efectos adversos que otros de su grupo, es prácticamente insoluble en agua, limitando su uso en algunas formas farmacéuticas. Como alternativa, la cosolvenencia es uno de los medios más poderosos de disolución de solutos no-polares en medio acuoso. Se estudió la solubilidad en nueve sistemas binarios cosolvente-agua en el rango de temperatura entre 293,15 K y 313,15 K, mediante el método de agitación de frasco, para calcular las funciones termodinámicas de disolución, los parámetros de solvatación preferencial a través del método de integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI), y desafiar ocho modelos matemáticos de cosolvenencia. La solubilidad de meloxicam aumenta de manera logarítmica con el aumento de cosolvente en la mezcla, la magnitud de este aumento depende de la naturaleza estructural del cosolvente. Las cantidades termodinámicas obtenidas permiten inferir que los cosolventes trabajan reduciendo las interacciones cohesivas del agua. Las relaciones de compensación entálpica-entrópica en cada sistema fueron no lineales demostrando dos mecanismos de disolución, uno entálpico y el otro entrópico. Las funciones termodinámicas de transferencia de meloxicam desde el agua hasta el cosolvente mostraron que hay diferencias en los mecanismos de disolución de cada sistema. El análisis de solvatación preferencial por medio del método IKBI, demuestra que las mezclas binarias ricas en agua muestran hidratación preferencial, que aumenta con el aumento de la temperatura, mientras que en mezclas intermedias y en mezclas ricas en cosolvente, se evidencia solvatación preferencial por parte del cosolvente. Los perfiles de solvatación preferencial difieren de cosolvente a cosolvente.

Palabras clave: Meloxicam, solubilidad, cosolvenencia, termodinámica de soluciones, solvatación preferencial.

Abstract

Meloxicam, a semipolar drug included in the group of non-steroidal analgesics, pharmacologically has fewer adverse effects than others in its group, but is practically insoluble in water, limiting its use in some pharmaceutical forms. As an alternative, cosolvency is one of the most powerful means of solubilizing non-polar solutes in aqueous media. Nine cosolvent-water binary systems were studied in the temperature range between 293.15 K and 313.15 K, using the shake-flask method, to calculate thermodynamic functions, preferential solvation parameters through the inverse Kirkwood-Buff integrals (IKBI) method, and challenge eight mathematical models of cosolvency. Meloxicam solubility increases logarithmically with the increase of cosolvent in the mixture, the magnitude of this increase depends on the structural nature of the cosolvent. The thermodynamic quantities obtained allow inferring that cosolvents work by reducing the cohesive interactions of water. Enthalpy-entropy compensation relationships in each system were nonlinear demonstrating two solubilization mechanisms, one enthalpic and the other entropic. The thermodynamic functions of meloxicam transfer from water to the cosolvent showed that there are differences in the solubilization mechanisms of each system. The preferential solvation analysis by means of the IKBI method, demonstrates that binary mixtures rich in water exhibit preferential hydration, which increases with increasing temperature, while in intermediate mixtures and in cosolvent rich mixtures, preferential solvation is evidenced by of the cosolvent. Preferential solvation profiles differ from cosolvent to cosolvent.

Keywords: Meloxicam, solubility, cosolvency, solution thermodynamics, preferential solvation.

Contenido

Dedicatoria.....	III
Agradecimientos.....	IV
Resumen.....	V
Abstract.....	VI
Lista de figuras.....	XI
Lista de tablas.....	XVI
Lista de símbolos y abreviaturas.....	XXII
Introducción.....	1
1. Aspectos teóricos	4
1.1. Consideraciones acerca de los cosolventes en estudio.....	4
1.1.1. Formamida, <i>N</i> -metilformamida, <i>N,N</i> -dimetilformamida.....	4
1.1.2. <i>N</i> -metil-2-pirrolidona.....	5
1.1.3. Dimetilsulfóxido.....	5
1.1.4. Acetonitrilo.....	6
1.1.5. Metanol.....	6
1.1.6. Isopropanol.....	7
1.1.7. Carbitol®.....	7
1.2. Estudios precedentes.....	7
1.3. Solubilidad y disolución.....	9
1.4. Cosolvencia.....	10
1.5. Funciones termodinámicas de solución.....	11
1.6. Funciones termodinámicas de mezcla.....	13
1.7. Solubilidad ideal.....	15
1.8. Soluciones no ideales.....	15
1.9. Funciones termodinámicas de transferencia.....	16
1.10. Compensación entálpica-entrópica.....	19
1.11. Solvatación preferencial.....	19
1.11.1. Modelo IKBI – Integrales Inversas de Kirkwood-Buff.....	20
1.12. Revisión de modelos de cosolvencia.....	23
1.12.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand.....	24
1.12.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.....	25
1.12.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand (EHM) modificado según el modelo general simple (GSM).....	26

1.12.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky.....	27
1.12.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso)	27
1.12.6. Modelo Jouyban-Acree.....	28
1.12.7. Modelo modificado de Wilson.....	30
1.12.8. Modelo General Simple (GSM).....	30
1.13. Estructura del agua líquida.....	31
1.13.1. Algunas propiedades del agua en el estado líquido	31
1.13.2. El puente de hidrógeno	31
1.13.3. Efecto hidrofóbico.....	32
1.14. Características del principio activo y los cosolventes en estudio.....	33
1.14.1. Meloxicam	33
1.14.2. Isopropanol.....	34
1.14.3. Carbitol®	34
1.14.4. Metanol.....	35
1.14.5. Formamida	35
1.14.6. N-metilformamida	36
1.14.7. N,N-dimetilformamida.....	36
1.14.8. N-metil-2-pirrolidona	37
1.14.9. Dimetilsulfóxido	37
1.14.10. Acetonitrilo.....	38
1.14.11. Propiedades físicas de los cosolventes.....	39
2. Hipótesis y objetivos	41
2.1. Planteamiento de la hipótesis.....	41
2.2. Objetivo general.....	41
2.3. Objetivos específicos.....	41
3. Metodología experimental.....	43
3.1. Materiales.....	43
3.2. Equipos.....	43
3.3. Sistemas cosolventes en estudio.....	44
3.4. Preparación de los sistemas cosolventes.....	44
3.5. Determinación de la solubilidad de meloxicam.....	44
3.5.1. Método de agitación de frasco	44
3.5.2. Preparación de la muestra	44
3.5.3. Separación de fases.....	45
3.5.4. Análisis del material (MLX) antes de los experimentos de disolución	45
3.5.5. Análisis composicional de la solución saturada.....	45
3.5.6. Análisis de la fase sólida	46
3.5.7. Determinación de la densidad de las soluciones.....	46
3.5.8. Tratamiento matemático de los datos.....	46
4. Resultados y discusión	49
4.1. Validación de la metodología analítica.....	49
4.2. Solubilidad y termodinámica de las soluciones de MLX en sistemas cosolventes binarios MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.....	49
4.2.1. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W, IPOH+W y CARB+W..	50

4.2.2. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	57
4.2.3. Funciones termodinámicas de disolución de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	60
4.2.4. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W .	64
4.2.5. Funciones termodinámicas de la transferencia desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes para MLX en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	68
4.2.6. Compensación entálpica-entrópica de disolución de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	74
4.2.7. Análisis de la solvatación preferencial de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W .	76
4.3. Desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.....	93
4.3.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand para soluciones regulares a 298,15 K para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	93
4.3.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K.....	96
4.3.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del GSM para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a temperatura = 298,15 K	99
4.3.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	102
4.3.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso) para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	106
4.3.6. Modelo Jouyban-Acree para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.....	111
4.3.7. Modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	115
4.3.8. Modelo General Simple (GSM) para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W	120
4.4. Solubilidad y termodinámica de las soluciones de MLX en sistemas cosolvente binarios FM+W, NMF+W y DMF+W.....	125
4.4.1. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes FM+W, NMF+W y DMF+W	125
4.4.2. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W	131
4.4.3. Funciones termodinámicas de disolución de MLX en mezclas FM, NMF+W y DMF+W	133
4.4.4. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	137
4.4.5. Compensación entálpica-entrópica de solución de MLX en mezclas cosolventes FM+W, NMF+W y DMF+W	141
4.4.6. Funciones termodinámicas de la transferencia desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes para MLX en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W	143
4.4.7. Análisis de la solvatación preferencial de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W	146
4.5. Desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	161
4.5.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand para soluciones regulares a 298,15 K para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	161
4.5.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K	164
4.5.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del GSM para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a temperatura = 298,15 K	167
4.5.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	170
4.5.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso) para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W	175
4.5.6. Modelo Jouyban-Acree para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	180
4.5.7. Modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	184
4.5.8. Modelo General Simple (GSM) para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W.....	189
4.6. Solubilidad y termodinámica de las soluciones de MLX en sistemas cosolvente binarios ACN+W, NMP+W y DMSO+W.....	194

4.6.1. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes ACN+W, NMP+W y DMSO+W ...	194
4.6.2. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	201
4.6.3. Funciones termodinámicas de disolución de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	203
4.6.4. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W..	207
4.6.5. Funciones termodinámicas de la transferencia desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes para MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	210
4.6.6. Compensación entálpica-entrópica de solución de MLX en mezclas cosolventes ACN+W, NMP+W y DMSO+W	214
4.6.7. Análisis de la solvatación preferencial de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W ..	216
4.7. Desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	230
4.7.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand para soluciones regulares a 298,15 K para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	230
4.7.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.....	233
4.7.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del GSM para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a temperatura = 298,15 K	236
4.7.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.....	239
4.7.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso) para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	243
4.7.6. Modelo Jouyban-Acree para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.....	248
4.7.7. Modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W	252
4.7.8. Modelo General Simple (GSM) para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.....	256
4.8. Análisis de la fase sólida.....	261
4.8.1. Análisis DSC e IR del material de partida.....	261
4.8.2. Análisis de la fase sólida obtenida después de la saturación de cada sistema cosolvente con MLX.....	263
5. Conclusiones.....	271
Anexos	
A. Anexo: Validación de la metodología analítica para la cuantificación de meloxicam por espectrofotometría U.V.	277
B. Anexo: Densidad de las soluciones saturadas de MLX en los diversos sistemas binarios	289
C. Anexo: Cálculo del parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas binarias y meloxicam	295
D. Anexo: Coeficientes de las ecuaciones de van't Hoff.....	299
E. Anexo: Volúmenes molares y volúmenes molares parciales de las mezclas cosolventes a diversas temperaturas	301
F. Anexo: Artículos publicados a partir del desarrollo de esta investigación	311
Bibliografía.....	313

Lista de Figuras

Figura 1. Estructura molecular de Meloxicam	33
Figura 2. Estructura molecular de isopropanol	34
Figura 3. Estructura molecular de Carbitol® (2-(2-etoxietoxi)-etanol)	34
Figura 4. Estructura molecular de metanol.....	35
Figura 5. Estructura molecular de formamida.....	35
Figura 6. Estructura molecular de <i>N</i> -metilformamida	36
Figura 7. Estructura molecular de <i>N,N</i> -dimetilformamida	36
Figura 8. Estructura molecular de <i>N</i> -metil-2-pirrolidona	37
Figura 9. Estructura molecular de Dimetilsulfóxido	37
Figura 10. Estructura molecular de acetonitrilo	38
Figura 11. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a varias temperaturas expresada en fracción molar.	56
Figura 12. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a varias temperaturas expresada en fracción molar.	56
Figura 13. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a varias temperaturas expresada en fracción molar.	56
Figura 14. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas MEOH+W, en términos de fracción molar.	61
Figura 15. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas IPOH+W, en términos de fracción molar.	61
Figura 16. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas CARB+W, en términos de fracción molar.	61
Figura 17. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la composición de la mezcla cosolvente.	65
Figura 18. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la composición de la mezcla cosolvente.	66
Figura 19. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la composición de la mezcla cosolvente.	68
Figura 20. Variación de la energía libre de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	69
Figura 21. Variación de entropía de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	71
Figura 22. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	75
Figura 23. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	75
Figura 24. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	75
Figura 25. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a diferentes temperaturas.....	89
Figura 26. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a diferentes temperaturas.....	90
Figura 27. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a diferentes temperaturas.	92
Figura 28. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.	94
Figura 29. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas IPOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.	94
Figura 30. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas CARB+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.	94
Figura 31. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.	96
Figura 32. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas IPOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.	97
Figura 33. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas CARB+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.	97
Figura 34. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas MEOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	99
Figura 35. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas IPOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	100
Figura 36. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas CARB+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	100

Figura 37. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.....	102
Figura 38. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.....	103
Figura 39. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.	103
Figura 40. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.....	107
Figura 41. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.....	107
Figura 42. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.	107
Figura 43. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.....	114
Figura 44. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.....	114
Figura 45. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.	114
Figura 46. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.....	119
Figura 47. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.....	119
Figura 48. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.	119
Figura 49. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.....	124
Figura 50. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.....	124
Figura 51. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.	124
Figura 52. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes FM+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.....	129
Figura 53. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.....	130
Figura 54. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.....	130
Figura 55. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas FM+W, en términos de fracción molar.....	134
Figura 56. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas NMF+W, en términos de fracción molar.....	134
Figura 57. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas DMF+W, en términos de fracción molar.....	134
Figura 58. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas FM+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.	138
Figura 59. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.	139
Figura 60. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente	140
Figura 61. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas FM+W a $T_{hm} = 303,0$ K.....	141
Figura 62. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas NMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.....	141
Figura 63. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.....	142
Figura 64. Variación de la energía libre de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.....	143
Figura 65. Variación de entropía de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.....	144
Figura 66. Valores de $\delta\chi_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes FM+W a diferentes temperaturas.....	157
Figura 67. Valores de $\delta\chi_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a diferentes temperaturas.	158
Figura 68. Valores de $\delta\chi_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a diferentes temperaturas.	160
Figura 69. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.....	161
Figura 70. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	162

Figura 71. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	162
Figura 72. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.....	164
Figura 73. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	165
Figura 74. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas DMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	165
Figura 75. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas FM+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	167
Figura 76. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	168
Figura 77. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas DMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	168
Figura 78. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.....	170
Figura 79. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.	171
Figura 80. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.	171
Figura 81. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.....	175
Figura 82. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.	176
Figura 83. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.	176
Figura 84. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.....	181
Figura 85. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.	181
Figura 86. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.	181
Figura 87. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.....	185
Figura 88. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.	186
Figura 89. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.	186
Figura 90. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.....	190
Figura 91. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.	191
Figura 92. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.	191
Figura 93. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.	199
Figura 94. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.	199
Figura 95. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.	199
Figura 96. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas ACN+W, en términos de fracción molar.	204
Figura 97. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas NMP+W, en términos de fracción molar.	204
Figura 98. Gráfico de van 't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas DMSO+W, en términos de fracción molar.	205
Figura 99. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas ACN+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.....	207
Figura 100. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMP+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.....	208
Figura 101. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.....	210

Figura 102. Variación de la energía libre de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	211
Figura 103. Variación de entropía de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	212
Figura 104. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas ACN+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	214
Figura 105. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas NMP+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	215
Figura 106. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	215
Figura 107. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a diferentes temperaturas.	227
Figura 108. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a diferentes temperaturas.	228
Figura 109. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a diferentes temperaturas.	229
Figura 110. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	230
Figura 111. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	231
Figura 112. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas DMSO+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	231
Figura 113. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	233
Figura 114. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	234
Figura 115. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	234
Figura 116. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas ACN+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	236
Figura 117. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	237
Figura 118. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas DMSO+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.	237
Figura 119. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.	239
Figura 120. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.	240
Figura 121. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.	240
Figura 122. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.	244
Figura 123. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.	244
Figura 124. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.	244
Figura 125. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.	251
Figura 126. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.	251
Figura 127. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.	251
Figura 128. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.	253
Figura 129. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.	253
Figura 130. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.	253
Figura 131. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.	257
Figura 132. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.	258
Figura 133. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.	258
Figura 134. Termograma DSC de la muestra original de meloxicam (A).	261

Figura 135. Termograma DSC de la muestra original de meloxicam (B)	261
Figura 136. Espectro IR muestra original de MLX.....	262
Figura 137. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de MEOH, MEOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	263
Figura 138. Espectro IR de MLX puro, obtenido de MEOH, MEOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	264
Figura 139. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de IPOH, IPOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	264
Figura 140. Espectro IR de MLX puro, obtenido de IPOH, IPOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	264
Figura 141. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de CARB, CARB+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	265
Figura 142. Espectro IR de MLX puro, obtenido de CARB, CARB+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	265
Figura 143. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de FM, FM+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	265
Figura 144. Espectro IR de MLX puro, obtenido de FM, FM+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	266
Figura 145. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de NMF, NMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	266
Figura 146. Espectro IR de MLX puro, obtenido de NMF, NMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	266
Figura 147. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de DMF, DMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	267
Figura 148. Espectro IR de MLX puro, obtenido de DMF, DMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	267
Figura 149. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de ACN, ACN+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	267
Figura 150. Espectro IR de MLX puro, obtenido de ACN, ACN+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	268
Figura 151. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de NMP, NMP+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	268
Figura 152. Espectro IR de MLX puro, obtenido de NMP, NMP+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	268
Figura 153. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de DMSO, DMSO+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	269
Figura 154. Espectro IR de MLX puro, obtenido de DMSO, DMSO+W ($x_1 = 0,5$) y W.....	269
Figura 155. Espectro UV Meloxicam en hidróxido de sodio 0,1 N.....	277
Figura 156. Espectro UV IPOH puro.....	278
Figura 157. Espectro UV MEOH puro.....	278
Figura 158. Espectro UV CARB puro.....	279
Figura 159. Espectro UV NMP puro.....	279
Figura 160. Espectro UV DMSO puro.....	279
Figura 161. Espectro UV ACN puro.....	279
Figura 162. Espectro UV FM puro.....	280
Figura 163. Espectro UV NMF puro.....	280
Figura 164. Espectro UV DMF puro.....	280
Figura 165. Curva de calibración para la cuantificación de MLX.....	287

Lista de Tablas

Tabla 1. Propiedades termo-físicas de los solventes (298,15 K)	39
Tabla 2. Parámetros de polaridad de los solventes.	39
Tabla 3. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas MEOH+W, en términos de fracción molar. 52	52
Tabla 4. Solubilidad experimental de MLX en mezclas MEOH+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).. 52	52
Tabla 5. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas IPOH+W, en términos de fracción molar. .. 53	53
Tabla 6. Solubilidad experimental de MLX en mezclas IPOH+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).... 53	53
Tabla 7. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas CARB+W, en términos de fracción molar. . 54	54
Tabla 8. Solubilidad experimental de MLX en mezclas CARB+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3})... 54	54
Tabla 9. Parámetro de solubilidad de Hildebrand calculado para las mezclas cosolventes..... 55	55
Tabla 10. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas MEOH+W..... 59	59
Tabla 11. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas IPOH+W..... 59	59
Tabla 12. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas CARB+W..... 60	60
Tabla 13. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas MEOH+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 63	63
Tabla 14. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas IPOH+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 63	63
Tabla 15. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas CARB+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 64	64
Tabla 16. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 65	65
Tabla 17. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 67	67
Tabla 18. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 68	68
Tabla 19. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 73	73
Tabla 20. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 73	73
Tabla 21. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$ 73	73
Tabla 22. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes MEOH+W a varias temperaturas. 77	77
Tabla 23. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes IPOH+W a varias temperaturas. 77	77
Tabla 24. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes CARB+W a varias temperaturas. 78	78
Tabla 25. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} (\text{kJ mol}^{-1})$ vs x_1 de MLX en mezclas MEOH+W. 78	78
Tabla 26. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} (\text{kJ mol}^{-1})$ vs x_1 de MLX en mezclas IPOH+W. 79	79
Tabla 27. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} (\text{kJ mol}^{-1})$ vs x_1 de MLX en mezclas CARB+W. 79	79
Tabla 28. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a varias temperaturas. 79	79
Tabla 29. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a varias temperaturas. 80	80
Tabla 30. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a varias temperaturas. 80	80
Tabla 31. Valores G^E (J mol^{-1}) para las mezclas MEOH+W a diferentes temperaturas. 81	81
Tabla 32. Valores G^E (J mol^{-1}) para las mezclas IPOH+W a diferentes temperaturas. 81	81
Tabla 33. Valores G^E (J mol^{-1}) para las mezclas CARB+W a diferentes temperaturas. 82	82
Tabla 34. Coeficientes curvas G^E vs x_2 mezclas MEOH+W a diferentes temperaturas. 82	82
Tabla 35. Coeficientes curvas G^E vs x_2 mezclas IPOH+W a diferentes temperaturas. 82	82
Tabla 36. Coeficientes curvas G^E vs x_2 mezclas CARB+W a diferentes temperaturas. 83	83
Tabla 37. Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas. 83	83
Tabla 38. Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas. 83	83
Tabla 39. Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas. 84	84
Tabla 40. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes MEOH+W. 85	85
Tabla 41. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes IPOH+W. 86	86
Tabla 42. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes CARB+W. 87	87
Tabla 43. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes MEOH+W. 88	88
Tabla 44. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes IPOH+W. 88	88
Tabla 45. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes CARB+W. 88	88
Tabla 46. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W. 89	89
Tabla 47. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W. 90	90
Tabla 48. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes CARB+W. 91	91
Tabla 49. Solubilidad experimental y calculada según el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K. 95	95

Tabla 50. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K.	98
Tabla 51. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según el modelo General Simple (GSM) para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K.	101
Tabla 52. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.	104
Tabla 53. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.	105
Tabla 54. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.	108
Tabla 55. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.	109
Tabla 56. Coeficientes calculados L_1 y L_2 del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, a diversas temperaturas.	110
Tabla 57. Coeficientes calculados S_0 , S_1 , S_2 y S_3 del modelo NIBS/R-K y J_0 , J_1 , J_2 y J_3 del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.	111
Tabla 58. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.	112
Tabla 59. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.	113
Tabla 60. Coeficientes calculados λ_{12} y λ_{21} del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, a diversas temperaturas.	116
Tabla 61. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.	117
Tabla 62. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.	118
Tabla 63. Coeficientes calculados A_0 , A_1 , A_2 y A_3 del modelo General Simple para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, a diversas temperaturas.	121
Tabla 64. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo General Simple para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.	122
Tabla 65. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo General Simple para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.	123
Tabla 66. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas FM+W, en términos de fracción molar. ...	126
Tabla 67. Solubilidad experimental de MLX en mezclas FM+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3})....	126
Tabla 68. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas NMF+W, en términos de fracción molar. ...	126
Tabla 69. Solubilidad experimental de MLX en mezclas NMF+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}). ...	127
Tabla 70. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas DMF+W, en términos de fracción molar. ...	127
Tabla 71. Solubilidad experimental de MLX en mezclas DMF+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}). ...	127
Tabla 72. Parámetro de solubilidad de Hildebrand calculado para las mezclas cosolventes (amidas-agua).	129
Tabla 73. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas FM+W.	132
Tabla 74. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas NMF+W.	133
Tabla 75. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas DMF+W.	133
Tabla 76. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas FM+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.	136
Tabla 77. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas NMF+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.	136
Tabla 78. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas DMF+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.	137
Tabla 79. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas FM+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	138
Tabla 80. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	139
Tabla 81. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	140
Tabla 82. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas FM+W a 303,0 K.	145
Tabla 83. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas NMF+W a 303,0 K.	145
Tabla 84. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas DMF+W a 303,0 K.	145
Tabla 85. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes FM+W a varias temperaturas.	146
Tabla 86. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes NMF+W a varias temperaturas.	146
Tabla 87. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes DMF+W a varias temperaturas.	147

Tabla 88. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol ⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas FM+W.	147
Tabla 89. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol ⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas NMF+W.	147
Tabla 90. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol ⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas DMF+W.	148
Tabla 91. Valores del parámetro D (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes FM+W a varias temperaturas.	148
Tabla 92. Valores del parámetro D (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a varias temperaturas.	148
Tabla 93. Valores del parámetro D (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a varias temperaturas.	149
Tabla 94. Valores G^E (J mol ⁻¹) para las mezclas FM+W a diferentes temperaturas.	149
Tabla 95. Valores G^E (J mol ⁻¹) para las mezclas NMF+W a diferentes temperaturas.	150
Tabla 96. Valores G^E (J mol ⁻¹) para las mezclas DMF+W a diferentes temperaturas.	150
Tabla 97. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas FM+W a diferentes temperaturas.	151
Tabla 98. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas NMF+W a diferentes temperaturas.	151
Tabla 99. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas DMF+W a diferentes temperaturas.	151
Tabla 100. Valores del parámetro Q (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.	151
Tabla 101. Valores del parámetro Q (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.	152
Tabla 102. Valores del parámetro Q (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.	152
Tabla 103. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes FM+W.	153
Tabla 104. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes NMF+W.	154
Tabla 105. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes DMF+W.	155
Tabla 106. Volumen de correlación (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes FM+W.	156
Tabla 107. Volumen de correlación (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes NMF+W.	156
Tabla 108. Volumen de correlación (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes DMF+W.	156
Tabla 109. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes FM+W.	157
Tabla 110. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMF+W.	158
Tabla 111. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMF+W.	159
Tabla 112. Solubilidad experimental y calculada según el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K.	163
Tabla 113. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K.	166
Tabla 114. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según el modelo General Simple (GSM) para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K.	169
Tabla 115. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.	172
Tabla 116. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.	173
Tabla 117. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.	177
Tabla 118. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.	178
Tabla 119. Coeficientes calculados L_1 y L_2 del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, a diversas temperaturas.	179
Tabla 120. Coeficientes calculados S_0 , S_1 , S_2 y S_3 del modelo NIBS/R-K y J_0 , J_1 , J_2 y J_3 del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W.	180
Tabla 121. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.	182
Tabla 122. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.	183
Tabla 123. Coeficientes calculados λ_{12} y λ_{21} del modelo Modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, a diversas temperaturas.	185
Tabla 124. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.	187
Tabla 125. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.	188
Tabla 126. Coeficientes calculados A_0 , A_1 , A_2 y A_3 del modelo General Simple para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, a diversas temperaturas.	190
Tabla 127. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo General Simple para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.	192
Tabla 128. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo General Simple para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.	193
Tabla 129. Parámetro de solubilidad de Hildebrand calculado para las mezclas cosolventes.	195
Tabla 130. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas ACN+W, en términos de fracción molar.	196

Tabla 131. Solubilidad experimental de MLX en mezclas ACN+W, en términos de molaridad (mol dm ⁻³).	196
Tabla 132. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas NMP+W, en términos de fracción molar.	197
Tabla 133. Solubilidad experimental de MLX en mezclas NMP+W, en términos de molaridad (mol dm ⁻³).	197
Tabla 134. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas DMSO+W, en términos de fracción molar.	198
Tabla 135. Solubilidad experimental de MLX en mezclas DMSO+W, en términos de molaridad (mol dm ⁻³).	198
Tabla 136. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas ACN+W.	201
Tabla 137. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas NMP+W.	201
Tabla 138. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas DMSO+W.	202
Tabla 139. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas ACN+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.	205
Tabla 140. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas NMP+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.	206
Tabla 141. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas DMSO+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.	206
Tabla 142. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas ACN+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	207
Tabla 143. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMP+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	209
Tabla 144. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.	210
Tabla 145. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas ACN+W a 303,0 K.	213
Tabla 146. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas NMP+W a 303,0 K.	213
Tabla 147. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas DMSO+W a 303,0 K.	214
Tabla 148. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol ⁻¹) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes ACN+W a varias temperaturas.	216
Tabla 149. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol ⁻¹) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes NMP+W a varias temperaturas.	217
Tabla 150. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol ⁻¹) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes DMSO+W a varias temperaturas.	217
Tabla 151. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol ⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas ACN+W.	217
Tabla 152. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol ⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas NMP+W.	218
Tabla 153. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol ⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas DMSO+W.	218
Tabla 154. Valores del parámetro D (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a varias temperaturas.	218
Tabla 155. Valores del parámetro D (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a varias temperaturas.	219
Tabla 156. Valores del parámetro D (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a varias temperaturas.	219
Tabla 157. Valores G^E (J mol ⁻¹) para las mezclas ACN+W a diferentes temperaturas.	220
Tabla 158. Valores G^E (J mol ⁻¹) para las mezclas NMP+W a diferentes temperaturas.	220
Tabla 159. Valores G^E (J mol ⁻¹) para las mezclas DMSO+W a diferentes temperaturas.	220
Tabla 160. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas ACN+W a diferentes temperaturas.	221
Tabla 161. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas NMP+W a diferentes temperaturas.	221
Tabla 162. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas DMSO+W a diferentes temperaturas.	221
Tabla 163. Valores del parámetro Q (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.	221
Tabla 164. Valores del parámetro Q (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.	222
Tabla 165. Valores del parámetro Q (kJ mol ⁻¹) de MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.	222
Tabla 166. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes ACN+W.	223
Tabla 167. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes NMP+W.	224
Tabla 168. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes DMSO+W.	225
Tabla 169. Volumen de correlación (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes ACN+W.	225
Tabla 170. Volumen de correlación (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes NMP+W.	226
Tabla 171. Volumen de correlación (cm ³ mol ⁻¹) para MLX en mezclas cosolventes DMSO+W.	226
Tabla 172. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes ACN+W.	227
Tabla 173. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMP+W.	228
Tabla 174. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W.	229
Tabla 175. Solubilidad experimental y calculada según el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.	232
Tabla 176. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.	235

Tabla 177. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según el modelo General Simple (GSM) para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.....	238
Tabla 178. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.....	241
Tabla 179. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.....	242
Tabla 180. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.....	245
Tabla 181. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.....	246
Tabla 182. Coeficientes calculados L_1 y L_2 del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a diversas temperaturas.....	247
Tabla 183. Coeficientes calculados S_0 , S_1 , S_2 y S_3 del modelo NIBS/R-K y J_0 , J_1 , J_2 y J_3 del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.....	248
Tabla 184. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.....	249
Tabla 185. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.....	250
Tabla 186. Coeficientes calculados λ_{12} y λ_{21} del modelo Modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a diversas temperaturas.....	252
Tabla 187. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.....	254
Tabla 188. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.....	255
Tabla 189. Coeficientes calculados A_0 , A_1 , A_2 y A_3 del modelo General Simple para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a diversas temperaturas.....	257
Tabla 190. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo General Simple para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.....	259
Tabla 191. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo General Simple para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.....	260
Tabla 192. Bandas características espectro IR muestra original de MLX.....	262
Tabla 193. Exactitud del método - Porcentaje de recuperación.....	281
Tabla 194. Repetibilidad instrumental.....	282
Tabla 195. Repetibilidad del método.....	282
Tabla 196. Precisión intermedia (*).....	283
Tabla 197. Anova - precisión intermedia.....	283
Tabla 198. Linealidad - concentración MLX vs absorbancia.....	284
Tabla 199. Linealidad - coeficiente de correlación.....	285
Tabla 200. Linealidad curva concentración ($\mu\text{g g}^{-1}$) vs Absorbancia - evaluación de pendiente e intercepto.....	285
Tabla 201. Anova - regresión y desvío de la linealidad.....	286
Tabla 202. Estabilidad analítica de la muestra - % recuperación.....	286
Tabla 203. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a diferentes temperaturas.....	290
Tabla 204. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a diferentes temperaturas.....	290
Tabla 205. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a diferentes temperaturas.....	291
Tabla 206. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes FM+W a diferentes temperaturas.....	291
Tabla 207. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a diferentes temperaturas.....	292
Tabla 208. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a diferentes temperaturas.....	292
Tabla 209. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a diferentes temperaturas.....	293
Tabla 210. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a diferentes temperaturas.....	293
Tabla 211. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a diferentes temperaturas.....	294
Tabla 212. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes.....	296
Tabla 213. Determinación del parámetro de solubilidad de Hildebrand de meloxicam a través del método de contribución de grupos propuesto por Fedors.....	297

Tabla 214. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.	299
Tabla 215. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W.	300
Tabla 216. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.	300
Tabla 217. Propiedades volumétricas para mezclas MEOH+W a diferentes temperaturas.	302
Tabla 218. Propiedades volumétricas para mezclas IPOH+W a diferentes temperaturas.	303
Tabla 219. Propiedades volumétricas para mezclas CARB+W a diferentes temperaturas.	304
Tabla 220. Propiedades volumétricas para mezclas FM+W a diferentes temperaturas.	305
Tabla 221. Propiedades volumétricas para mezclas NMF+W a diferentes temperaturas.	306
Tabla 222. Propiedades volumétricas para mezclas DMF+W a diferentes temperaturas.	307
Tabla 223. Propiedades volumétricas para mezclas ACN+W a diferentes temperaturas.	308
Tabla 224. Propiedades volumétricas para mezclas NMP+W a diferentes temperaturas.	309
Tabla 225. Propiedades volumétricas para mezclas DMSO+W a diferentes temperaturas.	310

Lista de símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término
A	Absorbancia
A_i	Constante del modelo general simple
a	Actividad
C	Concentración molar
C_p	Capacidad calorífica molar
D	Función D en integrales de Kirkwood-Buff
G	Energía de Gibbs
$G_{1,3}$	Función de correlación
f	Fracción volumétrica
H	Entalpía
J_i	Constante del modelo de Jouyban-Acree forma general
K	Kelvin
L_i	Constante del modelo Williams-Amidon
M	Masa molar
N_{Av}	Número de Avogadro, $6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
n	Número de moles
Q	Función Q en integrales de Kirkwood-Buff
R	Constante de los gases, $8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$
r	Distancia entre los centros de las moléculas
S	Entropía
S_i	Constante del modelo Jouyban Acree a temperatura fija
T	Temperatura absoluta
V	Volumen
w	Fracción másica
w	Término de interacción intermolecular
x	Fracción molar
x_{ij}^L	Fracción molar local

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término
α	Parámetro de acidez de Kamlet-Taft
β	Parámetro de basicidad de Kamlet-Taft
γ	Coefficiente de actividad
Δ	Diferencia entre estado inicial y final
∂	Derivada parcial
δ	Parámetro de solubilidad
δx_{ij}	Parámetro de solvatación preferencial
ϵ	Constante dieléctrica
ζ_H	Contribución entálpica
ζ_{TS}	Contribución entrópica
κ_T	Compresibilidad isotérmica
λ_{ij}	Constante del modelo de Wilson
λ	Longitud de onda
μ	Potencial químico
π^*	Parámetro de polaridad Kamlet-Taft
ρ	Densidad
φ / Φ	Fracción volumétrica

Subíndices

Subíndice	Término
1, 2 o 3	Componentes
<i>cor</i>	Correlación
<i>fus</i>	De fusión
<i>mez</i>	De mezcla

Subíndice Término

<i>p</i>	Presión constante
<i>soln</i>	Solución
<i>T</i>	Temperatura constante
<i>tr</i>	De transferencia
<i>w</i>	Medio acuoso

Superíndices

Superíndice Término

adj	Parámetro ajustable
cal	Calculado
E	Propiedad de exceso
<i>exp</i>	Experimental
<i>id</i>	Ideal
<i>L</i>	Local
o	Compuesto puro, cantidad molar estándar
m	molar
<i>P</i>	A presión constante
®	Marca registrada
s	Soluto

Abreviaturas

Abreviatura Término

ACN	Acetonitrilo
AINE	Anti-inflamatorio no esteroide
CAS	Chemical Abstracts Service
CARB	Carbitol® (2-(2-etoxietoxi)-etanol)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

Abreviatura Término

<i>DMSO</i>	Dimetilsulfóxido
<i>FM</i>	Formamida
<i>IKBI</i>	Inverse Kirkwood-Buff Integrals
<i>IPOH</i>	Isopropanol
<i>IUPAC</i>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>MLX</i>	Meloxicam
<i>MEOH</i>	Metanol
<i>NMF</i>	<i>N</i> -metilformamida
<i>NIST</i>	National Institute of Standards and Technology
<i>NMP</i>	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
<i>NSAID</i>	Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs
<i>USP</i>	United States Pharmacopeia
<i>UV</i>	Ultravioleta
<i>W</i>	Agua
<i>WHO</i>	World Health Organization

Introducción

El alivio del dolor ha sido uno de los principales retos que ha enfrentado la humanidad desde el inicio de los tiempos. En todo momento la comunidad científica y la industria farmacéutica buscan nuevas alternativas farmacológicas para tratar esta problemática. Se estima que hay millones de pacientes que día a día sufren de dolor por enfermedades agresivas como el cáncer, y en estos casos la terapia con analgésicos es un componente esencial en el tratamiento, con lo cual se logran buenos resultados en cerca del 90% de los casos ([World Health Organization, 1986](#)).

El desarrollo y hallazgo de sustancias sintéticas o de origen natural, con potencial efecto analgésico supone esfuerzos científicos y técnicos inmensos y de las innumerables sustancias que se encuentran y evalúan con este fin solo un mínimo porcentaje llegará a ser útil en una forma farmacéutica apropiada para su uso en la terapéutica; entre las principales limitantes que ocasionan esta situación están las propiedades fisicoquímicas de las nuevas sustancias, que limitan la posibilidad de interacción con otros componentes para conformar un medicamento que se pueda aplicar por una vía fisiológica apropiada y que garantice una adecuada biodisponibilidad. Es un hecho que la mayoría de los fármacos actúan en el estado de solución en el interior del organismo, y por ello en el desarrollo farmacéutico es deseable contar con sustancias que posean propiedades fisicoquímicas que les permitan formar una solución o entender los requerimientos necesarios que le permitan alcanzar condiciones adecuadas de solubilidad en medios líquidos compatibles con la fisiología del cuerpo humano ([Aulton, 2004](#)).

Un ejemplo interesante, de un fármaco que posee actividad analgésica comprobada pero que a su vez presenta el inconveniente de ser prácticamente insoluble en agua, es el Meloxicam. Este fármaco es un inhibidor preferencial del sistema ciclo oxigenasa-2 (COX-2) que interviene en la formación de prostaglandinas y leucotrienos en el área fisiológica inflamada ([Engelhardt, et al., 1995](#)), que se usa de forma corriente en el tratamiento de dolor e inflamación asociados a osteoartritis y artritis reumatoide, en el manejo de dolor post-operatorio agudo, en casos de dolor asociados a dismenorrea, dolor dental, etc. El meloxicam es un ácido enólico clasificado como un fármaco del tipo antiinflamatorio no esterooidal (AINE), tiene propiedades antipiréticas, y es muy bien tolerado a nivel del tracto gastrointestinal ([Türck, et al., 1996](#)), con baja posibilidad de formar lesiones ulcerativas a nivel de las mucosas, lo que lo hace muy ventajoso sobre los demás AINEs no selectivos. Algunos estudios han mostrado que posee un bajo

riesgo para generar falla renal aguda en comparación a otros fármacos del mismo grupo terapéutico (Winkelmeyer, et al., 2008), posee menos efectos de irritación sobre los tejidos locales (dérmico, rectal, ocular) y gástrico (Stein, et al., 1996) (Engelhardt, 1994). Los AINEs tienen un amplio espectro de efectos y se piensa que las variaciones en eficacia y tolerabilidad de cada uno de ellos se debe de manera parcial a sus diferencias en cuanto a propiedades fisicoquímicas tales como constantes de ionización, solubilidad y coeficientes de reparto que determinan su distribución en el cuerpo humano (Day, et al., 1988), (Ellis & Blake, 1993), (Brooks & Day, 1991).

La baja solubilidad del meloxicam en agua da lugar a que sea de gran interés el estudio detallado de esta propiedad fisicoquímica para este fármaco en diferentes sistemas cosolventes, así como de las propiedades termodinámicas relacionadas con los mecanismos de índole molecular involucrados en el proceso de disolución (Koga, 2007). El número de investigaciones acerca de la solubilidad de Meloxicam en diversos medios cosolventes es escaso, por lo tanto uno de los fines de este estudio es el de generar información termodinámica válida en un amplio número de sistemas cosolventes con el objeto de mejorar la comprensión de las condiciones óptimas de solubilidad del fármaco, y ampliar su utilidad en procesos asociados con la purificación, análisis y cuantificación, estudios de preformulación y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y selección de excipientes para lograr la obtención de formas farmacéuticas líquidas estables (Ambrus, et al., 2009), (Swamy, et al., 2010).

La solubilidad es una de las propiedades fundamentales en las ciencias químicas, y su importancia es reconocida por la ciencia en general debido a su utilidad en los ámbitos más diversos, para comprobar ello solo basta revisar la extensa literatura disponible al respecto. La IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) define la solubilidad como la composición de una solución saturada expresada como la proporción de un soluto designado en un solvente designado que puede ser establecida en unidades de concentración, molalidad, molaridad, fracción molar u otras unidades (IUPAC, 2006). En efecto, en la industria farmacéutica muchos de los procesos involucrados, desde la obtención de materias primas hasta la elaboración de productos terminados complejos dependen de la manipulación de la solubilidad para desarrollar procesos de la más diversa índole como lo son los procesos de síntesis, separación, purificación, generación de mezclas y análisis, entre otros. La importancia de la medida cuantitativa de la solubilidad ha sido reconocida por un largo tiempo, y una amplia cantidad de datos de solubilidad de las más diversas sustancias han sido reportados en la literatura científica a lo largo de muchos años. Por ejemplo, la IUPAC, desde mediados de los años 70s, inició una compilación exhaustiva y crítica así como la evaluación de los resultados publicados a nivel mundial de las determinaciones experimentales de solubilidad en un documento conocido como el SDS (Solubility Data Series). Desde 1979 más de 70 volúmenes han sido publicados incluyendo la evaluación de datos de

solubilidad de gases en líquidos, líquidos en líquidos y sólidos en líquidos (IUPAC-NIST, 2015).

La solubilidad es un parámetro muy importante que considerar para el desarrollo de formas farmacéuticas líquidas. Desde este punto de vista, una forma farmacéutica líquida es más adecuada en comparación con las formas farmacéuticas sólidas o heterodispersas, por diversos motivos:

- Su administración al paciente es más fácil, de forma particular, en los casos de los pacientes pediátricos y geriátricos.
- Un fármaco en solución en general se absorbe mejor lo que hace que su respuesta sea más rápida y efectiva porque la actividad farmacológica y la habilidad de penetrar a través de las membranas celulares dependen en gran medida el grado de solubilidad del fármaco (Salgado, et al., 2013).
- Una solución, como sistema homogéneo en el cual el fármaco se encuentra distribuido de forma uniforme, asegura la exactitud de la dosis suministrada y disminuye las posibilidades de irritación localizada cuando el medicamento y por consiguiente el fármaco llega a la mucosa gástrica.
- El fármaco en solución es ideal para los procesos de síntesis, extracción, purificación y análisis del compuesto en referencia.

De modo que el objeto del presente estudio se centra en ampliar la información al respecto de la solubilidad de meloxicam desde el punto de vista de los aspectos termodinámicos de los procesos de disolución, solvatación preferencial y cosolvencia en diferentes sistemas binarios acuosos de cosolventes que están reunidos en tres grupos de acuerdo con su analogía estructural. El primer grupo es el de alcoholes que se diferencian entre sí por su tamaño molecular; el segundo grupo corresponde a amidas que se diferencian entre sí por la sustitución con grupos metilo en su estructura básica y en tercer lugar se estudiará un grupo de solventes de naturaleza aprótica que presentan ligeras diferencias en sus magnitudes de polaridad. El estudio se efectuó a cinco valores de temperatura: 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K. Los cosolventes seleccionados fueron:

- Primer grupo: metanol (MEOH), isopropanol (IPOH) y Carbitol® (CARB).
- Segundo grupo: formamida (FM), *N*-metilformamida (NMF) y *N,N*-dimetilformamida (DMF).
- Tercer grupo: *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), Dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo (ACN).

A partir de la información experimental se detallan los respectivos análisis termodinámicos y de solvatación preferencial, y el desafío de diferentes modelos desarrollados para la predicción de la solubilidad para cada sistema cosolvente.

1. Aspectos teóricos

1.1. Consideraciones acerca de los cosolventes en estudio

A continuación, se enuncian algunas consideraciones con base en las cuales cada sistema cosolvente fue seleccionado para el efecto del presente estudio:

1.1.1. Formamida, *N*-metilformamida, *N,N*-dimetilformamida

La formamida es miscible con el agua porque es un solvente asociado por puentes de hidrógeno. En esta molécula al sustituir sus átomos de hidrógeno, ligados al átomo de nitrógeno de la amida, por grupos metilo se obtienen solventes que persisten en su dipolaridad, pero tienen diferente grado de asociación por puentes de hidrógeno cuando están en mezcla con agua. La formamida tiene una polaridad alta en comparación con otros solventes orgánicos y similar a la que presenta la molécula de agua (Marcus, 2002b). Este solvente es muy útil desde el punto de vista de la química verde. A temperaturas cercanas a 473,2 K comienza a disolver otros compuestos orgánicos y puede ser utilizado como solvente en reacciones orgánicas, debido a que no se descompone a altas temperaturas, con un comportamiento similar al del agua (Bobylev & Bobyleva, 2006). Esta propiedad le permite disolver otros compuestos orgánicos que luego se decantan por enfriamiento y pueden separarse por filtración, permitiendo el uso continuado y repetido del disolvente. A la temperatura de 473,2 K no genera tanta presión de vapor en comparación con el agua lo que también lo hace útil en procesos con equipo convencional. Debido a su comportamiento similar al del agua, la formamida ha sido utilizada en la formulación de sistemas agregados coloidales y microemulsiones (Lattes, et al., 2009). Por otra parte, la molécula de *N*-metilformamida, contiene grupos $-CH_3$, $>C=O$ y $>N-H$ por lo que puede actuar como un solvente con propiedades de donador y aceptor de protones, por lo que es adecuado para el uso como medio de separación en estudios de electroforesis capilar dadas sus propiedades tales como alta constante dieléctrica, baja polaridad y naturaleza anfiprótica (Jansson & Roeraade, 1995), (Weiss, et al., 2011). La *N,N*-dimetilformamida es un excelente solvente apolar aprótico que también es miscible con el agua y diferentes solventes orgánicos, que es ampliamente usado en la síntesis de compuestos orgánicos, como por ejemplo en la obtención de péptidos y cristalización de proteínas. Las mezclas líquidas que contienen

el grupo funcional amida constituyen una importante herramienta en la interpretación de moléculas complejas de intereses farmacéutico y biológico, como por ejemplo amidas cíclicas (lactamas) y péptidos, dada la capacidad para modelar los enlaces peptídicos (Jorgensen & Swenson, 1985). Debido a estas interesantes propiedades se han efectuado recientemente estudios de solubilidad y volumen específico aparente a saturación de diclofenaco sódico en mezclas cosolventes acuosas de estas formamidas a 298,15 K (Muñoz, et al., 2020). El alto poder disolvente de este grupo de cosolventes y estabilidad a elevadas temperaturas contribuye a su amplia utilidad. Por las razones expuestas los cosolventes formamida, *N*-metilformamida, y *N,N*-dimetilformamida, se estudian desde su comportamiento termodinámico para conocer cuál es el efecto de la sustitución del grupo metilo en el cosolvente sobre la solubilidad y termodinámica de disolución de meloxicam; la información obtenida puede ser de utilidad para aquellos investigadores que profundicen en el campo de las relaciones estructura-actividad a partir del fármaco en estudio.

1.1.2. *N*-metil-2-pirrolidona

Es un solvente polar, aprótico, de baja volatilidad y un bajo perfil de toxicidad, es un disolvente por lo general usado en la elaboración de medicamentos para uso veterinario. También se usa en formulaciones farmacéuticas y cosméticas para uso tópico en humanos. Es un excipiente que incrementa la penetración de algunos fármacos a través de la piel (EMA & Committee for Veterinary Medical Products, 1998). Por esta razón se estudian los sistemas binarios acuosos de este cosolvente para conocer como la composición de cada mezcla afecta la solubilidad y termodinámica de disolución de meloxicam.

1.1.3. Dimetilsulfóxido

Es un solvente polar, aprótico, miscible con agua y con una amplia gama de solventes orgánicos, que disuelve sustancias de naturaleza polar y apolar. Posee menor toxicidad que la *N*-metilformamida y la *N*-metil-2-pirrolidona. Se ha encontrado que posee un buen poder de penetración de la piel y otras membranas sin dañarlas por lo que tiene un potencial alto para aumentar la penetración de principios activos menos solubles. Tiene, por sí mismo, propiedades analgésicas y antiinflamatorias (Shirley, et al., 1978). En efecto, existen referencias en la literatura que sugieren el uso potencial del DMSO como un agente farmacoterapéutico en el manejo del dolor y otras afecciones (Jacob & De la Torre, 2015). Se ha empleado como excipiente en medicamentos de uso humano y veterinario por vía tópica y parenteral (Jacob & Herschler, 1983). En consecuencia, se estudian los sistemas binarios acuosos de este cosolvente para conocer como la composición de cada mezcla afecta la solubilidad y termodinámica de disolución de meloxicam.

1.1.4. Acetonitrilo

Es un disolvente semipolar, aprótico y miscible con agua que tiene la capacidad de disolver una amplia gama de compuestos de naturaleza iónica y apolar muy empleado como fase móvil en sistemas cromatográficos de análisis por HPLC debido a su baja viscosidad y reactividad química (Zarzycki, et al., 2006). Se ha empleado como medio para promover reacciones que involucran ionización, y como solvente en otras técnicas analíticas como es el caso de titulaciones no acuosas y como disolvente no acuoso de sales inorgánicas (Merck Research Laboratories, 2001). Los sistemas (acetonitrilo + agua) han sido usados en estudios de solvatación preferencial de electrolitos con el objeto de estudiar su comportamiento ácido-base. En este sentido, por ejemplo, se desarrollaron algunos estudios con antimicrobianos importantes como las quinolinas (Sanz-Nebot, et al., 1997). Estos sistemas binarios se han empleado también para el estudio de la solubilidad de algunos compuestos de base nitrogenada tales como urea (Loeser, et al., 2011) y aminoácidos (Gekko, et al., 1998), y en estudios con el objeto de obtener las constantes de disociación de algunas sulfonamidas (Sanli, et al., 2009). También se han realizado, en sistemas binarios acuosos de acetonitrilo, los estudios de la solubilidad de diversos fármacos y compuestos similares, tales como: teofilina (Khosravi & Connors, 1992), cefuroxima (Wang, et al., 2014), ácido gálico (Dali, et al., 2016), naringenina (Tooski, et al., 2016), acipimox (Shao, et al., 2018), sulfamerazina (Blanco-Marquez, et al., 2019), lamotrigina (Mirheydari, et al., 2020), y ketoconazol (Barzegar-Jalali, M., Agha., et al., 2020) entre otros. Por esta razón son de interés los sistemas binarios acuosos de este cosolvente para conocer como la composición de cada mezcla afecta la solubilidad de meloxicam en las cinco temperaturas establecidas. Esta información puede ser un elemento útil para el desarrollo de nuevas metodologías analíticas, y de purificación de este fármaco.

1.1.5. Metanol

Este compuesto orgánico perteneciente al grupo de los alcoholes es empleado como disolvente orgánico de esencias y resinas naturales, en la síntesis de colorantes y de productos metilados, así como en la fabricación de plásticos, colas y barnices además es frecuentemente usado en diversas etapas de la purificación, síntesis y análisis de diversos fármacos. En la industria farmacéutica es usado ampliamente para la realización de análisis de diversos fármacos a través de técnicas espectroscópicas y de cromatografía de alta resolución. En 2014 se realizó un estudio de la solubilidad y solvatación preferencial de meloxicam en mezclas metanol agua a 298,15 K (Delgado, et al., 2014). En el marco del presente trabajo se desarrollará el estudio de este sistema a otras cuatro temperaturas (293,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K) para completar el estudio termodinámico y poderlo correlacionar con los demás sistemas planteados.

1.1.6. Isopropanol

El isopropanol (2-propanol) es un reconocido excipiente empleado en la industria farmacéutica por sus propiedades disolvente y desinfectante. Se usa en formulaciones farmacéuticas y cosméticas como solvente, y de forma particular en formulaciones tópicas debido a su alta volatilidad. Esta última propiedad lo hace útil como excipiente para la elaboración de soluciones para recubrimiento de tabletas y en procesos de granulación donde el mismo es luego removido. El isopropanol es bactericida; en concentraciones superiores al 70% v/v posee mayor efectividad como preservante antibacterial que el etanol (Kibbe, 2000). Dada su estructura molecular, realizar un análisis comparativo con relación al alcohol más simple (metanol) y un alcohol, cuya estructura molecular es más grande, tal como Carbitol®, nos permitirá obtener información relevante para comprender la solubilidad de meloxicam en ambientes cosolventes polares.

1.1.7. Carbitol®

Este cosolvente cuya denominación química es Dietilenglicol mono-etil éter (DEGME), también conocido como Transcutol®, ha sido empleado durante varios años como componente en formulaciones de productos cosméticos (Sullivan Jr., et al., 2014). Este alcohol etoxilado es seguro, bien tolerado y posee buenas propiedades para penetrar la piel luego de su aplicación por vía tópica. Tiene buenos atributos para disolver ingredientes farmacéuticos activos que no son solubles ni en etanol, ni en propilenglicol (Osborne, 2011). Estas características hacen que sea interesante investigar la termodinámica de disolución de meloxicam en las mezclas binarias acuosas de Carbitol®. De manera complementaria existen reportes en la literatura de múltiples fármacos y compuestos químicos relacionados, cuya solubilidad ha sido estudiada en mezclas acuosas de Carbitol® (Khoubnasabjafari, et al., 2016), a partir del año 2017 se han realizado evaluaciones de la solubilidad de diferentes fármacos en mezclas acuosas de Carbitol® como por ejemplo: apremilast (Shakeel, et al., 2017), 6-fenil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona (Shakeel, et al., 2017), apigenina (Shakeel, et al., 2018), lamotrigina (Barzegar-Jalali, et al., 2019), celecoxib (Norouzi, et al., 2019), ketoconazol (Barzegar-Jalali, M., Mazaher Haji Agha, E., et al., 2020), sunitinib malato (Alshehri & Shakeel, 2020), piperina (Shakeel, et al., 2020), y ácido sinápico (Shakeel, et al., 2020).

1.2. Estudios precedentes

Varias investigaciones se han realizado considerando la insolubilidad de meloxicam en agua. En 2007 se reportó un estudio acerca del comportamiento de la solubilidad de meloxicam en un amplio rango de solventes individuales, desde no polares hasta polares. En el estudio se empleó el método extendido de Hansen para analizar los datos

de solubilidad y para obtener los parámetros de solubilidad parcial de meloxicam. El estudio no fue inicialmente exitoso debido a que solo obtuvo niveles de correlación del orden del 81%. Después de realizar algunas correcciones a través de la aplicación de la teoría de Flory-Huggins se evidenció un mejor nivel de correlación de los datos del orden de 92% (Satheshbabu, et al., 2007).

En 2011 se reportó un estudio de la solubilidad de meloxicam en mezclas cosolventes etanol-agua a temperaturas desde 293,15 K hasta 313,15 K. A partir de este estudio se obtuvo la energía de Gibbs, entalpía, entropía de solución y de mezcla a partir de los datos de solubilidad. Se estimó la solvatación preferencial de meloxicam, por parte de los componentes del sistema solvente binario, por medio de los métodos cuasi-reticular cuasi-químico y de integrales inversas de Kirkwood-Buff. Se encontró que el meloxicam es solvatado, de forma preferencial, por el etanol desde composiciones de agua pura hasta mezclas con proporción de 0.85 en fracción másica de etanol, mientras que, más allá de estas proporciones la solvatación es realizada, de forma preferencial, por el agua (Delgado, et al., 2011).

En otro estudio se evaluó la solubilidad de meloxicam en mezclas (propilenglicol + agua) a temperaturas desde 293,15 K hasta 313,15 K. A partir de los datos de solubilidad se obtuvo la energía de Gibbs, entalpía, entropía de solución y de mezcla. Se estimó la solvatación preferencial de meloxicam, por los componentes del sistema binario, por medio del método de integrales inversas de Kirkwood-Buff. Se encontró que la solubilidad es máxima en propilenglicol puro y muy baja en agua pura en todas las temperaturas estudiadas. La solvatación preferencial de meloxicam por parte del propilenglicol fue bastante baja en todo el rango de composiciones (Holguin, et al., 2011).

En 2014 se determinó la solubilidad en equilibrio de meloxicam en mezclas binarias (metanol + agua) a 298,15 K y se derivaron parámetros de solvatación preferencial por el método de integrales inversas de Kirkwood-Buff a partir de las propiedades termodinámicas de solución. Se encontró en este caso que el meloxicam es solvatado, de forma preferencial, por agua en mezclas ricas en agua y por metanol en mezclas ricas en metanol. Sin embargo, las interacciones específicas soluto-solvente no fueron aclaradas en este estudio (Delgado, et al., 2014).

Estudios adicionales determinaron la solubilidad en equilibrio de meloxicam en mezclas binarias (acetato de etilo + etanol) y (1,4-dioxano + agua) a cinco temperaturas y se determinaron las respectivas cantidades termodinámicas de solución. Se derivaron los parámetros de solvatación preferencial por medio del método de integrales inversas de Kirkwood-Buff. Se encontró que el proceso de disolución en estos sistemas es dependiente de forma directa de la composición en ambos casos (Cristancho & Martínez, 2014), (Jimenez, et al., 2014).

En 2015 se determinó la solubilidad en equilibrio de meloxicam en mezclas (polietilenglicol (PEG) 400 + agua) a temperaturas desde 298,15 K hasta 318,15 K. Se realizaron los análisis de compensación entálpica-entrópica, y se encontró en primer lugar, una relación no lineal que explica un direccionamiento entálpico en el proceso de transferencia en todas las mezclas evaluadas y en segundo lugar una dependencia de la solubilidad con respecto a la composición de las mezclas cosolventes (Cárdenas, et al., 2015).

1.3. Solubilidad y disolución

La solubilidad es uno de los factores determinantes para el desarrollo apropiado de un producto farmacéutico. El propósito de una forma farmacéutica adecuada es que el fármaco que ella contiene conserve sus propiedades fisicoquímicas durante el almacenamiento y que posea características farmacocinéticas y biofarmacéuticas apropiadas (Aulton, 2004).

La determinación de un valor preciso de solubilidad requiere encontrar la composición de la fase saturada con respecto a un componente particular, el cual además está presente en una segunda fase bajo condiciones de completo equilibrio termodinámico, con restricciones que en general corresponden a una temperatura y presión uniformes y, por supuesto, a una composición constante en cada fase (Hefter & Tomkins, 2003).

Los términos básicos usados para describir cualquier fase individual que contenga más de un componente son: mezcla y solución. Una mezcla describe una fase gaseosa, líquida o sólida que contiene más de un componente, donde todos los componentes son tratados como si fueran similares entre sí. Una solución describe una fase líquida o sólida que contiene más de un componente donde, por conveniencia, uno de los componentes, el cual es llamado solvente, hace parte de la misma mezcla y es diferente al segundo componente, el cual es llamado soluto. Si la suma de las fracciones molares de los solutos es pequeña comparada a la unidad, la solución es llamada solución diluida (IUPAC, 2006). Para ilustrar esta idea se tiene el siguiente ejemplo: un sistema que contiene agua y etanol a temperatura ambiente se puede considerar como una mezcla, porque dicho sistema puede contener cualquier proporción de etanol y agua entre agua pura y etanol puro. En casos especiales se podría estar interesado en un sistema con pequeñas cantidades de agua en etanol, pero usualmente este sistema se puede describir como una solución de agua en etanol. Si se adiciona un exceso de cloruro de sodio a este sistema, la fracción molar máxima que se puede obtener de cloruro de sodio es menor a 0,5, por ello uno puede hablar en este caso de una solución de cloruro de sodio en la mezcla de solventes agua-etanol. En contraste, si la composición de un sistema que contiene agua y cloruro de sodio se analiza a altas temperaturas y presiones, se encuentra que el sistema puede ser preparado con cualquier composición

desde agua pura hasta cloruro de sodio puro, en este último caso el sistema se puede describir como una mezcla de agua y cloruro de sodio. Es importante esta aclaración porque la distinción entre una mezcla y una solución es arbitraria en el lenguaje común, y es determinada por las condiciones bajo las cuales el sistema particular existe. Sin embargo, los tratamientos termodinámicos de mezclas y soluciones difieren de maneras importantes así que siempre es importante establecer cuál es la designación para utilizar en un estudio particular. Las dos diferentes clasificaciones, mezcla y solución, encuentran sus expresiones en las variables de composición empleadas para reportar la solubilidad, y en los estados de referencia asociados para las actividades relativas (Lorimer & Cohen-Adad, 2003).

1.4. Cosolvencia

En muchas ocasiones, un soluto es más soluble en una mezcla de solventes que en un solvente puro. Este fenómeno es conocido como cosolvencia y los solventes que en combinación incrementan la solubilidad del soluto se conocen como cosolventes (Martin, et al., 1993).

Los cosolventes son definidos aquí como compuestos orgánicos que son en esencia miscibles con el agua. Aunque muchos cosolventes son líquidos algunos de ellos son sólidos y entre ellos se incluyen azúcares y polímeros hidrofílicos de alto peso molecular tales como polietilenglicol y polivinilpirrolidona que son sólidos en estado puro. No hay una característica estructural única que permita clasificar a los cosolventes. Algunas generalizaciones aplican a los cosolventes, por ejemplo, cosolventes que poseen grupos donores de átomos de hidrógeno para establecer puentes de hidrógeno ($-OH$, $-SH$, $>NH$ o $-NH_2$) y/o grupos aceptores de átomos de hidrógeno para establecer puentes de hidrógeno ($=N-$, $=O$, $=S$, $>NH$, $-O-$ o $-S-$). En estos casos el potencial de disolución del cosolvente se determina a través de su capacidad molecular para establecer puentes de hidrógeno a través de grupos donores de protones en el primer caso o por grupos aceptores de protones en el segundo. Estos grupos interactúan en gran magnitud con el agua y promueven la solubilidad de compuestos que, por lo general, son insolubles en la misma de forma independiente. Los cosolventes reducen la densidad de puentes de hidrógeno en los sistemas acuosos, es decir, reducen las interacciones cohesivas del agua. Cuando un cosolvente es adicionado al agua se produce una solución acuosa que tiene propiedades diferentes a las del agua pura. Cuando el cosolvente reduce las interacciones intermoleculares en la fase acuosa reduce, al mismo tiempo, los valores de las propiedades como tensión superficial y los parámetros de solubilidad de Hildebrand, los cuales reflejan la polaridad del sistema solvente. La polaridad es un parámetro útil para clasificar los cosolventes, pero no hay una medida simple, por lo general aceptada. Las propiedades más comunes asociadas a la polaridad son la

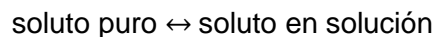
tensión superficial γ , parámetro de solubilidad de Hildebrand δ , constante dieléctrica ϵ , y el logaritmo del coeficiente de reparto octanol-agua $\log K_{ow}$ (Yalkowsky, 1999).

A nivel farmacéutico el fenómeno de cosolvencia es una potente herramienta para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas. Sin embargo, existen algunas limitaciones que se deben tener en cuenta durante el uso de esta técnica, por ejemplo, algunos solventes pueden llegar a tener efectos tóxicos, lo que limita su uso. En otros casos se debe contemplar el impacto sobre las propiedades organolépticas del producto final tales como olor, sabor o potencial irritativo a nivel de piel y mucosas. De cualquier modo, se debe tener en cuenta el impacto de estas sustancias sobre la estabilidad de formas farmacéuticas complejas que poseen un número elevado de componentes donde cada uno puede tener diferentes propiedades intrínsecas que pueden ser alteradas por la presencia de un cosolvente dentro de la formulación.

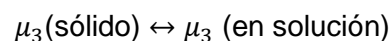
1.5. Funciones termodinámicas de solución

El valor nominal de solubilidad se puede considerar como una constante de equilibrio; el tipo de sistema que consideramos como solución es aquel en el que una sustancia pura en estado sólido está en contacto con una sustancia pura o una mezcla de sustancias en estado líquido; al primero lo consideramos como el soluto y a la(s) segunda(s) como el solvente. Cuando este sistema alcanza el equilibrio en unas condiciones determinadas de presión y temperatura, el mismo estará conformado por una fase sólida pura (exceso de soluto) y una solución líquida saturada del soluto disuelto en el solvente. De acuerdo con la regla de las fases establecida por Gibbs este sistema (ignorando la fase de vapor) tendrá unos valores de $P = 2$ y $C = 2$ (dos fases, dos componentes en el caso más simple de un soluto en un solvente), así la regla de las fases corresponde en este caso a $F = C - P + 2 = 2$ grados de libertad. Estos grados de libertad corresponden a la temperatura y la presión del sistema, lo cual implica que, a una temperatura y presión fijas, la concentración del soluto que está en solución es fija. Esta concentración fija se denomina la solubilidad del soluto en equilibrio (Connors, 2002), y decimos entonces que dicha solución está saturada.

El proceso de disolución puede ser expresado como una relación de equilibrio:



En condiciones de equilibrio el potencial químico del soluto en las dos fases es igual, asumiendo que (1+2) sea la mezcla de solventes y (3) es el soluto, tenemos que:



La relación de los potenciales químicos en términos de actividad nos lleva a:

$$\mu_3^\circ(\text{sólido}) + RT \ln a_3(\text{sólido}) = \mu_3^\circ(\text{solución}) + RT \ln a_3(\text{solución}) \quad \text{(Ecuación 1-1)}$$

Donde el estado estándar del sólido es el sólido puro, y para el estado estándar del soluto en solución se emplea la definición de la ley de Henry, lo que conduce a:

$$\Delta\mu^\circ = -RT \ln \frac{a_3(\text{solución})}{a_3(\text{sólido})} \quad \text{(Ecuación 1-2)}$$

Donde $\Delta\mu^\circ = \mu_3^\circ(\text{solución}) - \mu_3^\circ(\text{sólido})$. Pero como el sólido está en estado estándar $a_3(\text{sólido}) = 1$, y entonces por definición se obtiene:

$$\Delta\mu^\circ = -RT \ln a_3(\text{solución}) \quad \text{(Ecuación 1-3)}$$

Como ya se explicó $a_3(\text{solución})$ es invariante, ya que es la actividad que corresponde a la solubilidad en equilibrio, y por lo tanto en comparación con la ecuación fundamental:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad \text{(Ecuación 1-4)}$$

Esto conduce a la conclusión que $a_3(\text{solución})$, la actividad del soluto en la solución saturada debe tener el carácter de constante de equilibrio, y como consecuencia podemos evaluar, a partir de allí, los cambios de la energía libre estándar, la entalpía y la entropía para el proceso de disolución, y estas cantidades son llamadas de forma respectiva: energía libre, calor y entropía de solución.

Para solutos no electrolitos, en particular para aquellos de limitada solubilidad, la solución saturada correspondiente posee valores de concentración bajos, y en tal caso será aceptable aproximar la actividad $a_3(\text{solución})$, al valor de concentración que equivale a la solubilidad en equilibrio, en nuestro caso expresada en términos de la fracción molar del soluto (x_3), por lo tanto:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln x_3 \quad \text{(Ecuación 1-5)}$$

La constante de equilibrio tiene una dependencia de la temperatura, así mismo la solubilidad en equilibrio depende de la temperatura, esta dependencia se describe a través de la ecuación de van't Hoff:

$$\frac{d \ln x_3}{dT} = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2} \quad \text{(Ecuación 1-6)}$$

A partir de la forma integrada de esta relación se puede obtener el valor de entalpía, si se conocen los valores de solubilidad en equilibrio de un soluto en unas condiciones de temperatura dadas, a presión constante. Sin embargo, dicha ecuación debe ser ajustada para reducir la propagación de errores experimentales que afectan los resultados finales (Krug, et al., 1976a); la ecuación de van't Hoff modificada es la siguiente:

$$\ln x_3 = -\frac{\Delta H^\circ}{R} \left\{ \left(\frac{1}{T} \right) - \left(\frac{1}{T_{hm}} \right) \right\} + C \quad \text{(Ecuación 1-7)}$$

Dónde:

x_3 = Solubilidad del soluto en equilibrio en términos de fracción molar.

ΔH° = Entalpía de disolución

R = Constante de los gases (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹).

C = Intercepto en el eje de la curva de $\ln x_3$ vs $\left\{\left(\frac{1}{T}\right) - \left(\frac{1}{T_{hm}}\right)\right\}$

T_{hm} = Armónica media de la temperatura experimental.

Los valores experimentales se obtienen a partir de la curva de $\ln x_3$ vs $\left\{\left(\frac{1}{T}\right) - \left(\frac{1}{T_{hm}}\right)\right\}$, y corresponden a:

$$\Delta H^\circ_{soln} = -R * \text{Pendiente} \quad \text{(Ecuación 1-8)}$$

$$\Delta G^\circ_{soln} = -R * T_{hm} * C \quad \text{(Ecuación 1-9)}$$

$$\Delta S^\circ_{soln} = \frac{\Delta H^\circ_{soln} - \Delta G^\circ_{soln}}{T_{hm}} \quad \text{(Ecuación 1-10)}$$

$$T_{hm} = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{1}{T_i}\right)} \quad \text{(Ecuación 1-11)}$$

Con base en los datos experimentales se puede estimar la fuerza predominante del proceso de disolución, para cada fármaco que hace las veces de soluto, en un sistema particular. El procedimiento consiste en calcular los siguientes parámetros, los cuales dividen la respectiva energía libre de Gibbs en las fracciones relativas de entalpía y entropía (Perlovich, et al., 2003):

$$\zeta_H = \frac{|\Delta H^\circ_{soln}|}{|\Delta H^\circ_{soln}| + |T\Delta S^\circ_{soln}|} \quad \text{(Ecuación 1-12)}$$

$$\zeta_{TS} = \frac{|T\Delta S^\circ_{soln}|}{|\Delta H^\circ_{soln}| + |T\Delta S^\circ_{soln}|} \quad \text{(Ecuación 1-13)}$$

1.6. Funciones termodinámicas de mezcla

De acuerdo con la ley de Hess el calor que se genera o que se gana en el proceso de disolución puede obtenerse de la suma de los calores generados o ganados de forma aproximada en cada uno de los siguientes procesos hipotéticos (Jimenez, et al., 2014):

soluto (sólido) a $T \rightarrow$ soluto (sólido) a $T^{fus} \rightarrow$ soluto (líquido) a $T^{fus} \rightarrow$ soluto (líquido) a $T \rightarrow$ soluto (solución) a T

En este esquema el primer paso corresponde a la fusión del soluto, y el segundo a la mezcla con el solvente. Por ello a partir de la entalpía de fusión ΔH_f y la entropía de fusión ΔS_f , que se determinan de manera experimental (bajo la presunción que tales propiedades no cambian con el cambio de temperatura), y de la entalpía de solución ΔH_{soln}^o , la entropía de solución ΔS_{soln}^o , se puede obtener la entalpía de mezcla ΔH_{mez}^o , y la entropía de mezcla ΔS_{mez}^o (Martinez & Gómez, 2001) a través de las siguientes relaciones:

$$\Delta H_{soln}^o = \Delta H_f^{Thm} + \Delta H_{mez}^o \quad \text{(Ecuación 1-14)}$$

$$\Delta S_{soln}^o = \Delta S_f^{Thm} + \Delta S_{mez}^o \quad \text{(Ecuación 1-15)}$$

Donde ΔH_f^{Thm} y ΔS_f^{Thm} representan las funciones termodinámicas relativas al proceso de fusión a la temperatura armónica media, que a su vez pueden ser calculados mediante (Jouyban, et al., 2020), (Mora & Martinez F., 2006):

$$\Delta H_f^{Thm} = \Delta H_f^{Tf} - \Delta Cp(T_f - T_{hm}) \quad \text{(Ecuación 1-16)}$$

$$\Delta S_f^{Thm} = \Delta S_f^{Tf} - \Delta Cp \ln \left(\frac{T_f}{T_{hm}} \right) \quad \text{(Ecuación 1-17)}$$

Estos valores en general son coincidentes con los valores ideales $\Delta H_{soln}^{o id}$ y $\Delta S_{soln}^{o id}$ de acuerdo a lo reportado en la literatura (Holguin, et al., 2011), (Delgado, et al., 2011), (Cristancho & Martinez, 2014) (Cárdenas, et al., 2015), por lo que estos también pueden utilizarse para calcular las entropía y entalpía aparentes de mezcla.

Por otra parte, la energía libre del proceso se calcula así:

$$\Delta G_{soln}^{o id} = -RT \ln x_3^{id} \quad \text{(Ecuación 1-18)}$$

$$\Delta G_{soln}^o = -RT \ln x_3 \quad \text{(Ecuación 1-19)}$$

Donde $\Delta G_{soln}^{o id}$ y ΔG_{soln}^o corresponden a la energía libre ideal y real (no ideal) del proceso de disolución, por lo que se puede estimar que:

$$\Delta G_{soln}^{o id} = \Delta H_f - T \Delta S_f \quad \text{(Ecuación 1-20)}$$

$$\Delta G_{soln}^E = \Delta H_{mez}^o - T \Delta S_{mez}^o \quad \text{(Ecuación 1-21)}$$

En este punto, $\Delta G_{soln}^{o id}$ y ΔG_{soln}^E son la energía libre ideal y la energía libre de exceso, y, por consiguiente:

$$\Delta G_{soln}^E = \Delta G_{soln}^o - \Delta G_{soln}^{o id} \quad \text{(Ecuación 1-22)}$$

Por ello ΔG_{soln}^E mide la contribución de las interacciones entre los componentes de la mezcla (Franks, 2000).

1.7. Solubilidad ideal

La solubilidad ideal de un compuesto cristalino orgánico en un solvente donde no hay ni entalpía ni entropía de mezcla en exceso se define así (Neau & Flynn, 1990):

$$\ln x_3^{id} = -\frac{\Delta H_f(T_f - T)}{RTT_f} + \frac{\Delta C_p}{R} \left\{ \frac{(T_f - T)}{T} + \ln \frac{T}{T_f} \right\} \quad \text{(Ecuación 1-23)}$$

Donde T_f corresponde al punto de fusión, ΔH_f a la entalpía de fusión y ΔC_p corresponde a la diferencia en la capacidad calorífica, a presión constante y la temperatura experimental, entre las formas líquida y sólida del compuesto orgánico.

Los demás parámetros corresponden a: x_3^{id} es la solubilidad ideal del soluto expresada en fracción molar, T es la temperatura absoluta del estudio en Kelvin, y R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

De manera experimental se ha demostrado que ΔC_p , por lo general, es mayor que cero, y como hay poca disponibilidad de datos experimentales este valor puede ser reemplazado por el valor de la entropía de fusión (Delgado, et al., 2011), obtenida así:

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_f}{T_f} \approx \Delta C_p \quad \text{(Ecuación 1-24)}$$

1.8. Soluciones no ideales

En una solución no ideal el coeficiente de actividad del soluto, en medio acuoso, corresponde a la relación entre la concentración ideal y la concentración experimental, en términos de fracción molar:

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad \text{(Ecuación 1-25)}$$

En una solución ideal la actividad del soluto $a_3 = x_3^{id}$, debido a que $\gamma_3 = 1$. Y en efecto, en términos de logaritmos, se puede encontrar que:

$$\ln x_3 = \ln x_3^{id} - \ln \gamma_3 \quad \text{(Ecuación 1-26)}$$

El coeficiente de actividad depende de la naturaleza del soluto, del solvente y de la temperatura de la solución. Así, el término $\ln \gamma_3$ se obtiene al considerar las fuerzas de atracción intermolecular que deben superarse, o el trabajo que debe ser efectuado, para remover una molécula desde la fase sólida del soluto y depositarla en el solvente. En

este modelo teórico este proceso de disolución conlleva tres etapas. La primera corresponde a la remoción de una molécula de la fase del soluto, la segunda a la creación de la cavidad en la fase solvente y la tercera a la colocación de la molécula del soluto en la cavidad del solvente (Martin, et al., 1993). El trabajo total que se ejerce de acuerdo a este esquema se puede representar mediante la siguiente expresión: $(e_{33} + e_{11} - 2e_{13})$. Donde cada término: e_{33} , e_{11} y e_{13} corresponde a las energías de interacción soluto-soluto, solvente-solvente, y soluto-solvente de manera respectiva. En este mismo sentido, el término del coeficiente de actividad se ha mostrado que es proporcional al volumen del soluto, considerado como un líquido súper enfriado, y a la fracción volumétrica del solvente, para obtener una expresión más compleja con un alto potencial descriptivo del sistema en estudio:

$$\ln \gamma_3 = (e_{33} + e_{11} - 2e_{13}) \frac{V_3 \phi_{1+2}^2}{RT} \quad (\text{Ecuación 1-27})$$

Para solutos de baja solubilidad, en medio acuoso, el factor $\frac{V_3 \phi_{1+2}^2}{RT}$ puede considerarse constante, por ello, γ_3 depende en efecto de los términos: e_{33} , e_{11} y e_{13} . Los términos e_{33} y e_{11} son desfavorables para el proceso de disolución del soluto, mientras que el término e_{13} lo favorece. La contribución del término e_{33} puede ser considerada como constante en todas las mezclas que se estudian.

Con base en lo anterior el cambio del coeficiente de actividad, para un soluto en un sistema cosolvente, en función de la composición de este último, en condiciones determinadas de presión y temperatura, nos permite inferir que tipo de interacciones se presentan entre los componentes de la mezcla en cada caso.

1.9. Funciones termodinámicas de transferencia

Una molécula no polar es aquella molécula neutra y sin carga con un momento dipolar igual a cero, pero que puede contener enlaces que son polares; la suma vectorial de los enlaces tipo dipolo individuales dentro de la molécula se cancelan para dar un momento dipolar total igual a cero. Por otra parte, una molécula apolar es aquella molécula que es neutra con un momento dipolar total igual a cero; la característica principal en este caso es que los enlaces dentro de la estructura de la molécula son de forma completa o virtual, no polares. Es decir, no hay cancelación vectorial de ningún enlace tipo dipolo individual.

Cuando un soluto apolar o no polar es disuelto en una variedad de solventes, el peor caso, en cuanto a solubilidad se refiere, se observa siempre en el agua. Por ello es posible convertir una función termodinámica, como por ejemplo la entalpía de solución (ΔH_{soln}°), en una función de transferencia. La función de transferencia representa el cambio, por ejemplo, en la entalpía para el proceso de transferencia del soluto desde el agua (en todos los casos implicados en este estudio) hacia un cosolvente determinado,

a dilución infinita (Gurney, 1962). Esta estimación nos puede suministrar interesantes referencias en cuanto a los aspectos estructurales del sistema cosolvente durante el proceso de disolución. Para el caso de los solutos de naturaleza apolar y no polar, el proceso de disolución involucra una serie de interacciones entre las moléculas del soluto mismo con el solvente, siendo en este caso la principal interacción aquella que se denomina interacción hidrofóbica (Robson Wright, 2007). Cuando un soluto apolar o no polar se disuelve en agua, se podría esperar que no existieran interacciones entre la molécula del soluto con los dipolos de la molécula del agua. Pero a pesar de ello se observa de forma experimental que el proceso de disolución está acompañado por un gran cambio negativo en la entropía. La explicación más probable consiste en que el soluto está afectando en alguna manera el agrupamiento de las moléculas del solvente lo que conduce a un gran incremento en su nivel de ordenamiento. El cambio que una molécula inerte impone al comportamiento estructural y propiedades del agua líquida se puede explicar dada la normal y extensiva estructura impuesta por los puentes de hidrógeno del agua que responde a la presencia de la molécula de soluto con una reorientación espacial que da como resultado un incremento en el orden de la solución y por ello una disminución en el valor nominal de la entropía de solución. La pérdida de la estructura de los puentes de hidrógeno existentes en el agua antes del ingreso del soluto se da en consecuencia en la cercanía local de las moléculas del soluto que ingresa, dando lugar a nuevos puentes de hidrógeno con una nueva estructura donde las moléculas del agua se posicionan de forma tal que establecen una estructura de cavidad alrededor de las moléculas de soluto. Un gran número de estructuras de cavidad pueden formarse. Las mismas difieren en tamaño y forma, y por ello pueden acomodar moléculas de solutos de diferentes tamaños, pero en todos los casos las estructuras de cavidad son construidas dadas las interacciones por puentes de hidrógeno de las propias moléculas del agua, este fenómeno se conoce como hidratación hidrofóbica. El término hidratación hidrofóbica es solo posible por las múltiples configuraciones espaciales que puede adoptar cada molécula de agua debido a los puentes de hidrógeno que puede establecer con otras moléculas de agua.

Para el caso de los solventes de las moléculas polares, estos son miscibles con el agua debido a que poseen grupos capaces de formar puentes de hidrógeno. Estas sustancias se clasifican en dos grupos: moléculas que no poseen segmentos estructurales que puedan aumentar los efectos hidrofóbicos, y moléculas que poseen residuos alquilo o arilo. Ejemplos típicos del primer grupo incluyen DMSO, y un grupo genérico de polihidroxi-compuestos ($C_n (H_2O)_n$) entre otros. El segundo grupo incluye series homólogas de monoalquil-derivados a partir de éteres, alcoholes y aminas (Franks, 2000).

La hidratación hidrofóbica involucra cavidades rígidas alrededor de las moléculas del soluto. De esta manera se forma una estructura que es más ordenada que el agua líquida ordinaria, se piensa que el valor en gran medida negativo de la entropía es una

consecuencia de esto. Es importante reconocer que la hidratación hidrofóbica es una consecuencia del reordenamiento de la estructura del agua alrededor del soluto, y no es el resultado de las interacciones atractivas directas entre las moléculas de soluto y las del agua, como sucede en el caso de los solutos de naturaleza polar (Frank & Evans, 1945), (Franks, 2000).

Cuando se consideran concentraciones finitas de moléculas apolares y no polares, se podría esperar que no existieran interacciones atractivas entre las moléculas de tales solutos, sin embargo, de forma experimental se ha observado que la dependencia de la concentración de varias funciones termodinámicas no es consistente con la esperada no interacción entre las moléculas del soluto (Tanford, 1980). Se ha encontrado que la entropía de solución es menos negativa de lo que se podría esperar con el incremento del número de partículas presentes en la solución. Observaciones de otras funciones termodinámicas calculadas a partir de soluciones a dilución infinita soportan la idea de que algo está pasando para reversar la hidratación hidrofóbica, y este efecto se manifiesta de manera más obvia con el incremento de la concentración. Este resultado es llamado el efecto o interacción hidrofóbica (Narayanan & Dias, 2013), y corresponde al resultado que se produce cuando dos o más moléculas de soluto de naturaleza apolar se agrupan una junto a la otra desplazando las moléculas intermedias de agua. La interacción soluto-soluto, de los compuestos hidrofóbicos en agua, es un intento por compensar de manera parcial el proceso de hidratación hidrofóbica (Valsaraj & Melvin, 2018).

La hidratación hidrofóbica se puede evaluar por varios métodos entre los que están: Los métodos espectroscópicos por resonancia magnética nuclear, las simulaciones por computador, y los estudios termodinámicos.

En este caso las funciones termodinámicas de transferencia desde el agua hasta la mezcla cosolvente son útiles para interpretar los cambios estructurales del solvente en torno al soluto, con base en las siguientes consideraciones:

- La mayoría de las moléculas no polares y apolares son menos solubles en agua que en otros solventes, por lo tanto, $\Delta G^\circ(tr, w \rightarrow w + s)$ es negativa; donde w es el agua pura y $(w + s)$ es la mezcla cosolvente.
- $\Delta H^\circ(tr, w \rightarrow w + s)$ es a menudo positiva y bastante grande lo cual significa que el proceso de formación del soluto solvatado es menos favorable, desde el punto de vista energético, en el solvente no acuoso que, en agua, contrario a lo que podría esperarse.
- La única manera en la cual $\Delta G^\circ(tr, w \rightarrow w + s)$ es negativa, cuando $\Delta H^\circ(tr, w \rightarrow w + s)$ es positiva sucede cuando el valor de $T\Delta S^\circ(tr, w \rightarrow w + s)$ es positivo y grande en magnitud (Kundu, 1994).

Esto sugiere que el soluto debe estar pasando desde una solución más ordenada a una solución menos ordenada en la transferencia desde agua pura hasta el sistema cosolvente.

1.10. Compensación entálpica-entrópica

Una relación extra-termodinámica importante es la compensación entálpica-entrópica, que muestra la dependencia lineal de la entalpía con relación a la entropía alternando, al mismo tiempo, una variable del proceso en consideración. Esta relación evalúa el efecto del cambio de una variable experimental, tal como la estructura química o la reorganización del solvente (Grunwald & Steel, 1995), sobre la energía libre, la cual es acompañada por un efecto en la entalpía y en la entropía. Sin embargo, en este análisis se debe considerar el problema estadístico relativo a la propagación de error debido a la interdependencia *a priori* de la entalpía y entropía al calcularse ambas a partir de la ecuación de van't Hoff. Debido a lo anterior es recomendable relacionar, de manera gráfica, el cambio de la energía libre versus el cambio de entalpía evaluada cada una a la temperatura armónica media; relación que ha demostrado resultados, a partir de datos experimentales, que implican una causalidad de tipo químico o estructural (Krug, et al., 1976a). El análisis de compensación entálpica-entrópica puede usarse para ayudar a racionalizar los mecanismos de interacción y se empleará en esta investigación para estudiar los efectos del cambio de polaridad del medio solvente sobre el soluto. El análisis de compensación ha sido por lo general aplicado a series de solutos en un medio particular; en nuestro caso, se estudia un soluto frente a series de cosolventes que pertenecen a series con similitudes estructurales. En estudios se han reportado, por lo general, relaciones lineales entre las variables ΔH° y ΔS° , sin embargo, en las situaciones donde se usan gráficas de ΔH° versus ΔG° se han encontrado, también, relaciones de tipo no lineal (Bustamante, et al., 1998).

1.11. Solvatación preferencial

La solubilidad de un soluto en una mezcla de solventes depende en gran medida de la solvatación de los solutos o sus constituyentes iónicos por cada uno de los componentes de la mezcla de solventes. Lo anterior implica la necesidad de definir la composición local alrededor de cualquier molécula en la mezcla y la comparación de la composición local con la composición global. La solvatación preferencial es descrita por la dependencia de la composición de la energía libre Gibbs estándar de transferencia ΔG_{tr}° , y es analizada en términos del método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI). Este método relaciona ΔG_{tr}° a la solvatación en dos solventes puros y los transforman en ciertas propiedades (polaridad, habilidad de formar puentes de hidrógeno, tamaño) de los solventes (Marcus, 1990).

1.11.1. Modelo IKBI – Integrales Inversas de Kirkwood-Buff

La teoría de soluciones de Kirkwood-Buff fue formulada para obtener cantidades termodinámicas a partir de funciones de distribución molecular. Esta formulación es muy útil cuando las funciones de distribución están disponibles, ya sea a partir de cálculos analíticos o de simulaciones computarizadas. El procedimiento de inversión de la misma teoría reversa el papel de las cantidades termodinámicas y moleculares y permite la evaluación de las integrales, además del par de funciones de correlación, desde las cantidades termodinámicas. Estas integrales G_{ij} denominadas como integrales de Kirkwood-Buff son útiles en el estudio de mezclas a nivel molecular (Shulgin & Ruckenstein, 2006). El principal resultado de la teoría Kirkwood-Buff se puede expresar como:

$$\{G_{ij}\} \rightarrow \{V_i, k_T, \delta\mu_i/\delta\rho_i\} \quad \text{(Ecuación 1-28)}$$

Al obtener la información acerca de G_{ij} se pueden calcular las cantidades termodinámicas. La inversión del procedimiento conduce a:

$$\{V_i, k_T, \delta\mu_i/\delta\rho_i\} \rightarrow \{G_{ij}\} \quad \text{(Ecuación 1-29)}$$

En esta forma las cantidades termodinámicas son usadas como entrada para calcular las cantidades moleculares G_{ij} . Dado que en buena medida es fácil medir las cantidades termodinámicas requeridas, el procedimiento de inversión es una herramienta poderosa para investigar las características de los ambientes locales de cada especie en un sistema multicomponente (Ben-Naim, 2006).

En el modelo los resultados son expresados en términos del parámetro de solvatación preferencial $\delta x_{1,3}$ para el soluto **(3)** por los componentes binarios del sistema, esto es, cosolvente **(1)** y agua **(2)**:

$$\delta x_{1,3} = x_{1,3}^L - x_1 = -\delta x_{2,3} \quad \text{(Ecuación 1-30)}$$

Donde x_1 es la fracción molar de **(1)** en la mayor parte de la mezcla solvente y $x_{1,3}^L$ es la fracción molar local en la vecindad del soluto **(3)**. Si $\delta x_{1,3} > 0$ entonces **(3)** es solvatado de manera preferencial por **(1)**, y en el caso contrario por **(2)**. Cuando $|\delta x_{1,3}| \leq 0,01$, los valores, por lo que parece, son consecuencia de la propagación de error en el cálculo, significando una solvatación preferencial despreciable. De otra parte, la extensión de la solvatación preferencial es determinada por la magnitud de $\delta x_{1,3}$. En efecto valores $\delta x_{1,3 \approx 2,3}$ significan que $x_{1,3}^L \approx 1$ o una solvatación selectiva completa de **(3)** por **(1)**. Por consiguiente $\delta x_{1,3}$ no puede ser más grande que $x_{2,3}$ (Ben-Naim, 1990).

La solvatación preferencial del soluto **(3)** en la mezcla de solvente **(1+2)** depende no solo de las interacciones de **(3)** con **(1)** y con **(2)** sino además de las interacciones mutuas de los dos solventes como se describe por $G_{1,2}^E$, la energía de Gibbs molar de exceso de su mezcla (en ausencia de **(3)**). Las interacciones competitivas de los tres componentes toman lugar en la solución (Marcus, 2017).

Los datos de solubilidad del soluto (x_3) en los solventes puros y sus mezclas son transformados a las energías de Gibbs molares estándar de transferencia de **(3)** desde **(2)** hasta **(1+2)**:

$$\Delta_{tr}G_{(3,2 \rightarrow 1+2)}^\infty = -RT \ln \left[\frac{x_{(3 \text{ en } 1+2)}}{x_{(3 \text{ en } 2)}} \right] \quad \text{(Ecuación 1-31)}$$

A condición de que el soluto **(3)** sea apenas soluble en todas las composiciones del solvente, esto es, que se encuentre en una concentración muy baja, con lo cual las interacciones soluto-soluto se pueden descartar y las moléculas de soluto están rodeadas completamente por las moléculas del solvente. Se debe considerar que son necesarios los coeficientes de actividad de **(3)** en cada solvente, y que la identidad del sólido que está en equilibrio con la solución saturada sea independiente de la composición del solvente (o sea que no se formen solvatos a partir del soluto puro).

Las expresiones para la aplicación del modelo IKBI son las siguientes (Marcus, 2008), (Marcus, 2017):

$$\delta x_{1,3} = x_1 x_2 (G_{1,3} - G_{2,3}) / [x_1 G_{1,3} + x_2 G_{2,3} + V_{cor}] \quad \text{(Ecuación 1-32)}$$

$$G_{1,3} = RTk_T - \hat{V}_3 + x_2 \hat{V}_2 D/Q \quad \text{(Ecuación 1-33)}$$

$$G_{2,3} = RTk_T - \hat{V}_3 + x_1 \hat{V}_1 D/Q \quad \text{(Ecuación 1-34)}$$

$$V_{cor} = 2522,5 \left[r_3 + 0,1363 \{ x_{1,3}^L \hat{V}_1 + (1 - x_{1,3}^L) \hat{V}_2 \}^{1/3} - 0,085 \right]^3 \quad \text{(Ecuación 1-35)}$$

$$r_3 = \sqrt[3]{\frac{3x10^{21}\hat{V}_3}{4\pi N_{AV}}} \quad \text{(Ecuación 1-36)}$$

$$D = \left(d\Delta_{tr}G_{(3,2 \rightarrow 1+2)}^\infty / dx_1 \right)_{T,p} \quad \text{(Ecuación 1-37)}$$

$$Q = RT + x_1 x_2 \left(d^2 G_{1,2}^E / dx_2^2 \right)_{T,p} \quad \text{(Ecuación 1-38)}$$

Aquí $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son las integrales de Kirkwood-Buff (en $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) que se obtienen de las ecuaciones correspondientes y V_{cor} es el volumen de correlación alrededor de **(3)** en el cual toma lugar la solvatación preferencial. En las ecuaciones respectivas el término k_T corresponde a la compresibilidad isotérmica de las mezclas (en GPa^{-1}), \hat{V}_3 es el

volumen molar parcial del soluto y \hat{V}_1 y \hat{V}_2 los valores correspondientes a los solventes (en $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$). Los volúmenes molares parciales pueden ser remplazados, con buena aproximación, por los volúmenes molares de las sustancias puras; sin embargo, en este caso se calculan a partir del volumen molar de la mezcla cosolvente V_{1+2} , libre del soluto, a través de la siguiente serie de expresiones:

$$V_{1+2} = \frac{x_1 M_1 + x_2 M_2}{\rho_{mez}} \quad \text{(Ecuación 1-39)}$$

Donde x_1 y x_2 son las fracciones molares de **(1)** y **(2)**, M_1 y M_2 son las masas molares de **(1)** y **(2)**; y el valor de la densidad de la mezcla es ρ_{mez} . Los volúmenes molares parciales de cada componente de la mezcla cosolvente, \hat{V}_1 y \hat{V}_2 , se calculan a partir del método gráfico de las pendientes (Lewis & Randall, 1923), (Delgado, 2014), con las expresiones:

$$\hat{V}_1 = V_{1+2} + x_2 \frac{dV}{dx_1} \quad \text{(Ecuación 1-40)}$$

$$\hat{V}_2 = V_{1+2} - x_1 \frac{dV}{dx_1} \quad \text{(Ecuación 1-41)}$$

El término r_3 corresponde al radio molecular del soluto en nm, siendo \hat{V}_3 el volumen molar del soluto calculado por medio del método de contribución de grupos propuesto por Fedors (Fedors, 1974). Mientras que D y Q son expresados en kJ mol^{-1} al igual que RT . La compresibilidad se obtiene, con suficiente aproximación, de la expresión lineal:

$$k_T = x_1 k_{T1} + x_2 k_{T2} \quad \text{(Ecuación 1-42)}$$

El valor de V_{cor} se obtiene por iteración con las ecuaciones (1-32) y (1-35), iterando primero (1-30) en (1-32). Este proceso se repite hasta obtener un valor constante de V_{cor} , porque su valor depende de las fracciones molares locales $x_{1,3}^L$.

El cálculo del valor Q requiere como dato de entrada los valores de la energía de Gibbs de Exceso $G_{1,2}^E$ de las mezclas cosolventes libres de soluto, a cada una de las temperaturas en las cuales se ejecuta el estudio, pero los valores que se reportan en la literatura por lo general están estimados a 298,15 K, de manera directa, o descritos como una expresión polinómica tipo Redlich-Kister de la forma:

$$G^E = x_1(1-x_1)[g_0 + g_1(1-2x_1) + g_2(1-2x_1)^2 + g_3(1-2x_1)^3 + \dots] \quad \text{(Ecuación 1-43)}$$

Donde los coeficientes g_0 a g_n son reportados en la literatura, para los cosolventes en estudio, en mezclas acuosas binarias y donde x_1 corresponde a la fracción molar del cosolvente. Sin embargo, es necesaria una expresión para calcular la función de exceso, a partir de la información disponible, en las otras temperaturas de trabajo. Existe una expresión propuesta en la literatura (Marcus, 2002b) que sirve para este fin:

$$G^E(T_2) = G^E(T_1) - T \int_{T_1}^{T_2} H^E d(1/T) \approx \left(T_2/T_1\right) G^E(T_1) + H^E \left(1 - T_2/T_1\right) \quad (\text{Ecuación 1-44})$$

Donde T_1 es la temperatura conocida y T_2 es la temperatura en la cual se desea conocer la función G^E de la mezcla. El valor de la entalpía molar de exceso H^E a T_1 en mezclas binarias acuosas, puede encontrarse en la literatura de forma directa o en términos de una expresión tipo Redlich-Kister de la forma:

$$H^E = x_1(1 - x_1)[h_0 + h_1(1 - 2x_1) + h_2(1 - 2x_1)^2 + h_3(1 - 2x_1)^3 + \dots] \quad (\text{Ecuación 1-45})$$

Donde los coeficientes h_0 a h_n son reportados en la literatura para los cosolventes en estudio, en mezclas acuosas binarias y donde x_1 corresponde a la fracción molar del cosolvente.

1.12. Revisión de modelos de cosolvenencia

Hay diferentes modelos matemáticos que permiten calcular de forma aproximada la solubilidad de un soluto en mezclas cosolventes. Los modelos matemáticos se fundamentan en consideraciones teóricas y termodinámicas que describen como las moléculas interactúan entre sí en el estado sólido y en solución. Estos modelos pueden ser también de naturaleza semi-empírica o, de forma estricta, completamente empíricos. Los modelos teóricos suministran evidencias para la mejor comprensión del comportamiento de los solutos en mezcla de solventes mientras que los modelos semi-empíricos o empíricos son útiles para correlacionar las solubilidades experimentales frente a variables independientes tales como la fracción volumétrica del cosolvente, entre otras (Jouyban, 2010). En general se pueden considerar tres grupos de modelos: los predictivos, los semi-predictivos, y los correlativos. El mejor modelo es aquel que puede predecir la solubilidad de un soluto en un sistema con razonable exactitud, que es capaz de un análisis rápido inclusive para una gran cantidad de datos o moléculas complejas, y que puede ser ejecutado usando métodos computacionales simples.

Existen varios criterios para estimar la exactitud de los diferentes métodos para calcular solubilidad, pero por suministrar un término de desviación, el cual es comparable a la desviación estándar relativa (RSD), se pueden calcular las desviaciones porcentuales entre los datos predichos por cada modelo y los datos experimentales de la siguiente manera:

$$MPD = \frac{100}{N} \sum \left(\frac{|x_{cal} - x_{exp}|}{x_{exp}} \right) \quad (\text{Ecuación 1-46})$$

Donde N es el número de datos puntuales en cada serie. El porcentaje de desviación del modelo (MPD) refleja el error de cálculo total, y el porcentaje de desviación individual (IPD) se puede obtener así:

$$IPD = 100 \left(\frac{|x_{cal} - x_{exp}|}{x_{exp}} \right) \quad \text{(Ecuación 1-47)}$$

A continuación, se revisan y describen algunos modelos de cosolvencia que se emplean en esta investigación:

1.12.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand

Este modelo parte de la ecuación de solubilidad ideal (Ver sección 1.7):

$$\ln x_3^{id} = -\frac{\Delta H_f(T_f - T)}{RTT_f} + \frac{\Delta C_p}{R} \left\{ \frac{(T_f - T)}{T} + \ln \frac{T}{T_f} \right\} \quad \text{(Ecuación 1-23)}$$

Pero se replantea de acuerdo con el modelo de soluciones regulares de la siguiente manera, a través de la ecuación de Scatchard-Hildebrand (Hildebrand, et al., 1970):

$$\log x_3 = -\log x_3^{id} - \frac{V_3 \varphi_{1+2}^2}{2,303RT} (\delta_{1+2} - \delta_3)^2 \quad \text{(Ecuación 1-48)}$$

Dónde:

x_3 = solubilidad del soluto cristalino expresada en fracción molar a la temperatura T (Kelvin)

V_3 = volumen molar del soluto ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$), que se calcula mediante el método de contribución de grupos (Fedors, 1974).

φ_{1+2} = fracción volumétrica del solvente

δ_{1+2} y δ_3 = son los parámetros de solubilidad de Hildebrand del solvente y del soluto.

El parámetro de solubilidad para el soluto se calcula mediante el método de contribución de grupos (Fedors, 1974), de acuerdo con la definición de Hildebrand-Scott (Hildebrand & Scott, 1964), como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva $\frac{\Delta E^V}{V}$. Donde ΔE^V es la energía de vaporización del soluto:

$$\delta_3 = \left(\frac{\Delta E^V}{V} \right)^{\frac{1}{2}} \quad \text{(Ecuación 1-49)}$$

Las unidades de δ en el sistema SI son $\text{MPa}^{1/2}$. La fracción volumétrica φ_{1+2} del solvente corresponde a:

$$\varphi_{1+2} = \frac{V_{1+2}(1-x_3)}{[V_{1+2}(1-x_3) + V_3 x_3]} \quad \text{(Ecuación 1-50)}$$

Con V_{1+2} , que corresponde al volumen molar del solvente, y se obtiene de:

$$V_{1+2} = \frac{x_1 M_1 + x_2 M_2}{\rho_{1+2}} \quad \text{(Ecuación 1-51)}$$

En donde M_1 y M_2 son las masas molares del cosolvente y el agua, y ρ_{1+2} es la densidad de la mezcla a la temperatura T (Kelvin).

Los valores de δ para las mezclas cosolventes se calculan así (Martin & Bustamante, 1989):

$$\delta_{1+2} = \varphi_1 \delta_1 + \varphi_2 \delta_2 \quad \text{(Ecuación 1-52)}$$

Donde φ_1 y φ_2 son las fracciones volumétricas del cosolvente (1) y agua (2); δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad de los solventes puros (1) y (2).

La fracción volumétrica del cosolvente se calcula con la siguiente expresión:

$$\varphi_1 = \frac{\frac{x_1 M_1}{\rho_1}}{\frac{x_1 M_1}{\rho_1} + \frac{(1-x_1) M_2}{\rho_2}} \quad \text{(Ecuación 1-53)}$$

ρ_1 y ρ_2 son las densidades del cosolvente y agua en forma respectiva, a la temperatura T .

1.12.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand

Este modelo amplía la aplicación de la teoría de soluciones regulares a la solubilidad de solutos en mezclas agua-cosolvente (Martin, et al., 1980). Este modelo permite el cálculo de la solubilidad de solutos de naturaleza polar y no polar en un amplio rango de sistemas cosolventes; desde hidrocarburos no polares hasta solventes en gran magnitud polares, incluida el agua. Se ha encontrado que la teoría de soluciones regulares, por lo general, presenta una pobre predicción para sólidos cristalinos en sistemas polares. Los sistemas polares son irregulares, involucrando auto asociaciones del soluto o el solvente, solvatación del soluto por las moléculas del solvente, entre otras. La ecuación de solubilidad que emplea este modelo es la siguiente:

$$\log x_3 = -\log x_3^{id} - \frac{V_3 \varphi_{1+2}^2}{2,303RT} (\delta_{1+2}^2 - \delta_3^2 - 2W) \quad \text{(Ecuación 1-54)}$$

Dónde:

x_3 = solubilidad del soluto cristalino expresada en fracción molar a la temperatura T (Kelvin)

V_3 = volumen molar del soluto ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) se calcula mediante el método de contribución de grupos (Fedors, 1974).

φ_{1+2} = fracción volumétrica del solvente.

δ_{1+2} y δ_3 = son los parámetros de solubilidad de Hildebrand del solvente y del soluto.

El factor W se obtiene a partir de los datos experimentales a través de la siguiente ecuación:

$$W = \frac{1}{2} \left(\delta_{1+2}^2 - \delta_3^2 - \frac{(\log \gamma_3)}{A} \right) \quad \text{(Ecuación 1-55)}$$

En este caso γ_3 corresponde al coeficiente de actividad y el factor A , es:

$$A = \frac{V_3 \varphi_{1+2}^2}{2,303RT} \quad \text{(Ecuación 1-56)}$$

Los valores experimentales obtenidos para el parámetro W pueden correlacionarse por medio de un análisis de regresión, usando polinomios regulares de orden superior, como función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes de acuerdo con:

$$W = C_0 + C_1 \delta_m + C_2 \delta_m^2 + C_3 \delta_m^3 \dots C_n \delta_m^n \quad \text{(Ecuación 1-57)}$$

El valor calculado con esta expresión se emplea para las predicciones de solubilidad a partir del modelo.

1.12.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand (EHM) modificado según el modelo general simple (GSM)

El modelo extendido de solubilidad de Hildebrand requiere una cantidad apreciable de datos de entrada lo cual, en cierto modo, restringe su uso predictivo. Por ello el modelo fue modificado para relacionar de forma directa la solubilidad de los solutos con los parámetros de solubilidad de la mezcla cosolvente (Bustamante, et al., 1993), de la siguiente manera:

$$\log x_3 = C_0 + C_1 \delta_m + C_2 \delta_m^2 + C_3 \delta_m^3 \dots C_n \delta_m^n \quad \text{(Ecuación 1-58)}$$

Donde los parámetros C son los coeficientes obtenidos a partir de la regresión polinómica (Barzegar-Jalali & Jouyban-Gharamaleki, 1997). La ventaja principal de este modelo es que no requiere la determinación experimental de la solubilidad ideal del soluto. En este caso se trata de un modelo correlativo que da lugar a predicciones de solubilidad de forma aproximada.

1.12.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky

Este modelo desarrollado por Yalkowsky ha sido empleado en investigaciones sobre mezclas acuosas de cosolventes (Yalkowsky, 1999). El modelo se describe de la siguiente manera:

$$\log x_{3,1+2} = \varphi_1 \log x_{3,1} + \varphi_2 \log x_{3,2} \quad (\text{Ecuación 1-59})$$

Donde: $x_{3,1+2}$ es la solubilidad del soluto, φ_1 y φ_2 son las fracciones volumétricas del cosolvente (solvente 1) y agua (solvente 2) en ausencia del soluto, $x_{3,1}$ y $x_{3,2}$ denotan la solubilidad en el cosolvente y agua puros. Este modelo parte de los supuestos relativos a que la energía libre de Gibbs de transferencia de un soluto a una mezcla ideal de solventes es la suma de las correspondientes energías en los solventes puros; las moléculas de solvente se comportan en una mezcla del mismo modo que lo hacen en los solventes puros; la proporción de solvente a cosolvente que rodea una molécula de soluto es la misma que la fracción de volumen de los solventes en la mezcla; el volumen molar del soluto en la solución no es muy diferente de los volúmenes molares del solvente y cosolvente; no hay degradación, solvatación o transiciones polimórficas del soluto mediadas por el solvente (Jouyban, 2010).

Muchos de los supuestos anteriores no están presentes ni son aplicables a la solubilidad de fármacos en mezclas binarias acuosas y, por lo tanto, el modelo reporta grandes desviaciones con relación a los datos experimentales. Sin embargo, se ha demostrado que existe una relación log-lineal entre la solubilidad de solutos no polares y la fracción del cosolvente (Yalkowsky & Roseman, 1981):

$$\log x_{3,1+2} = \log x_{3,2} + (M \cdot \log P + N) \cdot \varphi_1 \quad (\text{Ecuación 1-60})$$

Donde el factor entre paréntesis representa el poder de disolución del cosolvente para el soluto, el cual está relacionado con el coeficiente de reparto $\log P$, que implica una mejora en el poder predictivo del modelo, M y N son constantes propias del cosolvente que no dependen de la naturaleza del soluto. Esta versión del modelo log-lineal se puede considerar como un modelo predictivo que, como datos de entrada requiere la solubilidad acuosa del fármaco y el valor experimental/calculado de $\log P$.

1.12.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso)

Este modelo se fundamenta en el concepto de energía libre de exceso (Williams & Amidon, 1984):

$$\ln x_{3,1+2} = \varphi_1 \ln x_{3,1} + \varphi_2 \ln x_{3,2} - A_{12} \varphi_1 \varphi_2 (2\varphi_1 - 1) \left(\frac{V_3}{V_1} \right) + 2A_{21} \varphi_1^2 \varphi_2 \left(\frac{V_3}{V_2} \right) + C_3 \varphi_1 \varphi_2$$

(Ecuación 1-61)

Donde $x_{3,1+2}$ es la solubilidad del soluto en términos de fracción molar, φ_1 y φ_2 son las fracciones volumétricas del cosolvente y agua en ausencia del soluto, $x_{3,1}$ y $x_{3,2}$ denotan la fracción molar del soluto en el cosolvente puro y en agua pura. A_{12} , A_{21} y C_3 son términos de interacción solvente-solvente y soluto-solvente. V_1 , V_2 y V_3 representan los volúmenes molares del cosolvente, el agua, y el soluto. Esta ecuación se puede reordenar y simplificar a la siguiente forma:

$$\ln x_{3,1+2} = \varphi_1 \ln x_{3,1} + \varphi_2 \ln x_{3,2} + L_1 \varphi_1 \varphi_2 + L_2 \varphi_1^2 \varphi_2 \quad (\text{Ecuación 1-62})$$

Donde L_1 y L_2 son las constantes del modelo, las cuales se obtienen a partir de un análisis por mínimos cuadrados. Este modelo es útil para describir:

- Los múltiples picos de solubilidad en las mezclas cosolventes.
- La solubilidad de un soluto en sistemas binarios a varias temperaturas.
- La solubilidad de solutos relacionados de manera estructural, en mezclas cosolventes binarias.
- Este modelo, en teoría, mejora la capacidad de predicción del modelo log-lineal por incluir términos adicionales.

1.12.6. Modelo Jouyban-Acree

Este modelo fue presentado por primera vez por Hwang et al. (Hwang, et al., 1991). Una extensión del modelo fue introducida para calcular varias propiedades fisicoquímicas de fármacos en mezclas de solventes. El modelo Jouyban-Acree para el cálculo de la solubilidad de un soluto en mezclas binarias de solventes a una temperatura fija se desarrolló a partir del modelo preliminar propuesto por Acree Jr., conocido como el modelo del solvente binario combinado casi ideal/ecuación de Redlich-Kister o NIBS/R-K por sus siglas en inglés Nearly Ideal Binary Solvent (Acree, et al., 1991):

$$\ln x_{3,1+2} = \varphi_1 \ln x_{3,1} + \varphi_2 \ln x_{3,2} + \varphi_1 \varphi_2 \sum_{i=0}^n S_i (\varphi_1 - \varphi_2)^i \quad (\text{Ecuación 1-63})$$

Donde S_i representa las constantes del modelo, estas constantes pueden ser calculadas mediante dos procedimientos:

- Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados de la expresión $\left[\frac{\ln x_{3,1+2} - \varphi_1 \ln x_{3,1} - \varphi_2 \ln x_{3,2}}{\varphi_1 \varphi_2} \right]$ contra $(\varphi_1 - \varphi_2)$ y $(\varphi_1 - \varphi_2)^2$ (Acree, et al., 1991).
- Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados de la expresión $(\ln x_{3,1+2} - \varphi_1 \ln x_{3,1} - \varphi_2 \ln x_{3,2})$ contra $\varphi_1 \varphi_2$, $\varphi_1 \varphi_2 (\varphi_1 - \varphi_2)$ y $\varphi_1 \varphi_2 (\varphi_1 -$

$\varphi_2)^2$. Este procedimiento da lugar a correlaciones más exactas para la solubilidad de un soluto en solventes binarios acuosos (Jouyban & Hanaee, 1997).

Este modelo es capaz de representar de manera adecuada el espectro del comportamiento de soluciones desde sistemas ideales hasta no ideales. El modelo ha sido usado para correlacionar otras propiedades fisicoquímicas en sistemas de mezclas de solventes tales como constante dieléctrica, viscosidad, densidad, parámetros solvatocrómicos e índice de refracción, entre otras.

La forma general del modelo Jouyban-Acree aplicable a cualquier propiedad fisicoquímica (PFQ), a varias temperaturas, en una mezcla de solventes, la cual es una función de la interacción soluto-solvente y/o solvente-solvente, es la siguiente:

$$\ln PFQ_{m,T} = \varphi_1 \ln PFQ_{1,T} + \varphi_2 \ln PFQ_{2,T} + \varphi_1 \varphi_2 \sum_{i=0}^2 \frac{J_i(\varphi_1 - \varphi_2)^i}{T}$$

(Ecuación 1-64)

Donde, $PFQ_{m,T}$, $PFQ_{1,T}$ y $PFQ_{2,T}$ son los valores numéricos de la PFQ de la mezcla y los solvente 1 y 2 a la temperatura T . φ_1 y φ_2 son las fracciones volumétricas (también en peso o molares) de los solventes 1 y 2 en la mezcla. J_i representa las constantes del modelo.

Este modelo posee dos limitantes: el primero es la necesidad de conocer el valor de las solubilidades en los respectivos solventes puros a cada temperatura y el segundo implica la necesidad de conocer los valores numéricos de las constantes del modelo. Para superar el primer limitante los datos de predicción de solubilidad en sistemas mono-solventes deben ser mejorados. Con relación al segundo limitante la literatura relaciona algunas propuestas de solución entre las que se pueden citar:

- Las constantes del modelo pueden ser obtenidas usando la solubilidad de fármacos relacionados de manera estructural, en sistemas cosolventes acuosos (Jouyban, et al., 1998).
- Las constantes del modelo pueden ser calculadas usando un número mínimo de datos experimentales (datos de tres puntos del sistema en estudio) entonces se podría predecir la solubilidad en otros sistemas solventes (Jouyban & Acree, 2003).
- Uso del modelo en combinación con parámetros de Abraham, donde las constantes del modelo son correlacionadas con las funciones de los coeficientes de solventes de Abraham y los parámetros del soluto para conocer su valor estimado.
- Usando datos teóricos de los parámetros de Abraham dentro del modelo Jouyban-Acree, mediante un software de modelamiento computacional para la predicción de solubilidad de fármacos.

1.12.7. Modelo modificado de Wilson

Este modelo es derivado de una expresión para la energía libre de exceso de mezcla de soluciones de no electrolitos basada en la teoría de mezclas térmicas de Flory-Huggins. Con este modelo se puede estimar la solubilidad de un soluto en sistemas cosolventes binarios, a partir de los datos de solubilidad del soluto en los solventes puros (Commor & Kopecni, 1990):

$$\ln \left(\frac{x_3^{id}}{x_3} \right) = 1 - \left\{ \frac{\varphi_1 \left[1 - \ln \left(\frac{x_3^{id}}{x_1} \right) \right]}{[\varphi_1 + \varphi_2 \lambda_{12}^{adj}]} \right\} - \left\{ \frac{\varphi_2 \left[1 - \ln \left(\frac{x_3^{id}}{x_2} \right) \right]}{[\varphi_1 \lambda_{21}^{adj} + \varphi_2]} \right\} \quad \text{(Ecuación 1-65)}$$

Donde x_3^{id} denota la solubilidad ideal del soluto expresada en fracción molar. λ_{12}^{adj} y λ_{21}^{adj} son los parámetros ajustables del modelo, los cuales pueden ser calculados por medio de un algoritmo de optimización no lineal (método de Gauss-Newton) (Chapra & Canale, 2003), empleando un programa de computador, el cual calcula la solubilidad en cada composición de los solventes empleando valores preseleccionados para λ_{12}^{adj} y λ_{21}^{adj} (Fylstra, et al., 1998). Este modelo es empleado para calcular la solubilidad de solutos en mezclas no acuosas, y da lugar a resultados comparables con el modelo NIBS/R-K. Una versión simplificada donde se asume que $x_3^{id} = 1$, y por lo tanto este factor se elimina del modelo, ha sido propuesta por Acree y su grupo de trabajo (Acree, et al., 1991):

$$-\ln x_3 = 1 - \left\{ \frac{\varphi_1 [1 + \ln(x_1)]}{[\varphi_1 + \varphi_2 \lambda_{12}^{adj}]} \right\} - \left\{ \frac{\varphi_2 [1 + \ln(x_2)]}{[\varphi_1 \lambda_{21}^{adj} + \varphi_2]} \right\} \quad \text{(Ecuación 1-66)}$$

Este modelo es equivalente con el modelo log-lineal para el cual los parámetros ajustables son iguales a la unidad (Jouyban-Gharamaleki, 1998).

1.12.8. Modelo General Simple (GSM)

Como una ecuación polinómica, el GSM es derivado de modelos teóricos de cosolventes, por ejemplo, los modelos Williams-Amidon y Jouyban-Acree, por medio de manipulaciones algebraicas (Jouyban, 2010) (Barzegar-Jalali & Jouyban-Gharamaleki, 1997). Este modelo ha sido empleado como una ecuación de carácter empírico para correlacionar la solubilidad de un soluto con la fracción volumétrica del cosolvente. El GSM es expresado como una simple serie de potencias de la fracción volumétrica del cosolvente libre de soluto por:

$$\ln x_3 = A_0 + A_1 \varphi_1 + A_2 \varphi_1^2 + A_3 \varphi_1^3 + \dots \quad \text{(Ecuación 1-67)}$$

Donde A_0 a A_3 corresponden a las constantes del modelo, las cuales se calculan a través de un análisis por mínimos cuadrados.

1.13. Estructura del agua líquida

1.13.1. Algunas propiedades del agua en el estado líquido

Para ser un líquido cuya molécula tiene una baja masa molar, el agua de forma inesperada, posee un alto punto de fusión y de ebullición como también un alto calor latente de vaporización. Estas características existen en otras sustancias que en general son cristales de naturaleza iónica, o metales cuyos átomos se mantienen juntos por fuertes enlaces conformados por fuerzas de Coulomb o enlaces metálicos. Estas propiedades del agua puntualizan la existencia de una interacción molecular que es más fuerte de lo que podría esperarse, inclusive en líquidos por completo polares. En estudios recientes sobre la dinámica y estructura del agua (Malenkov, 2006), a través de métodos físicos y de simulaciones en computador, se ha ratificado el concepto con referencia a que la estructura del agua corresponde a una red uniforme tridimensional formada por las moléculas individuales del agua enlazadas a través de puentes de hidrógeno. Lo que es conforme con los hallazgos científicos de las tres últimas décadas. La conformación de esta red es dinámica, y no homogénea de manera estructural, y no es parecida a la que podría encontrarse en cualquier otra estructura cristalina. La red es lábil debido a que las moléculas de agua de forma continua intercambian sus moléculas vecinas, a tal punto que se ha estimado que la vida media de un puente de hidrógeno es de solo algunos picosegundos. No obstante, cuando el agua entra en contacto con otra sustancia, y dependiendo de la naturaleza de esta última en términos de polaridad, las fuerzas intermoleculares de asociación pueden persistir en la forma de puentes de hidrógeno o a través de una segunda clase de interacción especial conocida como efecto hidrofóbico (Tanford, 1980).

1.13.2. El puente de hidrógeno

La molécula de agua es única dado que tiene una doble funcionalidad, primero como doble donador, y segundo como doble aceptor de puentes de hidrógeno, los cuales recaen en un átomo central, el oxígeno. Es debido a esto que las moléculas de agua poseen un amplio rango de flexibilidad para lograr diversas orientaciones, sin perder la energía de enlace del puente de hidrógeno. Esta libertad de orientación hace difícil definir la estructura de los puentes de hidrógeno en un ensamble particular de moléculas de agua en la ausencia de información precisa concerniente a la localización de los átomos de hidrógeno y la dinámica de sus movimientos (Jeffrey & Saenger, 1991). Los estudios del agua líquida por difracción, espectroscopía y métodos termodinámicos fundamentan el

punto de vista del todo aceptado en relación con que las moléculas de agua están asociadas mediante puentes de hidrógeno en un ensamble dinámico, no de forma periódica dependiente del tiempo. Cada molécula de agua se asocia con sus vecinas más cercanas en estructuras cuádruples y tetraédricas. Esta especial topología solo existe por muy cortos periodos de tiempo. De aquí se derivan los dos modelos que se han desarrollado para describir la estructura del agua líquida y de los cuales aún se encuentran evidencias que, de una u otra parte, los respaldan. El primero es el modelo continuo propuesto por Bernal y Fowler ([Bernal & Fowler , 1933](#)), en el cual los átomos de oxígeno retienen una cuádruple coordinación, pero los puentes de hidrógeno pueden curvarse en tal grado que una vista instantánea del oxígeno central podría no mostrar un orden más allá de las moléculas de agua vecinas más próximas. Este modelo implica una red de puentes de hidrógeno con polígonos conectados por sus ápices con cuatro, cinco, seis o más puentes de hidrógeno, de una manera no ordenada y no periódica. El segundo modelo implica agrupamientos de tres o cuatro moléculas de agua coordinadas, con una vida media de apenas algunos nanosegundos. Los agrupamientos están separados por límites en los cuales los átomos de oxígeno aceptan solo uno o, de manera menos frecuente, ningún puente de hidrógeno mientras que otras moléculas de agua poseen puentes de hidrógeno disponibles, y se encuentran libres en forma de monómeros no asociados ([Frank & Wen, 1957](#)). En la actualidad no existe un consenso desde el punto de vista estructural, pero la evidencia muestra que la interacción por puentes de hidrógeno es un factor importante en relación con las propiedades que posee el agua como disolvente.

1.13.3. Efecto hidrofóbico

El efecto hidrofóbico está relacionado con la poca solubilidad relativa que poseen las moléculas de naturaleza no polar cuando están en contacto con el agua líquida. Este efecto aparece cuando las porciones apolares de las moléculas del soluto son aisladas o desplazadas del medio ambiente acuoso. El origen de este efecto recae en la respuesta de la red tridimensional de los puentes de hidrógeno del agua ante los diferentes tipos de soluto. En las condiciones anteriores un soluto apolar, debido a su escasa solubilidad acuosa, está sin embargo sometido a mecanismos de hidratación hidrofóbica. Estos mecanismos parten de las favorables interacciones de tipo solvente-solvente que forman redes tridimensionales de puentes de hidrogeno y que son por completo direccionales. Por ello al considerar las débiles interacciones entre soluto y solvente en competencia con las interacciones solvente-solvente, se puede esperar que el solvente se oriente de tal manera que se minimice la pérdida de la distorsión de los puentes de hidrógeno solvente-solvente. El resultado puede ser representado como una cavidad formada por moléculas de agua, ordenadas por puentes de hidrogeno, que rodean al soluto. Sin embargo, cuando las moléculas hidrofóbicas se aíslan por si mismas del medio acuoso, se reúnen para formar pequeños agregados. Esta agregación

se conoce con el término de interacción hidrofóbica. En este punto es necesario aclarar que esta agregación depende de manera parcial de la distancia intermolecular de las moléculas de soluto. A mayor distancia no hay interacción entre las moléculas. A medida que las moléculas del soluto se aproximan entre sí, las capas de hidratación intermedias comienzan a superponerse y la organización de las moléculas del agua, ubicadas allí, entra en conflicto. Desde un punto de vista termodinámico esto es desfavorable. A distancias aún más cortas las moléculas de agua comienzan a ser desplazadas del espacio que existe entre las moléculas del soluto. Este desplazamiento de las moléculas de agua hacia el medio acuoso general es favorable. La interacción hidrofóbica de los solutos apolares está mediada por las interacciones propias de las moléculas de agua ubicadas entre los espacios que hay entre las moléculas del soluto, y son de carácter repulsivo a mediano rango, y de carácter atractivo a corto rango de distancia intermolecular (Israelachvili, 2011).

1.14. Características del principio activo y los cosolventes en estudio

1.14.1. Meloxicam

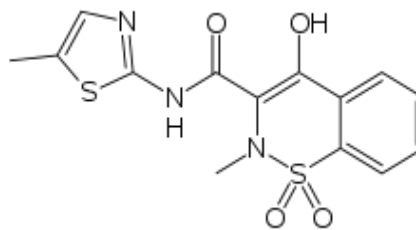


Figura 1. Estructura molecular de Meloxicam

Nombre químico: 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiacina-3-carboxamida-1,1-dioxido

Número CAS: 71125-38-7

Fórmula empírica: C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

Masa molar: 351,41 g mol⁻¹

Aspecto Físico: Polvo amarillo pálido

Solubilidad en agua: Casi insoluble en agua, muy poco soluble el etanol y metanol, soluble en dimetilformamida.

Punto de fusión: 254 °C

pK_a: 4,08

Log P_(O/W): 3,02 (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.2. Isopropanol

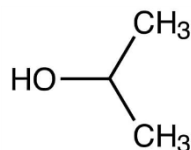


Figura 2. Estructura molecular de isopropanol

Nombre químico: propano-2-ol

Número CAS: 67-63-0

Fórmula empírica: C₃H₈O

Masa molar: 60,10 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido, claro, incoloro, volátil, móvil, inflamable, con olor espirituoso característico que recuerda una mezcla de etanol y acetona, con sabor apenas amargo.

Punto de ebullición: 82,4 °C

Gravedad específica: 0,786

Índice de refracción: n_D^{20} 1,3776, n_D^{25} 1,3749

Viscosidad: 2,08 mPa.s a 298 K (25 °C) 1,77 mPa.s a 303 K (30 °C)

Solubilidad: Miscible con benceno, cloroformo, etanol, éter, glicerina y agua. Soluble en acetona, insoluble en soluciones salinas. Forma un azeótropo con agua, que contiene 87,4% w/w de alcohol isopropílico (punto de ebullición: 80,37 °C. (Kibbe, 2000).

1.14.3. Carbitol®

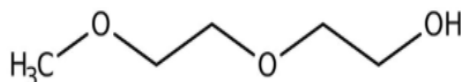


Figura 3. Estructura molecular de Carbitol® (2-(2-etoxi)etoxi-etanol)

Nombre químico: 2-(2-etoxi)etoxi-etanol; dietilenglicol mono-etil éter; etil digol; Transcutol®

Número CAS: 111-90-0

Fórmula empírica: C₆H₁₄O₃

Masa molar: 134,17 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido higroscópico, soluble en agua, miscible con benceno, acetona, cloroformo, etanol, éter, piridina.

Punto de ebullición: 196 °C – 202 °C

Punto de ignición: 96 °C

Densidad: d_4^{25} 0,9855, d_{20}^{20} 1,0273

Índice de refracción: n_D^{25} 1,4273

Viscosidad a 25 °C: 4,5 mPa.s

Solubilidad: Completamente soluble en agua a 25 °C. (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.4. Metanol

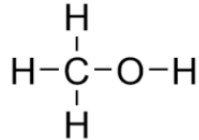


Figura 4. Estructura molecular de metanol

Nombre químico: Alcohol metílico; carbinol.

Número CAS: 67-56-1

Fórmula empírica: CH₄O

Masa molar: 32,04 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido translúcido, miscible con agua, etanol, éter, benceno, cetonas y muchos otros solventes orgánicos. Forma azeótropos con muchos solventes orgánicos.

Densidad: d_4^{25} 0,7866

Punto de ebullición: 64,7 °C

Índice de refracción: n_D^{20} 1,3292

Viscosidad a 20 °C: 0,59 mPa.s

Momento dipolar: 1,69.

Solubilidad: Completamente soluble en agua (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.5. Formamida

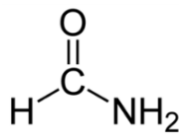


Figura 5. Estructura molecular de formamida

Nombre químico: Metanamida, carbamaldehido.

Número CAS: 75-12-7

Fórmula empírica: CH₃NO

Masa molar: 45,05 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido muy poco viscoso, apenas coloreado, inodoro, miscible con agua, etanol, metanol, acetona, dioxano, etilenglicol, glicerol.

Punto de ebullición: 210 °C

Punto de ignición: 154 °C

Densidad: d_4^{20} 1,13340

Índice de refracción: n_D^{20} 1,44754

Viscosidad dinámica: 3,75 mPa.s

Constante dieléctrica ϵ a 25 °C: 84

pH de una solución acuosa 0,5 M: 7,1.

Solubilidad: Completamente soluble en agua (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.6. *N*-metilformamida

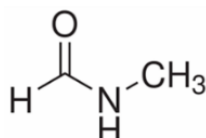


Figura 6. Estructura molecular de *N*-metilformamida

Nombre químico: *N*-metilformamida, *N*-formilmetilamina.

Número CAS: 123-39-7

Fórmula empírica: C₂H₅NO

Masa molar: 59,07 g mol⁻¹

Estado físico: Líquido

Punto de ebullición: 198-199 °C

Densidad: 1,01 g mL⁻¹

Índice de refracción: n_D^{20} 1,432 (Santa Cruz Biotechnology INC., 2018).

Viscosidad, (mPa.s): 1.5859 (303,15 K), 1.4627 (308,15 K).

Solubilidad: Completamente soluble en agua a 25 °C (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.7. *N,N*-dimetilformamida

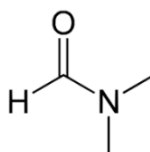


Figura 7. Estructura molecular de *N,N*-dimetilformamida

Nombre químico: *N,N*-dimetilformamida.

Número CAS: 68-12-2

Fórmula empírica: C₃H₇NO

Masa molar: 73,09 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido incoloro a apenas amarillo, ligero olor a amina. Miscible con agua y con la mayoría de solventes orgánicos.

Punto de ebullición: 153 °C

Densidad: d_4^{25} 0,9445

Índice de refracción: n_D^{25} 1,42803

Viscosidad a 20 °C: 0.92 mPa.s

Punto de ignición: 67 °C

pH de una solución acuosa 0,5 M: 6,7 (Eberling, 1980).

Solubilidad: Completamente soluble en agua a 25 °C. (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.8. *N*-metil-2-pirrolidona

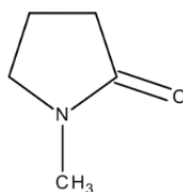


Figura 8. Estructura molecular de *N*-metil-2-pirrolidona

Nombre químico: 1-metil-2-pirrolidona; *N*-metil- α -pirrolidona.

Número CAS: 872-50-4

Fórmula empírica: C₅H₉NO

Masa molar: 99,13 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido claro, miscible con agua, etanol, éter, acetona, cloroformo.

Punto de ebullición: 202 °C

Densidad: d_4^{25} 1,027

Punto de ignición: 93 °C

Viscosidad a 25 °C: 1,65 mPa.s

Momento dipolar a 25 °C: 4,09 D

Constante dieléctrica ϵ a 25 °C: 32,2

Solubilidad: Completamente soluble en agua a 25 °C (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.9. Dimetilsulfóxido

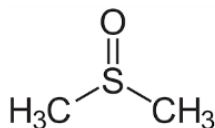


Figura 9. Estructura molecular de Dimetilsulfóxido

Nombre químico: sulfinil-bis-metano; metil sulfóxido.

Número CAS: 67-68-5

Fórmula empírica: C₂H₆SO

Masa molar: 79,13 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido higroscópico, incoloro e inodoro, de ligero sabor amargo con un posterior sabor dulce. Soluble en agua, etanol, acetona, éter, benceno, cloroformo.

Punto de ebullición: 189 °C

Punto de ignición: 95 °C

Densidad: d_4^{25} 1,100

Índice de refracción: n_D^{25} 1,4783

Viscosidad a 25 °C: 2,47 mPa.s

Constante dieléctrica ϵ a 25 °C: 45

Solubilidad: Completamente soluble en agua a 25 °C (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.10. Acetonitrilo

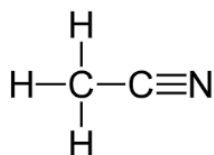


Figura 10. Estructura molecular de acetonitrilo

Nombre químico: cianometano, etano nitrilo.

Número CAS: 75-05-8

Fórmula empírica: C₂H₃N

Masa molar: 41,05 g mol⁻¹

Aspecto físico: Líquido de olor etéreo, miscible con agua y una amplia variedad de solventes. Disuelve algunas sales inorgánicas tales como nitrato de plata, nitrato de litio, bromuro de magnesio.

Punto de ebullición: 81,6 °C

Punto de auto ignición: 524 °C

Densidad: d_4^{30} 0,77125

Índice de refracción: n_D^{30} 1,3393

Viscosidad a 25 °C: 0,334 mPa.s

Constante dieléctrica ϵ a 25 °C: 38,8.

Solubilidad: Completamente soluble en agua a 25 °C (Merck Research Laboratories, 2001).

1.14.11. Propiedades físicas de los cosolventes

Tabla 1. Propiedades termo-físicas de los solventes (298,15 K)

Solvente	k_T	p	ΔH_v	δ	C_p
Agua	0,475	3,17E+00	43,91	47,9	75,3
Isopropanol	1,332	6,03E-00	45,39	23,5	154,6
(*)Carbitol®	0,634	9,33E-03	46,98	22,5	297,2
Metanol	1,248	1,69E-01	37,43	29,6	81,4
Formamida	0,399	8,82E-03	60,57	36,7	107,6
N-metilformamida	0,560	3,38E-02	56,25	29,6	123,8
N,N-dimetilformamida	0,642	5,30E-01	47,57	24,8	148,3
N-metil-2-pirrolidona	0,620	5,10E-02	53,96	23,1	166,1
Dimetilsulfóxido	0,524	7,70E-02	52,89	26,7	153,1
Acetonitrilo	1,070	1,22E+01	33,23	24,3	91,4

Compresibilidad isotérmica k_T in GPa^{-1} ; presión de vapor p en kPa; entalpía molar de vaporización ΔH_v en kJ mol^{-1} ; Parámetro de solubilidad de Hildebrand δ en $\text{MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991); Capacidad calorífica molar C_p en $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$. (Marcus, 1998). (*) Algunos datos para Carbitol® tomados de (Mozo, et al., 2007).

Tabla 2. Parámetros de polaridad de los solventes.

Solvente	$E_T(30)$	E_T^N	π^*
Agua	63,1	1,000	1,09
Isopropanol	48,4	0,546	0,48
Carbitol®	-	-	-
Formamida	55,8	0,775	0,97
Metanol	55,4	0,762	0,60
N-metilformamida	54,1	0,722	0,90
N,N-dimetilformamida	43,2	0,386	0,88
N-Metil-2-pirrolidona	42,2	0,355	0,92
Dimetilsulfóxido	45,1	0,444	1,00
Acetonitrilo	45,6	0,460	0,66

$E_T(30)$ y E_T^N Parámetro de solubilidad Dimroth-Reichardt a 25 °C y valor normalizado; π^* parámetro solvatocrómico de Kamlet-Taft. (Marcus, 1998).

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Planteamiento de la hipótesis

La introducción de grupos lipofílicos en la estructura molecular de los cosolventes de sistemas binarios acuosos empleados para conseguir la disolución de meloxicam, ocasiona el aumento en la magnitud de la pendiente del modelo log-lineal de Yalkowsky-Roseman, variaciones en las relaciones no lineales de compensación entálpica-entrópica y un incremento en los efectos de solvatación preferencial de acuerdo con el modelo IKBI.

2.2. Objetivo general

Investigar la termodinámica de disolución y la solvatación preferencial de meloxicam (MLX) en diferentes mezclas binarias acuosas de cosolventes y desafiar ocho (8) modelos de cosolventes como aporte a la generación y sistematización de la información fisicoquímica de este fármaco en solución. Los cosolventes están agrupados en tres grupos de tres cosolventes cada uno, cuyas características estructurales están relacionadas. El estudio se realiza a diferentes temperaturas para determinar el efecto de cada cosolvente sobre las magnitudes de solubilidad, termodinámica de disolución, y solvatación preferencial del soluto en las respectivas mezclas.

2.3. Objetivos específicos

- Determinar la solubilidad en equilibrio de meloxicam (MLX) en nueve (9) mezclas binarias acuosas a cinco temperaturas (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K). Los cosolventes seleccionados son: formamida (FM), *N*-metilformamida (NMF), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (ACN), metanol (MEOH), isopropanol (IPOH) y Carbitol® (CARB).
- Calcular las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución y mezcla de meloxicam (MLX) en los nueve (9) sistemas seleccionados.
- Calcular las funciones termodinámicas de transferencia desde el agua hasta cada mezcla cosolvente con el fin de interpretar los cambios estructurales de cada mezcla sobre el fármaco.

- Aplicar el concepto de compensación entálpica-entrópica para explicar el efecto de cada uno de los cosolventes sobre la solubilidad de meloxicam (MLX) en los diversos sistemas en estudio.
- Calcular los parámetros de solvatación preferencial de estos compuestos en las mezclas bajo estudio mediante el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI).
- Interpretar los resultados en términos de la posible interacción intermolecular soluto-solvente y solvente-solvente, teniendo en cuenta las diferencias estructurales de cada cosolvente en estudio.
- Determinar si existe relación entre la estructura agua-cosolvente y la solubilidad de meloxicam.
- Evaluar el efecto de los cambios estructurales de los cosolventes sobre las desviaciones a los modelos de cosolvencia de: Hildebrand, Hildebrand extendido, Hildebrand extendido modificado, log-lineal de Yalkowsky, Williams-Amidon, Jouyban-Acree, modificado de Wilson y modelo General Simple.

3. Metodología experimental

3.1. Materiales

Meloxicam BP (CAS No 71125-38-7), Technodrugs & Intermediates PVT. LTD, pureza > 99,50%, Lote TD/ML/002/06/15-16; agua destilada USP (conductividad menor de 2 $\mu\text{S cm}^{-1}$); formamida R.A. (CAS No 75-12-7), Panreac, pureza > 99,00%, lote 531332 ; *N*-metilformamida R.A. (CAS No 123-39-7), Aldrich, pureza > 99,00%, lote MKCB4914; *N,N*-dimetilformamida R.A. (CAS No 68-12-2), J.T. Baker, pureza > 99,95%, lote V22C63; *N*-metil-2-pirrolidona R.A. (CAS No 872-50-4), Panreac, pureza > 99,00%, lote 782195; dimetilsulfóxido R.A. (CAS No 67-68-5), Panreac, pureza > 99,50%, lote 830222; acetonitrilo R.A. (CAS No 75-05-8), Merck, pureza > 99,90%, lote I336830; metanol R.A. (CAS No 67-56-1), J.T. Baker, pureza > 99,97%, lote V14C55; isopropanol R.A. (CAS No 67-63-0), J.T. Baker, pureza > 99,90%, lote X13C67; Carbitol® R.A. (CAS No 11-90-0), AK Scientific, pureza > 99,00%, lote TC51722; unidades de filtración descartables en Nylon (poliamida) 0,45 μm , 13 mm; tamiz molecular número 3 y 4 Merck, jeringas plásticas descartables 10 mL; frasco de vidrio con tapa de 50 mL; material volumétrico de laboratorio.

3.2. Equipos

Espectrofotómetro UV/VIS Biomet 3 Electrón Corporation; balanza analítica Ohaus Pioneer™ sensibilidad $\pm 0,0001$ g; balanza digital de platillo externo Ohaus Pioneer™ sensibilidad $\pm 0,01$ g; agitador mecánico Writs Action Burrel modelo 75; ultrasonido Elma E 60 H Elmasonic; baño termostático con agitación Julabo SW23; baño termostático de recirculación Thermo Scientific; densímetro digital Anton Paar DMA 45; difractómetro de rayos X, PANalytical Xpert Pro (Laboratorio de Difracción de R_x - Departamento de Física – Universidad Nacional de Colombia); espectrofotómetro de infrarrojo Shimadzu Affinity-1, soporte ATR (Laboratorio de Análisis Instrumental – Departamento de Farmacia – Universidad Nacional de Colombia); calorímetro de barrido diferencial (DSC) TA Instruments DSC 2920, USA (Laboratorio de Calorimetría - Departamento de Física – Universidad Nacional de Colombia).

3.3. Sistemas cosolventes en estudio

Para este estudio de la solubilidad de meloxicam en sistemas cosolventes binarios se evaluaron los sistemas binarios acuosos de los cosolventes: metanol, Carbitol®, isopropanol, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilformamida, formamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona, y acetonitrilo. Además de cada uno de los cosolventes orgánicos puros. Cada mezcla se preparó con variaciones incrementales consecutivas de cosolvente, del orden de 0,1, en términos de fracción molar del cosolvente, obteniendo así nueve mezclas para cada sistema.

3.4. Preparación de los sistemas cosolventes

De cada mezcla binaria acuosa se preparó 30.00 g con las siguientes concentraciones en términos de la fracción molar del cosolvente: 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70, 0,80 y 0,90; además de los cosolventes puros. El procedimiento se realizó por triplicado en frascos de vidrio ámbar de 50 mL de capacidad, en donde a continuación, se adicionó meloxicam al punto de obtener una solución saturada. Cada sistema se colocó en baños ajustados por termostato en cada una de las temperaturas en estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 \pm 0,05 K).

3.5. Determinación de la solubilidad de meloxicam

3.5.1. Método de agitación de frasco

Para el desarrollo del presente estudio se empleó la metodología de agitación de frasco de Higuchi y Connors ([Higuchi & Connors, 1965](#)), la cual es confiable y con frecuencia ha sido empleada con éxito en estudios de solubilidad de diversos fármacos ([Hefter & Tomkins, 2003](#)).

3.5.2. Preparación de la muestra

Se adicionó una cantidad suficiente de meloxicam a cada mezcla cosolvente, para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida. Las mezclas se mantuvieron en frascos de vidrio ámbar de capacidad 50 mL con tapa hermética de polipropileno durante todo el desarrollo del experimento. Cada muestra se sometió a ultrasonido durante 15 minutos antes de ser colocadas en el termostato a la temperatura de estudio. A continuación, se permitió que el sistema lograra el equilibrio, con agitaciones periódicas.

3.5.3. Separación de fases

Para la separación de fases de la solución saturada se empleó el método de filtración. Las muestras, antes de ser analizadas, se filtraron a través de membranas de 0,45 μm de Nylon, para asegurar la ausencia de partículas sólidas. Las jeringas y filtros se acondicionaron, en horno con termostato, a la temperatura de estudio en cada caso.

3.5.4. Análisis del material (MLX) antes de los experimentos de disolución

Para identificar la naturaleza del material sólido empleado (MLX) en los experimentos de disolución, se caracterizó el mismo a través de análisis de UV mediante un barrido a diferentes longitudes de onda para comprobar la longitud de onda de máxima absorción, reportada en la literatura, en disoluciones usando como medio hidróxido de sodio 0,1 N (Anexo A), en conjunto con análisis de infrarrojo y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Para el análisis de infrarrojo muestras del material sólido de mezclaron con bromuro de potasio puro en una proporción de entre 10 a 100 veces el peso inicial del material, se molieron en un mortero de manera manual y se comprimieron para obtener un disco en una matriz de acero inoxidable y en una prensa hidráulica manual (Specac® - USA) y posteriormente se obtuvo de manera instrumental el respectivo espectro de infrarrojo del material. Por otra parte, el espectro DSC se obtuvo a partir de una muestra de cerca de 7,0 mg del material. El equipo fue calibrado usando indio como estándar. Una cubeta de muestras, sellada y vacía, fue empleada como muestra de referencia. Las cubetas (la referencia y la muestra) se calentaron a una velocidad programada de 10 K min^{-1} , desde 303,2 K hasta 583,2 K, en una atmósfera bajo flujo de nitrógeno constante de 10 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ a presión constante.

3.5.5. Análisis composicional de la solución saturada

Las soluciones saturadas de carácter acuoso se analizaron por espectrofotometría en el rango UV, de acuerdo con una técnica validada (Anexo A), para lo cual se separó de cada una de las mezclas una cantidad gravimétrica, medida en balanza, y a través de las respectivas diluciones gravimétricas se determinaron los valores de absorbancia en el instrumento, los cuales se compararon con relación a una curva de calibración para hallar así la concentración de meloxicam en cada caso. Los datos de solubilidad de meloxicam en agua pura a las diferentes temperaturas del estudio fueron tomadas de la literatura (Delgado, et al., 2011).

3.5.6. Análisis de la fase sólida

La fase sólida original y en equilibrio con algunas soluciones saturadas (en agua, mezcla $x_1 = 0,5$ y cosolvente puro) se analizó mediante difracción de rayos X (DRX) y espectrofotometría de infrarrojo para evaluar las posibles transformaciones en estado sólido que pudieran presentarse durante el equilibrio en los solventes puros y en algunas mezclas binarias. El análisis de difracción de rayos X se realizó en un equipo con una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$ (PANalytical Xpert Pro). Los datos fueron obtenidos en un ángulo 2θ desde $\sim 5^\circ$ a 70° , bajo condiciones ambientales. El análisis de infrarrojo se efectuó de acuerdo con lo descrito previamente para el material puro.

3.5.7. Determinación de la densidad de las soluciones

Con el objeto de expresar la solubilidad de meloxicam tanto en escalas gravimétricas como volumétricas, en los diferentes sistemas, en las diferentes temperaturas de estudio, se determinó la densidad de cada solución saturada por medio de un densímetro digital con cuatro cifras decimales acoplado a un sistema de control de temperatura regulado por termostato. Esta determinación se realizó por triplicado en cada nivel de concentración. Las determinaciones de densidad se realizaron de acuerdo con las instrucciones especificadas en el manual del equipo (Kratky, et al., 1980).

3.5.8. Tratamiento matemático de los datos

Cada valor de solubilidad y de densidad se presenta como el resultado del promedio de tres determinaciones. La incertidumbre de las mediciones se evaluó a través del cálculo de los valores de desviación estándar (Barrante, 1998), (EURACHEM/CITAC Working Group, 2012). La desviación estándar de las funciones termodinámicas se evaluó a través de la determinación de la incertidumbre estándar combinada de acuerdo con la ecuación de propagación de incertidumbre (Bevington & Robinson, 2003), (JCGM 100:2008, 2008) (Navidi, 2015). En efecto, como estos valores se obtienen a partir de operaciones aritméticas definidas en cada función en particular, la incertidumbre en este caso se obtiene a partir del siguiente tratamiento estadístico, que establece que para una cantidad y que es función de al menos dos variables medidas p y q podemos determinar las características de y a partir de las características de p y q , por lo tanto, tenemos que si:

$$y = f(p, q, \dots) \quad \text{(Ecuación 3-1)}$$

Entonces, a través de transformaciones matemáticas relacionadas a la incertidumbre se llega a:

$$\sigma_y^2 \approx \sigma_p^2 \left(\frac{\delta y}{\delta p}\right)^2 + \sigma_q^2 \left(\frac{\delta y}{\delta q}\right)^2 + \dots \quad (\text{Ecuación 3-2})$$

Donde σ_y^2 es el cuadrado de la desviación estándar de y ; los valores σ_p^2 y σ_q^2 son los cuadrados de las desviaciones estándar de p y q . Siendo $\frac{\delta y}{\delta p}$ y $\frac{\delta y}{\delta q}$ las derivadas parciales de y con respecto a cada fuente de incertidumbre. Esta expresión reducida a una forma más simple puede emplearse de acuerdo con dos reglas de uso:

Regla 1: Aplica para modelos que implican la suma o diferencia de cantidades, por ejemplo, en el caso $y = (p+q+r+\dots)$, la incertidumbre estándar combinada $u_c(y)$ corresponde a: $u_c(y(p, q \dots)) = \sqrt{u(p)^2 + u(q)^2 + \dots}$

Regla 2: Aplica para modelos que implican producto o cociente, por ejemplo, en el caso de $y = (p \times q \times r \times \dots)$ o $y = p / (q \times r \times \dots)$ la incertidumbre estándar combinada $u_c(y)$ corresponde a $u_c(y) = y \sqrt{(u(p)/p)^2 + (u(q)/q)^2 + \dots}$, donde $(u(p)/p)$, etc., son las incertidumbres en los parámetros expresadas como desviaciones estándar relativas. En el caso de funciones que posean las cuatro operaciones aritméticas se aplican las dos reglas fraccionando adecuadamente la función original en las operaciones que estén cubiertas por cada una de las reglas, hasta obtener el resultado final.

Los datos de concentración obtenidos se evaluaron de forma estadística a través de la prueba "Q" de Dixon para asegurar su validez. Esta prueba es un tratamiento estadístico que se emplea para el rechazo de datos aberrantes y asegurar la validez de los datos empleados dentro de un límite de confianza del 95% (Rorabacher, 1991), (Gemperline, 2006). Los valores obtenidos se emplearon para realizar los gráficos de van't Hoff, y fueron ajustados a través de métodos de regresión por mínimos cuadrados. A partir de esta información se realizaron las series de cálculos respectivos para determinar: solubilidad ideal frente a la solubilidad experimental, determinación de las funciones termodinámicas de solución, determinación de las funciones termodinámicas de mezcla, determinación de las funciones termodinámicas de transferencia, el análisis del comportamiento en cuanto a compensación entálpica-entrópica de cada solución y los procesos de solvatación preferencial en cada uno de los sistemas cosolventes mediante el uso del modelo de integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI). También se emplearon los datos de solubilidad experimental para desafiar los siguientes modelos de cosolvencia: modelo de Hildebrand para soluciones regulares, modelo de Hildebrand extendido, modelo de Hildebrand extendido modificado, modelo log-lineal de Yalkowsky, modelo de energía libre de exceso de Williams-Amidon, modelo de Jouyban-Acree, modelo modificado de Wilson, y modelo general simple, con el propósito de desafiar la hipótesis inicial en el caso del modelo log-lineal, e identificar aquel modelo que posea un mayor poder predictivo y descriptivo en cada caso y en consecuencia generar información fisicoquímica de utilidad. Los datos fueron procesados a través Microsoft

Excel® 2010 de Microsoft® Corporation, TableCurve 2D v. 5.01., y RStudio v. 4.0.1 (R. Core Team, 2020).

4. Resultados y discusión

En esta sección se muestran los resultados obtenidos de estudiar la solubilidad de MLX en nueve (9) sistemas binarios acuosos, a cinco temperaturas (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K \pm 0,05 K) con los cosolventes: formamida (FM), *N*-metilformamida (NMF), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (ACN), metanol (MEOH), isopropanol (IPOH) y Carbitol® (CARB).

Los resultados se enfocan en el estudio de la termodinámica de disolución y la solvatación preferencial de MLX en las diferentes mezclas binarias acuosas de cosolventes y en el desafío de ocho (8) modelos de cosolvencia.

4.1. Validación de la metodología analítica

En el anexo A se presentan los resultados de la validación de la metodología analítica por espectrofotometría UV empleada para la cuantificación de MLX en los diferentes sistemas binarios y en los respectivos cosolventes puros.

4.2. Solubilidad y termodinámica de las soluciones de MLX en sistemas cosolventes binarios MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

En esta sección se presentan los resultados en las mezclas que poseen un cosolvente de naturaleza alcohólica; para analizar como la sustitución de un átomo de hidrógeno en el caso de MEOH (CH₃OH), con grupos metilo para obtener IPOH ((CH₃)₂CHOH), y con un grupo metilo más una doble etoxilación, para el caso del CARB (CH₃CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH), afecta las propiedades de estas mezclas acuosas y la solubilidad de MLX en cada una de ellas. Las solubilidades son expresadas en las escalas de fracción molar (x_3) y molaridad (C_3). La solubilidad expresada en términos de molaridad se obtuvo a partir de los datos de densidad de cada una de las soluciones saturadas en cada una de las temperaturas de estudio. Los valores de densidad de las soluciones saturadas se detallan en el anexo B.

4.2.1. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

A partir de los datos experimentales se obtuvieron los valores de solubilidad de MLX, expresados en términos de fracción molar (x_3) y molaridad (C_3), en los sistemas binarios MEOH+W (tablas 3 y 4), IPOH+W (tablas 5 y 6) y CARB+W (tablas 7 y 8). En todos los casos los coeficientes de variación porcentuales fueron menores al 2,5%. Por otra parte, la solubilidad ideal en términos de fracción molar se obtuvo a partir de la ecuación (1-21).

La solubilidad de MLX en el sistema MEOH+W incrementa de manera proporcional con el incremento de la temperatura en condiciones de presión constante, en cada una de las composiciones del sistema binario. La solubilidad de MLX aumenta en función del aumento de la concentración de cosolvente, desde $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 4,023 \times 10^{-5}$ en el cosolvente puro a 293,15 K, indicando un incremento en cerca de 40 veces con relación a la concentración en agua pura, a esta temperatura (Tabla 3). En la máxima temperatura del estudio (313,15 K) la solubilidad incrementa desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 8,463 \times 10^{-5}$ en el cosolvente puro, en este caso el incremento es de 64 veces con relación a la solubilidad inicial. En términos de molaridad (Tabla 4) la solubilidad incrementa desde $C_3 = 6,027 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³ en agua pura hasta $C_3 = 9,938 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³ en el cosolvente puro a 293,15 K, pero a 313,15 K la concentración se duplica alcanzando el valor de $C_3 = 2,040 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³.

La solubilidad de MLX en MEOH puro en términos de concentración molar, a la temperatura de 298,15 K, es de $C_3 = 1,196 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³, que es un 10% superior a la reportada de manera previa en la literatura ($C_3 = 9,66 \times 10^{-4}$ mol dm⁻³) (Delgado, et al., 2014). Esta diferencia se puede atribuir a diversos factores como pueden ser: tiempos de equilibrio, dinámicas de saturación, forma cristalina del soluto, entre otras reportadas en la literatura (Jouyban, 2010).

En el sistema IPOH+W, a la temperatura de 293,15 K, la solubilidad de MLX crece en proporción con el aumento de la proporción de cosolvente en la mezcla binaria hasta la mezcla correspondiente a $x_1 = 0,9$, y luego disminuye (Tabla 5). En agua pura $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$, incrementa hasta $x_3 = 3,933 \times 10^{-5}$ en la mezcla correspondiente a $x_1 = 0,9$, y luego disminuye en el cosolvente puro con $x_3 = 3,421 \times 10^{-5}$. La solubilidad aumenta con el aumento de la temperatura de forma proporcional, y con la misma tendencia descrita, en cada una de las mezclas en estudio y en los solventes puros. A la temperatura máxima de estudio (313,15 K) la solubilidad de MLX aumenta desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 9,710 \times 10^{-5}$ en la mezcla correspondiente a $x_1 = 0,7$, a partir de la cual la concentración de MLX disminuye hasta el valor de $x_3 = 6,995 \times 10^{-5}$ en el IPOH puro. El incremento en la magnitud de solubilidad es de 73 veces con relación a la concentración inicial en agua pura. En términos de concentración molar (Tabla 6), a

293,15 K, la concentración en agua pura es $C_3 = 6,027 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, aumenta hasta $C_3 = 7,980 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, en la mezcla correspondiente a $x_1 = 0,6$, y luego disminuye a $C_3 = 4,473 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ en IPOH puro. En la temperatura de estudio de 313,15 K, la máxima solubilidad se obtiene en la mezcla $x_1 = 0,6$ con $C_3 = 1,767 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, mientras que en el solvente puro $C_3 = 8,945 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$. Las diferencias en las dos escalas de concentración son debidas a que en la primera escala la comparación es relativa a moles totales mientras que en la segunda se debe considerar el efecto volumétrico y los cambios de densidad asociados de las mezclas.

La solubilidad de MLX en el sistema CARB-W aumenta de manera proporcional con la concentración de cosolvente en la mezcla binaria y con el incremento de la temperatura. A 293,15 K la solubilidad en agua pura es $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$ y aumenta hasta $x_3 = 1,203 \times 10^{-3}$ en el CARB puro. En este caso el incremento es de 1110 veces la solubilidad inicial en agua. En la máxima temperatura de trabajo (313,15 K) se encuentra el máximo incremento en el valor de solubilidad desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 1,650 \times 10^{-3}$ en CARB puro (Tabla 7). De manera equivalente en términos de concentración molar la solubilidad a 293,15 K aumenta desde $C_3 = 6,027 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ en agua pura hasta $C_3 = 8,867 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ y el valor de solubilidad máximo obtenido en esta escala de concentración corresponde al cosolvente puro a 313,15 K con $C_3 = 1,191 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ (Tabla 8).

Hasta este punto se puede decir que en la medida que el tamaño de la sustitución en el átomo de hidrógeno de MEOH es más grande, se consigue un mejor efecto cosolvente que mejora la solubilidad de MLX en las mezclas binarias consideradas en este aparte. Es posible que las moléculas de un cosolvente tal como MEOH, que debido a su tamaño molecular y a su polaridad sean más afines por el agua, se ordenan generando una red con esta a través de puentes de hidrógeno. Esta red ejerce efecto hidrofóbico que se ve reflejado en un menor poder disolutor de la mezcla sobre las moléculas de MLX.

Tabla 3. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas MEOH+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,1	1,567E-06	1,660E-06	1,750E-06	1,851E-06	1,961E-06
0,2	1,913E-06	2,119E-06	2,381E-06	2,685E-06	3,085E-06
0,3	3,532E-06	4,087E-06	4,673E-06	5,444E-06	6,403E-06
0,4	5,378E-06	6,373E-06	7,519E-06	9,035E-06	1,063E-05
0,5	1,099E-05	1,281E-05	1,522E-05	1,823E-05	2,209E-05
0,6	1,612E-05	2,061E-05	2,422E-05	2,918E-05	3,466E-05
0,7	2,198E-05	2,584E-05	3,158E-05	3,771E-05	4,588E-05
0,8	2,878E-05	3,463E-05	4,213E-05	4,926E-05	5,981E-05
0,9	3,431E-05	4,053E-05	4,980E-05	5,958E-05	7,209E-05
1,0	4,023E-05	4,868E-05	5,883E-05	7,035E-05	8,464E-05
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de MEOH en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,036$.**Tabla 4.** Solubilidad experimental de MLX en mezclas MEOH+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,1	7,843E-05	8,292E-05	8,724E-05	9,208E-05	9,734E-05
0,2	8,735E-05	9,650E-05	1,081E-04	1,215E-04	1,391E-04
0,3	1,477E-04	1,703E-04	1,940E-04	2,251E-04	2,636E-04
0,4	2,064E-04	2,438E-04	2,865E-04	3,429E-04	4,013E-04
0,5	3,892E-04	4,518E-04	5,345E-04	6,368E-04	7,676E-04
0,6	5,281E-04	6,721E-04	7,856E-04	9,421E-04	1,106E-03
0,7	6,686E-04	7,819E-04	9,501E-04	1,129E-03	1,366E-03
0,8	8,147E-04	9,750E-04	1,180E-03	1,373E-03	1,656E-03
0,9	9,058E-04	1,064E-03	1,299E-03	1,546E-03	1,859E-03
1,0	9,938E-04	1,196E-03	1,437E-03	1,707E-03	2,040E-03

^a x_1 es la fracción molar de MEOH en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(C_3)=0,036$.

Tabla 5. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas IPOH+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,10	4,418E-06	5,181E-06	6,020E-06	7,239E-06	8,526E-06
0,20	1,171E-05	1,397E-05	1,662E-05	1,997E-05	2,428E-05
0,30	1,946E-05	2,344E-05	2,877E-05	3,513E-05	4,429E-05
0,40	2,757E-05	3,444E-05	4,181E-05	5,152E-05	6,555E-05
0,50	3,424E-05	4,153E-05	5,127E-05	6,253E-05	8,055E-05
0,60	4,167E-05	5,036E-05	6,052E-05	7,518E-05	9,440E-05
0,70	4,258E-05	5,199E-05	6,280E-05	7,717E-05	9,710E-05
0,80	4,180E-05	4,946E-05	5,958E-05	7,450E-05	9,054E-05
0,90	3,933E-05	4,739E-05	5,690E-05	6,817E-05	8,670E-05
1,00	3,421E-05	4,106E-05	4,835E-05	5,695E-05	6,995E-05
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de IPOH en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,030$.**Tabla 6.** Solubilidad experimental de MLX en mezclas IPOH+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,10	1,905E-04	2,226E-04	2,577E-04	3,087E-04	3,622E-04
0,20	4,070E-04	4,832E-04	5,723E-04	6,844E-04	8,280E-04
0,30	5,639E-04	6,758E-04	8,246E-04	1,002E-03	1,256E-03
0,40	6,802E-04	8,455E-04	1,020E-03	1,251E-03	1,583E-03
0,50	7,396E-04	8,926E-04	1,096E-03	1,329E-03	1,702E-03
0,60	7,980E-04	9,585E-04	1,146E-03	1,415E-03	1,767E-03
0,70	7,309E-04	8,877E-04	1,066E-03	1,303E-03	1,630E-03
0,80	6,504E-04	7,654E-04	9,167E-04	1,140E-03	1,377E-03
0,90	5,594E-04	6,701E-04	7,999E-04	9,572E-04	1,205E-03
1,00	4,473E-04	5,343E-04	6,252E-04	7,326E-04	8,945E-04

^a x_1 es la fracción molar de IPOH en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(C_3)=0,030$.

Tabla 7. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas CARB+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,1	5,911E-06	7,367E-06	8,648E-06	1,100E-05	1,394E-05
0,2	6,322E-05	7,473E-05	8,281E-05	9,526E-05	1,115E-04
0,3	1,940E-04	2,158E-04	2,372E-04	2,604E-04	2,961E-04
0,4	3,558E-04	3,909E-04	4,274E-04	4,688E-04	5,285E-04
0,5	5,310E-04	5,805E-04	6,316E-04	6,871E-04	7,671E-04
0,6	7,026E-04	7,577E-04	8,278E-04	8,919E-04	9,850E-04
0,7	8,640E-04	9,281E-04	9,986E-04	1,087E-03	1,162E-03
0,8	9,785E-04	1,066E-03	1,154E-03	1,239E-03	1,337E-03
0,9	1,102E-03	1,191E-03	1,283E-03	1,377E-03	1,498E-03
1	1,203E-03	1,300E-03	1,399E-03	1,506E-03	1,649E-03
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de CARB en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,020$.

Tabla 8. Solubilidad experimental de MLX en mezclas CARB+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3})

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,1	2,043E-04	2,537E-04	2,968E-04	3,761E-04	4,746E-04
0,2	1,567E-03	1,844E-03	2,034E-03	2,331E-03	2,716E-03
0,3	3,725E-03	4,126E-03	4,514E-03	4,936E-03	5,577E-03
0,4	5,567E-03	6,089E-03	6,628E-03	7,237E-03	8,118E-03
0,5	7,003E-03	7,622E-03	8,255E-03	8,940E-03	9,924E-03
0,6	8,007E-03	8,594E-03	9,344E-03	1,002E-02	1,100E-02
0,7	8,663E-03	9,264E-03	9,919E-03	1,075E-02	1,143E-02
0,8	8,760E-03	9,500E-03	1,024E-02	1,094E-02	1,175E-02
0,9	8,913E-03	9,585E-03	1,028E-02	1,098E-02	1,189E-02
1	8,867E-03	9,539E-03	1,021E-02	1,094E-02	1,191E-02

^a x_1 es la fracción molar de CARB en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(C_3)=0,020$.

A continuación, se evaluarán los perfiles de solubilidad obtenidos como una función de la polaridad de las mezclas cosolventes, expresadas por medio del parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ_{1+2}) el cual se calcula a partir de la ecuación (1-52) en cada mezcla (Tabla 9), con los datos que se detallan en el anexo C, a partir de los parámetros de solubilidad de los cosolventes puros y el agua pura y las correspondientes fracciones volumétricas de cada uno de ellos en cada mezcla.

Tabla 9. Parámetro de solubilidad de Hildebrand calculado para las mezclas cosolventes

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b		
	MEOH+W	IPOH+W	CARB+W
0,0	47,9	47,9	47,9
0,1	44,2	40,1	36,3
0,2	41,3	35,3	31,3
0,3	38,9	32,1	28,5
0,4	36,9	29,9	26,7
0,5	35,2	28,1	25,5
0,6	33,8	26,8	24,6
0,7	32,5	25,7	23,9
0,8	31,4	24,9	23,3
0,9	30,5	24,1	22,9
1,0	29,6	23,5	22,5

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand.

Para el caso del MLX el parámetro de solubilidad se calculó a través de método de Fedors de contribución de grupos (ecuación 1-49) y se obtuvo el valor de 32,10 MPa^{1/2} (Anexo C). Este último valor es cercano al encontrado en investigaciones previas (Cristancho Bautista, 2015) donde se obtuvo $\delta_3 = 30,95$ MPa^{1/2}.

En el sistema MEOH+W la solubilidad de MLX es inversamente proporcional a la polaridad del medio cosolvente, la máxima solubilidad se obtiene en el cosolvente puro. Se observa que la solubilidad aumenta con el incremento de la temperatura en todas las proporciones de las mezclas binarias. Se obtiene el máximo valor de solubilidad en la máxima temperatura del estudio (Figura 11).

En el sistema IPOH-W, la solubilidad de MLX es inversamente proporcional a la polaridad del medio, hasta la composición de cosolvente $x_1 = 0,7$ donde el parámetro de solubilidad de la mezcla posee un valor de $\delta_{1+2} = 25,7$ MPa^{1/2}. A partir de este punto y hasta el cosolvente puro la solubilidad es directamente proporcional a la magnitud del parámetro de solubilidad. En todas las proporciones la solubilidad aumenta con el aumento de temperatura. La máxima solubilidad se observa en la mezcla de composición $x_1 = 0,7$, a la máxima temperatura del estudio de 313,15 K (Figura 12).

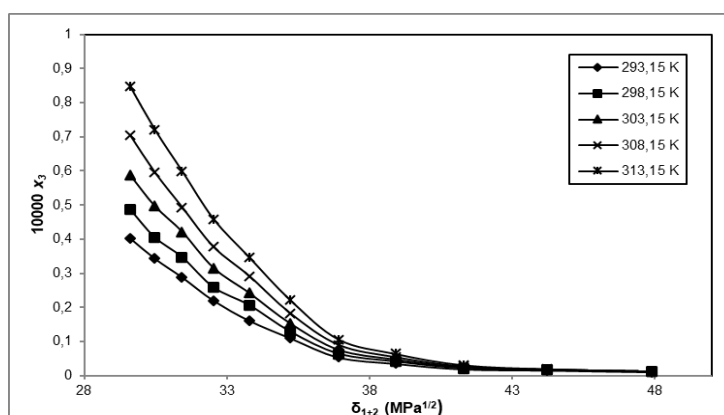


Figura 11. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a varias temperaturas expresada en fracción molar.

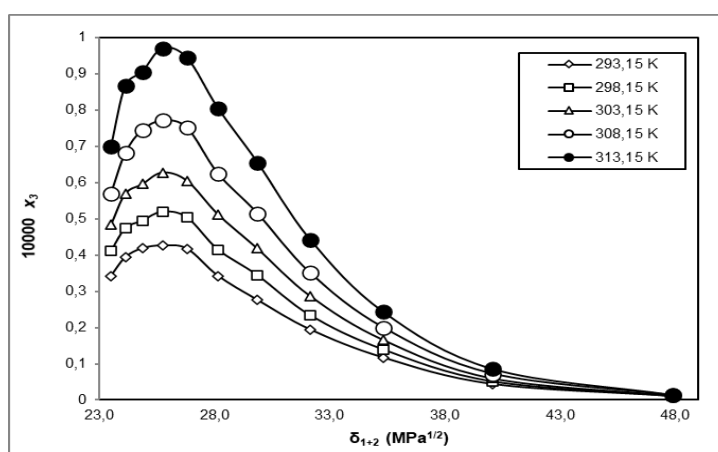


Figura 12. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a varias temperaturas expresada en fracción molar.

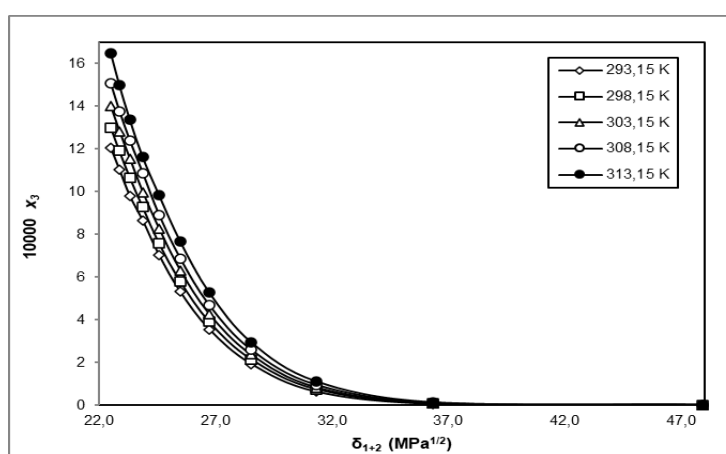


Figura 13. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a varias temperaturas expresada en fracción molar.

En el sistema CARB+W se observa que la solubilidad de MLX es inversamente proporcional a la polaridad del medio. Se observa la máxima solubilidad en el cosolvente puro ($\delta_1 = 22,5 \text{ MPa}^{1/2}$). La solubilidad aumenta con el aumento de la temperatura en cada una de las mezclas del sistema. En este sistema se obtiene la mayor magnitud de solubilidad alcanzada en comparación con los sistemas MEOH+W e IPOH+W (Figura 13).

De acuerdo con la literatura, los solutos alcanzan el máximo valor de solubilidad en medios solventes que poseen el mismo valor del parámetro de solubilidad (Martin, et al., 1993). De acuerdo con los resultados experimentales, en relación con los medios considerados en este aparte, esta premisa se cumple en el caso del sistema MEOH+W donde la máxima solubilidad se observa en MEOH puro, el cual posee un parámetro de solubilidad cuyo valor es $\delta_1 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$ muy cercano al obtenido para MLX por el método de contribución de grupos que es $\delta_3 = 30,7 \text{ MPa}^{1/2}$. Sin embargo, en el sistema IPOH+W la máxima solubilidad se observa en una mezcla con un parámetro de Hildebrand de $\delta_{1+2} = 25,7 \text{ MPa}^{1/2}$ y para el caso del sistema CARB+W la máxima solubilidad se observa en CARB puro cuyo parámetro de Hildebrand es $\delta_1 = 22,5 \text{ MPa}^{1/2}$. Inclusive en el último caso la solubilidad posee la mayor magnitud entre los tres sistemas en comparación. Los resultados en los medios IPOH+W y CARB+W corresponden con algunos reportes de la literatura (Satheshbabu, et al., 2007), donde el parámetro de solubilidad se obtuvo por diversos métodos con valores que varían desde 21,1 a 25,3 $\text{MPa}^{1/2}$. Estos resultados indican que la polaridad del agua no favorece la solubilidad de MLX. La polaridad del agua como único solvente favorece una red estructurada a través de puentes de hidrógeno (Malenkov, 2006) que desplaza o excluye a las moléculas menos polares de MLX disminuyendo su solubilidad por efecto de hidratación hidrofóbica. En la medida que la polaridad del medio decrece se mejoran las interacciones soluto-solvente. Esto sucede porque las moléculas apolares del cosolvente desestructuran la red formada por el agua pura a través de puentes de hidrógeno. De acuerdo a los resultados obtenidos hasta este punto se observa que cuanto mayor es el tamaño de las moléculas del cosolvente, las interacciones soluto-solvente son mayores incrementando la solubilidad de MLX.

4.2.2. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Los coeficientes de actividad de MLX en las diversas mezclas, a las diversas temperaturas de estudio, se obtuvieron por medio de la ecuación (1-25) a partir de los valores de solubilidad experimental y solubilidad ideal que se visualizan en las tablas 3, 5 y 7 para los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W de manera respectiva.

En las mezclas MEOH-W se obtuvieron valores de γ_3 superiores a la unidad en todos los casos (Tabla 10). Los valores se encuentran entre 2395,6 para el agua pura hasta 64,80 en el cosolvente puro a 293,15 K, esta amplia variación puede ser una consecuencia de la baja afinidad de MLX por las mezclas ricas en agua, y la alta afinidad por los solventes orgánicos como se infiere a partir de los resultados de solubilidad experimental. En las mezclas de composiciones entre $x_1 = 0$ hasta $x_1 = 0,3$ el valor de γ_3 aumenta con el aumento de temperatura. En las mezclas de composiciones $x_1 = 0,4$ y superiores la tendencia es contraria y γ_3 disminuye con el incremento de la temperatura. Como ya se ha descrito para MLX en otras mezclas (Delgado, et al., 2011), (Delgado, et al., 2014), (Cristancho & Martinez, 2014), se puede realizar el siguiente análisis desde un enfoque cualitativo con base en las cantidades energéticas y magnitudes descritas en la ecuación (1-27): el término e_{11} es alto en agua pura (parámetro de solubilidad de Hildebrand $\delta_2 = 47,9 \text{ MPa}^{1/2}$) y es menor en MEOH ($\delta_1 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$). El agua pura y las mezclas ricas en agua muestran valores altos de γ_3 que puede implicar altos valores para e_{11} y bajos para e_{13} . Esto se debe al alto grado de asociación a través de puentes de hidrógeno del agua pura y de las mezclas ricas en agua, por lo que se requiere una alta cantidad de energía para disipar las interacciones de tipo solvente-solvente y permitir la entrada del fármaco en dicha estructura para permitirle ser disuelto. Por otra parte con base en la relación matemática se puede inferir que los valores de e_{13} son bajos, lo que significa que en este caso las interacciones soluto-solvente son escasas y por ello la solubilidad de MLX en agua y en mezclas ricas en agua es mínima. Para el caso del MEOH puro (en el cual se obtiene la máxima solubilidad experimental en este sistema) los valores de γ_3 están entre 58,9 y 64,8 en el rango de las temperaturas del estudio. En este caso los valores de e_{13} son, de manera relativa, un poco mayores y compensan a los valores disminuidos de e_{11} , lo que indica que las interacciones solvente-solvente son pequeñas y las interacciones soluto-solvente son significativas. Esto explica la solvatación de MLX en las mezclas ricas en el cosolvente con respecto al agua pura, pero las magnitudes se verán en el respectivo análisis de solvatación preferencial.

Los coeficientes de actividad de MLX en mezclas IPOH+W (Tabla 11) muestran la siguiente tendencia: son altos en agua con valores de γ_3 superiores al valor de 2395,6 que aumentan con el incremento de la temperatura desde 293,15 K, lo que sugiere valores altos de e_{11} y bajos de e_{13} , que corresponden a un predominio de las interacciones solvente-solvente y por consiguiente una baja solubilidad de MLX en agua. Los coeficientes de actividad son mínimos para las mezclas de composición $x_1 = 0,7$ con valores que varían entre 51,4 y 61,2 a lo largo del rango de temperaturas en estudio. En este caso los valores de e_{11} son bajos pero los valores de e_{13} no son muy grandes por ello la solubilidad de MLX es un poco más alta en estas mezclas. En las composiciones de $x_1 = 0,0$ y $x_1 = 0,1$ los coeficientes de actividad aumentan con el incremento de

temperatura. Desde $x_1 = 0,2$ hasta $x_1 = 1,0$ los coeficientes de actividad disminuyen en cada composición, con el aumento de la temperatura.

Para las mezclas CARB+W (Tabla 12) la tendencia en agua y en las mezclas ricas en agua es similar a lo ya descrito en los sistemas anteriores. En el cosolvente puro los valores de γ_3 varían entre 2,2 y 3,0 en todo el rango de temperaturas en estudio, lo que corresponde a valores bajos de e_{11} y valores altos de e_{13} , de acuerdo a ello las interacciones solvente-solvente son bajas en relación a las interacciones soluto-solvente que en este caso son altas y favorecen la disolución de MLX en el cosolvente orgánico. En todas las composiciones, excepto $x_1 = 0,1$, el valor de γ_3 aumenta con el aumento de la temperatura.

Tabla 10. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas MEOH+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	1663,0	1854,3	2071,8	2300,8	2543,7
0,2	1362,2	1452,5	1522,3	1585,8	1617,2
0,3	737,8	753,1	775,8	782,2	779,2
0,4	484,6	483,0	482,2	471,3	469,4
0,5	237,2	240,3	238,2	233,6	225,9
0,6	161,7	149,4	149,7	145,9	143,9
0,7	118,6	119,1	114,8	112,9	108,7
0,8	90,6	88,9	86,1	86,5	83,4
0,9	76,0	76,0	72,8	71,5	69,2
1,0	64,8	63,2	61,6	60,5	58,9

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,036$.

Tabla 11. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas IPOH+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	589,9	594,1	602,3	588,3	585,1
0,2	222,5	220,4	218,2	213,2	205,5
0,3	133,9	131,3	126,0	121,2	112,7
0,4	94,5	89,4	86,7	82,7	76,1
0,5	76,1	74,1	70,7	68,1	61,9
0,6	62,5	61,1	59,9	56,6	52,8
0,7	61,2	59,2	57,7	55,2	51,4
0,8	62,4	62,2	60,8	57,2	55,1
0,9	66,3	65,0	63,7	62,5	57,5
1,0	76,2	75,0	75,0	74,8	71,3

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,030$.

Tabla 12. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas CARB+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	440,9	417,8	419,2	387,1	357,9
0,2	41,2	41,2	43,8	44,7	44,7
0,3	13,4	14,3	15,3	16,4	16,9
0,4	7,3	7,9	8,5	9,1	9,4
0,5	4,9	5,3	5,7	6,2	6,5
0,6	3,7	4,1	4,4	4,8	5,1
0,7	3,0	3,3	3,6	3,9	4,3
0,8	2,7	2,9	3,1	3,4	3,7
0,9	2,4	2,6	2,8	3,1	3,3
1,0	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,020$.

4.2.3. Funciones termodinámicas de disolución de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

El cambio de entalpía estándar aparente de solución (ΔH_{soln}^o) se obtuvo a partir de las ecuaciones (1-7) y (1-8) empleando los valores de solubilidad obtenidos de manera experimental en términos de fracción molar y el valor de 303,0 K como la temperatura armónica media. Esta última se obtuvo a partir de los valores de las cinco temperaturas en las que fue desarrollado el estudio (ecuación 1-11). Los datos termodinámicos se obtuvieron a partir de los valores de la pendiente de las respectivas regresiones lineales (ecuación 1-7) para cada una de las mezclas y los respectivos solventes puros. Los gráficos de van't Hoff obtenidos (figuras 14, 15 y 16) muestran relaciones lineales en todos los casos con coeficientes de correlación cercanos a 1 (Anexo D). El cambio de la energía aparente estándar de Gibbs para el proceso de disolución (ΔG_{soln}^o) se calculó a partir de los datos de la regresión (Krug, et al., 1976a), a la temperatura armónica media de 303,0 K, empleando la ecuación (1-9). Por otra parte, el cambio de entropía estándar aparente de solución (ΔS_{soln}^o) se obtuvo a partir de los valores calculados de (ΔH_{soln}^o) y (ΔG_{soln}^o) mediante la ecuación (1-10).

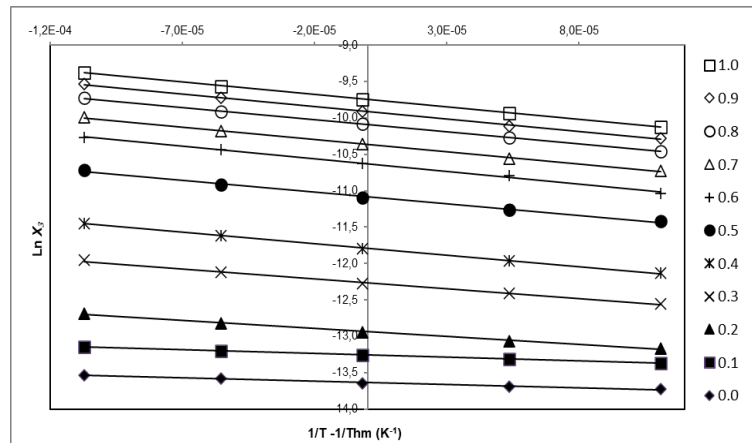


Figura 14. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas MEOH+W, en términos de fracción molar.

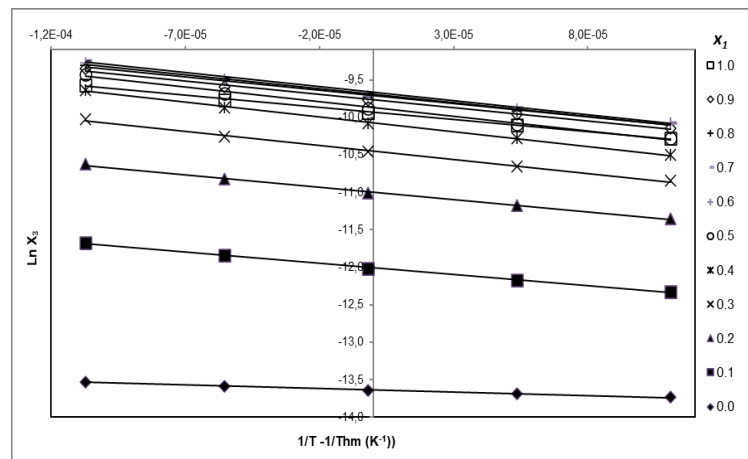


Figura 15. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas IPOH+W, en términos de fracción molar.

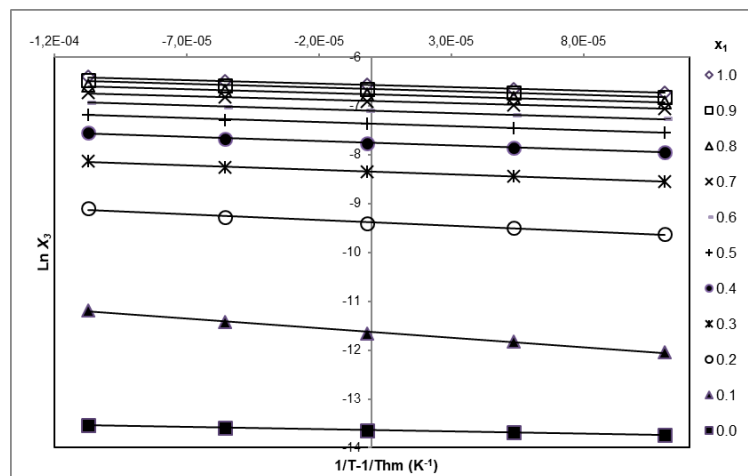


Figura 16. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas CARB+W, en términos de fracción molar.

Las funciones termodinámicas estándar para el proceso de solución de MLX en mezclas MEOH+W, incluidas las correspondientes al proceso ideal (Tabla 13), muestran las siguientes tendencias: la energía estándar libre de Gibbs es positiva para todas las mezclas, así como la entalpía de solución, lo que indica que es un proceso endotérmico. La entropía de solución es negativa entre $x_1 = 0$ y $x_1 = 0,5$, mientras que en las composiciones desde $x_1 = 0,6$ hasta el cosolvente puro, es positiva. Esto señala a la entropía como un factor favorable para el proceso de disolución en las mezclas ricas en metanol. Los valores de (ΔH_{soln}^o) y (ΔS_{soln}^o) aumentan de manera no lineal desde agua pura hasta las mezclas ricas en metanol. En las mezclas con $x_1 \geq 0,2$, la principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entalpía (con valores de ζ_H entre 0,558 y un máximo de 0,963 en $x_1 = 0,4$). En agua pura y la mezcla $x_1 = 0,1$, la contribución relativa (ζ_{TS}) adquiere valores de 0,776 y 0,816, de forma respectiva, indicando la mayor contribución entrópica en estos sistemas a la energía libre de Gibbs. Las contribuciones de la entropía y entalpía a la energía libre de Gibbs se calcularon a partir de las ecuaciones (1-12) y (1-13). Las tendencias observadas para MLX en este sistema presentan similitud con el comportamiento en el sistema (etanol + agua) reportado en la literatura (Delgado, et al., 2011).

Las funciones termodinámicas del proceso de disolución de MLX en mezclas IPOH+W (Tabla 14), presentan las siguientes características: la energía estándar libre de Gibbs y la entalpía de solución son positivas en todas las composiciones binarias y en los solventes puros, lo que corresponde con un proceso endotérmico. Los valores de entropía son negativos en el agua pura y en $x_1 = 0,1$. A partir de la mezcla $x_1 = 0,2$ y hasta el IPOH puro la entropía es positiva, y alcanza un valor máximo cuando $x_1 = 0,5$. Esto es un factor favorable para el proceso de disolución. La entalpía es positiva en todas las mezclas, pero alcanza un máximo en $x_1 = 0,4$. En todas las mezclas y el cosolvente puro la principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs de solución de MLX es la entalpía, indicando el predominio energético del proceso de disolución, y por ello explicando la baja solubilidad en general del MLX en este sistema. La excepción se presenta en agua pura donde la principal contribución la ofrece la entropía con un valor de contribución relativa $\zeta_{TS} = 0,776$.

En el proceso de disolución de MLX en las mezclas CARB+W se obtienen las siguientes tendencias en las respectivas funciones termodinámicas (Tabla 15): la energía estándar libre de Gibbs y la entalpía de solución poseen valores positivos en todas las mezclas en estudio, lo que indica que es un proceso endotérmico. El valor de entalpía es mínimo en agua pura pero máximo en la mezcla $x_1 = 0,1$ a partir de la cual empieza a disminuir en la medida que las mezclas se hacen ricas en cosolvente, lo que indica que la adición de cosolvente a la mezcla hace favorable el proceso de disolución del fármaco desde el punto de vista energético. Los valores de entropía son negativos en todas las mezclas excepto en $x_1 = 0,1$ donde adquiere un valor positivo. El valor de entropía negativa más alto se obtiene para el caso de agua pura con un valor de $-88,0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. En las demás

mezclas los valores negativos oscilan entre valores de $-19,6 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ y $-8,6 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Lo que indica que la adición del cosolvente tiende a aumentar la entropía propia del agua pura. En todos los casos con excepción de agua pura, la principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs es la entalpía ($\zeta_H > 0,659$), indicando la predominancia energética del proceso de disolución.

Tabla 13. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas MEOH+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$.

x_1^a	$\Delta H_{soln}^o (\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta H_{soln}^o (\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta S_{soln}^o (\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1})$	$T\Delta S_{soln}^o (\text{kJ mol}^{-1})$	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,70	34,35	-88,00	-26,70	0,224	0,776
0,1	8,50	33,39	-82,10	-24,90	0,184	0,816
0,2	18,20	32,59	-47,50	-14,40	0,558	0,442
0,3	22,50	30,89	-27,70	-8,40	0,729	0,271
0,4	26,10	29,70	-11,90	-3,58	0,963	0,037
0,5	26,70	27,92	-4,00	-1,24	0,956	0,044
0,6	28,70	26,78	6,30	1,92	0,937	0,063
0,7	28,20	26,11	6,90	2,11	0,931	0,069
0,8	27,70	25,41	7,60	2,30	0,981	0,019
0,9	28,50	24,97	11,70	3,57	0,889	0,111
1	28,30	24,55	12,40	3,78	0,882	0,118
ideal	24,80	14,16	35,10	10,61	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,042$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,020$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,046$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,046$

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía a la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía a la energía de Gibbs de solución.

Tabla 14. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas IPOH+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0 \text{ K}$.

x_1^a	$\Delta H_{soln}^o (\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta G_{soln}^o (\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta S_{soln}^o (\text{J mol}^{-1} \text{ K}^{-1})$	$T\Delta S_{soln}^o (\text{kJ mol}^{-1})$	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,70	34,35	-88,00	-26,66	0,224	0,776
0,1	25,20	30,24	-16,60	-5,08	0,832	0,168
0,2	27,70	27,70	0,00	0,00	1,000	0,000
0,3	31,30	26,32	16,40	4,93	0,864	0,136
0,4	32,60	25,37	23,90	7,19	0,849	0,151
0,5	32,30	24,87	24,50	7,46	0,813	0,187
0,6	31,00	24,41	21,80	6,63	0,824	0,176
0,7	31,20	24,34	22,60	6,83	0,820	0,180
0,8	29,80	24,45	17,60	5,36	0,848	0,152
0,9	29,60	24,60	16,50	5,05	0,854	0,146
1	26,80	25,02	5,90	1,80	0,937	0,063
ideal	24,80	14,16	35,10	10,61	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,040$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,020$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,044$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,044$

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía a la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía a la energía de Gibbs de solución.

Tabla 15. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas CARB+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	ΔH_{soln}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔG_{soln}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{soln}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{soln}^o$ (kJ mol ⁻¹)	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,69	34,35	-88,00	-26,66	0,224	0,776
0,1	32,27	29,28	9,90	2,99	0,915	0,085
0,2	21,02	23,64	-8,60	-2,62	0,889	0,111
0,3	15,77	21,02	-17,30	-5,25	0,750	0,250
0,4	14,84	19,53	-15,50	-4,69	0,760	0,240
0,5	13,79	18,55	-15,70	-4,76	0,743	0,257
0,6	12,79	17,88	-16,80	-5,09	0,716	0,284
0,7	11,46	17,39	-19,60	-5,94	0,659	0,341
0,8	11,84	17,05	-17,20	-5,21	0,694	0,306
0,9	11,59	16,77	-17,10	-5,19	0,691	0,309
1	11,86	16,55	-15,50	-4,69	0,717	0,283
ideal	24,78	14,16	35,00	10,61	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,035$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,02$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,040$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,040$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía a la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía a la energía de Gibbs de solución.

4.2.4. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Las funciones termodinámicas de mezcla se calcularon de acuerdo con las ecuaciones (1-14), (1-15) y (1-22), a partir de los valores de entalpía y entropía de solución para el proceso ideal, a la temperatura armónica media.

Para el proceso de mezcla de MLX en el sistema MEOH+W (Tabla 16) los valores de la energía libre de Gibbs de mezcla son positivos ya que los valores de solubilidad experimental son menores al valor de solubilidad ideal en todos los casos. Los valores de entalpía de mezcla aumentan, comenzando con valores negativos en agua pura y en composiciones ricas en agua ($0,0 \leq x_1 \leq 0,3$), hasta valores positivos en el cosolvente puro. La entropía de mezcla tiene valores mínimos en agua pura y en $x_1 = 0,1$ y después aumenta con el incremento de la proporción de cosolvente, pero siempre permanece con valores negativos, en todas las mezclas en estudio.

En la figura 17 se observa el cambio de cada cantidad termodinámica con el incremento en la proporción de cosolvente en el sistema binario. Las variaciones que se observan son consecuencia de las diferentes interacciones soluto-soluto, soluto-solvente y solvente-solvente que se presentan en el proceso hipotético de mezcla de los líquidos del sistema: los solventes del sistema binario y el fármaco en estado líquido sobre enfriado. La entalpía para la formación de cavidad es endotérmica debido a que se debe administrar energía al sistema para superar las fuerzas de carácter cohesivo de las moléculas del solvente, lo cual es desfavorable para lograr la solubilidad del fármaco

(Entalpía de mezcla en el rango $0,3 \leq x_1 \leq 1,0$). Los valores negativos de la entalpía de mezcla corresponden a un proceso exotérmico propio de las interacciones soluto-solvente y se origina de interacciones a través de fuerzas de van der Waals e interacciones de tipo ácido-base de Lewis. Por otra parte, la estructuración de las moléculas de agua alrededor de los grupos no polares del fármaco (hidratación hidrofóbica) contribuye al descenso del calor de mezcla hacia valores pequeños o incluso negativos (Entalpía de mezcla en el rango $0,0 \leq x_1 \leq 0,3$) (Bustamante, et al., 1998).

El efecto producido por la adición de cosolvente se observa con el incremento de la entropía, a pesar que a lo largo de las diferentes mezclas esta posee un valor negativo. El incremento de la entropía refleja un efecto favorable para el incremento de la solubilidad del fármaco en el medio.

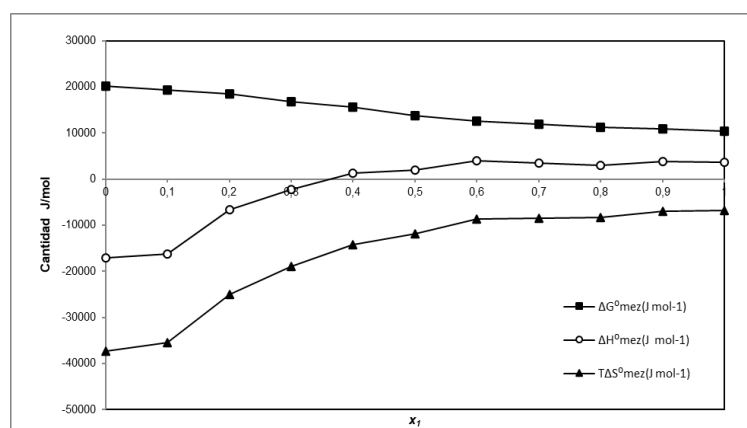


Figura 17. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la composición de la mezcla cosolvente.

Tabla 16. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH°_{mez} (kJ mol ⁻¹)	ΔG°_{mez} (kJ mol ⁻¹)	ΔG°_{mez} (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{mez}$ (kJ mol ⁻¹)
0	47,9	-17,10	20,19	-123,10	-37,30
0,1	36,3	-16,30	19,23	-117,20	-35,50
0,2	31,3	-6,60	18,43	-82,60	-25,00
0,3	28,5	-2,30	16,73	-62,80	-19,00
0,4	26,7	1,30	15,54	-47,00	-14,20
0,5	25,5	1,90	13,76	-39,10	-11,90
0,6	24,6	3,90	12,62	-28,80	-8,70
0,7	23,9	3,40	11,95	-28,20	-8,50
0,8	23,3	2,90	11,25	-27,50	-8,30
0,9	22,9	3,70	10,81	-23,40	-7,00
1	22,5	3,50	10,39	-22,70	-6,80

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^{\circ}_{mez})=0,047$; $u_r(\Delta G^{\circ}_{mez})=0,029$; $u_r(\Delta S^{\circ}_{mez})=0,050$; $u_r(T\Delta S^{\circ}_{mez})=0,050$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

El proceso de mezcla de MLX en el sistema IPOH+W muestra las siguientes tendencias (Tabla 17): La energía libre de Gibbs es positiva para todas las mezclas y adquiere los valores máximos en agua pura. La entalpía de mezcla es negativa en el agua pura, y aumenta con valores positivos hasta un valor máximo en $x_1 = 0,5$ y luego disminuye con el incremento de la proporción de cosolvente (en el rango $0,5 \leq x_1 \leq 1,0$) aun cuando se mantiene con un valor positivo en el cosolvente puro. La entropía de mezcla es negativa en todas las mezclas, aumenta desde agua pura hasta $x_1 = 0,4$, y a partir de allí hasta el cosolvente puro se mantiene entre valores de poca variación, pero negativos en todos los casos.

El cambio de cada propiedad con el incremento de la proporción de cosolvente se observa en la figura 18. En este caso, en el agua pura el proceso es exotérmico, por la estructuración de las moléculas de agua en torno al soluto, lo que es característico del efecto hidrofóbico. La presencia del cosolvente genera un proceso endotérmico de mezcla donde se requiere energía para superar las fuerzas cohesivas del solvente como un todo, teniendo en cuenta que el IPOH se integra con el agua, debido a su facilidad de formar puentes de hidrógeno con ella, formando una estructura muy asociada. Esta condición es desfavorable para la solubilidad de MLX en este medio. La energía libre de Gibbs disminuye con el incremento de la proporción de cosolvente en la mezcla binaria, pero de una manera apenas notable. Es evidente en este caso que la principal contribución a los valores positivos de la energía libre de Gibbs se debe a los valores positivos de la entalpía de mezcla en las diferentes composiciones.

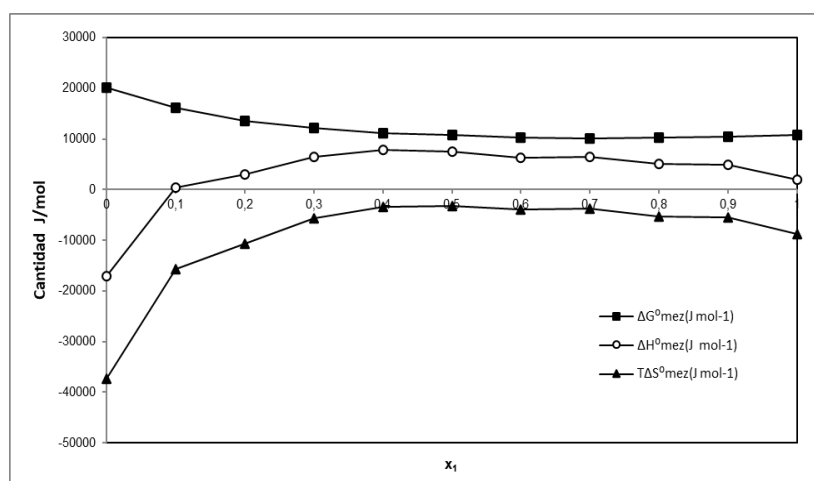


Figura 18. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la composición de la mezcla cosolvente.

Tabla 17. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{mez}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔG_{mez}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{mez}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{mez}^o$ (kJ mol ⁻¹)
0	47,9	-17,10	20,19	-123,10	-37,30
0,1	40,1	0,40	16,08	-51,70	-15,70
0,2	35,3	2,90	13,54	-35,10	-10,60
0,3	32,1	6,50	12,16	-18,70	-5,70
0,4	29,9	7,80	11,21	-11,20	-3,40
0,5	28,1	7,50	10,71	-10,60	-3,20
0,6	26,8	6,20	10,25	-13,30	-4,00
0,7	25,7	6,40	10,18	-12,50	-3,80
0,8	24,9	5,00	10,29	-17,50	-5,30
0,9	24,1	4,80	10,44	-18,60	-5,60
1	23,5	2,00	10,86	-29,20	-8,80

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{mez}^o)=0,046$; $u_r(\Delta G_{mez}^o)=0,029$; $u_r(\Delta S_{mez}^o)=0,049$; $u_r(T\Delta S_{mez}^o)=0,049$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

Finalmente, para el proceso de mezcla de MLX en mezclas CARB+W se obtienen los siguientes resultados (Tabla 18): La energía libre de Gibbs es positiva en todas las composiciones con un valor máximo de 20,19 kJ mol⁻¹ que disminuye hasta el valor de 2,39 kJ mol⁻¹ en el cosolvente puro. La entalpía de mezcla es negativa en agua pura, positiva en la composición $x_1 = 0,1$ mientras que en el rango $0,2 \leq x_1 \leq 1,0$ adquiere valores negativos. La entropía de mezcla es negativa en todas las composiciones presentando el valor más bajo en agua pura y el más alto en la composición $x_1 = 0,1$, mientras que, en el rango de composiciones $0,2 \leq x_1 \leq 1,0$ presenta un valor negativo que varía poco entre -43,6 y -54,6 J mol⁻¹ K⁻¹.

La tendencia de la energía de Gibbs de mezcla es a disminuir con el incremento de la proporción de cosolvente (Figura 19). En este caso la entalpía de mezcla es negativa en agua pura (hidratación hidrofóbica), aumenta a un valor positivo en la composición $x_1 = 0,1$, y a partir de allí disminuye, adquiriendo valores negativos. La disminución ocurre de forma paulatina con el aumento de la proporción de cosolvente en la mezcla. En esta etapa se trata de un proceso de carácter exotérmico debido a las interacciones soluto-solvente a través de interacciones de tipo van der Waals e interacciones ácido-base de Lewis, ya que la estructura molecular de MLX hace posible esta clase de interacciones. En este caso esta condición es favorable para incrementar la solubilidad del soluto, como se evidencia a partir de los valores de solubilidad de MLX en este sistema, los cuales son mayores en comparación con los otros dos sistemas analizados en esta sección. La entropía de mezcla es negativa para todas las composiciones. Posee un valor mínimo en el agua pura y luego aumenta (en $x_1 = 0,1$), y a partir de allí se mantiene con poca variación a pesar el aumento de la proporción de cosolvente.

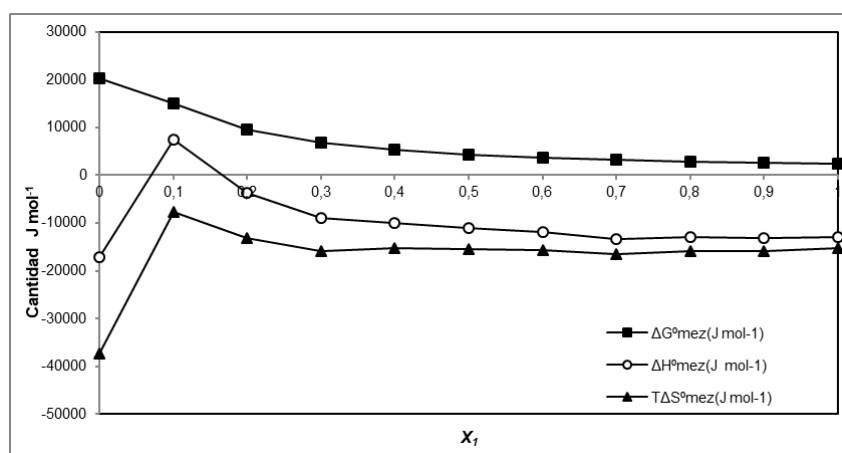


Figura 19. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la composición de la mezcla cosolvente.

Tabla 18. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\delta_{1+2} (MPa^{1/2})^c$	$\Delta H^{\circ}_{mez} (kJ mol^{-1})$	$\Delta G^{\circ}_{mez} (kJ mol^{-1})$	$\Delta S^{\circ}_{mez} (J mol^{-1} K^{-1})$	$T\Delta S^{\circ}_{mez} (kJ mol^{-1})$
0	47,9	-17,10	20,19	-123,00	-37,30
0,1	36,3	7,50	15,12	-25,10	-7,60
0,2	31,3	-3,80	9,48	-43,60	-13,20
0,3	28,5	-9,00	6,86	-52,30	-15,90
0,4	26,7	-9,90	5,37	-50,50	-15,30
0,5	25,5	-11,00	4,39	-50,70	-15,40
0,6	24,6	-12,00	3,72	-51,80	-15,70
0,7	23,9	-13,30	3,23	-54,60	-16,60
0,8	23,3	-12,90	2,89	-52,20	-15,80
0,9	22,9	-13,20	2,61	-52,10	-15,80
1	22,5	-12,90	2,39	-50,50	-15,30

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^{\circ}_{mez})=0,041$; $u_r(\Delta G^{\circ}_{mez})=0,029$; $u_r(\Delta S^{\circ}_{mez})=0,045$; $u_r(T\Delta S^{\circ}_{mez})=0,045$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

4.2.5. Funciones termodinámicas de la transferencia desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes para MLX en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Algunos parámetros termodinámicos que pueden ser útiles para describir la interacción entre el soluto y el solvente son los parámetros termodinámicos para la transferencia del soluto desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes. Tenemos la energía libre de transferencia, la entalpía de transferencia y la entropía de transferencia. Por ejemplo, el calor de solución de un soluto cristalino sólido en una mezcla solvente se debe a diferentes contribuciones energéticas. Un soluto cristalino es mantenido en su propia malla cristalina por diferentes tipos de fuerzas que para ser superadas requieren energía en forma de calor, a través de procesos endotérmicos. El soluto también puede

interactuar con el solvente a través de diferentes maneras como fuerzas de van der Waals, enlaces tipo ion-dipolo, ion-dipolo inducido y puentes de hidrógeno. Todas estas interacciones contribuyen de forma exotérmica al calor de solución. Cuando un grupo no polar es adicionado en el medio acuoso, las moléculas de agua se organizan en torno al segmento hidrofóbico conduciendo a la condición conocida como efecto hidrofóbico. (Israelachvili, 2011). El efecto hidrofóbico conduce a una contribución exotérmica del calor de solución. El calor de solución es la suma de interacciones soluto-soluto reflejadas por el calor de fusión, y del calor de solvatación el cual es determinado por las interacciones soluto-solvente. Los parámetros termodinámicos de transferencia son interesantes porque proporcionan información sobre las interacciones relativas soluto-solvente en el agua pura y en la mezcla del sistema cosolvente. Los perfiles de energía de transferencia versus composición en varios cosolventes iónicos y no iónicos son de manera usual similares en naturaleza, mientras que la entalpía de transferencia y la entropía de transferencia muestran un máximo con una imagen especular la una de la otra (Kundu, 1994). En la literatura existen varias referencias donde se propone el uso de la energía libre y la entropía de transferencia como una exploración efectiva de la estructura del medio solvente (Kundu, 1994), (Bose & Kundu, 2011), (Das, et al., 1978).

La entropía de transferencia ΔS_{tr} y la energía libre de transferencia ΔG_{tr} de MLX desde agua pura (2) hasta la mezcla (1+2) se calcularon mediante las siguientes ecuaciones:

$$\Delta S_{tr}(2 \rightarrow 1 + 2) = \Delta S_{soln}^{1+2} - \Delta S_{soln}^2 \quad (\text{Ecuación 4-1})$$

$$\Delta G_{tr}(2 \rightarrow 1 + 2) = \Delta G_{soln}^{1+2} - \Delta G_{soln}^2 \quad (\text{Ecuación 4-2})$$

Donde ΔS_{soln} y ΔG_{soln} son la entropía y la energía libre de solución de forma respectiva. Los datos respectivos para las funciones de transferencia de MLX en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W se relacionan en las tablas 19, 20 y 21.

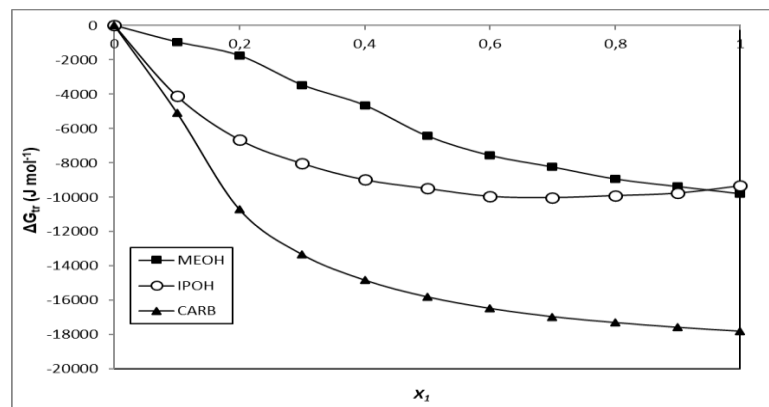


Figura 20. Variación de la energía libre de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

La energía libre de transferencia de MLX desde agua hasta las mezclas binarias MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (Figura 20) disminuye de manera monótona, en todos los casos, en la medida que la cantidad de cosolvente incrementa. Una vez las moléculas de MLX están dentro de la mezcla de solventes, estas establecen puentes de hidrógeno con ambos componentes de la mezcla, es decir con las moléculas de agua y con las moléculas del cosolvente respectivo. Los grupos aromáticos y alquilo de MLX interactúan con los grupos alquilo del cosolvente, como también es posible que el anillo aromático interactúe con los grupos hidroxilo a través de interacciones del tipo dipolo-dipolo inducidas. La magnitud de la interacción entre MLX y el cosolvente respectivo aumenta en la medida que la cantidad de cosolvente aumenta en el sistema lo que conlleva a una disminución de la energía libre de transferencia hasta el valor más bajo posible. En los sistemas MEOH+W y CARB+W esta condición se obtiene en el cosolvente puro, pero en el sistema IPOH+W se observa en la composición $x_1 = 0,7$. Este descenso en la energía libre indica que el proceso de transferencia desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes es favorable en términos de las interacciones soluto-solvente, y es más favorable cuando es transferido a los cosolventes puros en los casos de las mezclas MEOH+W y CARB+W, y cuando es transferido a la mezcla de $x_1 = 0,7$ en el sistema IPOH+W. La solubilidad de MLX aumenta en la medida que la energía libre de transferencia disminuye, y alcanza su máximo valor en el punto donde la energía libre de transferencia alcanza su valor más bajo, en nuestro caso los máximos valores de solubilidad en los sistemas MEOH+W y CARB+W se alcanzan en el cosolvente puro, mientras que en el sistema IPOH+W se logra en la composición $x_1 = 0,7$. La energía libre de transferencia disminuye en la medida que disminuye la polaridad del medio debido a las condiciones favorables que se generan para que MLX interactúe con el cosolvente respectivo, y por ello se puede esperar obtener la menor energía libre de transferencia en la medida que la polaridad del medio es más baja; desde otro punto de vista, esto sucede porque la energía de mezcla, de las diferentes mezclas orgánicas acuosas en estudio, es positiva debido a que las interacciones agua-agua son muy grandes comparadas a las interacciones componente orgánico-agua y componente orgánico-componente orgánico, que dan lugar al efecto hidrofóbico, de manera principal en las mezclas ricas en agua (Yalkowsky, 1999). En efecto podemos ver que los valores de energía de transferencia en estos cosolventes puros son también muy cercanos. En las composiciones intermedias el IPOH favorece la disolución de MLX quizás por efecto de poseer más grupos metilo que interactúan con mayor probabilidad con el fármaco (a través de fuerzas de dispersión), contribuyendo a una disolución más favorable en dichas composiciones. No obstante, la polaridad de CARB es más baja con un valor de su parámetro de solubilidad de Hildebrand de $22,5 \text{ MPa}^{1/2}$, y en dicho cosolvente puro se alcanza el mínimo valor de energía libre de transferencia, y la máxima solubilidad entre los tres sistemas que se están considerando.

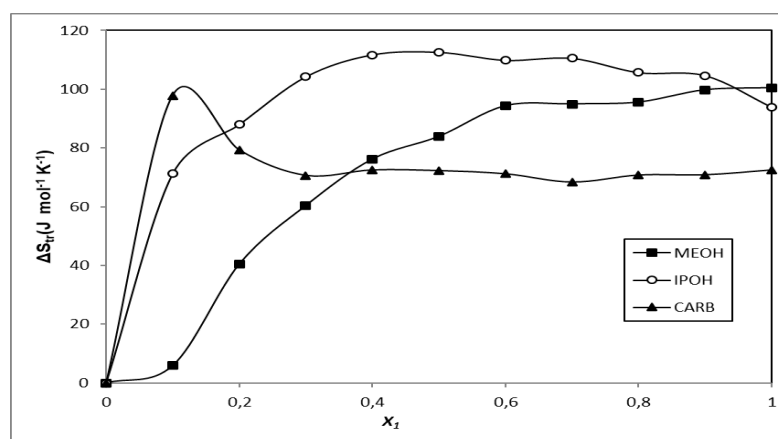


Figura 21. Variación de entropía de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

La entropía de transferencia desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente está relacionada con la estructura del solvente. Los datos respectivos de la entropía de transferencia de MLX a la mezcla cosolvente en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W se describen en las tablas 19, 20 y 21. La variación del parámetro termodinámico de entropía de transferencia en función de la composición del sistema cosolvente (Figura 21) muestra, en todos los casos, una tendencia positiva con el incremento de la proporción de cosolvente, hasta alcanzar un valor máximo, que en el caso del sistema MEOH+W coincide con el solvente puro, pero que en los demás sistemas continúa desde dicho valor máximo con un descenso en la medida que se incrementa la proporción del cosolvente. De acuerdo con la literatura (Kundu, 1994), el modelo para la transferencia de un soluto desde agua hasta una mezcla cosolvente acuosa, implica que el soluto contiene grupos no polares R y grupos polares X1 y X2, estos últimos capaces de formar puentes de hidrógeno. En este modelo se asume que, en el agua y en la mezcla cosolvente, el soluto está alojado en una cavidad formada por una película del solvente estructurada a través de puentes de hidrógeno. Cuando un cosolvente anfílico R'Z está presente en esta película, este interactúa de manera simultánea con las moléculas de agua y con el soluto, a través de puentes de hidrógeno en el primer caso (de su grupo hidrofílico Z), y de interacciones del tipo fuerzas de dispersión en el segundo caso (de su segmento R). De acuerdo con este modelo el proceso de transferencia se desarrolla en 4 pasos: El primer paso involucra la ruptura de los puentes de hidrógeno entre la película interna de la cavidad y los grupos X1 y X2 del soluto, y la remoción del soluto de la cavidad en el agua pura. En el segundo paso la película de la cavidad colapsa. El tercer paso consiste en la formación de una cavidad dentro del solvente mixto. Finalmente, el soluto es introducido en la nueva cavidad con la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos Z del cosolvente y de la cavidad y fuerzas de dispersión entre los grupos apolares del soluto y el cosolvente. Cada paso está acompañado de un cambio entrópico que contribuye a la entropía de transferencia total ΔS_{tr} . En la ausencia de soluto la adición de pequeñas cantidades de cosolvente al

agua produce un incremento en la estructuración de esta. Pero dado que el número de sitios para formar puentes de hidrógeno en el cosolvente es reducido, el reemplazo de las moléculas de agua en la película de la cavidad por las moléculas del cosolvente resulta en un descenso en el orden de la película y por ello hay un incremento positivo de la entropía. En la medida que aumenta la proporción de cosolvente, cada uno de los pasos mencionados genera un aporte entrópico hacia la entropía de transferencia total que al final se caracteriza por un valor máximo alrededor de la máxima estructuración del solvente en función de la composición de la mezcla. De acuerdo a ello podemos esperar que un máximo en la entropía de transferencia aparezca en la máxima estructuración del sistema; un valor mayor y una pronta aparición de este parámetro corresponderán con la presencia de grupos alquilo más numerosos, o quizás de mayor tamaño, en el cosolvente. Más allá de este valor el cosolvente actúa como disruptor de la estructura del agua y por ello a partir de allí el valor de la entropía de transferencia tiende a caer bruscamente.

En la figura 21 el primer pico en aparecer corresponde al de CARB en la composición $x_1 = 0,1$ que corresponde a aquella donde la entalpía de solución es máxima; a partir de allí la entropía de transferencia cae hasta valores de poca variación en las demás composiciones para este sistema. El siguiente máximo y con una alta magnitud se observa para el IPOH en la composición $x_1 = 0,5$ que también corresponde a la composición de máxima entalpía de solución, en este caso la entropía de transferencia pico es mayor que en el sistema CARB+W quizás porque la molécula de IPOH puede formar con mayor facilidad diferentes conformaciones respecto a las moléculas de CARB que son lineales y más grandes, y estas diferentes conformaciones pueden conducir a un aumento en la entropía del sistema. La entropía de transferencia para el MLX desde el agua hasta las mezclas MEOH+W crece en la medida que aumenta el contenido de cosolvente hasta el cosolvente puro. No se observa ningún pico máximo en este caso. La ausencia de un pico puede evidenciar la presencia de múltiples estructuras cosolventes en las mezclas acuosas y no acuosas, debido a que el tamaño molecular de MEOH es más cercano al tamaño molecular del agua y posee relativa facilidad para establecer puentes de hidrógeno en diferentes conformaciones dentro del medio acuoso y en tal caso no actúa como un disruptor de la estructura ordenada del agua.

Tabla 19. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\delta_{1+2}(\text{MPa}^{1/2})^c$	$\Delta H_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta G_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	36,3	0,80	-0,96	5,90
0,2	31,3	10,50	-1,76	40,50
0,3	28,5	14,80	-3,46	60,30
0,4	26,7	18,40	-4,65	76,10
0,5	25,5	19,00	-6,43	84,00
0,6	24,6	21,00	-7,57	94,30
0,7	23,9	20,50	-8,24	94,90
0,8	23,3	20,00	-8,94	95,60
0,9	22,9	20,80	-9,38	99,70
1	22,5	20,60	-9,80	100,40

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,07$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,08$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.**Tabla 20.** Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\delta_{1+2}(\text{MPa}^{1/2})^c$	$\Delta H_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta G_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	40,1	17,50	-4,10	71,40
0,2	35,3	20,00	-6,70	88,00
0,3	32,1	23,60	-8,00	104,40
0,4	29,9	24,90	-9,00	111,90
0,5	28,1	24,60	-9,50	112,50
0,6	26,8	23,30	-9,90	109,80
0,7	25,7	23,50	-10,00	110,60
0,8	24,9	22,10	-9,90	105,60
0,9	24,1	21,90	-9,80	104,50
1	23,5	19,10	-9,30	93,90

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,06$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,07$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.**Tabla 21.** Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\delta_{1+2}(\text{MPa}^{1/2})^c$	$\Delta H_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta G_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta S_{tr}^o(2 \rightarrow 1+2)$ (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	36,3	24,58	-5,07	97,90
0,2	31,3	13,33	-10,71	79,40
0,3	28,5	8,08	-13,33	70,70
0,4	26,7	7,15	-14,82	72,50
0,5	25,5	6,10	-15,80	72,30
0,6	24,6	5,10	-16,47	71,20
0,7	23,9	3,77	-16,96	68,40
0,8	23,3	4,15	-17,30	70,80
0,9	22,9	3,90	-17,58	70,90
1	22,5	4,17	-17,80	72,50

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,05$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,06$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

4.2.6. Compensación entálpica-entrópica de disolución de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Los análisis de compensación examinan las relaciones entre los parámetros termodinámicos de entalpía y entropía donde una relación de carácter lineal entre ellos puede ser una prueba de la existencia de mecanismos comunes de acción durante el proceso de disolución, y también pueden ser un medio para identificar tendencias atípicas de estos mecanismos comunes (Krug, et al., 1976a). Sin embargo, este método de análisis no es muy sensible para suministrar una evidencia de que un patrón de compensación entálpica-entrópica sea debido a una compensación química o física o bien a una propagación de errores experimentales (Krug, et al., 1976b). Un enfoque alternativo consiste en relacionar de manera gráfica la entalpía contra la energía libre evaluadas a la temperatura armónica media de las temperaturas experimentales. Ya que los estimados de entalpía versus energía libre a la temperatura armónica media no están estadísticamente correlacionadas, cualquier relación lineal (o no lineal) entre ellos tal vez posee una causalidad química. Por ello si para una serie de compuestos todos los puntos caen en la misma línea de compensación, todos los cambios en el comportamiento causadas por las alteraciones en la estructura del soluto y/o su medio ambiente circundante (solvente) tienen una base fisicoquímica común (Krug, et al., 1976). En este punto podemos decir que los objetivos del análisis de compensación entálpica-entrópica son dos:

- Determinar si hay compensación entálpica-entrópica para el sistema evaluado y si la compensación es debida a la propagación de error experimental o a la variación de parámetros experimentales.
- Obtener una idea acerca de la existencia de un mecanismo de acción en común e identificar los valores atípicos de este mecanismo general de acción.

Con base en lo anterior la entalpía de solución de MLX se graficó en función de la energía libre estimada a la temperatura armónica media ($T_{hm} = 303,0$ K) para los sistemas solventes MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (Figuras 22, 23 y 24). En todos los casos se observan efectos de compensación no lineal que difieren entre cada sistema lo que sugiere que cada uno de ellos presenta un mecanismo diferente de disolución, en función de la variación de la composición del medio cosolvente.

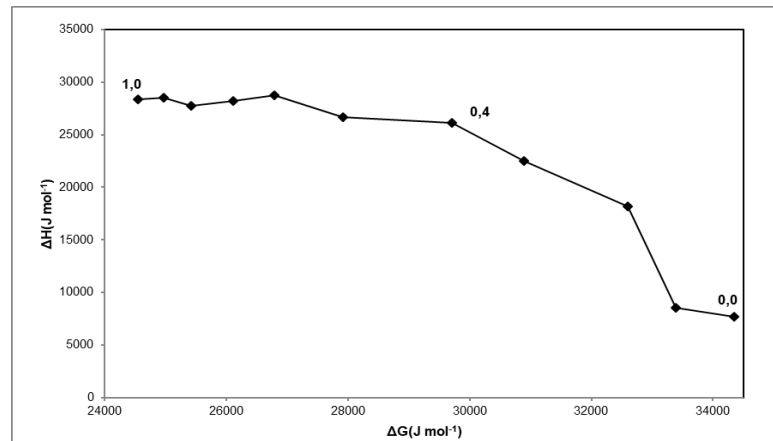


Figura 22. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas MEOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

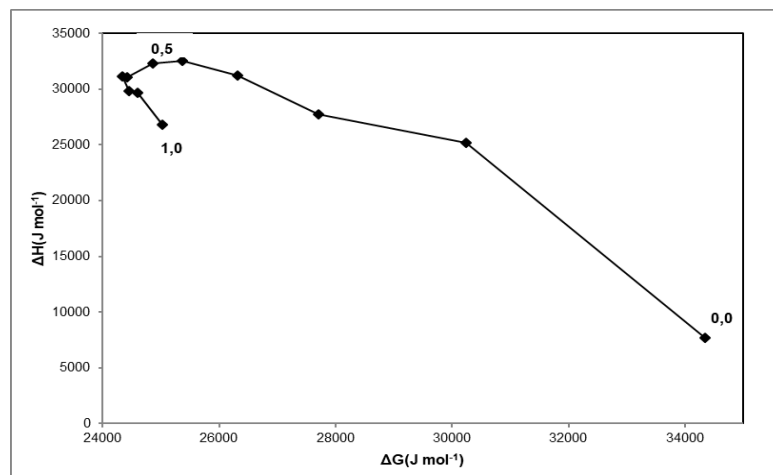


Figura 23. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas IPOH+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

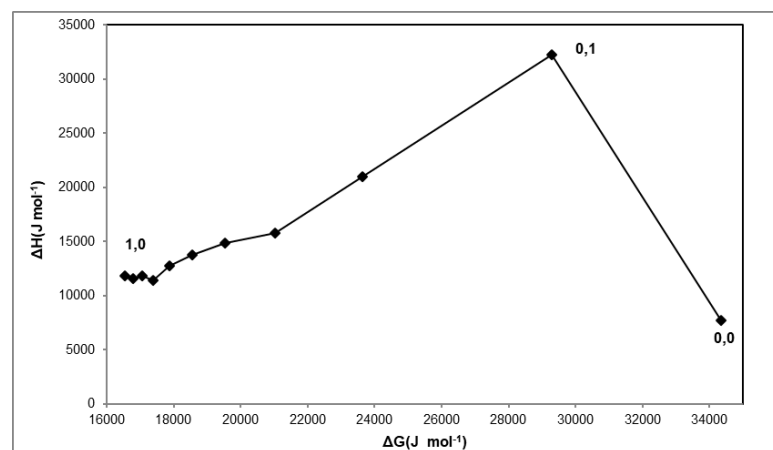


Figura 24. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas CARB+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

Para MLX en el sistema MEOH+W la tendencia de la curva de compensación (Figura 22) es hacia una pendiente negativa en el rango de composiciones entre agua pura y el cosolvente puro, lo que indica que el mecanismo conductor en el proceso de disolución es la entropía, lo cual es coincidente con los resultados obtenidos a partir del análisis de las funciones de transferencia. Esto puede ser posible por dos causas: en primer lugar, el tamaño molecular del cosolvente que siendo de forma relativa el más pequeño, en comparación con IPOH y CARB, puede formar más interacciones solvente-solvente con el agua, y por ello puede dar lugar a un mayor incremento de la entropía del sistema y en segundo lugar a la desestructuración de los “iceberg” alrededor de los grupos no polares del fármaco.

La curva de compensación para la disolución de MLX en el sistema IPOH+W (Figura 23) muestra un efecto de compensación no lineal que difiere del observado en el caso anterior. Se observan tres zonas diferenciadas: la primera en el intervalo $0,0 \leq x_1 \leq 0,5$ cuya pendiente es negativa indicando una predominancia del mecanismo de naturaleza entrópica en este rango. En el intervalo comprendido entre $0,5 \leq x_1 \leq 0,6$, hay un cambio en el valor de la pendiente siendo positiva en este caso y por ello indicando un cambio hacia un mecanismo de disolución de naturaleza entálpica. Y en el tercer intervalo $0,6 \leq x_1 \leq 1,0$ se observa un nuevo segmento con pendiente negativa, que corresponde a un mecanismo dirigido por la entropía.

La disolución de MLX en el sistema CARB+W muestra una curva de compensación (Figura 24) con una pendiente negativa pronunciada entre el agua pura y la mezcla $x_1 = 0,1$ característico de un mecanismo entrópico, desde $x_1 = 0,1$ hasta el cosolvente puro la pendiente es positiva, por ello este en este segmento el mecanismo característico es la entalpía.

El análisis de compensación entálpica-entrópica por sí mismo no indica el mecanismo exacto que prevalece en el sistema, ya que solo indica si los cambios observados en el sistema son debidos a un mecanismo común o no. De este modo podemos decir que los sistemas estudiados presentan diferentes comportamientos y por ello diferentes mecanismos para la disolución de MLX según la composición de las mezclas.

4.2.7. Análisis de la solvatación preferencial de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

El cálculo de los parámetros de solvatación preferencial para MLX en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W requiere de la determinación de los valores D y Q (ecuaciones 1-37 y 1-38), de la compresibilidad isotérmica de las mezclas (ecuación 1-42), del volumen molar del soluto (calculado de manera aproximada mediante el método de contribución de grupos de Fedors) y los volúmenes molares parciales de cada uno de los solventes en cada una de las mezclas binarias (ecuaciones 1-40 y 1-41).

A partir de los datos de solubilidad del fármaco en los diferentes sistemas, expresado en términos de fracción molar se obtuvieron las energías de Gibbs de solución, y a partir de allí se calcularon las energías Gibbs de transferencia (ecuación 1-31) desde el agua hasta cada una de las mezclas binarias en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (Tablas 22, 23 y 24).

Tabla 22. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes MEOH+W a varias temperaturas.

x_1^a	$\delta_{1+2} (\text{MPa}^{1/2})$	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	44,2	-0,89	-0,94	-0,98	-0,98	-1,01
0,2	41,3	-1,38	-1,54	-1,75	-1,93	-2,19
0,3	38,9	-2,87	-3,17	-3,45	-3,75	-4,09
0,4	36,9	-3,89	-4,27	-4,65	-5,04	-5,41
0,5	35,2	-5,64	-6,00	-6,43	-6,84	-7,32
0,6	33,8	-6,57	-7,18	-7,60	-8,05	-8,49
0,7	32,5	-7,33	-7,74	-8,27	-8,70	-9,22
0,8	31,4	-7,98	-8,47	-9,00	-9,39	-9,91
0,9	30,5	-8,41	-8,86	-9,42	-9,88	-10,40
1,0	29,6	-8,80	-9,31	-9,84	-10,30	-10,82

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 23. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes IPOH+W a varias temperaturas.

x_1^a	$\delta_{1+2} (\text{MPa}^{1/2})$	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	40,1	-3,42	-3,76	-4,09	-4,48	-4,84
0,2	35,3	-5,79	-6,22	-6,65	-7,08	-7,56
0,3	32,1	-7,03	-7,50	-8,03	-8,52	-9,13
0,4	29,9	-7,88	-8,45	-8,98	-9,50	-10,15
0,5	28,1	-8,41	-8,92	-9,49	-10,00	-10,69
0,6	26,8	-8,89	-9,40	-9,91	-10,47	-11,10
0,7	25,7	-8,94	-9,48	-10,00	-10,54	-11,17
0,8	24,9	-8,89	-9,35	-9,87	-10,45	-10,99
0,9	24,1	-8,74	-9,25	-9,75	-10,22	-10,88
1,0	23,5	-8,40	-8,89	-9,34	-9,76	-10,32

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 24. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes CARB+W a varias temperaturas.

x_1^a	$\delta_{1+2} (\text{MPa}^{1/2})$	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	36,3	-4,13	-4,63	-5,01	-5,55	-6,12
0,2	31,3	-9,90	-10,38	-10,70	-11,08	-11,53
0,3	28,5	-12,63	-13,00	-13,35	-13,65	-14,08
0,4	26,7	-14,11	-14,48	-14,84	-15,16	-15,58
0,5	25,5	-15,09	-15,46	-15,82	-16,14	-16,55
0,6	24,6	-15,77	-16,12	-16,50	-16,81	-17,20
0,7	23,9	-16,27	-16,62	-16,97	-17,32	-17,63
0,8	23,3	-16,58	-16,96	-17,34	-17,65	-18,00
0,9	22,9	-16,87	-17,24	-17,61	-17,92	-18,30
1,0	22,5	-17,08	-17,46	-17,82	-18,15	-18,55

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores D (Tablas 28, 29 y 30) se calcularon a partir de la primera derivada del polinomio correspondiente a la energía libre de Gibbs de transferencia en función de la composición de las mezclas cosolventes. A continuación, se muestran los valores de los coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 (\text{kJ mol}^{-1})$ versus x_1 de MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (Tablas 25, 26 y 27).

Tabla 25. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 (\text{kJ mol}^{-1})$ vs x_1 de MLX en mezclas MEOH+W.

Coefficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
a	-0,0098	-0,0079	-0,0043	-0,0038	-0,0004
b	-13,584	-13,478	-13,731	-11,577	-10,1830
c	90,575	81,195	77,861	45,077	16,373
d	-446,660	-414,650	-423,530	-295,420	-182,480
e	852,970	798,450	860,830	622,650	425,470
f	-712,590	-663,860	-757,970	-541,040	-380,040
g	220,510	203,050	247,270	170,020	120,050
r^2	0,9998	0,9998	0,9997	0,9995	0,9998
Función inicial	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 26. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$ (kJ mol⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas IPOH+W.

Coeficiente	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,15 K
a	0,0116	0,0093	0,0075	0,0030	0,0035
b	-42,378	-47,937	-52,852	-58,734	-64,988
c	81,386	111,790	133,950	163,750	200,660
d	-54,386	-148,050	-208,640	-284,830	-415,360
e	-55,769	98,464	194,380	294,560	536,330
f	108,500	-16,464	-94,757	-159,740	-374,210
g	-45,775	-6,709	18,552	35,219	107,250
r ²	0,9997	0,9997	0,9998	0,9999	0,9999
Función inicial	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 27. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$ (kJ mol⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas CARB+W.

Coeficiente	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,15 K
a	0,0505	0,0487	0,0449	0,0391	0,0344
b	-22,03	-32,325	-39,582	-51,307	-63,509
c	-362,69	-290,72	-238,860	-146,750	-52,299
d	1687,70	1467,00	1298,500	997,260	679,410
e	-3043,10	-2707,40	-2435,400	-1955,700	-1428,100
f	2500,30	2248,20	2035,100	1666,400	1243,400
g	-776,33	-702,24	-637,700	-528,110	-397,520
r ²	0,9987	0,9999	0,9999	0,9998	0,9997
Función inicial	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 28. Valores del parámetro D (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a varias temperaturas.

x_1^a	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,15 K
0	-13,58	-13,48	-13,73	-11,58	-10,18
0,1	-5,80	-6,80	-7,79	-9,19	-10,86
0,2	-8,94	-10,13	-11,45	-13,07	-14,73
0,3	-13,36	-14,41	-15,49	-16,48	-17,32
0,4	-14,82	-15,65	-16,19	-16,73	-17,02
0,5	-12,86	-13,43	-13,61	-13,94	-14,19
0,6	-9,20	-9,45	-9,75	-9,84	-10,26
0,7	-6,19	-6,07	-6,85	-6,53	-6,94
0,8	-5,21	-4,84	-5,52	-5,25	-5,28
0,9	-5,07	-5,05	-3,04	-5,17	-4,86
1,0	-0,42	-2,24	8,49	-2,16	-2,90

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 29. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a varias temperaturas.

x_1^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	-42,38	-47,94	-52,85	-58,73	-64,99
0,1	-27,90	-29,64	-31,59	-33,43	-35,35
0,2	-17,35	-17,98	-18,81	-19,20	-20,19
0,3	-10,53	-10,97	-11,39	-11,53	-12,41
0,4	-6,58	-6,88	-7,07	-7,33	-7,84
0,5	-4,34	-4,36	-4,33	-4,64	-4,51
0,6	-2,68	-2,41	-2,25	-2,43	-1,85
0,7	-0,81	-0,50	-0,38	-0,30	0,12
0,8	1,41	1,42	1,38	1,75	1,46
0,9	3,09	2,87	2,95	3,57	3,20
1,0	2,01	2,78	4,18	5,13	8,02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 30. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a varias temperaturas.

x_1^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	-22,03	-32,33	-39,58	-51,31	-63,51
0,1	-54,91	-56,21	-57,16	-57,76	-58,70
0,2	-43,45	-42,57	-42,18	-40,60	-39,41
0,3	-22,68	-22,25	-22,20	-21,52	-21,12
0,4	-8,78	-9,21	-9,54	-9,83	-10,09
0,5	-4,71	-5,60	-5,87	-6,23	-6,27
0,6	-5,79	-6,83	-6,80	-6,66	-6,13
0,7	-5,27	-6,58	-6,49	-6,05	-5,51
0,8	0,07	-1,94	-2,22	-2,16	-2,54
0,9	4,30	1,64	1,01	0,63	-0,44
1,0	-13,19	-14,81	-14,10	-12,49	-10,40

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Para el cálculo de los valores Q se requiere de los valores de la energía Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes libres de soluto, para los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (Tablas 31, 32 y 33), los cuales se obtuvieron a partir de los datos de la literatura para MEOH e IPOH (Marcus, 2002b) y para CARB (Nakayama & Shinoda, 1971), (Li, et al., 2009), (Ganbavale, et al., 2014) y el posterior procesamiento matemático (ecuaciones 1-43, 1-44 y 1-45).

Tabla 31. Valores G^E ($J\ mol^{-1}$) para las mezclas MEOH+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J\ mol^{-1}$) (a 298,15 K)	G^E ($J\ mol^{-1}$)				
		$T = 293,15\ K$	$T = 298,15\ K$	$T = 303,15\ K$	$T = 308,15\ K$	$T = 313,15\ K$
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	-259,77	76,98	82,73	88,47	94,22	99,96
0,2	-427,95	154,70	164,64	174,58	184,52	194,45
0,3	-554,42	220,39	233,60	246,82	260,03	273,25
0,4	-667,80	264,75	280,66	296,56	312,47	328,37
0,5	-775,50	281,96	300,00	318,04	336,07	354,11
0,6	-863,64	269,68	289,01	308,34	327,67	347,00
0,7	-897,14	229,01	248,22	267,43	286,64	305,84
0,8	-819,63	164,56	181,34	198,13	214,92	231,70
0,9	-553,53	84,38	95,26	106,14	117,02	127,90
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 32. Valores G^E ($J\ mol^{-1}$) para las mezclas IPOH+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J\ mol^{-1}$) (a 298,15 K)	G^E ($J\ mol^{-1}$)				
		$T = 293,15\ K$	$T = 298,15\ K$	$T = 303,15\ K$	$T = 308,15\ K$	$T = 313,15\ K$
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	31,69	76,98	269,38	88,47	94,22	99,96
0,2	215,48	154,70	514,77	174,58	184,52	194,45
0,3	370,00	220,39	721,08	246,82	260,03	273,25
0,4	383,44	264,75	874,15	296,56	312,47	328,37
0,5	213,50	281,96	960,75	318,04	336,07	354,11
0,6	-112,59	269,68	968,61	308,34	327,67	347,00
0,7	-498,05	229,01	886,39	267,43	286,64	305,84
0,8	-776,59	164,56	703,70	198,13	214,92	231,70
0,9	-712,36	84,38	411,07	106,14	117,02	127,90
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 33. Valores G^E ($J mol^{-1}$) para las mezclas CARB+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J mol^{-1}$) (a 298,15 K)	G^E ($J mol^{-1}$)				
		$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	-175,01	0,00	23,2	0,00	0,00	0,00
0,1	-1431,78	76,98	184,1	88,47	94,22	99,96
0,2	-1715,85	154,70	269,7	174,58	184,52	194,45
0,3	-1711,39	220,39	308,2	246,82	260,03	273,25
0,4	-1623,98	264,75	319,9	296,56	312,47	328,37
0,5	-1465,18	281,96	317,6	318,04	336,07	354,11
0,6	-1228,28	269,68	306,0	308,34	327,67	347,00
0,7	-955,07	229,01	282,7	267,43	286,64	305,84
0,8	-693,83	164,56	237,1	198,13	214,92	231,70
0,9	-348,34	84,38	151,2	106,14	117,02	127,90
1	581,99	0,00	-0,9	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores Q (Tablas 37, 38 y 39) se calcularon a partir de la segunda derivada del polinomio correspondiente a la energía libre de Gibbs de exceso en función de la fracción molar de agua. A continuación, se muestran los valores de los coeficientes de las curvas G^E ($J mol^{-1}$) versus x_2 para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (Tablas 34, 35 y 36).

Tabla 34. Coeficientes curvas G^E vs x_2 mezclas MEOH+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	0,0010	0,0010	0,0006	0,0006	0,0010	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	817,6	957,0	1096,4	1235,9	1375,2	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	526,0	189,1	-148,1	-485,5	-822,1		
d	-2789,9	-2466,1	-2142,0	-1817,5	-1494,2		
e	1446,3	1320,0	1193,7	1067,1	941,1		
r^2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		

^a la variable x corresponde a x_2

Tabla 35. Coeficientes curvas G^E vs x_2 mezclas IPOH+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	0,000	0,000	0,0000	0,0000	0,0000	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	4455,9	4729,0	5002,1	5275,2	5548,3	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	-5346,3	-6305,0	-7263,7	-8222,4	-9181,1		
d	19,117	1184,0	2348,9	3513,8	4678,7		
e	871,29	392,0	-87,289	-566,58	-1045,9		
r^2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		

^a la variable x corresponde a x_2

Tabla 36. Coeficientes curvas G^E vs x_2 mezclas CARB+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	8,6456	-0,9224	-10,4900	-20,0580	-29,6260	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	1730,2	1957,1	2184,0	2411,0	2637,9	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	-4291,4	-4951,2	-5611,0	-6270,8	-6930,7		
d	5234,3	6225,4	7216,5	8207,6	9198,8		
e	-2662,5	-3207,2	-3751,9	-4296,6	-4841,4		
r^2	1,00	1,000	1,000	1,000	1,000		

^a la variable x corresponde a x_2 **Tabla 37.** Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.

x_1^a	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,441	2,469	2,497	2,525	2,553
0,2	2,240	2,267	2,295	2,322	2,349
0,3	1,983	2,013	2,043	2,073	2,102
0,4	1,779	1,807	1,836	1,865	1,894
0,5	1,693	1,714	1,735	1,756	1,778
0,6	1,749	1,757	1,766	1,774	1,782
0,7	1,932	1,925	1,919	1,913	1,907
0,8	2,181	2,167	2,153	2,140	2,126
0,9	2,397	2,394	2,391	2,388	2,385
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.**Tabla 38.** Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.

x_1^a	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,246	2,262	2,278	2,294	2,310
0,2	1,812	1,852	1,893	1,933	1,974
0,3	1,285	1,359	1,434	1,508	1,583
0,4	0,791	0,882	0,973	1,064	1,155
0,5	0,432	0,508	0,585	0,661	0,738
0,6	0,284	0,315	0,347	0,378	0,410
0,7	0,397	0,367	0,338	0,308	0,279
0,8	0,797	0,719	0,640	0,562	0,484
0,9	1,485	1,412	1,339	1,266	1,192
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 39. Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.

x_1^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	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	1,880	1,807	1,735	1,663	1,591
0,2	1,812	1,735	1,657	1,579	1,501
0,3	1,964	1,930	1,896	1,862	1,828
0,4	2,139	2,156	2,172	2,189	2,205
0,5	2,220	2,267	2,313	2,360	2,406
0,6	2,165	2,210	2,255	2,300	2,344
0,7	2,010	2,025	2,041	2,056	2,072
0,8	1,865	1,843	1,822	1,801	1,780
0,9	1,919	1,889	1,860	1,830	1,800
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores de compresibilidad isotérmica k_T se calcularon a partir de los valores: $1,248 \text{ GPa}^{-1}$, $1,332 \text{ GPa}^{-1}$, $0,634 \text{ GPa}^{-1}$ y $0,457 \text{ GPa}^{-1}$ para MEOH, IPOH, CARB y agua respectivamente, por medio de la ecuación (1-42). El volumen molar de MLX se aproximó a través del método de contribución de grupos (Anexo C) donde se obtuvo un valor de $V_3 (\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 183,3$. Los volúmenes molares parciales para los cosolventes y el agua en las diferentes mezclas se presentan en el Anexo E. A continuación, se presentan los valores obtenidos para $G_{1,3}$, y $G_{2,3}$ para MLX en las mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.

Tabla 40. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes MEOH+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-288,60	-286,21	-286,55	-269,82	-258,91
0,1	-226,44	-232,64	-238,56	-247,14	-257,18
0,2	-244,80	-251,69	-259,26	-268,52	-277,71
0,3	-270,87	-276,18	-281,53	-286,22	-289,81
0,4	-274,32	-277,74	-279,51	-281,42	-281,42
0,5	-251,72	-253,79	-253,87	-254,77	-255,21
0,6	-221,73	-222,49	-223,49	-223,65	-225,57
0,7	-202,06	-201,79	-203,78	-202,99	-204,12
0,8	-193,82	-193,29	-194,28	-193,91	-194,00
0,9	-189,37	-189,31	-188,03	-189,31	-189,10
1,0	-186,06	-186,01	-185,95	-185,90	-185,85
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-196,62	-198,07	-199,48	-201,50	-203,98
0,2	-217,78	-221,57	-225,77	-230,85	-236,25
0,3	-265,07	-270,40	-275,84	-280,50	-284,84
0,4	-317,15	-322,94	-326,27	-329,09	-330,83
0,5	-336,75	-342,33	-343,31	-345,58	-348,11
0,6	-312,42	-315,95	-320,20	-321,02	-328,20
0,7	-276,58	-275,59	-287,85	-283,56	-290,98
0,8	-263,50	-258,81	-269,96	-266,40	-268,19
0,9	-263,23	-263,35	-232,92	-265,91	-261,94
1,0	-193,10	-222,74	-48,10	-220,45	-231,97

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 41. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes IPOH+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-501,86	-537,40	-567,48	-603,38	-641,04
0,1	-384,80	-395,92	-408,52	-420,19	-432,56
0,2	-321,49	-323,60	-327,08	-327,41	-332,04
0,3	-286,79	-285,54	-284,34	-280,97	-283,58
0,4	-272,95	-267,73	-262,41	-258,79	-257,83
0,5	-271,95	-259,52	-249,76	-246,94	-239,19
0,6	-249,23	-237,44	-229,76	-229,82	-216,78
0,7	-196,28	-193,06	-191,88	-191,15	-184,28
0,8	-180,80	-180,10	-179,45	-176,24	-176,54
0,9	-183,01	-183,00	-182,67	-181,68	-181,79
1,0	-185,85	-185,80	-185,74	-185,69	-185,63
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-278,85	-284,47	-290,81	-296,86	-303,02
0,2	-329,20	-332,05	-336,44	-337,33	-342,83
0,3	-370,64	-368,98	-367,34	-361,60	-367,18
0,4	-437,18	-423,12	-408,22	-397,86	-396,24
0,5	-567,28	-512,83	-469,97	-456,87	-423,79
0,6	-618,61	-537,46	-485,67	-484,63	-396,81
0,7	-295,09	-259,88	-247,35	-239,20	-163,68
0,8	-77,73	-64,94	-52,68	7,10	2,85
0,9	-42,74	-45,50	-32,39	10,59	2,98
1,0	-122,80	-99,70	-57,67	-30,06	55,24

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 42. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes CARB+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-351,15	-423,60	-472,19	-550,85	-630,72
0,1	-647,46	-678,16	-708,42	-738,07	-773,96
0,2	-518,94	-527,54	-541,32	-545,74	-554,11
0,3	-326,42	-326,56	-329,14	-327,62	-328,38
0,4	-229,62	-231,45	-232,73	-233,88	-234,82
0,5	-205,52	-208,46	-209,03	-209,97	-209,72
0,6	-205,17	-207,94	-207,51	-206,78	-204,95
0,7	-200,09	-203,12	-202,83	-201,74	-200,36
0,8	-187,53	-190,81	-191,31	-191,24	-191,92
0,9	-184,40	-186,33	-186,76	-187,02	-187,85
1,0	-187,55	-187,53	-187,50	-187,48	-187,45
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-573,57	-600,58	-627,12	-653,20	-684,90
0,2	-823,88	-842,27	-869,99	-880,02	-898,48
0,3	-649,84	-651,45	-660,94	-656,96	-659,56
0,4	-407,84	-418,00	-425,47	-431,94	-437,97
0,5	-330,67	-354,88	-360,02	-367,93	-366,58
0,6	-404,43	-439,16	-434,35	-425,54	-403,58
0,7	-436,07	-497,18	-491,88	-470,17	-444,58
0,8	-183,64	-302,17	-321,01	-319,37	-345,29
0,9	86,02	-81,41	-120,61	-145,18	-217,61
1,0	-920,48	-1000,00	-952,23	-856,52	-738,89

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Para el cálculo de los parámetros de solvatación preferencial, se requieren los valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ y también es necesario calcular los volúmenes de correlación (V_{cor}), para cada uno de los sistemas, en las diferentes composiciones, y en las diferentes temperaturas de estudio, para lo cual se necesita calcular el radio molecular. Este valor se obtiene a partir del volumen molar del soluto (ecuación 1-36) y posee un valor de r_3 (nm) = 0,417, para el MLX. El volumen de correlación es calculado por métodos iterativos como ya se explicó en la sección 1.11.1. A continuación se muestran los valores de los volúmenes de correlación (V_{cor}) obtenidos para los diferentes sistemas (Tablas 43, 44 y 45).

Tabla 43. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes MEOH+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	888,02	888,60	889,17	889,64	890,25
0,2	931,23	932,17	933,19	933,73	935,03
0,3	978,14	979,96	981,93	983,29	986,24
0,4	1031,60	1034,11	1036,75	1038,95	1042,25
0,5	1084,14	1087,22	1090,05	1091,60	1096,22
0,6	1131,08	1133,88	1137,69	1138,73	1148,37
0,7	1174,63	1177,82	1182,62	1183,04	1189,74
0,8	1220,56	1223,76	1228,39	1229,01	1236,42
0,9	1267,52	1271,79	1274,82	1276,69	1284,54
1,0	1314,04	1318,37	1322,68	1322,68	1332,59

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 44. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes IPOH+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	888,02	888,60	889,17	889,64	890,25
0,2	931,23	932,17	933,19	933,73	935,03
0,3	978,14	979,96	981,93	983,29	986,24
0,4	1031,60	1034,11	1036,75	1038,95	1042,25
0,5	1084,14	1087,22	1090,05	1091,60	1096,22
0,6	1131,08	1133,88	1137,69	1138,73	1148,37
0,7	1174,63	1177,82	1182,62	1183,04	1189,74
0,8	1220,56	1223,76	1228,39	1229,01	1236,42
0,9	1267,52	1271,79	1274,82	1276,69	1284,54
1,0	1314,04	1318,37	1322,68	1322,68	1332,59

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 45. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes CARB+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	1052,19	1049,88	1047,29	1043,80	1034,79
0,2	1460,21	1470,24	1483,53	1490,43	1526,54
0,3	1649,19	1653,95	1661,08	1663,74	1731,79
0,4	1784,31	1792,02	1798,49	1805,21	1920,60
0,5	1956,05	1967,46	1973,95	1981,32	2166,33
0,6	2154,86	2168,99	2174,12	2178,07	2461,38
0,7	2333,16	2350,47	2356,60	2359,38	2769,03
0,8	2466,93	2488,47	2498,22	2504,60	3003,83
0,9	2623,14	2641,46	2651,49	2660,91	3015,54
1,0	2810,12	2818,58	2827,57	2835,84	2847,28

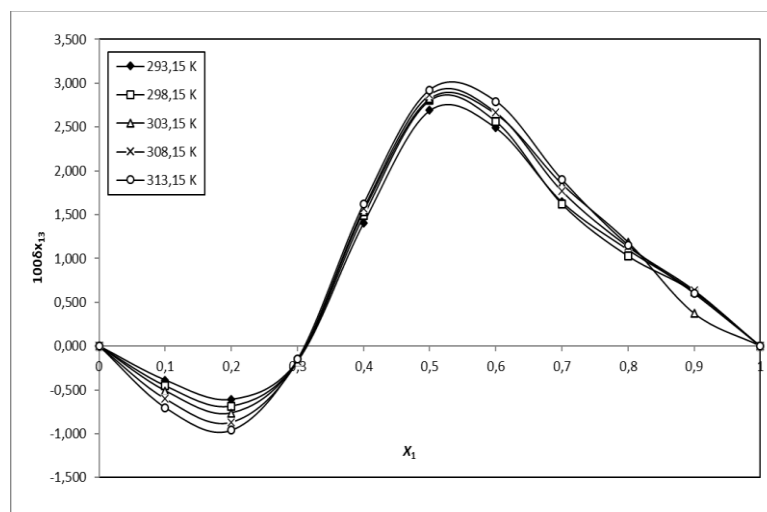
^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

A continuación, se muestran los valores de los parámetros de solvatación preferencial $\delta x_{1,3}$ calculados a través de la ecuación (1-32), para los diferentes sistemas en estudio, en las diferentes temperaturas (Tablas 46, 47 y 48).

Tabla 46. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W.

x_1^a	$100 \delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-0,390	-0,453	-0,513	-0,601	-0,703
0,2	-0,611	-0,684	-0,765	-0,867	-0,961
0,3	-0,171	-0,172	-0,170	-0,171	-0,149
0,4	1,405	1,488	1,539	1,569	1,622
0,5	2,691	2,805	2,825	2,869	2,923
0,6	2,493	2,566	2,651	2,667	2,794
0,7	1,647	1,625	1,851	1,770	1,901
0,8	1,101	1,030	1,188	1,137	1,155
0,9	0,621	0,620	0,373	0,639	0,602
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

**Figura 25.** Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a diferentes temperaturas.

El MLX en el sistema MEOH+W (Figura 25), en mezclas ricas en agua ($0,0 < x_1 < 0,3$; donde $\delta x_{1,3} < 0$) presenta una fracción molar local de agua mayor que en el seno de la solución, y en mezclas cuya composición de MEOH están en el rango ($0,3 < x_1 < 1,0$; donde $\delta x_{1,3} > 0$), una fracción molar local del cosolvente mayor que en el seno de la solución, siendo máxima en las composiciones cercanas a $x_1 = 0,5$. Este comportamiento es similar al encontrado en estudios previos de solvatación preferencial de MLX en mezclas MEOH+W a la temperatura de 298,15 K (Delgado, et al., 2014). La hidratación preferencial es directamente proporcional al incremento de la temperatura, sin embargo, la solvatación preferencial es menos sensible a los cambios de temperatura. El MLX puede actuar en solución como un ácido de Lewis (debido a sus grupos $-\text{OH}$ y $>\text{NH}$) para establecer puentes de hidrógeno con grupos funcionales aceptores de protones en los solventes (átomos de oxígeno en los grupos $-\text{OH}$). De otra parte, el MLX podría actuar como un compuesto aceptor de protones por medio de sus átomos de oxígeno presentes en los grupos $-\text{OH}$, $>\text{C}=\text{O}$, $-\text{SO}_2-$, y sus átomos de nitrógeno. Aunque el

átomo de azufre incluido en el heterociclo también podría actuar como una base de Lewis para interactuar con átomos de hidrógeno en ambos solventes. En las mezclas ricas en agua prevalece la hidratación hidrofóbica que es justificada por la baja solubilidad del fármaco en este solvente. En las mezclas ricas en agua la cavidad formada se debe a la alta capacidad de formación de puentes de hidrógeno y al ordenamiento molecular en torno al fármaco, por parte de las moléculas de agua. En las composiciones intermedias y en las mezclas ricas en MEOH, el fármaco actuaría como un ácido de Lewis con las moléculas de MEOH debido a que este cosolvente es más básico que el agua (parámetros como aceptor de puentes de hidrógeno de Kamlet-Taft, $\beta = 0,66$ para MEOH y $\beta = 0,47$ para agua) (Marcus, 1993), (Kamlet & Taft, 1976).

Tabla 47. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W.

x_1^a	$100 \delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-1,455	-1,544	-1,648	-1,743	-1,848
0,2	0,163	0,179	0,198	0,209	0,228
0,3	2,009	1,989	1,966	1,894	1,964
0,4	4,002	3,744	3,468	3,277	3,244
0,5	6,887	5,751	4,899	4,629	4,003
0,6	7,382	5,822	4,883	4,839	3,330
0,7	1,461	0,978	0,807	0,695	-0,293
0,8	-1,054	-1,173	-1,284	-1,841	-1,795
0,9	-0,761	-0,744	-0,809	-1,033	-0,986
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

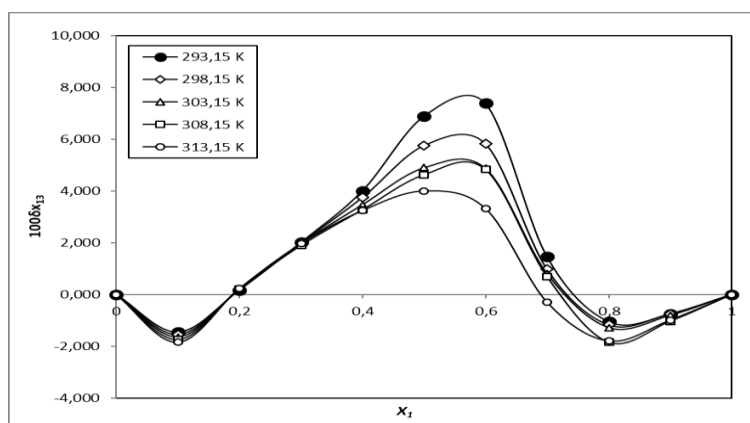


Figura 26. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a diferentes temperaturas.

El MLX en el sistema cosolvente IPOH+W (Figura 26) presenta hidratación preferencial en las mezclas que se encuentran en los siguientes rangos de composición: $(0,00 < x_1 < 0,19)$ y $(0,70-0,75 < x_1 < 1,00)$. En estas zonas la hidratación preferencial incrementa de manera proporcional con el incremento de la temperatura, pero el efecto es más

marcado en la zona rica en IPOH donde existe mayor diferencia para el valor del parámetro de solvatación preferencial entre la mínima y máxima temperatura de estudio. La hidratación preferencial muestra dos valores máximos, el primero en la composición $x_1 = 0,1$ y el segundo en la composición $x_1 = 0,8$. En el rango de las mezclas ricas en agua se favorece el proceso de hidratación hidrofóbica debido a la alta posibilidad de interacción entre las moléculas de agua a través de puentes de hidrógeno. La hidratación hidrofóbica se caracteriza por la formación de cavidades cuyas paredes son moléculas de agua asociadas entre sí, a través de puentes de hidrógeno, que interactúan de forma casi nula con el fármaco lo que da lugar a inclusiones del mismo dentro de la cavidad o inclusive a su desplazamiento fuera del medio acuoso. Lo anterior explica también la baja solubilidad del fármaco en agua pura. Por otra parte, la hidratación preferencial en las mezclas ricas en IPOH se debe a la acción del fármaco como una base de Lewis frente al agua, dentro de una cuasi esfera de hidratación que en este caso está incluida dentro de un medio rico en IPOH. En este caso la interacción del fármaco con el agua se favorece, con relación a la interacción con IPOH, debido a las capacidades de donación de puentes de hidrógeno del solvente más ácido (el agua) que se verifica por los valores de los parámetros de acidez de Kamlet-Taft que son $\alpha = 1,17$ para el agua y $\alpha = 0,76$ para IPOH (Marcus, 1993). En el rango de composiciones comprendido entre ($0,19 < x_1 < 0,70-0,75$) se presenta la solvatación preferencial del fármaco por parte del IPOH, en este caso la solvatación preferencial disminuye de forma proporcional con el aumento de la temperatura. Las interacciones soluto-solvente son exotérmicas y el incremento de la temperatura desfavorece estas interacciones. El valor máximo de solvatación se obtiene en $x_1 \approx 0,55$, y en este punto es donde se observa la mayor diferencia entre el parámetro de solvatación preferencial a la mínima y máxima temperatura del estudio. El fármaco se comporta como un ácido de Lewis frente a las moléculas de IPOH, debido a que este cosolvente posee una mayor capacidad como aceptor de puentes de hidrógeno que el agua, es decir el cosolvente es más básico que el agua, lo que se verifica a través de los valores de los parámetros de Kamlet-Taft que son $\beta = 0,84$ para IPOH y $\beta = 0,47$ para agua (Marcus, 1998).

Tabla 48. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes CARB+W.

x_1^a	100 $\delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-1,411	-1,581	-1,776	-1,999	-2,351
0,2	6,997	7,288	7,742	7,897	7,906
0,3	6,195	6,203	6,336	6,256	5,936
0,4	2,954	3,091	3,190	3,272	3,118
0,5	1,854	2,171	2,234	2,333	2,088
0,6	2,557	2,970	2,902	2,787	2,190
0,7	2,403	2,999	2,937	2,714	2,055
0,8	-0,027	0,783	0,910	0,896	0,882
0,9	-0,987	-0,383	-0,241	-0,152	0,095
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

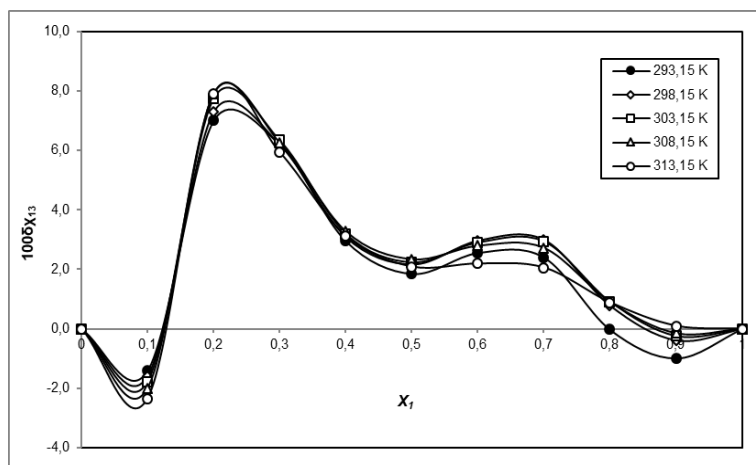


Figura 27. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a diferentes temperaturas.

El parámetro de solvatación preferencial de MLX en función del cambio de composición en el sistema CARB+W (Figura 27) muestra que en el rango de composición ($0,0 \leq x_1 \leq 0,12$), la fracción molar local de agua es mayor que aquella que se presenta en el seno de la solución. El efecto de hidratación preferencial incrementa de manera proporcional con el incremento de la temperatura, con un valor máximo en $x_1 \approx 0,1$. Como se ha observado en los otros sistemas en las mezclas ricas en agua la hidratación hidrofóbica es la situación más probable debido al exceso de moléculas de agua, su capacidad de asociación a través de puentes de hidrógeno y la baja solubilidad del fármaco en estas regiones. En las composiciones donde $x_1 \approx 0,9$, a las temperaturas de estudio entre 298,15 K y 313,15 K se identifican valores negativos del parámetro de solvatación preferencial pero los mismos son mínimos y puede que se deban a efectos de propagación de error en los cálculos. Sin embargo, el perfil observado a la temperatura de 293,15 K muestra un rango de hidratación preferencial en las composiciones ubicadas entre ($0,8 \leq x_1 \leq 1,0$). El fármaco en esta región se comporta como una base de Lewis frente al agua de manera preferencial, debido a que la capacidad de donación de puentes de hidrógeno en el agua debe ser mayor a CARB (aunque no se dispone en la literatura de valores de los parámetros de Kamlet-Taft para CARB), porque que este último posee grupos éter en su estructura molecular (Figura 3) que son bases de Lewis en naturaleza (mayor capacidad de aceptar puentes de hidrógeno). El incremento de temperatura favorece en este caso la inversión del comportamiento hacia la solvatación preferencial. La fracción molar local de cosolvente es mayor que la que se presenta en el seno de la solución, en gran magnitud, en las composiciones superiores a $x_1 \approx 0,12$ con un máximo en la composición $x_1 \approx 0,20$ y después con un pico en $x_1 \approx 0,65$. En la composición de máxima solvatación preferencial se observa que el parámetro de solvatación aumenta de manera proporcional con el aumento de la temperatura. Las interacciones soluto-solvente se ven favorecidas en la mayoría de las composiciones, lo que explica la mejor acción cosolvente de CARB en comparación con MEOH e IPOH. Esta acción se debe a que el soluto actúa como un ácido de Lewis con las moléculas de

CARB que debido a sus dos grupos éter en su estructura molecular tienen una capacidad amplia de ser aceptores de puentes de hidrógeno y quizás contribuyan de manera adicional a la formación de dipolos inducidos y a interacciones a través de fuerzas de dispersión. Por otro lado, la longitud de las cadenas carbonadas del cosolvente promueven la desestructuración del agua en la medida que aumenta su proporción en el sistema, mejorando de esta manera las interacciones soluto-solvente y por consiguiente la solubilidad del fármaco, como se evidencia de manera experimental. Los resultados encontrados muestran semejanza con los estudios de otros solutos complejos en el sistema CARB+W (Martínez, et al., 2015), (Norouzi, et al., 2019), (Alshehri & Shakeel, 2020), por lo que el mecanismo de disolución del soluto puede estar definido por la naturaleza del sistema binario cosolvente.

4.3. Desafío de algunos modelos de cosolvencia para la predicción de la solubilidad de MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

En esta sección se presentan los resultados del desafío de algunos modelos de cosolvencia para la predicción de la solubilidad de MLX en los sistemas cosolventes binarios MEOH+W, IPOH+W y CARB+W. El objeto principal es comparar los resultados obtenidos a través de los diferentes modelos pertenecientes a enfoques teóricos, semi-empíricos o empíricos, en función de su exactitud de predicción frente a los resultados experimentales.

4.3.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand para soluciones regulares a 298,15 K para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de las ecuaciones (1-48) a (1-53), las desviaciones porcentuales MPD e IPD se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

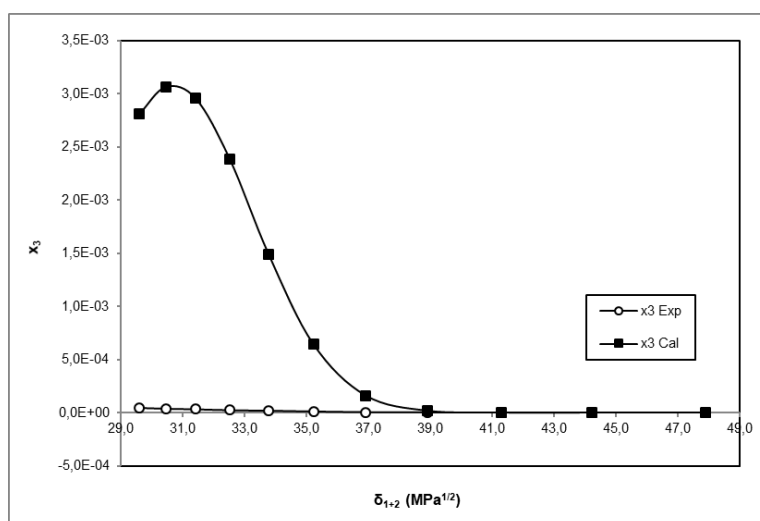


Figura 28. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.

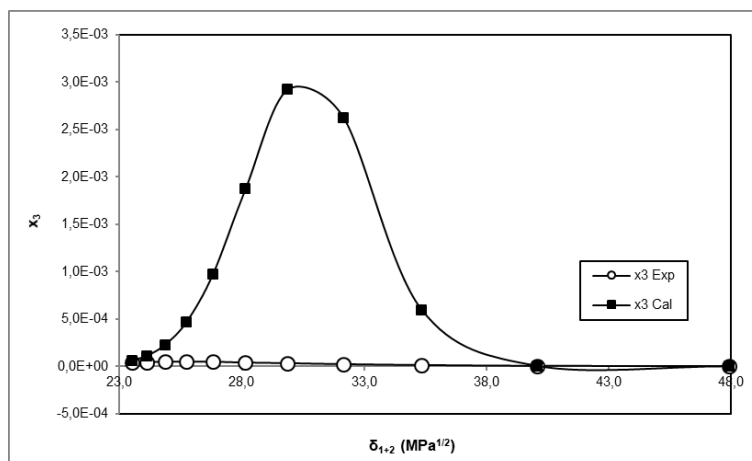


Figura 29. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas IPOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.

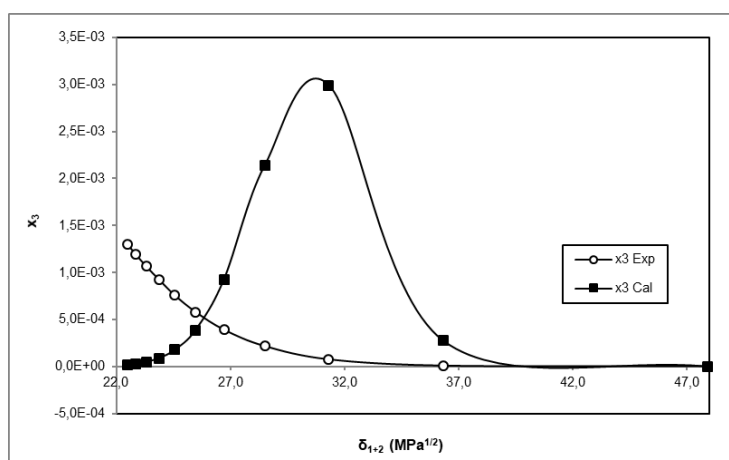


Figura 30. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas CARB+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.

Tabla 49. Solubilidad experimental y calculada según el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K.

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
MEOH	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
MEOH	0,1	1,66E-06	3,08E-03	44,2	2,60E-09	99,84
MEOH	0,2	2,12E-06	3,08E-03	41,3	5,73E-07	72,98
MEOH	0,3	4,09E-06	3,08E-03	38,9	1,79E-05	337,38
MEOH	0,4	6,37E-06	3,08E-03	36,9	1,61E-04	2426,46
MEOH	0,5	1,28E-05	3,08E-03	35,2	6,43E-04	4920,39
MEOH	0,6	2,06E-05	3,08E-03	33,8	1,49E-03	7132,97
MEOH	0,7	2,58E-05	3,08E-03	32,5	2,38E-03	9127,68
MEOH	0,8	3,46E-05	3,08E-03	31,4	2,95E-03	8432,80
MEOH	0,9	4,05E-05	3,08E-03	30,5	3,07E-03	7462,96
MEOH	1	4,87E-05	3,08E-03	29,6	2,81E-03	5669,47
MPD (%) =						4162,81
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
IPOH	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
IPOH	0,1	5,18E-06	3,08E-03	40,1	3,78E-06	26,98
IPOH	0,2	1,40E-05	3,08E-03	35,3	6,00E-04	4196,60
IPOH	0,3	2,34E-05	3,08E-03	32,1	2,62E-03	11088,98
IPOH	0,4	3,44E-05	3,08E-03	29,9	2,92E-03	8376,68
IPOH	0,5	4,15E-05	3,08E-03	28,1	1,87E-03	4412,28
IPOH	0,6	5,04E-05	3,08E-03	26,8	9,71E-04	1828,76
IPOH	0,7	5,20E-05	3,08E-03	25,7	4,71E-04	805,70
IPOH	0,8	4,95E-05	3,08E-03	24,9	2,28E-04	361,42
IPOH	0,9	4,74E-05	3,08E-03	24,1	1,14E-04	140,45
IPOH	1	4,11E-05	3,08E-03	23,5	5,93E-05	44,49
MPD (%) =						2852,94
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
CARB	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
CARB	0,1	7,37E-06	3,08E-03	36,3	2,73E-04	3610,58
CARB	0,2	7,47E-05	3,08E-03	31,3	2,99E-03	3901,36
CARB	0,3	2,16E-04	3,08E-03	28,5	2,14E-03	891,22
CARB	0,4	3,91E-04	3,08E-03	26,7	9,24E-04	136,45
CARB	0,5	5,81E-04	3,08E-03	25,5	3,88E-04	33,13
CARB	0,6	7,58E-04	3,08E-03	24,6	1,77E-04	76,66
CARB	0,7	9,28E-04	3,08E-03	23,9	8,90E-05	90,41
CARB	0,8	1,07E-03	3,08E-03	23,3	4,91E-05	95,40
CARB	0,9	1,19E-03	3,08E-03	22,9	2,93E-05	97,54
CARB	1	1,30E-03	3,08E-03	22,5	1,87E-05	98,56
MPD (%) =						830,12

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

Se observa que cuanto mayor es la proporción del cosolvente el valor MPD es mayor (Tabla 49), el poder de predicción del modelo en los sistemas en estudio es bajo (Figuras 28, 29 y 30), en general los valores de IPD son superiores al 100% salvo algunas excepciones en las mezclas ricas en agua en el sistema MEOH+W, aunque los valores de la predicción en sí mismos, en este segmento, no son buenos ya que corresponden a unos porcentajes muy altos aún. Las soluciones de MLX en los sistemas en estudio no poseen el comportamiento propio al descrito en la teoría para soluciones regulares (Hildebrand, et al., 1970). Aunque Hildebrand restringe la aplicación de este modelo a solventes no polares algunos autores lo usaron con éxito en la predicción de la solubilidad de ácido benzoico en mezclas binarias de hexano, acetato de etilo, etanol y agua (Chertkoff & Martin, 1960).

4.3.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de las ecuaciones (1-54) a (1-57), las desviaciones porcentuales MPD e IPD se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

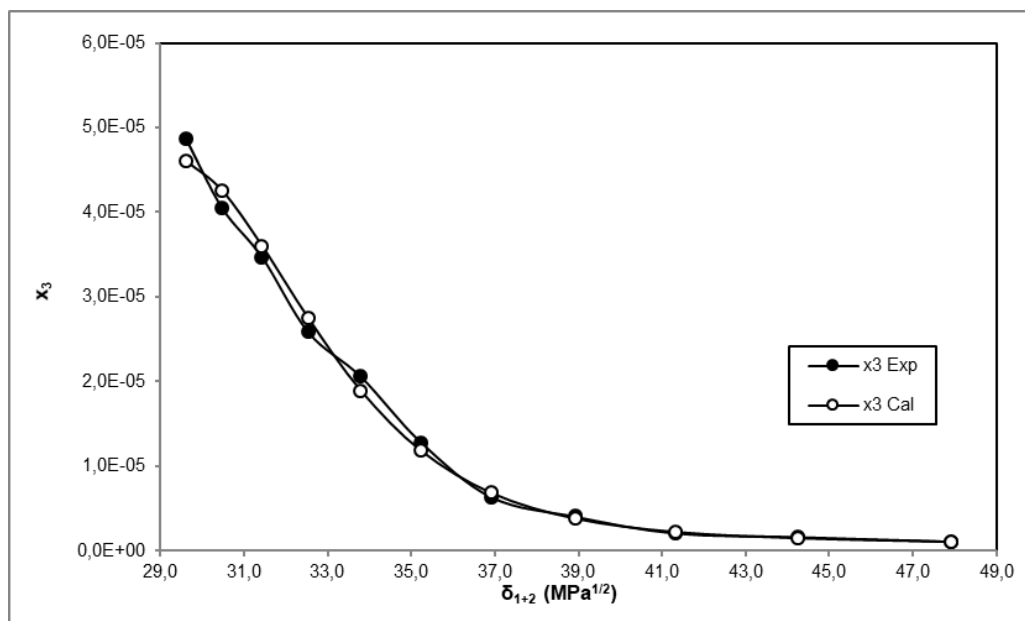


Figura 31. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.

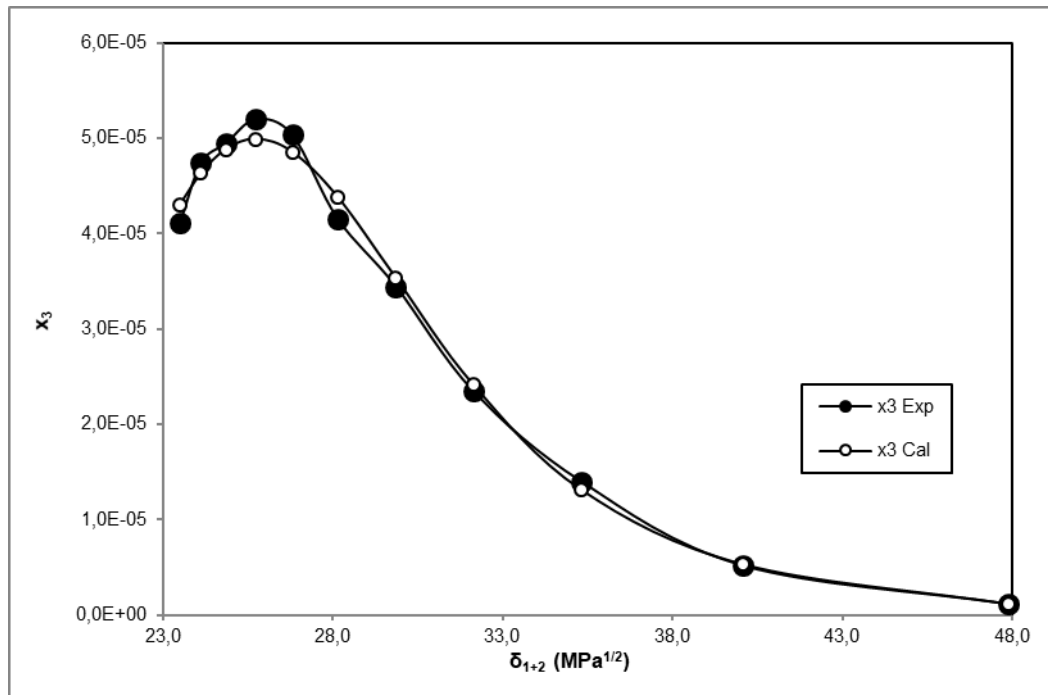


Figura 32. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas IPOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.

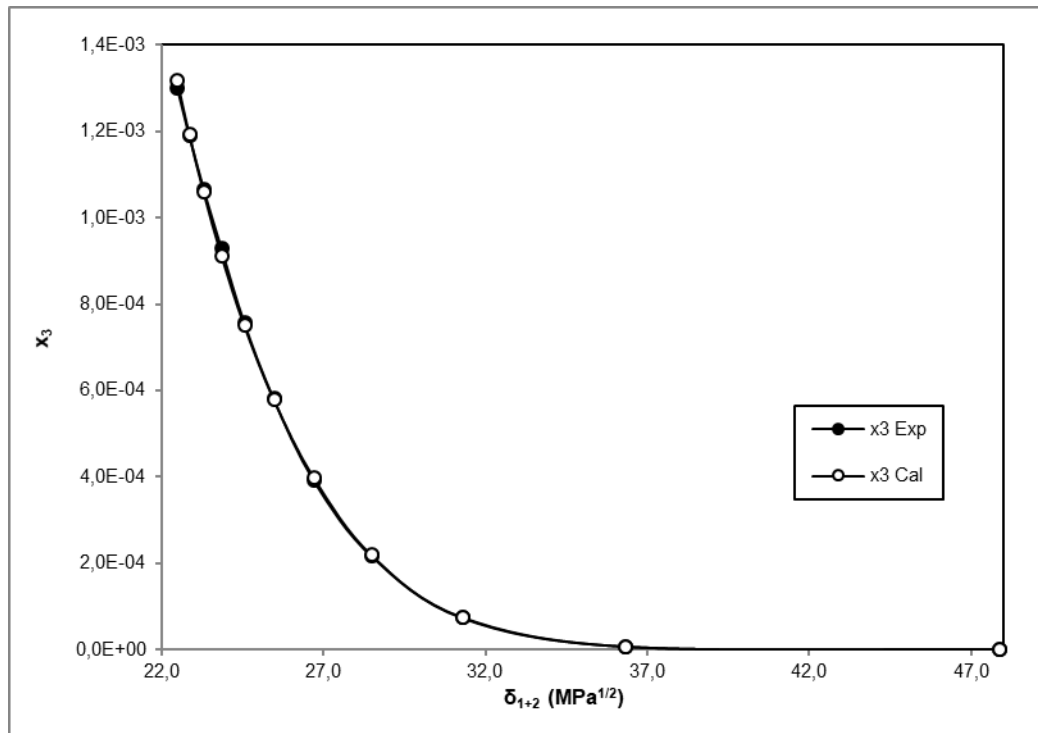


Figura 33. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas CARB+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad de las mezclas.

Tabla 50. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K.

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)
MEOH	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,59	1,15E-06	1,10
MEOH	0,1	44,2	0,0331	1400,27	1,66E-06	1399,90	1,57E-06	5,45
MEOH	0,2	41,3	0,0331	1276,58	2,12E-06	1277,14	2,31E-06	8,79
MEOH	0,3	38,9	0,0331	1184,79	4,09E-06	1184,46	3,89E-06	4,85
MEOH	0,4	36,9	0,0331	1112,01	6,37E-06	1112,53	6,90E-06	8,23
MEOH	0,5	35,2	0,0331	1055,67	1,28E-05	1055,18	1,19E-05	7,23
MEOH	0,6	33,8	0,0331	1008,85	2,06E-05	1008,30	1,90E-05	7,94
MEOH	0,7	32,5	0,0331	968,75	2,58E-05	969,15	2,75E-05	6,28
MEOH	0,8	31,4	0,0331	935,58	3,46E-05	935,81	3,59E-05	3,66
MEOH	0,9	30,5	0,0331	906,65	4,05E-05	906,96	4,25E-05	4,90
MEOH	1	29,6	0,0331	882,01	4,87E-05	881,65	4,61E-05	5,40
MPD (%) =								5,80
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)
IPOH	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,50	1,13E-06	0,23
IPOH	0,1	40,1	0,0331	1232,06	5,18E-06	1232,22	5,31E-06	2,49
IPOH	0,2	35,3	0,0331	1059,73	1,40E-05	1059,30	1,31E-05	6,29
IPOH	0,3	32,1	0,0331	955,78	2,34E-05	955,96	2,41E-05	2,88
IPOH	0,4	29,9	0,0331	887,54	3,44E-05	887,70	3,53E-05	2,58
IPOH	0,5	28,1	0,0331	838,97	4,15E-05	839,32	4,38E-05	5,53
IPOH	0,6	26,8	0,0331	803,45	5,04E-05	803,21	4,86E-05	3,55
IPOH	0,7	25,7	0,0331	775,48	5,20E-05	775,21	4,99E-05	3,97
IPOH	0,8	24,9	0,0331	752,92	4,95E-05	752,84	4,88E-05	1,23
IPOH	0,9	24,1	0,0331	734,68	4,74E-05	734,53	4,63E-05	2,27
IPOH	1	23,5	0,0331	718,95	4,11E-05	719,25	4,30E-05	4,82
MPD (%) =								3,26
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)
CARB	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,52	1,14E-06	0,01
CARB	0,1	36,3	0,0331	1091,52	7,37E-06	1091,54	7,40E-06	0,38
CARB	0,2	31,3	0,0331	936,99	7,47E-05	936,87	7,35E-05	1,68
CARB	0,3	28,5	0,0331	860,08	2,16E-04	860,16	2,19E-04	1,28
CARB	0,4	26,7	0,0330	814,55	3,91E-04	814,66	3,98E-04	1,77
CARB	0,5	25,5	0,0330	784,73	5,81E-04	784,72	5,80E-04	0,16
CARB	0,6	24,6	0,0330	763,66	7,58E-04	763,61	7,52E-04	0,77
CARB	0,7	23,9	0,0330	748,08	9,28E-04	747,96	9,12E-04	1,77
CARB	0,8	23,3	0,0330	735,98	1,07E-03	735,93	1,06E-03	0,68
CARB	0,9	22,9	0,0330	726,38	1,19E-03	726,40	1,19E-03	0,28
CARB	1	22,5	0,0330	718,58	1,30E-03	718,68	1,32E-03	1,43
MPD (%) =								0,93

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b A es una constante del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.

^c W_{exp} y W_{cal} son los términos de interacción experimentales y calculados a partir del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.

Los parámetros necesarios para el cálculo de la solubilidad, a través del método extendido de solubilidad de Hildebrand (Tabla 50), A y W se obtienen a partir de los datos experimentales, en este modelo se introduce un parámetro de interacción soluto-solvente W empírico. El término W tiene características descriptivas de las fuerzas de auto asociación y de formación de puentes de hidrógeno, en nuestro caso vemos como aumenta su valor de forma proporcional con el aumento de la polaridad del medio. Este parámetro se obtiene de la correlación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand de las diferentes mezclas e incluye los valores de los coeficientes de actividad obtenidos a partir de los datos experimentales. Los resultados muestran que en todos los sistemas (Figuras 31, 32 y 33) los valores de MPD son bajos: 5,80%, 3,26% y 0,93% para los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W de manera respectiva. Las predicciones de solubilidad poseen un alto grado de ajuste a lo largo del rango de polaridad de las diferentes composiciones de los sistemas en estudio. El valor de MPD es más bajo en la medida que la polaridad del cosolvente disminuye. Los valores de IPD presentan menor variación en la medida que la polaridad del cosolvente es menor, por ejemplo, en el sistema MEOH+W hay un valor máximo de IPD 8,79%, en el sistema IPOH+W este valor máximo es de 6,29% y finalmente en el sistema CARB+W el valor máximo observado de IPD es de 1,77%.

4.3.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del GSM para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a temperatura = 298,15 K

A continuación, se muestran los resultados obtenidos (Figuras 34, 35 y 36):

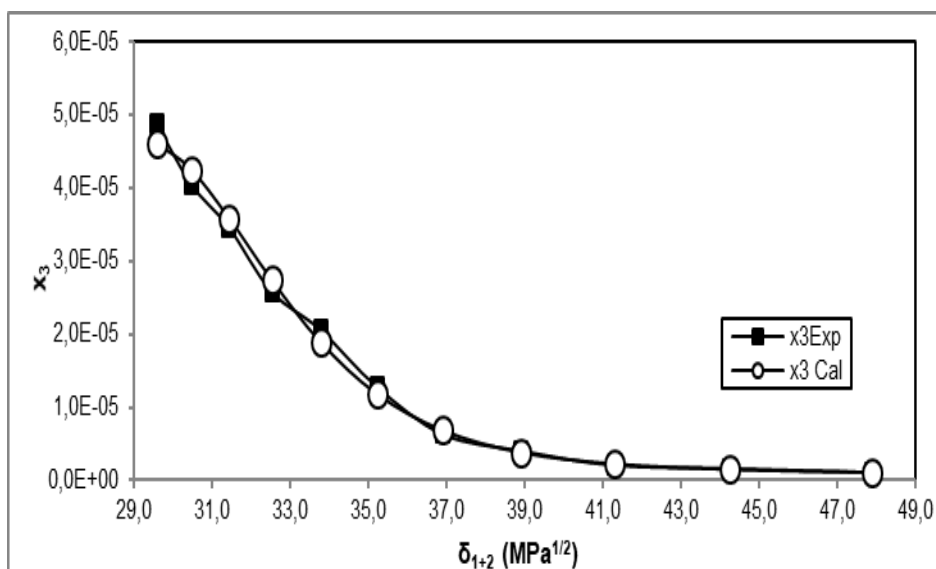


Figura 34. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas MEOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

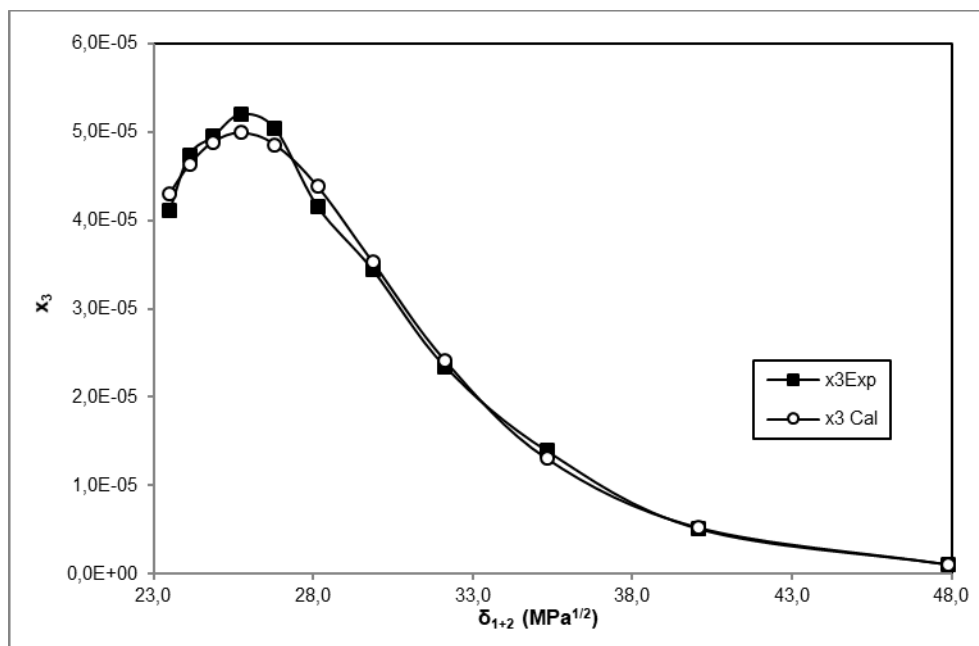


Figura 35. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas IPOH+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

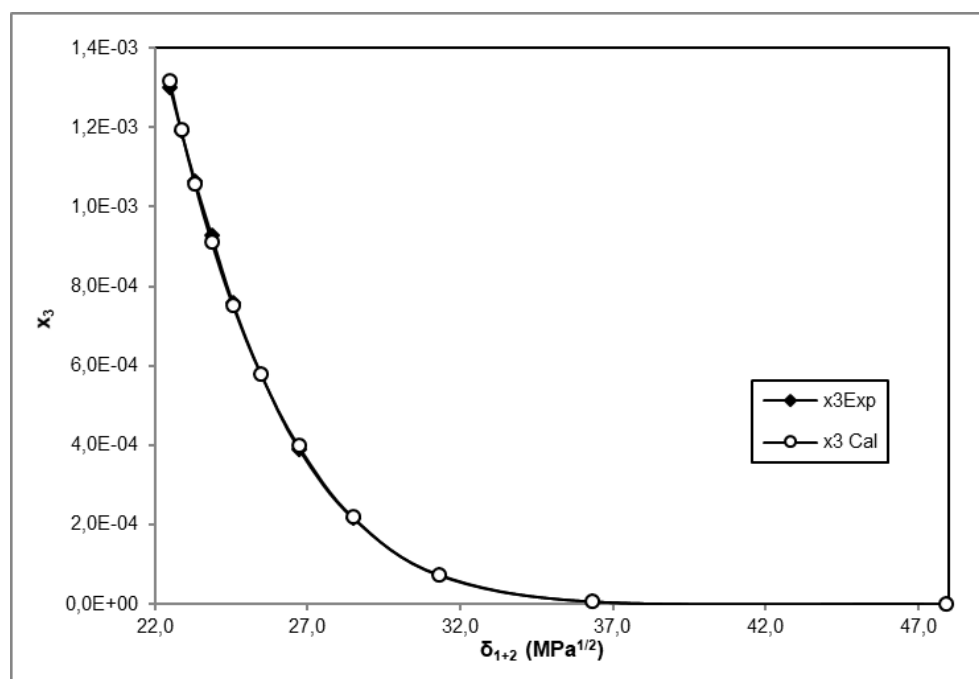


Figura 36. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas CARB+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 51. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según el modelo General Simple (GSM) para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a 298,15 K.

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
MEOH	0	47,9	1,14E-06	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	1,15E-06	1,10
MEOH	0,1	44,2	1,66E-06	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	1,57E-06	5,44
MEOH	0,2	41,3	2,12E-06	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	2,31E-06	8,78
MEOH	0,3	38,9	4,09E-06	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	3,89E-06	4,85
MEOH	0,4	36,9	6,37E-06	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	6,90E-06	8,24
MEOH	0,5	35,2	1,28E-05	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	1,19E-05	7,23
MEOH	0,6	33,8	2,06E-05	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	1,90E-05	7,94
MEOH	0,7	32,5	2,58E-05	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	2,75E-05	6,29
MEOH	0,8	31,4	3,46E-05	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	3,59E-05	3,66
MEOH	0,9	30,5	4,05E-05	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	4,25E-05	4,91
MEOH	1	29,6	4,87E-05	-110,070	11,188	-0,432	0,007	-4,456E-05	0,996	4,61E-05	5,40
MPD (%) =											5,80
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
IPOH	0	47,9	1,14E-06	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	1,13E-06	0,23
IPOH	0,1	40,1	5,18E-06	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	5,31E-06	2,49
IPOH	0,2	35,3	1,40E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	1,31E-05	6,29
IPOH	0,3	32,1	2,34E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	2,41E-05	2,88
IPOH	0,4	29,9	3,44E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	3,53E-05	2,58
IPOH	0,5	28,1	4,15E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	4,38E-05	5,53
IPOH	0,6	26,8	5,04E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	4,86E-05	3,55
IPOH	0,7	25,7	5,20E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	4,99E-05	3,98
IPOH	0,8	24,9	4,95E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	4,88E-05	1,23
IPOH	0,9	24,1	4,74E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	4,63E-05	2,27
IPOH	1	23,5	4,11E-05	-28,097	2,696	-0,110	0,002	-1,251E-05	0,998	4,30E-05	4,82
MPD (%) =											3,26
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
CARB	0	47,9	1,14E-06	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	1,14E-06	0,01
CARB	0,1	36,3	7,37E-06	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	7,40E-06	0,38
CARB	0,2	31,3	7,47E-05	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	7,35E-05	1,68
CARB	0,3	28,5	2,16E-04	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	2,19E-04	1,28
CARB	0,4	26,7	3,91E-04	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	3,98E-04	1,77
CARB	0,5	25,5	5,81E-04	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	5,80E-04	0,16
CARB	0,6	24,6	7,58E-04	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	7,52E-04	0,77
CARB	0,7	23,9	9,28E-04	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	9,12E-04	1,77
CARB	0,8	23,3	1,07E-03	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	1,06E-03	0,68
CARB	0,9	22,9	1,19E-03	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	1,19E-03	0,28
CARB	1	22,5	1,30E-03	12,199	-2,012	0,106	-0,003	0,00002	1,000	1,32E-03	1,43
MPD (%) =											0,93

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto. Los valores a, b, c, d, y e corresponden a los coeficientes de los polinomios de cuarto orden de $\log x_3$ en función de δ_{1+2} (Parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas libres de soluto). El coeficiente de correlación de los polinomios respectivos es r^2 .

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de la ecuación (1-58), donde las desviaciones porcentuales MDP e IDP se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). Con base en el modelo de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del modelo general simple (GSM), se obtuvieron resultados similares a los obtenidos por medio del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand pero con algunas ventajas desde el punto de vista práctico. Por ejemplo, los datos de entrada en este caso tan solo son los datos de solubilidad experimental y los parámetros de solubilidad de las mezclas, los cuales se obtuvieron de la literatura (Barton, 1991), a partir de allí se obtuvieron polinomios de cuarto orden de la forma $(\log x_3 = a + b \delta_{1+2} + c \delta_{1+2}^2 + d \delta_{1+2}^3 + e \delta_{1+2}^4)$ para cada composición en cada sistema, cuyos coeficientes se pueden observar en la tabla 51. En este caso se trata de un modelo correlativo de carácter empírico que da como resultado los siguientes valores de MPD: 5,80% para el sistema MEOH+W, 3,26% para el sistema IPOH+W, y 0,93% para el sistema CARB+W. Como se puede observar son los mismos valores obtenidos a partir del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand, pero sin la necesidad de la realización de cálculos muy complejos.

4.3.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Para el desarrollo de este modelo se aplicó la ecuación (1-59) a las diferentes temperaturas de estudio y se calcularon los valores de IPD en términos de porcentaje para cada predicción individual (ecuación 1-47). Se compara el cambio de la fracción volumétrica de cosolvente frente al porcentaje IPD, con el objeto de evidenciar la magnitud de la desviación en las predicciones de solubilidad (Figuras 37, 38 y 39).

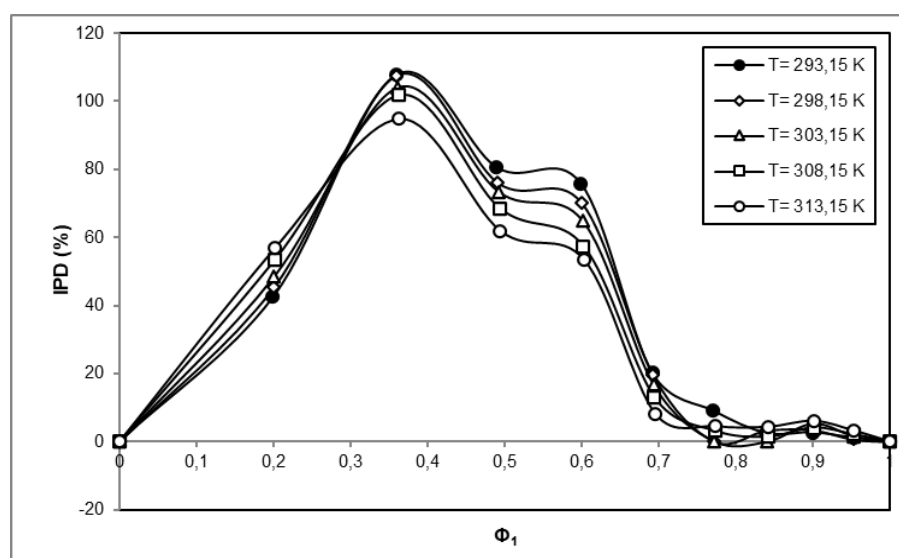


Figura 37. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.

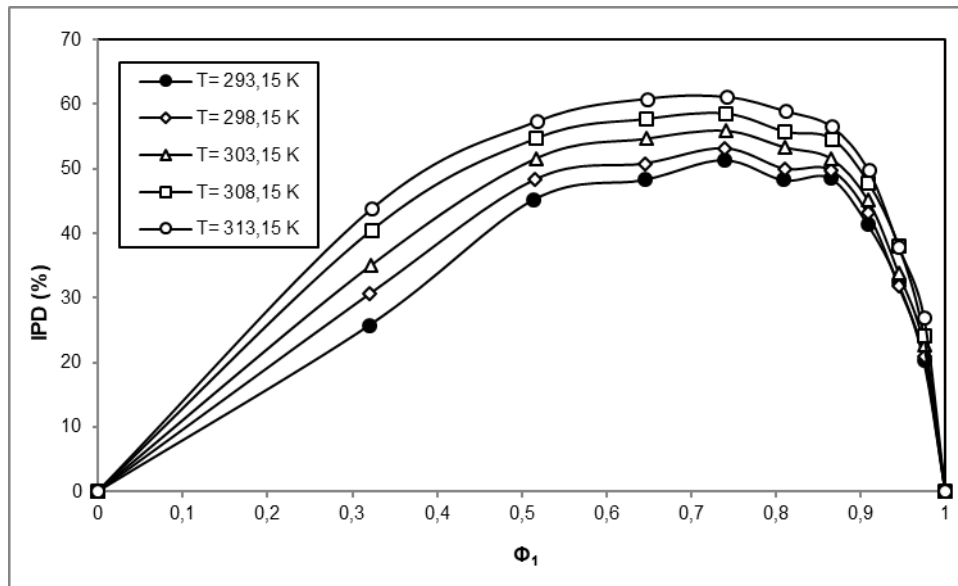


Figura 38. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.

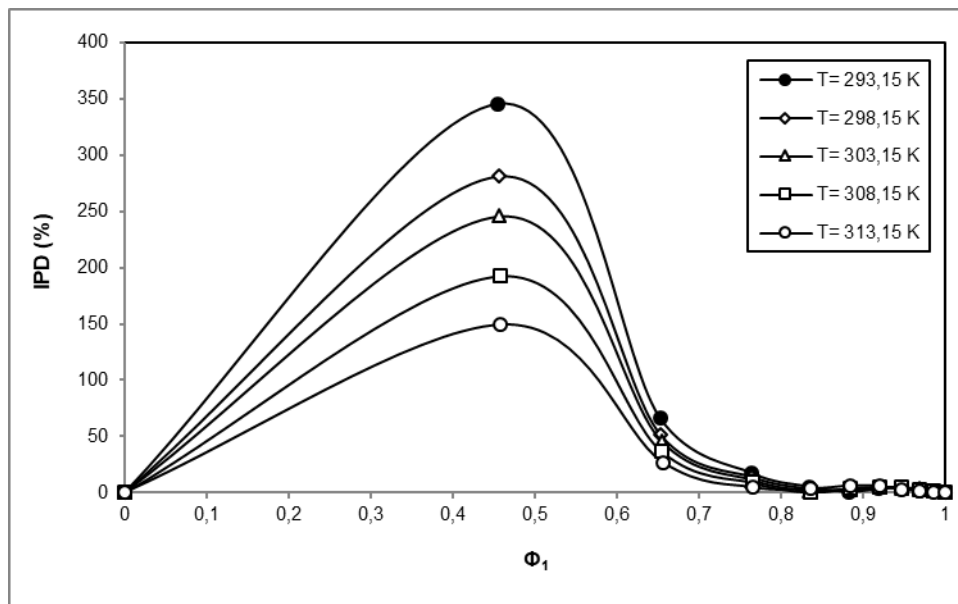


Figura 39. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.

Tabla 52. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MEOH	0,1	0,199	0,200	0,201	0,202	0,202	42,59	45,28	48,52	53,38	57,04
MEOH	0,2	0,359	0,360	0,361	0,362	0,363	107,92	107,62	104,05	101,73	94,90
MEOH	0,3	0,490	0,491	0,492	0,493	0,495	80,61	76,06	73,41	68,57	61,94
MEOH	0,4	0,599	0,600	0,601	0,602	0,604	75,90	70,11	64,95	57,43	53,38
MEOH	0,5	0,691	0,692	0,693	0,694	0,695	20,22	19,70	16,76	12,97	8,14
MEOH	0,6	0,771	0,772	0,772	0,773	0,774	9,07	0,15	0,12	3,15	4,50
MEOH	0,7	0,839	0,840	0,841	0,841	0,842	2,51	3,32	0,03	1,42	4,33
MEOH	0,8	0,900	0,900	0,900	0,901	0,901	2,71	3,42	5,33	4,11	6,08
MEOH	0,9	0,953	0,953	0,953	0,953	0,954	1,14	0,67	1,60	2,10	3,18
MEOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IPOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IPOH	0,1	0,320	0,321	0,322	0,323	0,324	25,77	30,63	34,98	40,39	43,79
IPOH	0,2	0,514	0,515	0,516	0,517	0,518	45,28	48,32	51,55	54,64	57,28
IPOH	0,3	0,645	0,646	0,647	0,648	0,649	48,36	50,85	54,64	57,65	60,77
IPOH	0,4	0,738	0,739	0,740	0,741	0,742	49,66	53,20	55,87	58,80	61,67
IPOH	0,5	0,809	0,810	0,810	0,811	0,812	48,30	50,05	53,32	55,68	58,85
IPOH	0,6	0,864	0,864	0,865	0,865	0,866	48,65	49,85	51,56	54,62	56,44
IPOH	0,7	0,908	0,908	0,909	0,909	0,909	41,48	43,12	45,09	47,79	49,68
IPOH	0,8	0,944	0,944	0,945	0,945	0,945	32,48	31,97	33,89	38,02	37,84
IPOH	0,9	0,974	0,975	0,975	0,975	0,975	20,37	20,91	22,65	24,12	26,97
IPOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CARB	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CARB	0,1	0,455	0,455	0,456	0,457	0,458	345,33	281,47	245,82	192,25	149,12
CARB	0,2	0,652	0,653	0,654	0,654	0,655	66,35	51,16	45,97	36,65	27,00
CARB	0,3	0,763	0,763	0,764	0,765	0,765	17,64	13,88	11,12	9,04	4,64
CARB	0,4	0,833	0,834	0,834	0,835	0,835	5,21	3,25	1,41	0,40	3,46
CARB	0,5	0,882	0,883	0,883	0,883	0,884	0,62	1,91	3,11	4,07	6,02
CARB	0,6	0,918	0,919	0,919	0,919	0,919	3,34	3,23	4,77	4,80	5,68
CARB	0,7	0,946	0,946	0,946	0,946	0,947	4,64	4,11	4,16	5,24	2,90
CARB	0,8	0,968	0,968	0,968	0,968	0,968	1,91	2,73	3,37	3,08	1,68
CARB	0,9	0,985	0,985	0,985	0,986	0,986	1,45	1,43	1,57	1,27	0,65
CARB	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 53. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	X_3^{Exp}					X_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
MEOH	0,1	1,57E-06	1,66E-06	1,75E-06	1,85E-06	1,96E-06	2,23E-06	2,41E-06	2,60E-06	2,84E-06	3,08E-06
MEOH	0,2	1,91E-06	2,12E-06	2,38E-06	2,69E-06	3,09E-06	3,98E-06	4,40E-06	4,86E-06	5,42E-06	6,01E-06
MEOH	0,3	3,53E-06	4,09E-06	4,67E-06	5,44E-06	6,40E-06	6,38E-06	7,20E-06	8,10E-06	9,18E-06	1,04E-05
MEOH	0,4	5,38E-06	6,37E-06	7,52E-06	9,04E-06	1,06E-05	9,46E-06	1,08E-05	1,24E-05	1,42E-05	1,63E-05
MEOH	0,5	1,10E-05	1,28E-05	1,52E-05	1,82E-05	2,21E-05	1,32E-05	1,53E-05	1,78E-05	2,06E-05	2,39E-05
MEOH	0,6	1,61E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,92E-05	3,47E-05	1,76E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,83E-05	3,31E-05
MEOH	0,7	2,20E-05	2,58E-05	3,16E-05	3,77E-05	4,59E-05	2,25E-05	2,67E-05	3,16E-05	3,72E-05	4,39E-05
MEOH	0,8	2,88E-05	3,46E-05	4,21E-05	4,93E-05	5,98E-05	2,80E-05	3,34E-05	3,99E-05	4,72E-05	5,62E-05
MEOH	0,9	3,43E-05	4,05E-05	4,98E-05	5,96E-05	7,21E-05	3,39E-05	4,08E-05	4,90E-05	5,83E-05	6,98E-05
MEOH	1	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05
IPOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
IPOH	0,1	4,42E-06	5,18E-06	6,02E-06	7,24E-06	8,53E-06	3,28E-06	3,59E-06	3,91E-06	4,32E-06	4,79E-06
IPOH	0,2	1,17E-05	1,40E-05	1,66E-05	2,00E-05	2,43E-05	6,41E-06	7,22E-06	8,05E-06	9,06E-06	1,04E-05
IPOH	0,3	1,95E-05	2,34E-05	2,88E-05	3,51E-05	4,43E-05	1,00E-05	1,15E-05	1,31E-05	1,49E-05	1,74E-05
IPOH	0,4	2,76E-05	3,44E-05	4,18E-05	5,15E-05	6,56E-05	1,39E-05	1,61E-05	1,84E-05	2,12E-05	2,51E-05
IPOH	0,5	3,42E-05	4,15E-05	5,13E-05	6,25E-05	8,05E-05	1,77E-05	2,07E-05	2,39E-05	2,77E-05	3,31E-05
IPOH	0,6	4,17E-05	5,04E-05	6,05E-05	7,52E-05	9,44E-05	2,14E-05	2,53E-05	2,93E-05	3,41E-05	4,11E-05
IPOH	0,7	4,26E-05	5,20E-05	6,28E-05	7,72E-05	9,71E-05	2,49E-05	2,96E-05	3,45E-05	4,03E-05	4,89E-05
IPOH	0,8	4,18E-05	4,95E-05	5,96E-05	7,45E-05	9,05E-05	2,82E-05	3,36E-05	3,94E-05	4,62E-05	5,63E-05
IPOH	0,9	3,93E-05	4,74E-05	5,69E-05	6,82E-05	8,67E-05	3,13E-05	3,75E-05	4,40E-05	5,17E-05	6,33E-05
IPOH	1	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05
CARB	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
CARB	0,1	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05	2,63E-05	2,81E-05	2,99E-05	3,21E-05	3,47E-05
CARB	0,2	6,32E-05	7,47E-05	8,28E-05	9,53E-05	1,12E-04	1,05E-04	1,13E-04	1,21E-04	1,30E-04	1,42E-04
CARB	0,3	1,94E-04	2,16E-04	2,37E-04	2,60E-04	2,96E-04	2,28E-04	2,46E-04	2,64E-04	2,84E-04	3,10E-04
CARB	0,4	3,56E-04	3,91E-04	4,27E-04	4,69E-04	5,29E-04	3,74E-04	4,04E-04	4,33E-04	4,67E-04	5,10E-04
CARB	0,5	5,31E-04	5,81E-04	6,32E-04	6,87E-04	7,67E-04	5,28E-04	5,69E-04	6,12E-04	6,59E-04	7,21E-04
CARB	0,6	7,03E-04	7,58E-04	8,28E-04	8,92E-04	9,85E-04	6,79E-04	7,33E-04	7,88E-04	8,49E-04	9,29E-04
CARB	0,7	8,64E-04	9,28E-04	9,99E-04	1,09E-03	1,16E-03	8,24E-04	8,90E-04	9,57E-04	1,03E-03	1,13E-03
CARB	0,8	9,79E-04	1,07E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,34E-03	9,60E-04	1,04E-03	1,12E-03	1,20E-03	1,31E-03
CARB	0,9	1,10E-03	1,19E-03	1,28E-03	1,38E-03	1,50E-03	1,09E-03	1,17E-03	1,26E-03	1,36E-03	1,49E-03
CARB	1	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

El modelo de Yalkowsky no se ajusta de manera total a los datos experimentales en ninguno de los sistemas, este modelo tiene entre sus supuestos: *a.* que las moléculas del cosolvente se comportan de la misma manera ya sea en la mezcla o cuando están puras, *b.* que la razón del cosolvente alrededor de las moléculas del soluto es la misma en proporción a la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla, y *c.* que no hay degradación, solvatación o transiciones polimórficas del soluto mediadas por el solvente (Jouyban, 2010). Sin embargo, se pudo observar en el sistema MEOH+W que en las composiciones de cosolvente cuya fracción molar es igual o superior a $x_1 = 0,6$ se obtienen valores aceptables de IPD (%) menores al 9,07% a todas las temperaturas de estudio. En el sistema IPOH+W los valores de IPD (%) son muy altos en todas las composiciones en estudio. En el sistema CARB+W los niveles de predicción son aceptables con valores de IPD (%) inferiores al 5,24 % en las composiciones $x_1 \geq 0,4$ a todas las temperaturas de estudio (Tabla 52). Los respectivos valores de solubilidad experimental frente a los valores obtenidos con el modelo, para cada temperatura se reportan en la tabla 53.

Con relación a la hipótesis planteada, en el inicio de este estudio, podemos evidenciar que los grupos alquilo adicionales en CARB e IPOH en comparación con la estructura molecular de MEOH tienen efecto aumentando la pendiente del modelo (Ecuación 1-60), para el caso particular, a 298,15 K se obtienen los siguientes valores de la pendiente: 1,80($\pm 0,11$), 1,87($\pm 0,07$) y 3,29($\pm 0,18$) para los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, de manera respectiva. Dichas pendientes poseen valores inversamente proporcionales en comparación con los parámetros de solubilidad de los cosolventes puros: 29,6 MPa^{1/2} para MEOH, 23,5 MPa^{1/2} para IPOH y 22,5 MPa^{1/2} para CARB.

4.3.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso) para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Para el desarrollo de este modelo se aplicó la ecuación (1-62) a las diferentes temperaturas de estudio y se calcularon los valores de IPD en términos de porcentaje para cada predicción individual (ecuación 1-47). Se compara el cambio de la fracción volumétrica de cosolvente frente al porcentaje IPD, con el objeto de evidenciar la magnitud de la desviación en las predicciones de solubilidad (Figuras 40, 41 y 42).

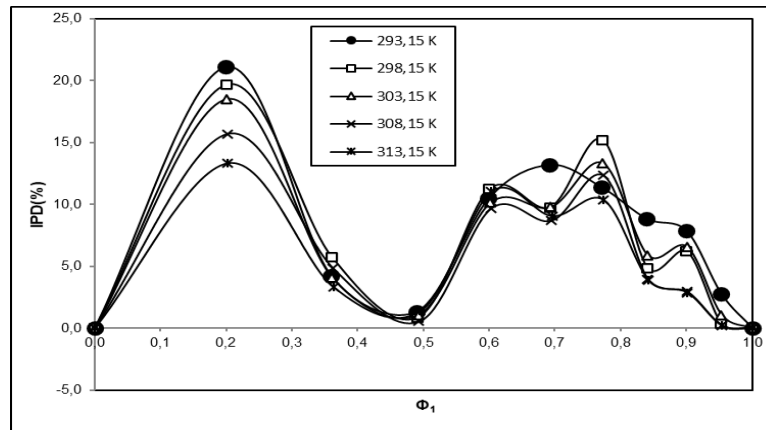


Figura 40. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.

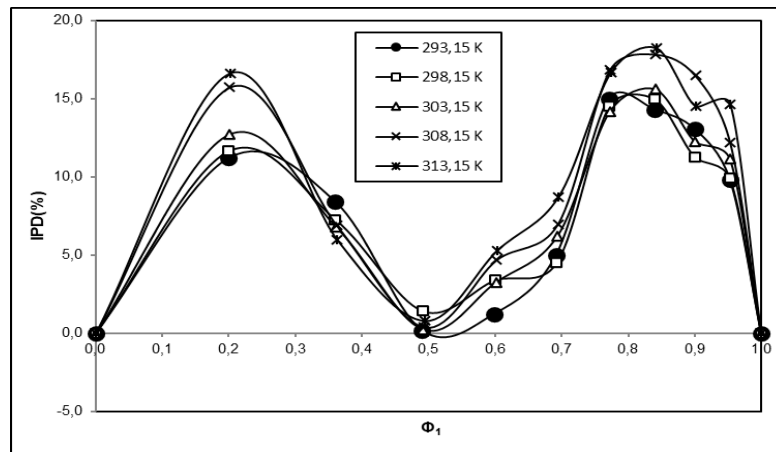


Figura 41. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.

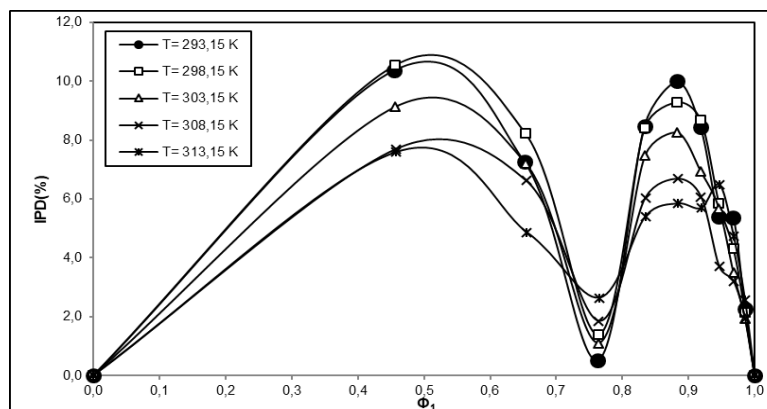


Figura 42. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.

Tabla 54. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	ϕ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MEOH	0,1	0,199	0,200	0,201	0,202	0,202	21,11	19,65	18,51	15,70	13,30
MEOH	0,2	0,359	0,360	0,361	0,362	0,363	4,24	5,74	4,09	4,84	3,29
MEOH	0,3	0,490	0,491	0,492	0,493	0,495	1,35	0,83	1,06	0,53	1,36
MEOH	0,4	0,599	0,600	0,601	0,602	0,604	10,49	11,22	10,11	9,66	11,03
MEOH	0,5	0,691	0,692	0,693	0,694	0,695	13,19	9,75	9,77	8,68	9,04
MEOH	0,6	0,771	0,772	0,772	0,773	0,774	11,38	15,21	13,34	12,34	10,33
MEOH	0,7	0,839	0,840	0,841	0,841	0,842	8,83	4,87	5,90	3,93	3,89
MEOH	0,8	0,900	0,900	0,900	0,901	0,901	7,87	6,20	6,59	2,95	2,86
MEOH	0,9	0,953	0,953	0,953	0,953	0,954	2,76	0,35	1,07	0,24	0,21
MEOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							7,38	6,71	6,40	5,35	5,03
IPOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IPOH	0,1	0,199	0,200	0,201	0,202	0,202	11,19	11,68	12,74	15,74	16,64
IPOH	0,2	0,359	0,360	0,361	0,362	0,363	8,43	7,28	6,81	6,89	5,95
IPOH	0,3	0,490	0,491	0,492	0,493	0,495	0,17	1,43	0,24	0,38	0,80
IPOH	0,4	0,599	0,600	0,601	0,602	0,604	1,23	3,40	3,27	4,69	5,30
IPOH	0,5	0,691	0,692	0,693	0,694	0,695	4,99	4,50	6,22	6,97	8,73
IPOH	0,6	0,771	0,772	0,772	0,773	0,774	15,00	14,50	14,19	16,88	16,67
IPOH	0,7	0,839	0,840	0,841	0,841	0,842	14,31	14,99	15,63	17,83	18,25
IPOH	0,8	0,900	0,900	0,900	0,901	0,901	13,07	11,29	12,27	16,49	14,52
IPOH	0,9	0,953	0,953	0,953	0,953	0,954	9,82	9,91	11,14	12,20	14,67
IPOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							7,11	7,18	7,50	8,92	9,23
CARB	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CARB	0,1	0,455	0,455	0,456	0,457	0,458	10,37	10,53	9,12	7,68	7,58
CARB	0,2	0,652	0,653	0,654	0,654	0,655	7,25	8,24	7,21	6,62	4,86
CARB	0,3	0,763	0,763	0,764	0,765	0,765	0,52	1,39	1,11	1,86	2,64
CARB	0,4	0,833	0,834	0,834	0,835	0,835	8,48	8,42	7,47	6,04	5,41
CARB	0,5	0,882	0,883	0,883	0,883	0,884	9,99	9,28	8,26	6,68	5,84
CARB	0,6	0,918	0,919	0,919	0,919	0,919	8,43	8,67	6,93	6,07	5,68
CARB	0,7	0,946	0,946	0,946	0,946	0,947	5,40	5,85	5,67	3,70	6,48
CARB	0,8	0,968	0,968	0,968	0,968	0,968	5,37	4,31	3,50	3,21	4,75
CARB	0,9	0,985	0,985	0,985	0,986	0,986	2,26	2,16	1,93	1,94	2,56
CARB	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							5,28	5,35	4,65	3,98	4,16

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b ϕ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 55. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{Cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
MEOH	0,1	1,57E-06	1,66E-06	1,75E-06	1,85E-06	1,96E-06	1,24E-06	1,33E-06	1,43E-06	1,56E-06	1,70E-06
MEOH	0,2	1,91E-06	2,12E-06	2,38E-06	2,69E-06	3,09E-06	1,99E-06	2,24E-06	2,48E-06	2,82E-06	3,19E-06
MEOH	0,3	3,53E-06	4,09E-06	4,67E-06	5,44E-06	6,40E-06	3,48E-06	4,05E-06	4,62E-06	5,42E-06	6,32E-06
MEOH	0,4	5,38E-06	6,37E-06	7,52E-06	9,04E-06	1,06E-05	5,94E-06	7,09E-06	8,28E-06	9,91E-06	1,18E-05
MEOH	0,5	1,10E-05	1,28E-05	1,52E-05	1,82E-05	2,21E-05	9,54E-06	1,16E-05	1,37E-05	1,66E-05	2,01E-05
MEOH	0,6	1,61E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,92E-05	3,47E-05	1,43E-05	1,75E-05	2,10E-05	2,56E-05	3,11E-05
MEOH	0,7	2,20E-05	2,58E-05	3,16E-05	3,77E-05	4,59E-05	2,00E-05	2,46E-05	2,97E-05	3,62E-05	4,41E-05
MEOH	0,8	2,88E-05	3,46E-05	4,21E-05	4,93E-05	5,98E-05	2,65E-05	3,25E-05	3,94E-05	4,78E-05	5,81E-05
MEOH	0,9	3,43E-05	4,05E-05	4,98E-05	5,96E-05	7,21E-05	3,34E-05	4,07E-05	4,93E-05	5,94E-05	7,19E-05
MEOH	1	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
IPOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
IPOH	0,1	1,57E-06	1,66E-06	1,75E-06	1,85E-06	1,96E-06	3,92E-06	4,58E-06	5,25E-06	6,10E-06	7,11E-06
IPOH	0,2	1,91E-06	2,12E-06	2,38E-06	2,69E-06	3,09E-06	1,07E-05	1,30E-05	1,55E-05	1,86E-05	2,28E-05
IPOH	0,3	3,53E-06	4,09E-06	4,67E-06	5,44E-06	6,40E-06	1,95E-05	2,38E-05	2,88E-05	3,50E-05	4,39E-05
IPOH	0,4	5,38E-06	6,37E-06	7,52E-06	9,04E-06	1,06E-05	2,72E-05	3,33E-05	4,04E-05	4,91E-05	6,21E-05
IPOH	0,5	1,10E-05	1,28E-05	1,52E-05	1,82E-05	2,21E-05	3,25E-05	3,97E-05	4,81E-05	5,82E-05	7,35E-05
IPOH	0,6	1,61E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,92E-05	3,47E-05	3,54E-05	4,31E-05	5,19E-05	6,25E-05	7,87E-05
IPOH	0,7	2,20E-05	2,58E-05	3,16E-05	3,77E-05	4,59E-05	3,65E-05	4,42E-05	5,30E-05	6,34E-05	7,94E-05
IPOH	0,8	2,88E-05	3,46E-05	4,21E-05	4,93E-05	5,98E-05	3,63E-05	4,39E-05	5,23E-05	6,22E-05	7,74E-05
IPOH	0,9	3,43E-05	4,05E-05	4,98E-05	5,96E-05	7,21E-05	3,55E-05	4,27E-05	5,06E-05	5,99E-05	7,40E-05
IPOH	1	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
CARB	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
CARB	0,1	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05	6,52E-06	8,14E-06	9,44E-06	1,18E-05	1,50E-05
CARB	0,2	6,32E-05	7,47E-05	8,28E-05	9,53E-05	1,12E-04	5,86E-05	6,86E-05	7,68E-05	8,90E-05	1,06E-04
CARB	0,3	1,94E-04	2,16E-04	2,37E-04	2,60E-04	2,96E-04	1,95E-04	2,19E-04	2,40E-04	2,65E-04	3,04E-04
CARB	0,4	3,56E-04	3,91E-04	4,27E-04	4,69E-04	5,29E-04	3,86E-04	4,24E-04	4,59E-04	4,97E-04	5,57E-04
CARB	0,5	5,31E-04	5,81E-04	6,32E-04	6,87E-04	7,67E-04	5,84E-04	6,34E-04	6,84E-04	7,33E-04	8,12E-04
CARB	0,6	7,03E-04	7,58E-04	8,28E-04	8,92E-04	9,85E-04	7,62E-04	8,23E-04	8,85E-04	9,46E-04	1,04E-03
CARB	0,7	8,64E-04	9,28E-04	9,99E-04	1,09E-03	1,16E-03	9,11E-04	9,82E-04	1,06E-03	1,13E-03	1,24E-03
CARB	0,8	9,79E-04	1,07E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,34E-03	1,03E-03	1,11E-03	1,19E-03	1,28E-03	1,40E-03
CARB	0,9	1,10E-03	1,19E-03	1,28E-03	1,38E-03	1,50E-03	1,13E-03	1,22E-03	1,31E-03	1,40E-03	1,54E-03
CARB	1	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 56. Coeficientes calculados L_1 y L_2 del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, a diversas temperaturas.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	L_1	L_2
MEOH	293,15 K	-4,592	4,433
MEOH	298,15 K	-4,664	4,821
MEOH	303,15 K	-4,771	5,133
MEOH	308,15 K	-4,829	5,510
MEOH	313,15 K	-4,855	5,807
IPOH	293,15 K	-1,214	6,369
IPOH	298,15 K	-0,925	6,337
IPOH	303,15 K	-0,756	6,535
IPOH	308,15 K	-0,567	6,662
IPOH	313,15 K	-0,461	6,986
CARB	293,15 K	-12,644	15,437
CARB	298,15 K	-11,432	14,132
CARB	303,15 K	-10,767	13,409
CARB	308,15 K	-9,441	11,854
CARB	313,15 K	-8,266	10,661

Los valores IPD (%) para el modelo Williams Amidon se pueden observar en la tabla 54, para las diferentes composiciones y para las diferentes temperaturas de estudio. Para el sistema MEOH+W el valor de MPD (%) es de 7,38% a 293,15 K y disminuye con el aumento de la temperatura, hasta un valor de 5,03% en la temperatura de 313,15 K. Los mejores niveles de predicción en este sistema se logran en valores de fracción volumétrica $\Phi_1 \approx 0,5$ con valores de IPD (%) $< 2,00\%$. En todas las temperaturas del estudio se observa un máximo de IPD (%) en valores de fracción volumétrica $\Phi_1 \approx 0,2$. En el rango de fracción volumétrica de $0,5 \leq \Phi_1 \leq 1,0$ se observan valores de IPD (%) con un comportamiento irregular para todas las temperaturas en estudio (Figura 40). Para el sistema IPOH+W el valor de MPD (%) es de 9,23 % a 313,15 K y disminuye con la disminución de la temperatura a 7,11% a 293,15 K. Los mejores niveles de predicción se logran en fracciones volumétricas $\Phi_1 \approx 0,493$ con valores de IPD (%) $< 2,0\%$. Sin embargo, tenemos valores máximos en los rangos $0,0 \leq \Phi_1 \leq 0,5$ y $0,5 \leq \Phi_1 \leq 1,0$ en ambos casos con valores superiores al 10,00% en el índice IPD (%) (Figura 41). Para el sistema CARB+W el valor de MPD (%) es de 5,28 % a 293,15 K, disminuye con el aumento de la temperatura a 3,98% a 308,15 K para aumentar de nuevo a 4,16% a 313,15 K. Los mejores niveles de predicción se logran en fracciones volumétricas $\Phi_1 \approx 0,75$ con valores de IPD (%) $< 2,5\%$. Sin embargo, tenemos valores máximos en los rangos $0,0 \leq \Phi_1 \leq 0,75$ y $0,75 \leq \Phi_1 \leq 1,0$ en ambos casos con valores superiores al 6,00% en el índice IPD (%) (Figura 42). En la tabla 55 se presentan los datos de solubilidad experimental y calculada a través del modelo de Williams-Amidon, expresada en términos de fracción molar. En la tabla 56 se presentan las constantes L_1 y L_2 para los

sistemas en estudio, obtenidas por regresión lineal, que aplican a las diferentes mezclas binarias de cada sistema.

4.3.6. Modelo Jouyban-Acree para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Las constantes del modelo Jouyban-Acree a temperaturas fijas (ecuación 1-63), y en su forma general (ecuación 1-64) para obtener la solubilidad de MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W se obtuvieron a través del procedimiento propuesto en la literatura (Jouyban & Hanaee, 1997), el cual da lugar a predicciones más precisas del valor de solubilidad. En la tabla 57 se registran los valores de los coeficientes del modelo que aplican para las diferentes composiciones de las mezclas binarias, aplicables a temperaturas fijas (modelo NIBS/R-K) y a diferentes temperaturas (modelo general).

Tabla 57. Coeficientes calculados S_0 , S_1 , S_2 y S_3 del modelo NIBS/R-K y J_0 , J_1 , J_2 y J_3 del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	S_0	S_1	S_2	S_3
MEOH	293,15 K	-2,611	2,930	3,690	-3,623
MEOH	298,15 K	-2,524	3,276	3,532	-4,072
MEOH	303,15 K	-2,434	3,234	3,283	-3,360
MEOH	308,15 K	-2,298	3,501	2,817	-3,440
MEOH	313,15 K	-2,137	3,451	2,395	-2,668
IPOH	293,15 K	2,391	1,410	-1,397	7,202
IPOH	298,15 K	2,599	1,499	-0,758	6,259
IPOH	303,15 K	2,872	1,555	-0,547	6,238
IPOH	308,15 K	3,167	1,300	-0,285	7,057
IPOH	313,15 K	3,397	1,530	0,319	6,303
CARB	293,15 K	-4,923	11,276	-9,200	4,018
CARB	298,15 K	-4,328	11,015	-10,851	5,423
CARB	303,15 K	-4,034	10,189	-9,536	4,760
CARB	308,15 K	-3,469	9,096	-9,140	5,011
CARB	313,15 K	-2,992	7,673	-5,435	1,770
<i>Cosolvente</i>	J_0	J_1	J_2	J_3	%MPD
MEOH	-726,854	995,551	951,651	-1040,655	3,52
IPOH	877,791	441,291	-171,509	2023,080	6,33
CARB	-1189,111	3031,621	-2895,882	1460,008	2,83

Tabla 58. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MEOH	0,1	0,199	0,200	0,201	0,202	0,202	0,46	0,12	0,13	0,06	0,26
MEOH	0,2	0,359	0,360	0,361	0,362	0,363	2,75	2,21	1,98	1,40	0,88
MEOH	0,3	0,490	0,491	0,492	0,493	0,495	7,28	7,64	6,79	6,17	5,96
MEOH	0,4	0,599	0,600	0,601	0,602	0,604	11,09	11,54	10,45	10,12	11,21
MEOH	0,5	0,691	0,692	0,693	0,694	0,695	5,96	2,69	3,30	2,88	4,39
MEOH	0,6	0,771	0,772	0,772	0,773	0,774	0,47	5,93	4,27	4,91	3,92
MEOH	0,7	0,839	0,840	0,841	0,841	0,842	1,76	4,10	3,17	2,76	2,12
MEOH	0,8	0,900	0,900	0,900	0,901	0,901	0,59	1,03	0,67	0,69	0,82
MEOH	0,9	0,953	0,953	0,953	0,953	0,954	0,56	2,10	1,49	0,68	1,08
MEOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MDP (%) =							2,81	3,40	2,93	2,70	2,79
IPOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IPOH	0,1	0,320	0,321	0,322	0,323	0,324	0,08	0,02	0,12	0,24	0,25
IPOH	0,2	0,514	0,515	0,516	0,517	0,518	0,41	0,03	0,53	1,15	1,18
IPOH	0,3	0,645	0,646	0,647	0,648	0,649	0,64	0,50	0,48	1,29	1,37
IPOH	0,4	0,738	0,739	0,740	0,741	0,742	0,51	2,11	1,34	1,95	1,57
IPOH	0,5	0,809	0,810	0,810	0,811	0,812	2,49	3,42	2,50	3,99	2,99
IPOH	0,6	0,864	0,864	0,865	0,865	0,866	2,50	2,06	0,76	0,76	0,01
IPOH	0,7	0,908	0,908	0,909	0,909	0,909	0,90	0,46	0,39	0,32	0,13
IPOH	0,8	0,944	0,944	0,945	0,945	0,945	0,70	2,03	1,51	0,63	1,52
IPOH	0,9	0,974	0,975	0,975	0,975	0,975	1,28	1,88	2,92	2,50	5,44
IPOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MDP (%) =							0,86	1,14	0,96	1,17	1,32
CARB	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CARB	0,1	0,455	0,455	0,456	0,457	0,458	0,03	0,01	0,01	0,01	0,05
CARB	0,2	0,652	0,653	0,654	0,654	0,655	0,32	0,13	0,15	0,06	0,48
CARB	0,3	0,763	0,763	0,764	0,765	0,765	1,03	0,44	0,50	0,14	1,18
CARB	0,4	0,833	0,834	0,834	0,835	0,835	0,86	0,48	0,55	0,02	0,18
CARB	0,5	0,882	0,883	0,883	0,883	0,884	0,59	0,08	0,11	0,12	1,11
CARB	0,6	0,918	0,919	0,919	0,919	0,919	0,21	0,24	0,35	0,17	0,92
CARB	0,7	0,946	0,946	0,946	0,946	0,947	1,33	0,56	0,06	0,65	1,03
CARB	0,8	0,968	0,968	0,968	0,968	0,968	0,77	0,10	0,16	0,42	1,02
CARB	0,9	0,985	0,985	0,985	0,986	0,986	0,02	0,14	0,17	0,63	0,70
CARB	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MDP (%) =							0,47	0,20	0,19	0,20	0,61

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 59. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
MEOH	0,1	1,57E-06	1,66E-06	1,75E-06	1,85E-06	1,96E-06	1,56E-06	1,66E-06	1,75E-06	1,85E-06	1,97E-06
MEOH	0,2	1,91E-06	2,12E-06	2,38E-06	2,69E-06	3,09E-06	1,97E-06	2,17E-06	2,43E-06	2,72E-06	3,11E-06
MEOH	0,3	3,53E-06	4,09E-06	4,67E-06	5,44E-06	6,40E-06	3,28E-06	3,77E-06	4,36E-06	5,11E-06	6,02E-06
MEOH	0,4	5,38E-06	6,37E-06	7,52E-06	9,04E-06	1,06E-05	5,97E-06	7,11E-06	8,30E-06	9,95E-06	1,18E-05
MEOH	0,5	1,10E-05	1,28E-05	1,52E-05	1,82E-05	2,21E-05	1,03E-05	1,25E-05	1,47E-05	1,77E-05	2,11E-05
MEOH	0,6	1,61E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,92E-05	3,47E-05	1,60E-05	1,94E-05	2,32E-05	2,78E-05	3,33E-05
MEOH	0,7	2,20E-05	2,58E-05	3,16E-05	3,77E-05	4,59E-05	2,24E-05	2,69E-05	3,26E-05	3,88E-05	4,69E-05
MEOH	0,8	2,88E-05	3,46E-05	4,21E-05	4,93E-05	5,98E-05	2,86E-05	3,43E-05	4,19E-05	4,96E-05	6,03E-05
MEOH	0,9	3,43E-05	4,05E-05	4,98E-05	5,96E-05	7,21E-05	3,45E-05	4,14E-05	5,05E-05	6,00E-05	7,29E-05
MEOH	1	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
IPOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
IPOH	0,1	4,42E-06	5,18E-06	6,02E-06	7,24E-06	8,53E-06	4,41E-06	5,18E-06	6,01E-06	7,22E-06	8,51E-06
IPOH	0,2	1,17E-05	1,40E-05	1,66E-05	2,00E-05	2,43E-05	1,18E-05	1,40E-05	1,67E-05	2,02E-05	2,46E-05
IPOH	0,3	1,95E-05	2,34E-05	2,88E-05	3,51E-05	4,43E-05	1,93E-05	2,36E-05	2,86E-05	3,47E-05	4,37E-05
IPOH	0,4	2,76E-05	3,44E-05	4,18E-05	5,15E-05	6,56E-05	2,74E-05	3,37E-05	4,13E-05	5,05E-05	6,45E-05
IPOH	0,5	3,42E-05	4,15E-05	5,13E-05	6,25E-05	8,05E-05	3,51E-05	4,30E-05	5,26E-05	6,50E-05	8,30E-05
IPOH	0,6	4,17E-05	5,04E-05	6,05E-05	7,52E-05	9,44E-05	4,06E-05	4,93E-05	6,01E-05	7,46E-05	9,44E-05
IPOH	0,7	4,26E-05	5,20E-05	6,28E-05	7,72E-05	9,71E-05	4,30E-05	5,17E-05	6,26E-05	7,74E-05	9,70E-05
IPOH	0,8	4,18E-05	4,95E-05	5,96E-05	7,45E-05	9,05E-05	4,21E-05	5,05E-05	6,05E-05	7,40E-05	9,19E-05
IPOH	0,9	3,93E-05	4,74E-05	5,69E-05	6,82E-05	8,67E-05	3,88E-05	4,65E-05	5,52E-05	6,65E-05	8,20E-05
IPOH	1	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
CARB	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
CARB	0,1	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05
CARB	0,2	6,32E-05	7,47E-05	8,28E-05	9,53E-05	1,12E-04	6,34E-05	7,48E-05	8,29E-05	9,52E-05	1,11E-04
CARB	0,3	1,94E-04	2,16E-04	2,37E-04	2,60E-04	2,96E-04	1,92E-04	2,15E-04	2,36E-04	2,61E-04	3,00E-04
CARB	0,4	3,56E-04	3,91E-04	4,27E-04	4,69E-04	5,29E-04	3,59E-04	3,93E-04	4,30E-04	4,69E-04	5,28E-04
CARB	0,5	5,31E-04	5,81E-04	6,32E-04	6,87E-04	7,67E-04	5,34E-04	5,80E-04	6,32E-04	6,86E-04	7,59E-04
CARB	0,6	7,03E-04	7,58E-04	8,28E-04	8,92E-04	9,85E-04	7,01E-04	7,60E-04	8,25E-04	8,93E-04	9,76E-04
CARB	0,7	8,64E-04	9,28E-04	9,99E-04	1,09E-03	1,16E-03	8,52E-04	9,23E-04	9,99E-04	1,08E-03	1,17E-03
CARB	0,8	9,79E-04	1,07E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,34E-03	9,86E-04	1,07E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,35E-03
CARB	0,9	1,10E-03	1,19E-03	1,28E-03	1,38E-03	1,50E-03	1,10E-03	1,19E-03	1,29E-03	1,39E-03	1,51E-03
CARB	1	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

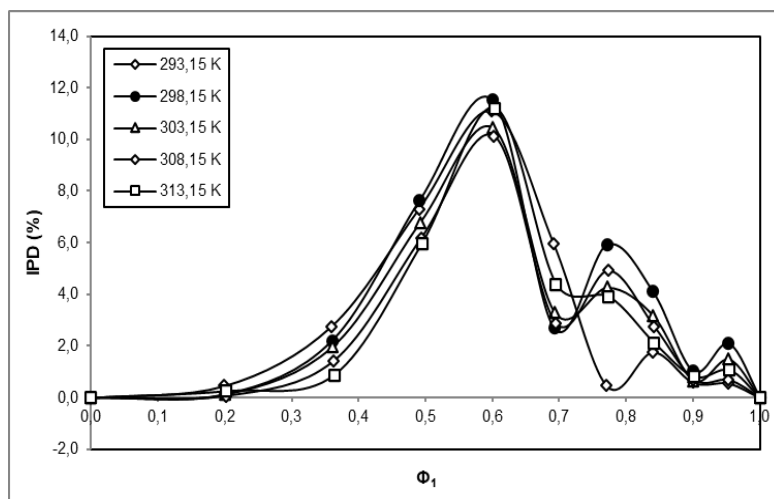


Figura 43. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.

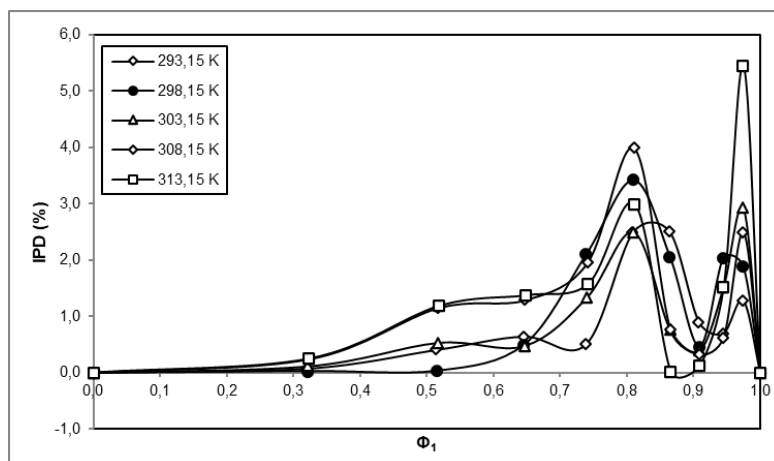


Figura 44. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.

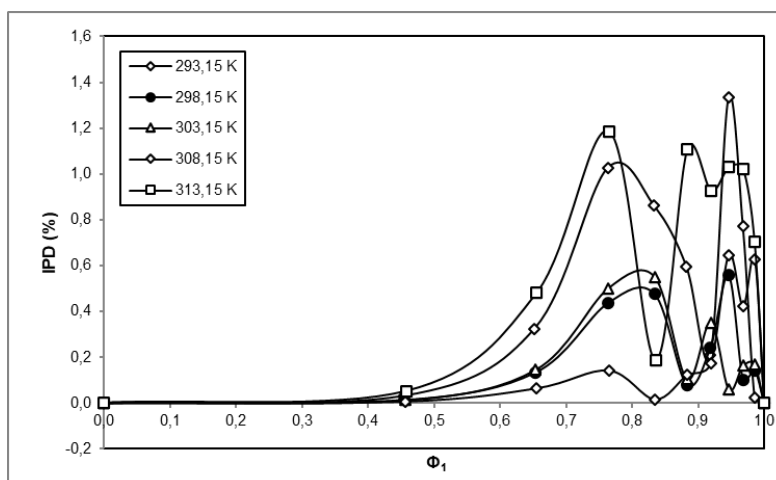


Figura 45. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.

A través del modelo de Jouyban-Acree (a valores fijos de temperatura) los valores MPD (%) para las predicciones de solubilidad de MLX en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, en todas las composiciones, son inferiores al 3,40%. Para el sistema MEOH+W se obtienen valores de MPD entre 2,70% y 3,40% no correlacionables con el cambio proporcional de la temperatura. En el sistema IPOH+W se obtienen valores de MPD entre 0,86% y 1,32%. Para el sistema CARB+W los valores de MPD están entre 0,19% y 0,61%. Estos valores generales de predicción son aceptables, por lo que el modelo es un muy buen descriptor de la solubilidad de MLX en estos sistemas. Por otra parte, a partir del modelo general los valores de MPD son 3,52%, 6,33% y 2,83% para cada sistema, de manera respectiva (Tabla 58). En el sistema MEOH+W se presentan los mejores resultados predictivos en las composiciones extremas, mientras que en el rango $0,691 \leq \Phi_1 \leq 0,842$, están los valores más altos de IPD (Figura 43). En el sistema IPOH+W los valores de IPD son inferiores al 2,0% en los rangos $0,00 \leq \Phi_1 \leq 0,90$. El valor máximo de IPD se obtiene en las composiciones ricas en cosolvente (Figura 44). En el sistema CARB+W todos los valores de IPD son inferiores al 1,33% en todo el rango de composiciones y la tendencia a valores máximos se observan en las composiciones ricas en cosolvente (Figura 45). Se observa que el nivel de desviación disminuye en la medida que el sistema cosolvente es de naturaleza más apolar por ello los mejores niveles de predicción se ubican así para los sistemas en estudio: CARB+W > IPOH+W > MEOH+W. Los valores de solubilidad experimental y calculada mediante el modelo se presentan en la tabla 59.

4.3.7. Modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

El Modelo modificado de Wilson aplicado para determinar la solubilidad de MLX en los sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W (ecuación 1-66), muestra que los niveles de predicción son mejores para los sistemas menos polares. En el sistema MEOH+W los valores de MPD están entre 8,49% y 8,93%, mientras que en el sistema IPOH+W está entre 2,70% y 4,93%, y para el sistema CARB+W está entre 0,92% y 1,68%. En ningún sistema se observa correlación entre el valor de predicción MPD (%) y el cambio de la temperatura. Los valores de las constantes λ_{12} y λ_{21} se obtuvieron a través de algoritmos de optimización mediante el uso de la herramienta Solver de MS Excel® (Fylstra, et al., 1998), para las diferentes composiciones de cada sistema binario en cada una de las temperaturas de estudio (Tabla 60).

Tabla 60. Coeficientes calculados λ_{12} y λ_{21} del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, a diversas temperaturas.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	λ_{12}	λ_{21}
MEOH	293,15 K	0,246	2,113
	298,15 K	0,256	2,028
	303,15 K	0,323	1,733
	308,15 K	0,300	1,798
	313,15 K	0,308	1,769
IPOH	293,15 K	3,131	0,538
	298,15 K	2,902	0,595
	303,15 K	2,817	0,630
	308,15 K	2,930	0,637
	313,15 K	2,955	0,657
CARB	293,15 K	-0,085	2,072
	298,15 K	-0,068	2,048
	303,15 K	-0,058	2,031
	308,15 K	-0,035	2,007
	313,15 K	-0,008	1,957

Tabla 61. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MEOH	0,1	0,199	0,200	0,201	0,202	0,202	43,05	40,77	31,28	30,73	25,15
MEOH	0,2	0,359	0,360	0,361	0,362	0,363	0,00	0,00	0,00	0,00	1,43
MEOH	0,3	0,490	0,491	0,492	0,493	0,495	9,51	5,97	0,03	0,16	0,00
MEOH	0,4	0,599	0,600	0,601	0,602	0,604	27,10	21,68	10,57	9,29	9,65
MEOH	0,5	0,691	0,692	0,693	0,694	0,695	1,89	3,27	11,79	11,75	13,65
MEOH	0,6	0,771	0,772	0,772	0,773	0,774	3,38	12,01	17,31	17,51	17,36
MEOH	0,7	0,839	0,840	0,841	0,841	0,842	4,13	3,99	11,28	10,63	12,33
MEOH	0,8	0,900	0,900	0,900	0,901	0,901	5,80	6,88	11,56	9,11	10,38
MEOH	0,9	0,953	0,953	0,953	0,953	0,954	2,25	0,67	4,43	4,22	4,99
MEOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							8,83	8,66	8,93	8,49	8,63
IPOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IPOH	0,1	0,320	0,321	0,322	0,323	0,324	4,04	0,54	0,00	4,25	5,37
IPOH	0,2	0,514	0,515	0,516	0,517	0,518	9,55	3,04	0,79	0,51	0,12
IPOH	0,3	0,645	0,646	0,647	0,648	0,649	0,09	6,76	6,88	8,21	7,02
IPOH	0,4	0,738	0,739	0,740	0,741	0,742	4,54	6,08	6,88	8,49	7,18
IPOH	0,5	0,809	0,810	0,810	0,811	0,812	6,49	9,14	7,18	10,13	7,62
IPOH	0,6	0,864	0,864	0,865	0,865	0,866	1,33	0,30	0,40	0,00	0,00
IPOH	0,7	0,908	0,908	0,909	0,909	0,909	0,00	1,33	2,76	2,24	2,88
IPOH	0,8	0,944	0,944	0,945	0,945	0,945	1,06	0,00	1,78	4,25	2,05
IPOH	0,9	0,974	0,975	0,975	0,975	0,975	2,63	3,47	5,22	5,11	7,80
IPOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							2,70	2,79	2,90	3,93	3,64
CARB	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CARB	0,1	0,455	0,455	0,456	0,457	0,458	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CARB	0,2	0,652	0,653	0,654	0,654	0,655	7,21	3,29	3,70	3,56	1,72
CARB	0,3	0,763	0,763	0,764	0,765	0,765	0,85	0,75	0,42	2,03	0,62
CARB	0,4	0,833	0,834	0,834	0,835	0,835	0,06	0,01	0,49	0,18	1,74
CARB	0,5	0,882	0,883	0,883	0,883	0,884	1,67	1,74	2,11	1,75	2,85
CARB	0,6	0,918	0,919	0,919	0,919	0,919	2,86	1,96	2,99	2,17	2,51
CARB	0,7	0,946	0,946	0,946	0,946	0,947	3,75	2,73	2,44	3,00	0,26
CARB	0,8	0,968	0,968	0,968	0,968	0,968	1,09	1,63	2,08	1,48	0,13
CARB	0,9	0,985	0,985	0,985	0,986	0,986	0,98	0,83	0,89	0,45	0,25
CARB	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							1,68	1,18	1,38	1,33	0,92

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 62. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
MEOH	0,1	1,60E-06	1,68E-06	1,75E-06	1,81E-06	1,88E-06	1,65E-06	1,72E-06	1,85E-06	1,98E-06	2,28E-06
MEOH	0,2	1,91E-06	2,12E-06	2,38E-06	2,69E-06	3,09E-06	2,53E-06	2,63E-06	2,93E-06	3,15E-06	3,93E-06
MEOH	0,3	3,53E-06	4,09E-06	4,67E-06	5,44E-06	6,40E-06	3,91E-06	4,09E-06	4,68E-06	5,07E-06	6,71E-06
MEOH	0,4	5,34E-06	6,35E-06	7,52E-06	9,19E-06	1,13E-05	6,07E-06	6,41E-06	7,52E-06	8,22E-06	1,13E-05
MEOH	0,5	1,10E-05	1,28E-05	1,52E-05	1,82E-05	2,21E-05	9,40E-06	1,01E-05	1,21E-05	1,33E-05	1,87E-05
MEOH	0,6	1,61E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,92E-05	3,47E-05	1,44E-05	1,58E-05	1,91E-05	2,13E-05	2,99E-05
MEOH	0,7	2,20E-05	2,58E-05	3,16E-05	3,77E-05	4,59E-05	2,13E-05	2,40E-05	2,94E-05	3,31E-05	4,53E-05
MEOH	0,8	2,98E-05	3,46E-05	4,21E-05	4,83E-05	5,90E-05	2,98E-05	3,46E-05	4,25E-05	4,86E-05	6,36E-05
MEOH	0,9	3,43E-05	4,05E-05	4,98E-05	5,96E-05	7,21E-05	3,77E-05	4,51E-05	5,50E-05	6,41E-05	7,97E-05
MEOH	1	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
IPOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
IPOH	0,1	4,42E-06	5,18E-06	6,02E-06	7,24E-06	8,53E-06	4,40E-06	5,06E-06	5,82E-06	6,72E-06	7,43E-06
IPOH	0,2	1,17E-05	1,40E-05	1,66E-05	2,00E-05	2,43E-05	1,10E-05	1,32E-05	1,58E-05	1,91E-05	2,22E-05
IPOH	0,3	1,95E-05	2,34E-05	2,88E-05	3,51E-05	4,43E-05	2,00E-05	2,43E-05	2,96E-05	3,65E-05	4,43E-05
IPOH	0,4	2,86E-05	3,44E-05	4,18E-05	5,11E-05	6,46E-05	2,91E-05	3,54E-05	4,34E-05	5,39E-05	6,74E-05
IPOH	0,5	3,42E-05	4,15E-05	5,13E-05	6,25E-05	8,05E-05	3,64E-05	4,40E-05	5,38E-05	6,68E-05	8,53E-05
IPOH	0,6	4,17E-05	5,04E-05	6,05E-05	7,52E-05	9,44E-05	4,06E-05	4,90E-05	5,95E-05	7,34E-05	9,45E-05
IPOH	0,7	4,26E-05	5,20E-05	6,28E-05	7,72E-05	9,71E-05	4,19E-05	5,03E-05	6,06E-05	7,42E-05	9,54E-05
IPOH	0,8	4,18E-05	4,95E-05	5,96E-05	7,45E-05	9,05E-05	4,07E-05	4,88E-05	5,83E-05	7,06E-05	9,00E-05
IPOH	0,9	3,93E-05	4,74E-05	5,69E-05	6,82E-05	8,67E-05	3,79E-05	4,54E-05	5,39E-05	6,44E-05	8,08E-05
IPOH	1	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
CARB	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
CARB	0,1	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05
CARB	0,2	6,32E-05	7,47E-05	8,28E-05	9,53E-05	1,12E-04	6,74E-05	7,72E-05	8,65E-05	9,89E-05	1,13E-04
CARB	0,3	1,94E-04	2,16E-04	2,37E-04	2,60E-04	2,96E-04	1,95E-04	2,17E-04	2,40E-04	2,66E-04	2,97E-04
CARB	0,4	3,56E-04	3,91E-04	4,27E-04	4,69E-04	5,29E-04	3,54E-04	3,91E-04	4,27E-04	4,69E-04	5,18E-04
CARB	0,5	5,31E-04	5,81E-04	6,32E-04	6,87E-04	7,67E-04	5,21E-04	5,70E-04	6,20E-04	6,76E-04	7,43E-04
CARB	0,6	7,03E-04	7,58E-04	8,28E-04	8,92E-04	9,85E-04	6,81E-04	7,43E-04	8,05E-04	8,73E-04	9,59E-04
CARB	0,7	8,64E-04	9,28E-04	9,99E-04	1,09E-03	1,16E-03	8,31E-04	9,03E-04	9,76E-04	1,06E-03	1,16E-03
CARB	0,8	9,79E-04	1,07E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,34E-03	9,67E-04	1,05E-03	1,13E-03	1,22E-03	1,34E-03
CARB	0,9	1,10E-03	1,19E-03	1,28E-03	1,38E-03	1,50E-03	1,09E-03	1,18E-03	1,27E-03	1,37E-03	1,50E-03
CARB	1	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

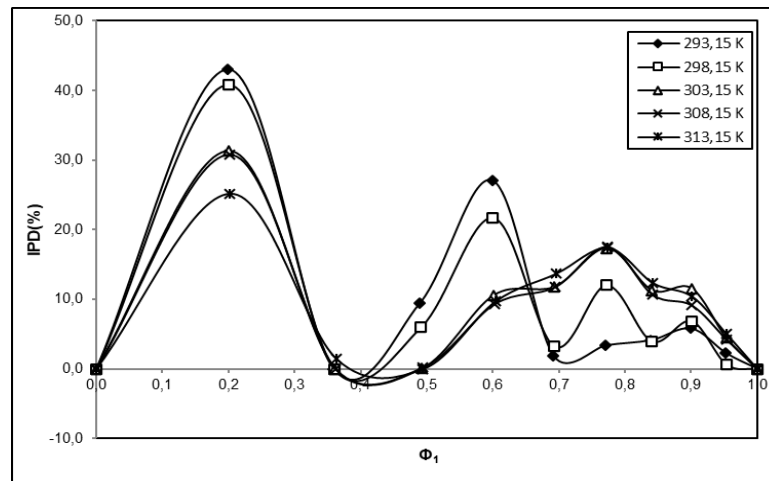


Figura 46. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.

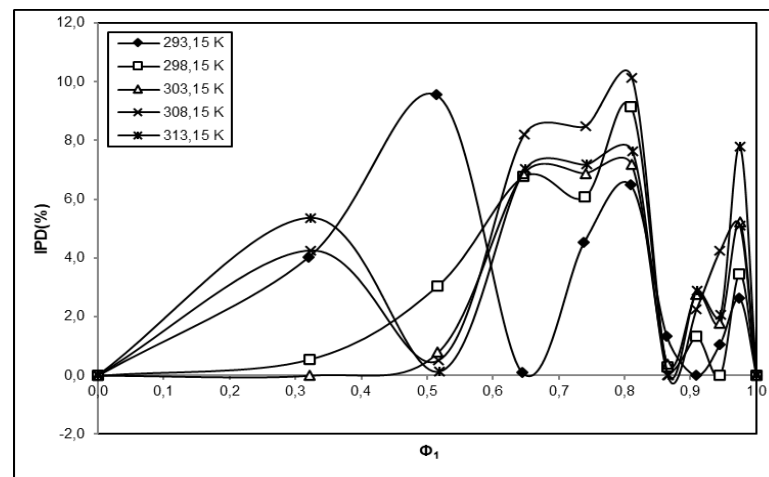


Figura 47. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.

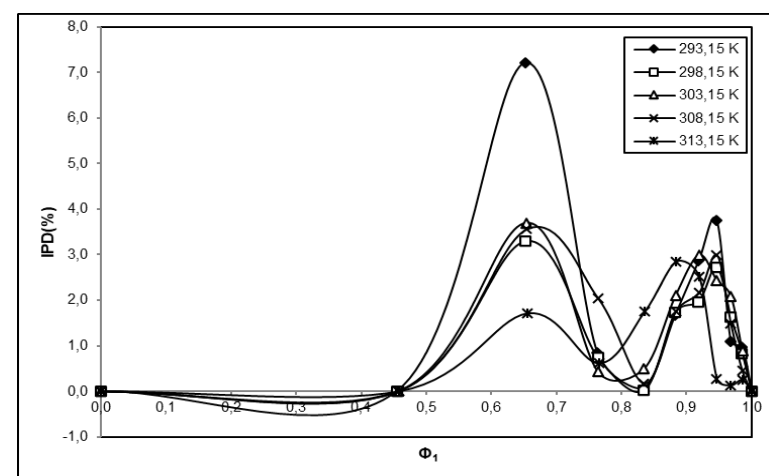


Figura 48. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.

Las desviaciones del modelo, en términos de IPD (%) para el sistema MEOH+W (Figura 46), son irregulares con relación al cambio de la composición en términos de la fracción volumétrica del cosolvente, con valores mínimos y máximos extremos. Existen valores extremos muy altos (IPD (%) > 15,00%) que hacen que el modelo no sea un buen descriptor de la solubilidad de MLX en gran parte de las composiciones posibles de este sistema (Tabla 61). Para el sistema IPOH+W (Figura 47) no se observa una correlación del comportamiento del valor IPD (%) con relación a la fracción volumétrica del cosolvente, siendo el peor caso el que se presenta en la composiciones del rango $0,50 \leq \Phi_1 \leq 0,85$. Las desviaciones del modelo, en todo el rango de composiciones, son inferiores al 10,00% en términos del valor IPD (%). El modelo presenta un mejor poder descriptivo para el sistema CARB+W (Figura 48), donde los niveles IPD (%) son cercanos a cero en el rango de composición $0,00 \leq \Phi_1 \leq 0,45$. Por encima de este rango se presentan desviaciones con un valor máximo de 7,21% en el peor caso ($\Phi_1 \approx 0,65$, $T = 293,15$ K). Los valores de solubilidad experimental y calculada, para los diferentes sistemas a las diferentes temperaturas de estudio, se presentan en la tabla 62.

4.3.8. Modelo General Simple (GSM) para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W

Este modelo descrito por la ecuación (1-67), es de carácter empírico y se obtiene de la correlación directa entre la solubilidad del soluto y la fracción volumétrica del cosolvente a partir de la cual, por métodos de regresión polinómica, se obtiene el respectivo modelo para cada sistema. En la tabla 63 podemos ver los coeficientes de los polinomios de tercer orden obtenidos por métodos de regresión, para cada sistema en cada una de las temperaturas del estudio, donde el coeficiente r^2 es mayor a 0,999 en todos los casos. Los valores MPD (%) para el sistema MEOH+W están entre 5,11% y 7,47%. Para el sistema IPOH+W están en el rango de 4,57% y 5,78% y para el sistema CARB+W están entre 2,58% y 4,01% (Tabla 64). Solo en el caso del sistema IPOH+W la variación del valor MPD (%) es directamente proporcional al incremento de la temperatura del sistema, en los otros dos casos (MEOH+W y CARB+W) se observa una tendencia inversamente proporcional. En la tabla 65 se presentan los datos de solubilidad experimental en comparación con los datos calculados a través del modelo General Simple.

Tabla 63. Coeficientes calculados A_0 , A_1 , A_2 y A_3 del modelo General Simple para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W, a diversas temperaturas.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	A_0	A_1	A_2	A_3
MEOH	293,15 K	-13,672	-1,034	9,139	-4,505
	298,15 K	-13,631	-1,030	9,748	-4,987
	303,15 K	-13,592	-0,941	10,061	-5,232
	308,15 K	-13,539	-0,913	10,564	-5,652
	313,15 K	-13,494	-0,778	10,828	-5,912
IPOH	293,15 K	-13,722	2,706	6,610	-5,771
	298,15 K	-13,677	3,114	6,331	-5,765
	303,15 K	-13,633	3,439	6,285	-5,918
	308,15 K	-13,569	3,829	6,023	-5,922
	313,15 K	-13,516	4,107	6,202	-6,222
CARB	293,15 K	-13,733	-5,876	28,570	-15,731
	298,15 K	-13,699	-4,620	26,033	-14,414
	303,15 K	-13,659	-3,897	24,587	-13,656
	308,15 K	-13,606	-2,525	21,639	-12,061
	313,15 K	-13,561	-1,351	19,353	-10,917

Tabla 64. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo General Simple para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	ϕ_1^b					IPD (%)					
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	
MEOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	6,08	5,77	5,30	4,46	3,74	
MEOH	0,1	0,199	0,200	0,201	0,202	0,202	16,86	16,30	14,97	13,08	10,92	
MEOH	0,2	0,359	0,360	0,361	0,362	0,363	9,74	9,88	8,46	7,88	5,96	
MEOH	0,3	0,490	0,491	0,492	0,493	0,495	3,92	3,19	3,18	2,47	1,29	
MEOH	0,4	0,599	0,600	0,601	0,602	0,604	16,47	15,93	14,95	13,13	14,12	
MEOH	0,5	0,691	0,692	0,693	0,694	0,695	8,47	5,85	5,77	5,72	6,46	
MEOH	0,6	0,771	0,772	0,772	0,773	0,774	6,57	11,59	9,51	9,54	7,82	
MEOH	0,7	0,839	0,840	0,841	0,841	0,842	3,95	0,96	1,85	1,00	1,29	
MEOH	0,8	0,900	0,900	0,900	0,901	0,901	3,04	2,60	2,71	0,21	0,40	
MEOH	0,9	0,953	0,953	0,953	0,953	0,954	2,18	3,85	2,83	2,29	2,10	
MEOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	4,90	3,07	3,69	2,18	2,06	
							MPD (%)=	7,47	7,18	6,66	5,63	5,11
IPOH	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,94	1,04	1,12	1,43	1,52	
IPOH	0,1	0,320	0,321	0,322	0,323	0,324	3,76	4,47	5,03	6,64	7,29	
IPOH	0,2	0,514	0,515	0,516	0,517	0,518	1,19	0,13	0,96	2,59	3,99	
IPOH	0,3	0,645	0,646	0,647	0,648	0,649	7,37	8,56	7,86	8,87	8,76	
IPOH	0,4	0,738	0,739	0,740	0,741	0,742	5,73	3,25	3,95	4,00	3,66	
IPOH	0,5	0,809	0,810	0,810	0,811	0,812	1,99	2,36	1,08	1,87	0,29	
IPOH	0,6	0,864	0,864	0,865	0,865	0,866	8,25	7,89	7,00	8,35	7,80	
IPOH	0,7	0,908	0,908	0,909	0,909	0,909	6,87	7,80	7,91	8,64	8,76	
IPOH	0,8	0,944	0,944	0,945	0,945	0,945	4,82	3,10	3,49	6,29	3,68	
IPOH	0,9	0,974	0,975	0,975	0,975	0,975	0,50	0,87	1,47	0,53	2,91	
IPOH	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	11,18	10,84	11,74	14,35	14,88	
							MPD (%)=	4,78	4,57	4,69	5,78	5,77
CARB	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,48	0,49	0,42	0,36	0,31	
CARB	0,1	0,455	0,455	0,456	0,457	0,458	6,27	5,54	4,38	2,65	1,21	
CARB	0,2	0,652	0,653	0,654	0,654	0,655	10,20	11,91	10,83	10,63	10,06	
CARB	0,3	0,763	0,763	0,764	0,765	0,765	2,57	2,57	2,75	2,45	2,88	
CARB	0,4	0,833	0,834	0,834	0,835	0,835	4,99	4,03	3,24	1,44	0,39	
CARB	0,5	0,882	0,883	0,883	0,883	0,884	6,18	4,61	3,78	1,88	0,21	
CARB	0,6	0,918	0,919	0,919	0,919	0,919	4,40	3,76	2,27	1,11	0,58	
CARB	0,7	0,946	0,946	0,946	0,946	0,947	1,22	0,81	0,85	1,33	0,06	
CARB	0,8	0,968	0,968	0,968	0,968	0,968	0,95	0,88	1,43	1,96	1,89	
CARB	0,9	0,985	0,985	0,985	0,986	0,986	2,25	3,13	3,10	3,32	4,12	
CARB	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	4,60	5,36	5,09	5,29	6,67	
							MPD (%)=	4,01	3,92	3,47	2,95	2,58

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b ϕ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 65. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo General Simple para MLX en sistemas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
MEOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,15E-06	1,20E-06	1,25E-06	1,32E-06	1,38E-06
MEOH	0,1	1,57E-06	1,66E-06	1,75E-06	1,85E-06	1,96E-06	1,30E-06	1,39E-06	1,49E-06	1,61E-06	1,75E-06
MEOH	0,2	1,91E-06	2,12E-06	2,38E-06	2,69E-06	3,09E-06	2,10E-06	2,33E-06	2,58E-06	2,90E-06	3,27E-06
MEOH	0,3	3,53E-06	4,09E-06	4,67E-06	5,44E-06	6,40E-06	3,67E-06	4,22E-06	4,82E-06	5,58E-06	6,49E-06
MEOH	0,4	5,38E-06	6,37E-06	7,52E-06	9,04E-06	1,06E-05	6,26E-06	7,39E-06	8,64E-06	1,02E-05	1,21E-05
MEOH	0,5	1,10E-05	1,28E-05	1,52E-05	1,82E-05	2,21E-05	1,01E-05	1,21E-05	1,43E-05	1,72E-05	2,07E-05
MEOH	0,6	1,61E-05	2,06E-05	2,42E-05	2,92E-05	3,47E-05	1,51E-05	1,82E-05	2,19E-05	2,64E-05	3,20E-05
MEOH	0,7	2,20E-05	2,58E-05	3,16E-05	3,77E-05	4,59E-05	2,11E-05	2,56E-05	3,10E-05	3,73E-05	4,53E-05
MEOH	0,8	2,88E-05	3,46E-05	4,21E-05	4,93E-05	5,98E-05	2,79E-05	3,37E-05	4,10E-05	4,92E-05	5,96E-05
MEOH	0,9	3,43E-05	4,05E-05	4,98E-05	5,96E-05	7,21E-05	3,51E-05	4,21E-05	5,12E-05	6,09E-05	7,36E-05
MEOH	1	4,02E-05	4,87E-05	5,88E-05	7,04E-05	8,46E-05	4,22E-05	5,02E-05	6,10E-05	7,19E-05	8,64E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
IPOH	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,10E-06	1,15E-06	1,20E-06	1,28E-06	1,35E-06
IPOH	0,1	4,42E-06	5,18E-06	6,02E-06	7,24E-06	8,53E-06	4,25E-06	4,95E-06	5,72E-06	6,76E-06	7,90E-06
IPOH	0,2	1,17E-05	1,40E-05	1,66E-05	2,00E-05	2,43E-05	1,16E-05	1,40E-05	1,68E-05	2,05E-05	2,53E-05
IPOH	0,3	1,95E-05	2,34E-05	2,88E-05	3,51E-05	4,43E-05	2,09E-05	2,55E-05	3,10E-05	3,82E-05	4,82E-05
IPOH	0,4	2,76E-05	3,44E-05	4,18E-05	5,15E-05	6,56E-05	2,92E-05	3,56E-05	4,35E-05	5,36E-05	6,79E-05
IPOH	0,5	3,42E-05	4,15E-05	5,13E-05	6,25E-05	8,05E-05	3,49E-05	4,25E-05	5,18E-05	6,37E-05	8,08E-05
IPOH	0,6	4,17E-05	5,04E-05	6,05E-05	7,52E-05	9,44E-05	3,82E-05	4,64E-05	5,63E-05	6,89E-05	8,70E-05
IPOH	0,7	4,26E-05	5,20E-05	6,28E-05	7,72E-05	9,71E-05	3,96E-05	4,79E-05	5,78E-05	7,05E-05	8,86E-05
IPOH	0,8	4,18E-05	4,95E-05	5,96E-05	7,45E-05	9,05E-05	3,98E-05	4,79E-05	5,75E-05	6,98E-05	8,72E-05
IPOH	0,9	3,93E-05	4,74E-05	5,69E-05	6,82E-05	8,67E-05	3,91E-05	4,70E-05	5,61E-05	6,78E-05	8,42E-05
IPOH	1	3,42E-05	4,11E-05	4,83E-05	5,70E-05	6,99E-05	3,80E-05	4,55E-05	5,40E-05	6,51E-05	8,04E-05
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
CARB	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,08E-06	1,13E-06	1,18E-06	1,26E-06	1,32E-06
CARB	0,1	5,91E-06	7,37E-06	8,65E-06	1,10E-05	1,39E-05	6,28E-06	7,78E-06	9,03E-06	1,13E-05	1,41E-05
CARB	0,2	6,32E-05	7,47E-05	8,28E-05	9,53E-05	1,12E-04	5,68E-05	6,58E-05	7,38E-05	8,51E-05	1,00E-04
CARB	0,3	1,94E-04	2,16E-04	2,37E-04	2,60E-04	2,96E-04	1,89E-04	2,10E-04	2,31E-04	2,54E-04	2,88E-04
CARB	0,4	3,56E-04	3,91E-04	4,27E-04	4,69E-04	5,29E-04	3,73E-04	4,07E-04	4,41E-04	4,76E-04	5,26E-04
CARB	0,5	5,31E-04	5,81E-04	6,32E-04	6,87E-04	7,67E-04	5,64E-04	6,07E-04	6,55E-04	7,00E-04	7,65E-04
CARB	0,6	7,03E-04	7,58E-04	8,28E-04	8,92E-04	9,85E-04	7,34E-04	7,86E-04	8,47E-04	9,02E-04	9,79E-04
CARB	0,7	8,64E-04	9,28E-04	9,99E-04	1,09E-03	1,16E-03	8,75E-04	9,36E-04	1,01E-03	1,07E-03	1,16E-03
CARB	0,8	9,79E-04	1,07E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,34E-03	9,88E-04	1,06E-03	1,14E-03	1,21E-03	1,31E-03
CARB	0,9	1,10E-03	1,19E-03	1,28E-03	1,38E-03	1,50E-03	1,08E-03	1,15E-03	1,24E-03	1,33E-03	1,44E-03
CARB	1	1,20E-03	1,30E-03	1,40E-03	1,51E-03	1,65E-03	1,15E-03	1,23E-03	1,33E-03	1,43E-03	1,54E-03

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

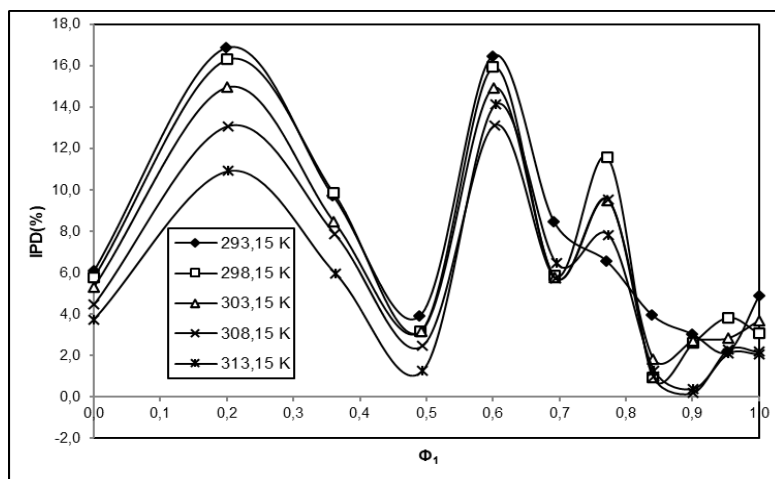


Figura 49. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas MEOH+W a varias temperaturas.

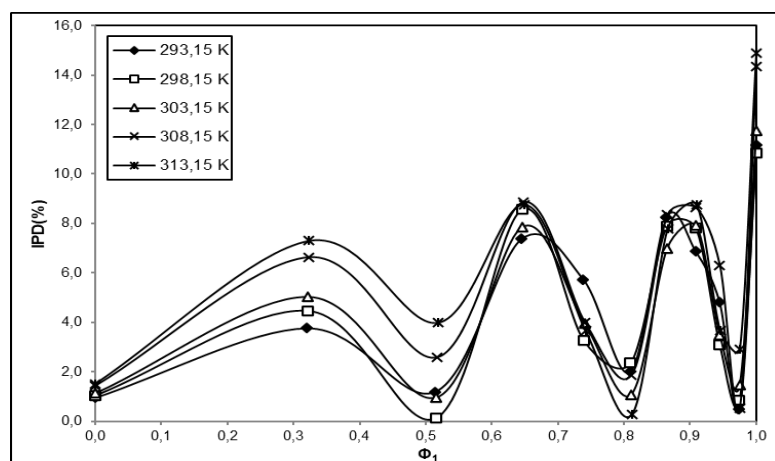


Figura 50. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas IPOH+W a varias temperaturas.

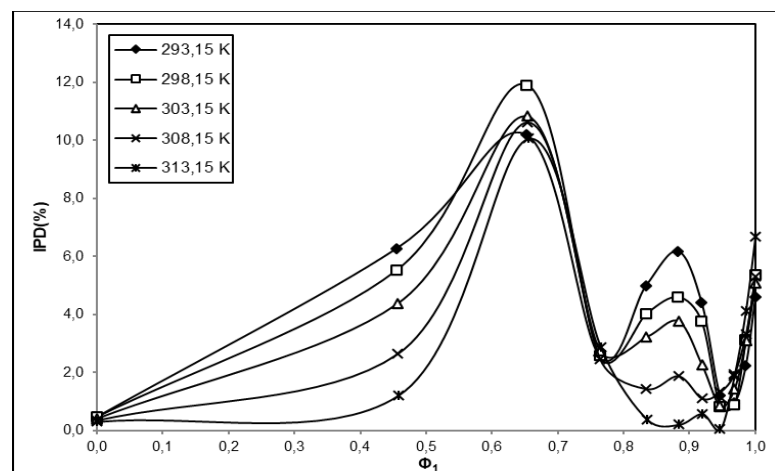


Figura 51. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas CARB+W a varias temperaturas.

La solubilidad de MLX en el sistema MEOH+W descrito por el modelo General Simple, muestra mejores niveles de predicción IPD (%) para los valores de temperatura más bajos. En las composiciones de $\Phi_1 = 0,5$ y el rango $0,85 \leq \Phi_1 \leq 1,00$ los niveles de predicción son mejores con valores IPD (%) inferiores al 5,00%. En este caso el modelo muestra picos máximos de desviación en los valores de $\Phi_1 = 0,20, 0,60$ y $0,75$ (Figura 49). Para la solubilidad de MLX en el sistema IPOH+W el modelo muestra los mejores niveles de predicción en las composiciones puntuales $\Phi_1 = 0,00, 0,50, 0,80$ y $0,95$ y cuatro picos máximos de desviación en las composiciones $\Phi_1 = 0,30, 0,65, 0,90$ y $1,00$ en todas las temperaturas de trabajo (Figura 50). El modelo describe la solubilidad de MLX en el sistema CARB+W con tres valores mínimos de desviación en las composiciones $\Phi_1 = 0,00, \approx 0,78, \approx 0,98$ y con valores máximos de desviación en la composición $\Phi_1 = 0,65, \approx 0,88, \text{ y } 1,00$. En este sistema se observa el mejor nivel predictivo, en comparación con los dos otros sistemas contemplados en esta sección (Figura 51).

4.4. Solubilidad y termodinámica de las soluciones de MLX en sistemas cosolvente binarios FM+W, NMF+W y DMF+W

En esta sección se presentan los resultados en las mezclas que poseen un cosolvente del grupo funcional de la amidas; para analizar como la sustitución de un átomo de hidrógeno en el caso de FM (CH_3NO), con un grupo metilo para obtener NMF ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}$), y con dos grupos metilo, para el caso de la DMF ($\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$), afecta las propiedades de estas mezclas acuosas y la solubilidad de MLX en cada una de ellas. Las solubilidades son expresadas en las escalas de fracción molar (x_3) y molaridad (C_3). La solubilidad expresada en términos de molaridad se obtuvo a partir de los datos de densidad de cada una de las soluciones saturadas en cada una de las temperaturas de estudio. Los valores de densidad de las soluciones saturadas se detallan en el anexo B.

4.4.1. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes FM+W, NMF+W y DMF+W

A partir de los datos experimentales se obtuvieron los valores de solubilidad de MLX, expresada en términos de fracción molar (x_3) y molaridad (C_3) en los sistema binarios FM+W (Tablas 66 y 67), NMF+W (Tablas 68 y 69) y DMF+W (Tablas 70 y 71). En todos los casos los coeficientes de variación porcentuales fueron menores al 2,5%. Por otra parte, la solubilidad ideal en términos de fracción molar se obtuvo a partir de la ecuación (1-23), para efectos de comparación.

Tabla 66. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas FM+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,1	2,643E-06	2,704E-06	2,794E-06	2,863E-06	2,934E-06
0,2	5,966E-06	6,500E-06	6,980E-06	7,463E-06	7,862E-06
0,3	1,275E-05	1,487E-05	1,684E-05	1,911E-05	2,186E-05
0,4	2,717E-05	3,276E-05	3,766E-05	4,377E-05	4,924E-05
0,5	5,447E-05	6,442E-05	7,595E-05	8,763E-05	9,880E-05
0,6	9,590E-05	1,128E-04	1,324E-04	1,518E-04	1,719E-04
0,7	1,606E-04	1,851E-04	2,109E-04	2,399E-04	2,657E-04
0,8	2,431E-04	2,717E-04	3,010E-04	3,277E-04	3,536E-04
0,9	4,302E-04	4,508E-04	4,686E-04	4,895E-04	5,147E-04
1,0	6,899E-04	7,493E-04	8,023E-04	8,724E-04	9,272E-04
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,031$.**Tabla 67.** Solubilidad experimental de MLX en mezclas FM+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3})

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,1	1,316E-04	1,344E-04	1,385E-04	1,416E-04	1,447E-04
0,2	2,688E-04	2,920E-04	3,127E-04	3,334E-04	3,501E-04
0,3	5,743E-04	6,682E-04	7,541E-04	8,536E-04	9,732E-04
0,4	1,024E-03	1,231E-03	1,410E-03	1,633E-03	1,830E-03
0,5	1,896E-03	2,234E-03	2,625E-03	3,018E-03	3,389E-03
0,6	3,098E-03	3,630E-03	4,248E-03	4,850E-03	5,470E-03
0,7	4,837E-03	5,555E-03	6,310E-03	7,148E-03	7,891E-03
0,8	6,867E-03	7,641E-03	8,436E-03	9,156E-03	9,838E-03
0,9	1,143E-02	1,192E-02	1,236E-02	1,285E-02	1,347E-02
1,0	1,724E-02	1,863E-02	1,985E-02	2,154E-02	2,279E-02

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,031$.**Tabla 68.** Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas NMF+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,10	3,146E-06	3,400E-06	3,608E-06	3,906E-06	4,142E-06
0,20	1,090E-05	1,291E-05	1,537E-05	1,851E-05	2,148E-05
0,30	4,501E-05	5,838E-05	7,155E-05	8,774E-05	1,069E-04
0,40	1,293E-04	1,668E-04	2,013E-04	2,597E-04	3,257E-04
0,50	3,232E-04	3,906E-04	4,650E-04	5,802E-04	7,067E-04
0,60	6,112E-04	6,914E-04	7,843E-04	8,804E-04	9,659E-04
0,70	9,456E-04	1,027E-03	1,108E-03	1,194E-03	1,257E-03
0,80	1,232E-03	1,308E-03	1,383E-03	1,454E-03	1,509E-03
0,90	1,432E-03	1,512E-03	1,586E-03	1,664E-03	1,726E-03
1,00	1,494E-03	1,590E-03	1,685E-03	1,816E-03	1,907E-03
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,026$.

Tabla 69. Solubilidad experimental de MLX en mezclas NMF+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,10	1,438E-04	1,551E-04	1,642E-04	1,773E-04	1,875E-04
0,20	4,231E-04	4,996E-04	5,931E-04	7,119E-04	8,235E-04
0,30	1,513E-03	1,956E-03	2,388E-03	2,917E-03	3,542E-03
0,40	3,824E-03	4,913E-03	5,905E-03	7,580E-03	9,474E-03
0,50	8,509E-03	1,024E-02	1,214E-02	1,508E-02	1,829E-02
0,60	1,448E-02	1,631E-02	1,842E-02	2,059E-02	2,249E-02
0,70	2,036E-02	2,202E-02	2,366E-02	2,537E-02	2,661E-02
0,80	2,408E-02	2,571E-02	2,707E-02	2,834E-02	2,917E-02
0,90	2,609E-02	2,742E-02	2,863E-02	2,990E-02	3,089E-02
1,00	2,526E-02	2,678E-02	2,824E-02	3,028E-02	3,168E-02

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,026$.**Tabla 70.** Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas DMF+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,10	1,361E-05	1,407E-05	1,458E-05	1,525E-05	1,588E-05
0,20	8,899E-05	9,184E-05	9,522E-05	9,807E-05	1,005E-04
0,30	3,491E-04	3,596E-04	3,691E-04	3,784E-04	3,857E-04
0,40	8,558E-04	8,748E-04	8,987E-04	9,148E-04	9,378E-04
0,50	1,613E-03	1,656E-03	1,713E-03	1,755E-03	1,790E-03
0,60	2,610E-03	2,753E-03	2,882E-03	2,996E-03	3,112E-03
0,70	4,125E-03	4,365E-03	4,594E-03	4,860E-03	5,143E-03
0,80	5,791E-03	6,188E-03	6,702E-03	7,297E-03	7,842E-03
0,90	8,744E-03	9,520E-03	1,037E-02	1,120E-02	1,216E-02
1,00	1,168E-02	1,277E-02	1,393E-02	1,531E-02	1,625E-02
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,033$.**Tabla 71.** Solubilidad experimental de MLX en mezclas DMF+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,10	5,780E-04	5,963E-04	6,161E-04	6,421E-04	6,667E-04
0,20	3,062E-03	3,148E-03	3,253E-03	3,335E-03	3,403E-03
0,30	1,004E-02	1,030E-02	1,052E-02	1,074E-02	1,089E-02
0,40	2,105E-02	2,141E-02	2,189E-02	2,218E-02	2,263E-02
0,50	3,452E-02	3,527E-02	3,632E-02	3,701E-02	3,756E-02
0,60	4,937E-02	5,179E-02	5,395E-02	5,579E-02	5,763E-02
0,70	6,967E-02	7,331E-02	7,675E-02	8,073E-02	8,493E-02
0,80	8,838E-02	9,390E-02	1,010E-01	1,093E-01	1,167E-01
0,90	1,211E-01	1,310E-01	1,417E-01	1,520E-01	1,639E-01
1,00	1,484E-01	1,612E-01	1,745E-01	1,904E-01	2,007E-01

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,033$.

En el sistema FM+W, la solubilidad de MLX incrementa de manera proporcional con el aumento del cosolvente en la mezcla. La solubilidad en cada mezcla incrementa de manera proporcional con el incremento de la temperatura del sistema. En la mínima temperatura del estudio (293,15 K) la concentración en saturación del MLX aumenta desde $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 6,899 \times 10^{-4}$ en el cosolvente puro, lo que corresponde a un incremento de 634 veces la concentración acuosa inicial. A la máxima temperatura del estudio (313,15 K), la solubilidad aumenta desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 9,272 \times 10^{-4}$ en el cosolvente puro, que corresponde a: la máxima solubilidad lograda en este sistema, y a 697 veces la solubilidad inicial en agua (Tabla 66). En términos de molaridad (Tabla 67) la solubilidad incrementa desde $C_3 = 6,027 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ en agua pura hasta $C_3 = 1,724 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ en el cosolvente puro a 293,15 K. Mientras que en el cosolvente puro la concentración alcanzada a 313,15 K corresponde al valor de $C_3 = 2,279 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

La solubilidad de MLX en el sistema NMF+W incrementa de manera proporcional con el aumento del cosolvente en la mezcla. La solubilidad en cada mezcla incrementa de manera proporcional con el incremento de la temperatura del sistema. A la temperatura de 293,15 K la concentración del MLX aumenta desde $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 1,494 \times 10^{-3}$ en el cosolvente puro, lo que corresponde a un incremento de 1373 veces la concentración inicial. A la temperatura de 313,15 K la solubilidad aumenta desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 1,907 \times 10^{-3}$ en el cosolvente puro, que corresponde a la máxima solubilidad lograda en este sistema, y a 1435 veces la solubilidad inicial en agua (Tabla 68). En este caso se observa el efecto de la sustitución, de un átomo de hidrógeno por un grupo metilo en la molécula de la FM, en el incremento de la solubilidad de MLX en el sistema binario. De manera correspondiente, en términos de molaridad, se observa un comportamiento similar donde la máxima solubilidad se alcanza en el cosolvente puro a la máxima temperatura del estudio con un valor $C_3 = 3,168 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ (Tabla 69).

La tendencia de la solubilidad de MLX en el sistema DMF+W sigue el mismo patrón de incremento proporcional con respecto al aumento de la cantidad de cosolvente en la mezcla, y con el incremento de la temperatura del sistema. En la mínima temperatura del estudio se observa que la solubilidad en agua pura $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$, aumenta en razón de 10732 veces hasta alcanzar un valor de $x_3 = 1,168 \times 10^{-2}$ en el cosolvente puro. A la temperatura máxima de estudio la concentración inicial de $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura, aumenta en razón de 12231 veces hasta alcanzar el valor de $x_3 = 1,625 \times 10^{-2}$ en el cosolvente puro (Tabla 70). En este caso la doble sustitución de los átomos de hidrógeno por grupos metilo, en la molécula de FM, ejerce un efecto aún mayor en el incremento de la solubilidad de MLX en el cosolvente puro. En el caso de los cosolventes mono y di sustituidos (NMF y DMF), la afinidad por las moléculas de agua persiste permitiendo su completa miscibilidad. La sustitución sin embargo afecta la estructura organizacional de las moléculas de agua permitiendo una mayor afinidad del medio por el soluto, con el

consecuente incremento en la solubilidad. Las tendencias descritas para este sistema en términos de molaridad se exponen en la tabla 71.

Tabla 72. Parámetro de solubilidad de Hildebrand calculado para las mezclas cosolventes (amidas-agua).

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b		
	FM+W	NMF+W	DMF+W
0,0	47,9	47,9	47,9
0,1	45,7	43,0	40,6
0,2	43,9	39,7	36,1
0,3	42,4	37,2	33,1
0,4	41,2	35,4	30,9
0,5	40,2	33,9	29,3
0,6	39,3	32,7	28,0
0,7	38,5	31,7	26,9
0,8	37,8	30,9	26,1
0,9	37,2	30,2	25,4
1,0	36,7	29,6	24,8

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand.

A continuación, se evalúan los perfiles de solubilidad obtenidos como una función de la polaridad de las mezclas cosolventes, expresada en términos del parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ_{1+2}) para cada una de las composiciones (Tabla 72). Cada parámetro de solubilidad se calculó mediante la ecuación (1-52) a partir de los datos que se encuentran en el Anexo C. Para MLX el parámetro de solubilidad obtenido es de 30,70 MPa^{1/2} (Anexo C).

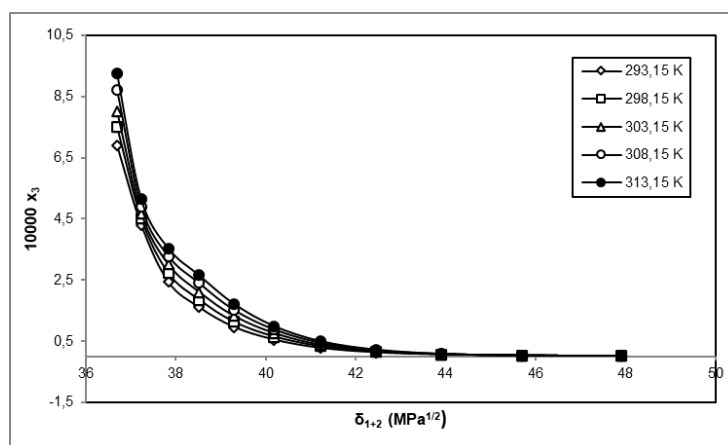


Figura 52. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes FM+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.

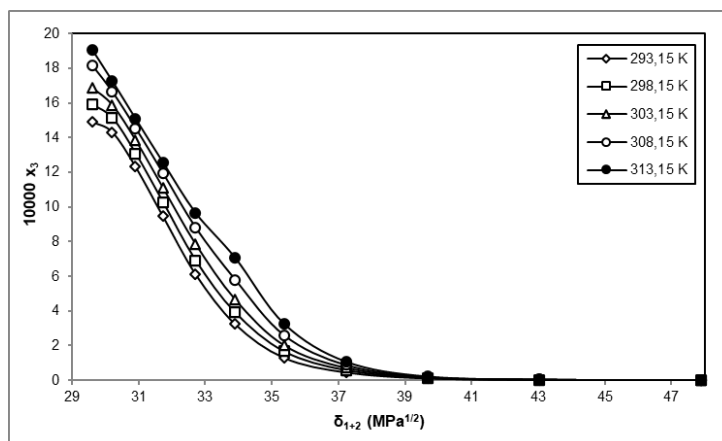


Figura 53. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.

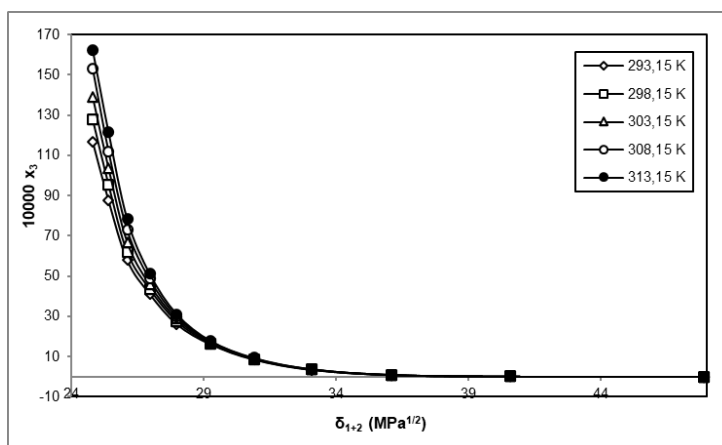


Figura 54. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.

En el sistema FM+W se observa que la solubilidad de MLX es inversamente proporcional a la polaridad del medio cosolvente. En las mezclas ricas en agua no se evidencia un efecto de la temperatura en el incremento de la solubilidad, pero esta condición cambia en la medida que la mezcla es más rica en el cosolvente orgánico. En este sistema las todas las mezclas tienen un valor del parámetro de solubilidad de Hildebrand mayor al valor obtenido para MLX, y la máxima solubilidad se logra en el cosolvente puro, en donde el valor del parámetro de solubilidad es de 36,7 MPa^{1/2} en comparación con el valor de 32,10 MPa^{1/2} obtenido para MLX (Figura 52).

En el sistema NMF+W la tendencia es similar, es decir, la solubilidad es inversamente proporcional a la polaridad del medio, y el efecto de la temperatura es más notable en las mezclas ricas en el cosolvente orgánico. En este caso la máxima solubilidad se obtiene en el cosolvente puro. La solubilidad máxima es mayor en comparación al sistema anterior. La polaridad del cosolvente es comparable a la polaridad del soluto, con un valor de 29,6 MPa^{1/2} para el cosolvente en comparación al valor de 30,70 MPa^{1/2} de MLX (Figura 53). Este resultado corresponde con lo reportado en estudios previos

que señalan la máxima solubilidad en medios disolventes de valores idénticos de polaridad en comparación con el soluto (Martin, et al., 1993).

En el sistema DMF+W el efecto de la doble sustitución de los átomos de hidrógeno de la FM por grupos metilo, para obtener DMF, se refleja en la menor polaridad del cosolvente ($\delta_1 = 24,8 \text{ MPa}^{1/2}$). La tendencia se mantiene con una relación inversa entre solubilidad y polaridad del medio, como también el efecto positivo de la temperatura con respecto a la solubilidad en las mezclas ricas en cosolvente. En este caso la solubilidad máxima es más alta que en los dos sistemas anteriores, a pesar que el cosolvente posee una menor polaridad que el MLX (Figura 54). En la medida que la molécula de FM se modifica con un grupo metilo adicional hay dos efectos: el primero es la disminución de la polaridad del cosolvente y el segundo es la contribución positiva para disolver el MLX en el medio acuoso, debido a la alteración del ordenamiento de las moléculas que conforman el agua líquida lo que promueve a su vez una mayor interacción de naturaleza soluto-solvente.

4.4.2. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W

A partir de los valores de solubilidad ideal y solubilidad experimental que se visualizan en las tablas 66, 68 y 70 para los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W de manera respectiva, se calcularon los coeficientes de actividad de MLX en estos sistemas en sus diferentes mezclas, mediante la ecuación (1-25).

Para el sistema FM+W los coeficientes de actividad son mayores a la unidad en todos los casos con valores muy altos en agua pura que oscilan entre 2395,6 y 3754,2 en el rango de temperatura de 293,15 K a 313,15 K, pero que en el cosolvente puro son bajos, con valores que van de 3,8 a 293,15 K hasta 5,4 a 313,15 K. Los coeficientes de actividad aumentan con el aumento de la temperatura en todos los rangos de composición (Tabla 73). Con base en las variables descritas en la ecuación (1-27) el análisis nos indica que el término e_{11} es alto en agua pura (parámetro de solubilidad de Hildebrand $\delta_2 = 47,9 \text{ MPa}^{1/2}$) y es pequeño en FM ($\delta_1 = 36,7 \text{ MPa}^{1/2}$). El agua pura y las mezclas ricas en agua muestran valores altos de γ_3 que implican valores altos de e_{11} y valores bajos de e_{13} . Lo que corresponde al alto grado de asociación del agua a través de puentes de hidrógeno, que requieren de una alta cantidad de energía para romperse y permitir el alojamiento de las moléculas del soluto. Los valores e_{13} por consiguiente, deben ser bajos, lo que significa que las interacciones soluto-solvente son escasas, lo cual es característico del fenómeno de hidratación hidrofóbica, que conlleva a la baja solubilidad de MLX en este medio. Para el caso de la FM pura los valores de γ_3 están entre 3,8 y 5,4 en el rango de temperaturas del estudio, situación que corresponde a valores altos de e_{13} que compensan los valores de e_{11} en la ecuación. Esto indica una prevalencia, en las mezclas

ricas en cosolvente, de las interacciones soluto-solvente con relación a las interacciones solvente-solvente, lo cual favorece la disolución de MLX en mezclas ricas en el cosolvente orgánico, con respecto a las mezclas ricas en agua.

En los sistemas NMF+W y DMF+W (Tablas 74 y 75) se observa el mismo comportamiento descrito en las mezclas ricas en agua, mientras que en los cosolventes puros los valores de γ_3 están entre 1,7 y 2,6 en el primer caso y 0,2 y 0,3 en el segundo, valores que son menores a los obtenidos para FM pura. Podemos por lo tanto inferir, que el efecto de la sustitución de los átomos de hidrógeno de la FM por grupos metilo favorece las interacciones soluto-solvente. Con la adición de cada grupo metilo la magnitud e_{13} que refleja la interacción soluto-solvente es más alta compensando en mayor medida la magnitud e_{11} que corresponde a las interacciones solvente-solvente, como lo muestran los valores experimentales de solubilidad, esta propiedad fisicoquímica es mayor en función del número de sustituciones de la FM en el siguiente orden: DMF > NMF > FM. De otra parte, la adición de grupos metilo a la estructura molecular de la FM tiene un claro impacto en los valores del parámetro de solubilidad de Hildebrand siendo mayor en FM y menor en DMF (Tabla 72).

En el sistema NMF+W el valor de γ_3 aumenta con el aumento de la temperatura excepto en las composiciones $x_3 = 0,20$ a $x_3 = 0,50$ donde se observa una relación inversa. Mientras que en el sistema DMF+W el valor de γ_3 aumenta con el aumento de la temperatura en todas las composiciones.

Tabla 73. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas FM+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	986,1	1138,3	1297,4	1487,6	1700,7
0,2	436,9	473,6	519,4	570,6	634,6
0,3	204,5	207,0	215,3	222,9	228,2
0,4	95,9	94,0	96,3	97,3	101,3
0,5	47,8	47,8	47,7	48,6	50,5
0,6	27,2	27,3	27,4	28,1	29,0
0,7	16,2	16,6	17,2	17,8	18,8
0,8	10,7	11,3	12,0	13,0	14,1
0,9	6,1	6,8	7,7	8,7	9,7
1,0	3,8	4,1	4,5	4,9	5,4

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3) = 0,031$.

Tabla 74. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas NMF+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	828,4	905,3	1004,8	1090,3	1204,6
0,2	239,2	238,5	235,8	230,1	232,2
0,3	57,9	52,7	50,7	48,5	46,7
0,4	20,2	18,5	18,0	16,4	15,3
0,5	8,1	7,9	7,8	7,3	7,1
0,6	4,3	4,5	4,6	4,8	5,2
0,7	2,8	3,0	3,3	3,6	4,0
0,8	2,1	2,4	2,6	2,9	3,3
0,9	1,8	2,0	2,3	2,6	2,9
1,0	1,7	1,9	2,2	2,3	2,6

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,026$.

Tabla 75. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas DMF+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	191,6	218,7	248,6	279,3	314,2
0,2	29,3	33,5	38,1	43,4	49,6
0,3	7,5	8,6	9,8	11,3	12,9
0,4	3,0	3,5	4,0	4,7	5,3
0,5	1,6	1,9	2,1	2,4	2,8
0,6	1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
0,7	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
0,8	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6
0,9	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
1,0	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,033$.

4.4.3. Funciones termodinámicas de disolución de MLX en mezclas FM, NMF+W y DMF+W

Los gráficos de van't Hoff para los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W corresponden a la relación lineal entre el $\ln x_3$, obtenido a partir de los datos experimentales de solubilidad de MLX en cada uno de los sistemas, y el factor $(1/T - 1/T_{hm})$, donde el término T_{hm} corresponde a la temperatura armónica media, que para el caso de este estudio es 303,0 K (Figuras 55, 56 y 57). En todos los casos los coeficientes de correlación de los respectivos análisis de regresión lineal tienden a la unidad (Anexo D). A partir de los valores de la regresión y la aplicación de las ecuaciones (1-8), (1-9) y (1-10) se obtuvieron las funciones termodinámicas de solución.

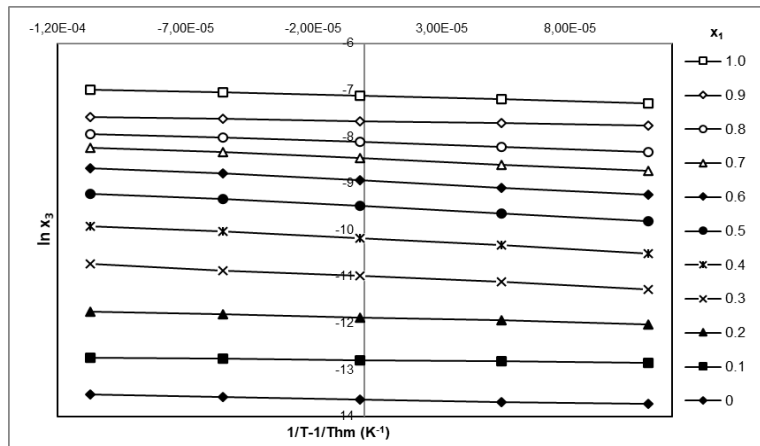


Figura 55. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas FM+W, en términos de fracción molar.

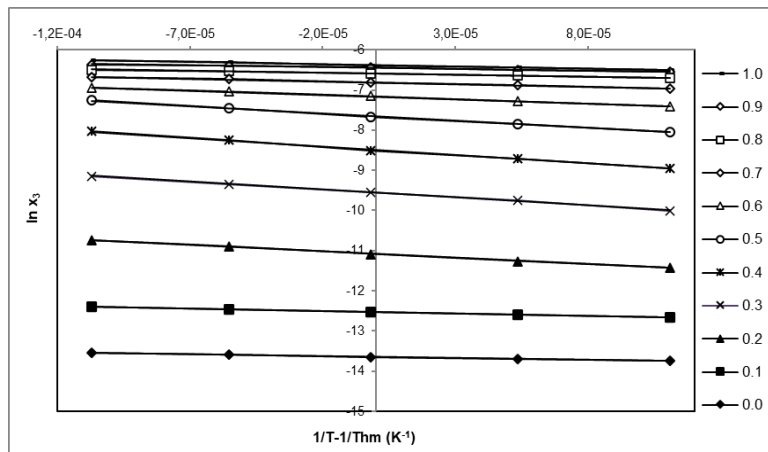


Figura 56. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas NMF+W, en términos de fracción molar.

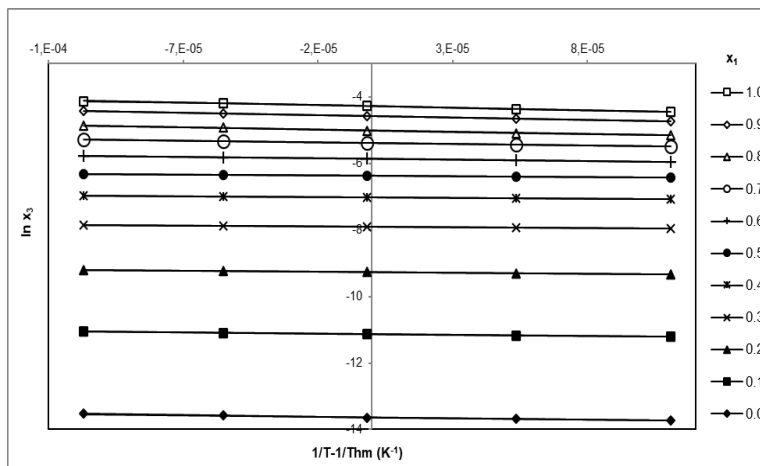


Figura 57. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas DMF+W, en términos de fracción molar.

Las funciones termodinámicas de solución de MLX en el sistema FM+W (Tabla 76) muestran valores positivos para la energía estándar libre de Gibbs y para la entalpía de solución. En todo el rango de composición el proceso es endotérmico, con el valor máximo de entalpía de solución en $x_1 = 0,50$. Los valores de la entropía de solución son negativos en todas las composiciones, lo que es desfavorable para el proceso de disolución de MLX en este sistema. En el rango $0,00 \leq x_1 \leq 0,20$, la principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entropía (con valores ζ_{TS} entre 0,647 y 0,941). La contribución principal a los valores positivos de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entalpía en las demás composiciones.

Las tendencias de las funciones termodinámicas para el proceso de disolución de MLX en las mezclas NMF+W, muestran valores positivos de la energía estándar libre de Gibbs y de la entalpía de solución en todas las mezclas en estudio. El valor máximo de entalpía se observa en $x_1 = 0,40$. El proceso de disolución es endotérmico. En el rango de composiciones $0,20 \leq x_1 \leq 0,50$ los valores de la entropía de solución son positivos, lo cual es favorable para el proceso, mientras que en las demás mezclas los valores de esta variable son negativos. En el rango de composiciones de $0,20 \leq x_1 \leq 0,70$, y en el cosolvente puro, la contribución principal a los valores positivos de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entalpía, en las demás composiciones que incluyen el agua pura, la principal contribución es la entropía (Tabla 77).

Por otra parte, para el proceso de disolución de MLX en el sistema DMF+W, se presentan valores positivos de la energía estándar libre de Gibbs y de la entalpía de solución en todas las mezclas en estudio. El valor máximo de entalpía de solución se observa en el cosolvente puro. La entropía de solución aumenta en proporción con el aumento del cosolvente, es negativa en el rango de composición $0,00 \leq x_1 \leq 0,80$, pero es positiva para las composiciones $x_1 = 0,90$ y $1,00$, siendo una condición favorable para el proceso de disolución en estas últimas. La contribución relativa al valor positivo de la energía libre estándar de Gibbs es la entropía en las composiciones $0,00 \leq x_1 \leq 0,60$, mientras que, en las demás composiciones involucradas en el estudio, que corresponden a las mezclas ricas en cosolvente, y el cosolvente puro, lo es la entalpía estándar de solución (Tabla 78).

En los tres sistemas en estudio la energía libre estándar de solución disminuye en la medida que aumenta la proporción del cosolvente orgánico, y en los tres casos el valor mínimo de esta variable se obtiene en el cosolvente puro.

Tabla 76. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas FM+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	ΔH_{soln}^o (KJ mol ⁻¹)	ΔG_{soln}^o (KJ mol ⁻¹)	ΔS_{soln}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{soln}^o$ (KJ mol ⁻¹)	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,69	34,35	-88,00	-26,66	0,224	0,776
0,1	4,05	32,22	-93,00	-28,17	0,059	0,941
0,2	10,55	29,93	-64,00	-19,38	0,353	0,647
0,3	20,30	27,70	-24,40	-7,39	0,953	0,047
0,4	22,61	25,68	-10,10	-3,08	0,880	0,120
0,5	22,90	23,94	-3,40	-1,04	0,956	0,044
0,6	22,36	22,54	-0,59	-0,18	0,992	0,008
0,7	19,35	21,34	-6,60	-2,00	0,907	0,093
0,8	14,32	20,46	-20,30	-6,14	0,700	0,300
0,9	6,73	19,30	-41,50	-12,58	0,546	0,454
1	11,35	17,95	-21,80	-6,60	0,906	0,094
ideal	24,78	14,16	35,00	10,61	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,034$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,020$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,040$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,040$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía a la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía a la energía de Gibbs de solución.

Tabla 77. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas NMF+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	ΔH_{soln}^o (KJ mol ⁻¹)	ΔG_{soln}^o (KJ mol ⁻¹)	ΔS_{soln}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{soln}^o$ (KJ mol ⁻¹)	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,69	34,35	-88,00	-26,66	0,224	0,776
0,1	10,51	31,56	-69,50	-21,05	0,320	0,680
0,2	26,23	27,92	-5,60	-1,69	0,915	0,085
0,3	32,65	24,08	28,30	8,57	0,844	0,156
0,4	34,94	21,39	44,70	13,56	0,686	0,314
0,5	29,91	19,28	35,10	10,63	0,738	0,262
0,6	17,67	18,04	-1,20	-0,37	0,980	0,020
0,7	11,02	17,16	-20,30	-6,14	0,642	0,358
0,8	7,84	16,60	-28,90	-8,76	0,472	0,528
0,9	7,16	16,25	-30,00	-9,09	0,441	0,559
1	9,49	16,08	-21,80	-6,58	0,590	0,410
ideal	24,78	14,16	35,00	10,61	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,033$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,020$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,039$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,039$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía a la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía a la energía de Gibbs de solución.

Tabla 78. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas DMF+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	ΔH_{soln}^o (KJ mol ⁻¹)	ΔG_{soln}^o (KJ mol ⁻¹)	ΔS_{soln}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{soln}^o$ (KJ mol ⁻¹)	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,69	34,35	-88,00	-26,70	0,224	0,776
0,1	5,93	28,04	-73,00	-22,10	0,211	0,789
0,2	4,72	23,34	-61,40	-18,60	0,413	0,587
0,3	3,82	19,92	-53,10	-16,10	0,192	0,808
0,4	3,47	17,68	-46,90	-14,20	0,148	0,852
0,5	4,07	16,06	-39,60	-12,00	0,253	0,747
0,6	6,67	14,75	-26,70	-8,10	0,452	0,548
0,7	8,37	13,56	-17,10	-5,20	0,618	0,382
0,8	11,77	12,60	-2,70	-0,80	0,934	0,066
0,9	12,56	11,52	3,40	1,00	0,924	0,076
1	12,88	10,77	7,00	2,10	0,859	0,141
ideal	24,78	14,16	35,00	10,60	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,031$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,02$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,037$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,037$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía a la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía a la energía de Gibbs de solución.

4.4.4. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W

Para el proceso de mezcla de MLX en el sistema FM+W (Tabla 79) los valores de la energía libre de Gibbs de mezcla son positivos ya que los valores de solubilidad experimental son menores al valor de solubilidad ideal en todos los casos. Estos valores tienen la tendencia a disminuir en la medida que aumenta la proporción de cosolvente en la mezcla (Figura 58). Los valores de entalpía de mezcla son negativos y tienden a una mínima magnitud en $x_1 = 0,50$. Esto indica que, en las mezclas ricas en agua el proceso de mezcla es exotérmico lo que es propio de las interacciones soluto-solvente y se origina de interacciones a través de fuerzas de van der Waals e interacciones de tipo ácido-base de Lewis (Maréchal, 2007), en este caso esta interacción es propia de la hidratación en las mezclas ricas en agua. En otros estudios se ha encontrado que la hidratación hidrofóbica alrededor de los grupos no polares de un soluto contribuye con los valores bajos y negativos de la entalpía de mezcla en agua pura y en las mezclas ricas en agua (Bustamante, et al., 1998). Por otra parte, podemos ver el efecto de solvatación en las mezclas ricas en cosolvente ya que en el rango de composiciones $0,60 \leq x_1 \leq 0,10$ también se obtienen valores negativos de entalpía de mezcla (Yalkowsky, 1999). Por su parte la entropía de mezcla es negativa en todas las composiciones en estudio, pero es más grande en magnitud en el agua pura, para después disminuir en magnitud en la medida que aumenta la proporción de cosolvente

en el sistema, lo cual corresponde con el incremento de la solubilidad del fármaco en las mezclas ricas en el cosolvente.

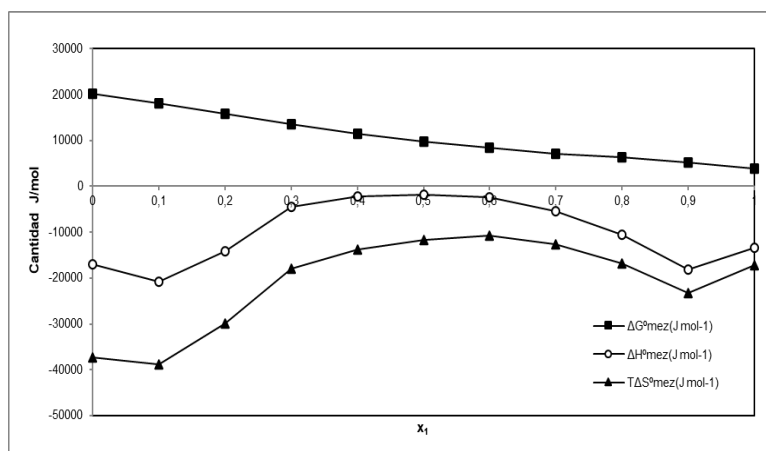


Figura 58. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas FM+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.

Tabla 79. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas FM+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\delta_{1+2} (MPa^{1/2})^c$	$\Delta H^o_{mez} (kJ mol^{-1})$	$\Delta G^o_{mez} (kJ mol^{-1})$	$\Delta S^o_{mez} (J mol^{-1} K^{-1})$	$T\Delta S^o_{mez} (kJ mol^{-1})$
0	47,9	-17,10	20,19	-123,00	-37,30
0,1	45,7	-20,70	18,06	-128,00	-38,80
0,2	43,9	-14,20	15,77	-99,00	-30,00
0,3	42,4	-4,50	13,54	-59,40	-18,00
0,4	41,2	-2,20	11,52	-45,10	-13,70
0,5	40,2	-1,90	9,78	-38,40	-11,70
0,6	39,3	-2,40	8,38	-35,60	-10,80
0,7	38,5	-5,40	7,18	-41,60	-12,60
0,8	37,8	-10,50	6,30	-55,30	-16,80
0,9	37,2	-18,10	5,14	-76,50	-23,20
1	36,7	-13,40	3,79	-56,80	-17,20

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^o_{mez})=0,040$; $u_r(\Delta G^o_{mez})=0,030$; $u_r(\Delta S^o_{mez})=0,046$; $u_r(T\Delta S^o_{mez})=0,046$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

Para el sistema NMF+W (Tabla 80), el proceso de mezcla muestra una disminución de la energía libre de mezcla desde el agua pura hasta el cosolvente puro a un valor cercano a cero en este último. Este efecto es consistente con el aumento de solubilidad en la medida que aumenta la proporción de cosolvente en el sistema. La entalpía de mezcla adquiere valores negativos en los rangos de composición $0,00 \leq x_1 \leq 0,15$ y $0,55 \leq x_1 \leq 0,10$, en estos casos las interacciones adhesivas son más fuertes que las interacciones cohesivas lo que caracteriza un proceso de hidratación en el primer caso, y de solvatación en el segundo. Por otra parte, en el rango de composición $0,15 \leq x_1 \leq 0,55$ los valores positivos, con un máximo en $x_1 = 0,4$, indican en este caso que las interacciones de tipo cohesivo son más fuertes que las del tipo adhesivo, porque uno de los componentes de la mezcla se encuentra auto-asociado en gran magnitud y se requiere energía para superar esta auto-asociación que se opone a la mezcla. Este comportamiento se corrobora porque en el mismo rango de composición los valores de

entropía son positivos y adquieren su valor máximo en $x_1 = 0,4$, debido a que la auto-asociación de uno de los componentes aumenta la entropía de la mezcla. La entropía, en las regiones de solvatación e hidratación, es negativa porque hay un incremento en el orden de la mezcla ya que las moléculas se ubican en tal forma para maximizar las interacciones entálpicas de naturaleza exotérmica (Figura 59).

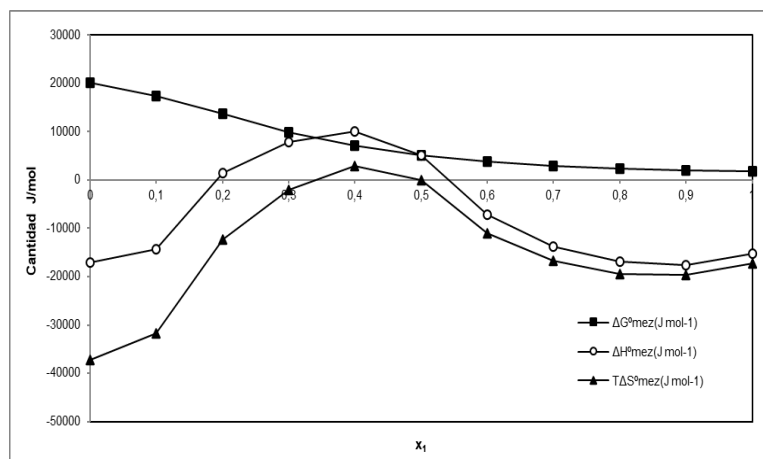


Figura 59. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.

Tabla 80. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH°_{mez} (kJ mol ⁻¹)	ΔG°_{mez} (kJ mol ⁻¹)	ΔS°_{mez} (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S^\circ_{mez}$ (kJ mol ⁻¹)
0	47,9	-17,10	20,19	-123,00	-37,27
0,1	43,0	-14,30	17,40	-104,50	-31,66
0,2	39,7	1,50	13,76	-40,60	-12,30
0,3	37,2	7,90	9,92	-6,70	-2,04
0,4	35,4	10,20	7,23	9,70	2,95
0,5	33,9	5,10	5,12	0,10	0,02
0,6	32,7	-7,10	3,88	-36,20	-10,98
0,7	31,7	-13,80	3,00	-55,30	-16,75
0,8	30,9	-16,90	2,44	-63,90	-19,37
0,9	30,2	-17,60	2,09	-65,00	-19,70
1	29,6	-15,30	1,92	-56,80	-17,19

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^\circ_{mez})=0,040$; $u_r(\Delta G^\circ_{mez})=0,030$; $u_r(\Delta S^\circ_{mez})=0,045$; $u_r(T\Delta S^\circ_{mez})=0,045$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

El proceso de mezcla de MLX en el sistema DMF+W (Tabla 81) muestra que la energía libre de Gibbs de mezcla disminuye en la medida que aumenta la proporción de cosolvente, y adquiere valores negativos en el rango de composición $0,70 \leq x_1 \leq 1,00$, lo cual indica el mejor efecto sobre la solubilidad del fármaco en este sistema por parte del cosolvente (en este sistema se alcanzan los valores experimentales de solubilidad más altos en comparación con los demás sistemas en estudio en este aparte). La entalpía de mezcla corresponde a un proceso exotérmico en todo el rango de composiciones. Los valores más negativos se observan en las composiciones intermedias, lo cual sugiere la prevalencia de las interacciones adhesivas sobre las interacciones cohesivas. Esto

indica procesos de hidratación, en las mezclas ricas en agua, mediante puentes de hidrógeno débiles en las fracciones moleculares del fármaco con anillos aromáticos y grupos tales como $-\text{SO}_2-$ y $-\text{N}=\text{}$ capaces de aceptar puentes de hidrógeno. Mientras que en las mezclas ricas en cosolvente se presentan fenómenos de solvatación por interacciones del tipo fuerzas de dispersión de van der Waals, donde el MLX se comporta como una base de Lewis frente al cosolvente, esto se analizará con más detalle en los resultados de los estudios de solvatación preferencial. La entropía es negativa en todas las composiciones, pero aumenta con el incremento de la proporción de cosolvente en el sistema. El valor negativo probablemente se deba a que las interacciones entálpicas son de tal manera fuertes que permiten un ordenamiento del sistema (Yalkowsky, 1999) (Figura 60).

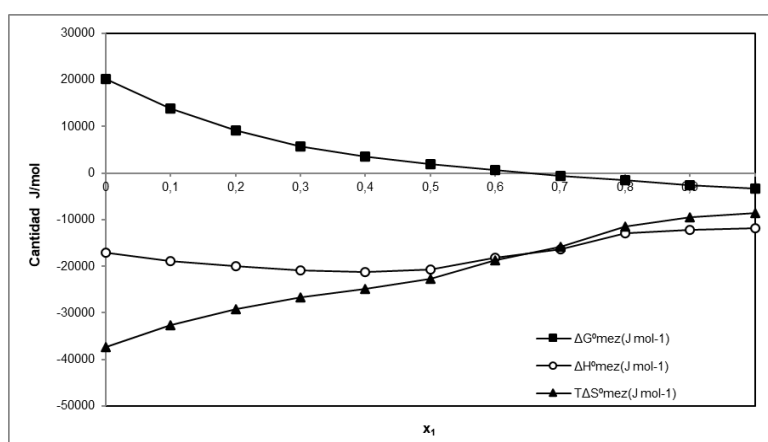


Figura 60. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente

Tabla 81. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K

x_1^a	δ_{1+2} (MPa $^{1/2}$) ^c	ΔH_{mez}^0 (kJ mol $^{-1}$)	ΔG_{mez}^0 (kJ mol $^{-1}$)	ΔS_{mez}^0 (J mol $^{-1}$ K $^{-1}$)	$T\Delta S_{mez}^0$ (kJ mol $^{-1}$)
0	47,9	-17,09	20,18	-123,00	-37,30
0,1	40,6	-18,85	13,88	-108,00	-32,70
0,2	36,1	-20,06	9,17	-96,40	-29,20
0,3	33,1	-20,96	5,76	-88,10	-26,70
0,4	30,9	-21,31	3,52	-81,90	-24,80
0,5	29,3	-20,71	1,90	-74,60	-22,60
0,6	28,0	-18,11	0,59	-61,70	-18,70
0,7	26,9	-16,41	-0,61	-52,10	-15,80
0,8	26,1	-13,01	-1,56	-37,70	-11,40
0,9	25,4	-12,22	-2,64	-31,60	-9,60
1	24,8	-11,90	-3,39	-28,00	-8,50

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{mez}^0)=0,038$; $u_r(\Delta G_{mez}^0)=0,030$; $u_r(\Delta S_{mez}^0)=0,043$; $u_r(T\Delta S_{mez}^0)=0,043$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

4.4.5. Compensación entálpica-entrópica de solución de MLX en mezclas cosolventes FM+W, NMF+W y DMF+W

La entalpía de solución de MLX se graficó contra la energía libre estimada a la temperatura armónica media ($T_{hm} = 303,0$ K) para los sistemas solventes FM+W, NMF+W y DMF+W (Figuras 61, 62 y 63). En todos los casos se observan efectos de compensación no lineal que difieren entre cada sistema lo que sugiere que cada uno de ellos presenta un mecanismo diferente de disolución en función de la variación de la composición del medio cosolvente.

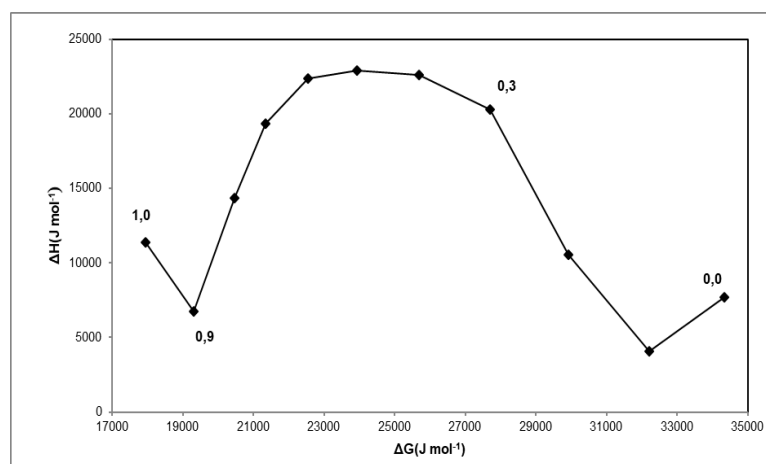


Figura 61. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas FM+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

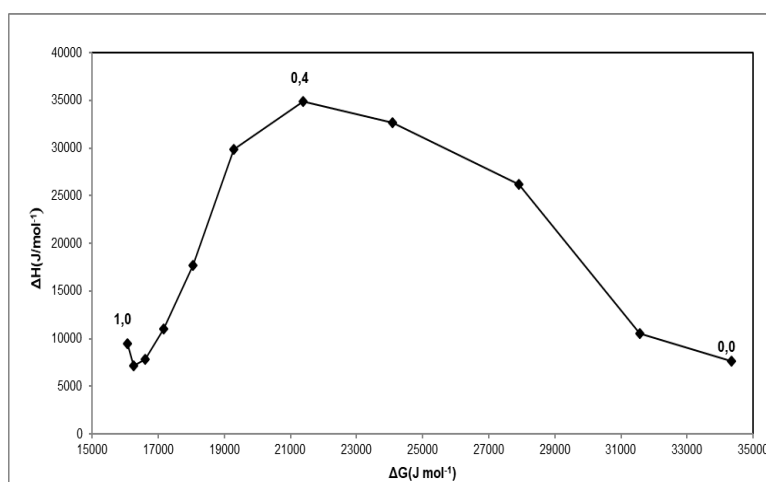


Figura 62. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas NMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

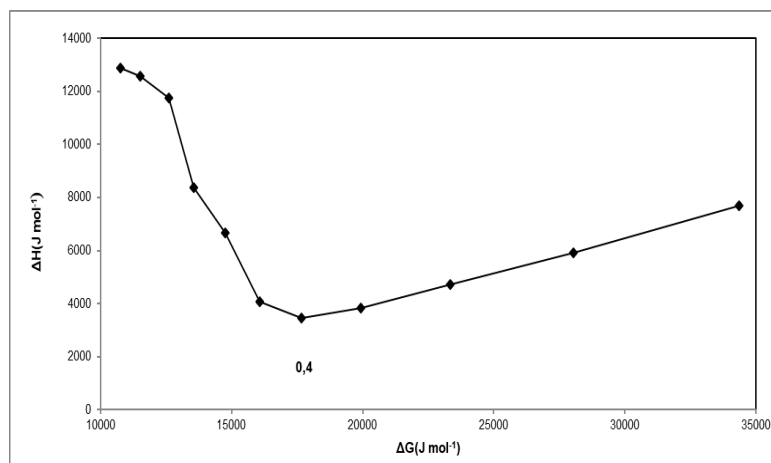


Figura 63. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas DMF+W a $T_{hm}= 303,0$ K.

La curva de compensación para MLX en el sistema FM+W (Figura 61) muestra cuatro zonas diferenciadas, en dos de ellas el predominio es la conducción entrópica (rangos de composición: $0,10 \leq x_1 \leq 0,40$ y $0,90 \leq x_1 \leq 0,10$) justamente en las regiones ricas en agua y en las regiones ricas en cosolvente que pueden estar relacionadas con los procesos de hidratación y solvatación de forma respectiva. Las zonas de compensación entálpica corresponden a los rangos de composición de $0,00 \leq x_1 \leq 0,10$ y $0,40 \leq x_1 \leq 0,90$ donde es posible la predominancia de las interacciones de tipo cohesivo entre los componentes del sistema.

La curva de compensación para la disolución de MLX en el sistema NMF+W (Figura 62) muestra un efecto de compensación de característica no lineal que difiere al observado en el sistema anterior. Hay conducción entrópica del proceso de transferencia en los rangos de composición $0,00 \leq x_1 \leq 0,40$ y $0,90 \leq x_1 \leq 1,00$. Por otra parte, se observa que el mecanismo principal de conducción entálpica se presenta en el rango de composición $0,40 \leq x_1 \leq 0,90$.

La disolución de MLX en el sistema DMF+W muestra una curva de compensación (Figura 63) diferente al observado con FM y NMF. La curva presenta dos zonas diferenciadas. La zona de predominancia entrópica en el rango de composición $0,40 \leq x_1 \leq 1,00$. Y la zona donde prevalece la conducción entálpica del proceso de transferencia, en el rango de composición $0,00 \leq x_1 \leq 0,40$. Se observa que este comportamiento se presenta en un rango energético, desde el punto de vista de la entalpía mucho menor al de los sistemas anteriores.

4.4.6. Funciones termodinámicas de la transferencia desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes para MLX en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W

La energía libre de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas binarias FM+W, NMF+W y DMF+W (Figura 64) disminuye en todos los casos de manera monótona, en la medida que aumenta la cantidad de cosolvente en la mezcla binaria. La energía libre de transferencia adquiere un valor más bajo en la medida que las interacciones soluto-solvente son mayores y por consiguiente la solubilidad del fármaco es más alta. Podemos suponer que las interacciones soluto-solvente son mejores en la medida que se reemplazan hidrógenos de la FM por grupos metilo como sustituyentes, porque dichos grupos generan una mayor probabilidad de interacción a través de fuerzas de dispersión con las fracciones aromáticas del fármaco y con aquellos grupos funcionales de la molécula que puedan interactuar con el cosolvente mediante interacciones a través de fuerzas de van der Waals del tipo dipolo-dipolo inducido. De esta manera podemos ver que la inclusión de cada grupo metilo en la molécula de FM trae como efecto una energía libre de transferencia más baja, y por consiguiente un mayor valor en la propiedad fisicoquímica de solubilidad, lográndose así los mayores valores de solubilidad en los respectivos cosolventes puros, donde la energía libre de transferencia alcanza su valor más bajo para cada sistema. Hay también correlación con la polaridad del medio, ya que la energía libre de transferencia es más baja en la medida que el medio es más apolar (Tablas 82, 83 y 84). Experimentalmente se comprueba que los valores de solubilidad de MLX, en cada cosolvente puro, son de mayor magnitud en el siguiente ordenamiento DMF > NMF > FM.

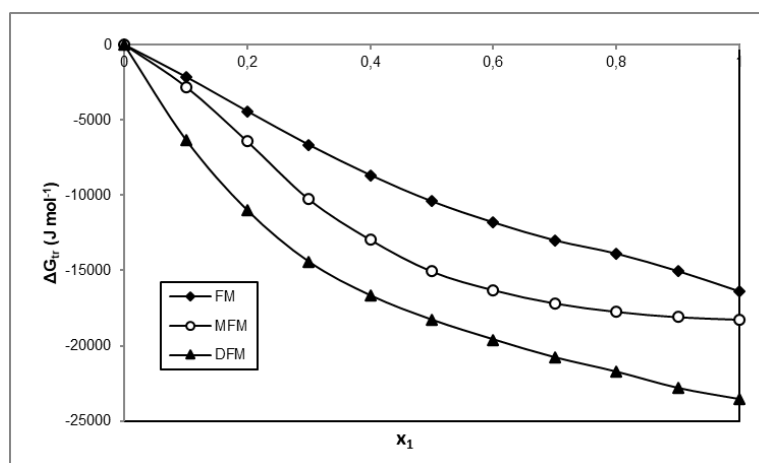


Figura 64. Variación de la energía libre de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a $T_{fm} = 303,0$ K.

La entropía de transferencia desde agua pura hasta la mezcla cosolvente para los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W se describe en las tablas 82, 83 y 84. En la figura 65, considerando el sistema FM+W, el primer pico máximo corresponde a la composición $x_1 = 0,60$ y a partir de allí disminuye y se mantiene en un valor sin mucha variación hasta el cosolvente puro. En dicha composición se logra la máxima estructuración del sistema cosolvente y a partir de allí el cosolvente actúa como disruptor de la estructura del agua. A partir de esta composición la solubilidad tiende a incrementar con la adición de cosolvente quizás por efecto de solvatación preferencial. Considerando el sistema NMF+W, el valor máximo está en $x_1 = 0,40$, con el máximo valor en comparación con los demás sistemas considerados; a partir de allí el valor de la entropía de transferencia disminuye hasta el cosolvente puro. En el valor pico se logra la máxima estructuración del sistema, y el posterior descenso de la entropía de transferencia probablemente se deba a que se produzca a partir de allí un efecto de solvatación preferencial. La entropía de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas DMF+W aumenta en la medida que incrementa la proporción del cosolvente, hasta el cosolvente puro. No se evidencia ningún pico máximo en este sistema. Debido a la presencia de los dos grupos metilo en la estructura molecular de DMF hay una alta posibilidad de formar diversas estructuras cosolventes con el agua, sin alcanzar una máxima estructuración, por ello la máxima entropía de transferencia se alcanza en el cosolvente puro.

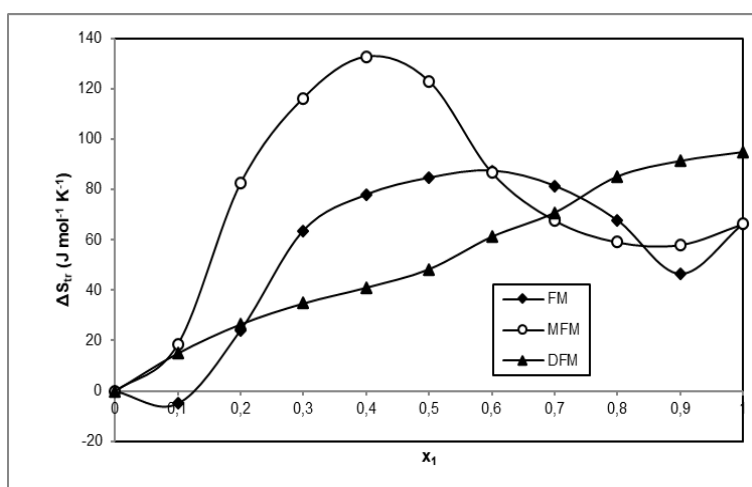


Figura 65. Variación de entropía de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

Tabla 82. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas FM+W a 303,0 K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{tr}^o (2→1+2)(kJ mol ⁻¹)	ΔG_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{tr}^o (2→1+2) (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	45,7	-3,60	-2,10	-5,00
0,2	43,9	2,90	-4,40	24,00
0,3	42,4	12,60	-6,70	64,00
0,4	41,2	14,90	-8,70	78,00
0,5	40,2	15,20	-10,40	85,00
0,6	39,3	14,70	-11,80	87,00
0,7	38,5	11,70	-13,00	81,00
0,8	37,8	6,60	-13,90	68,00
0,9	37,2	-1,00	-15,10	47,00
1	36,7	3,70	-16,40	66,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,05$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,06$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.**Tabla 83.** Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas NMF+W a 303,0 K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{tr}^o (2→1+2)(kJ mol ⁻¹)	ΔG_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{tr}^o (2→1+2) (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	43,0	2,80	-2,79	18,50
0,2	39,7	18,50	-6,43	82,40
0,3	37,2	25,00	-10,27	116,30
0,4	35,4	27,30	-12,96	132,70
0,5	33,9	22,20	-15,07	123,10
0,6	32,7	10,00	-16,31	86,80
0,7	31,7	3,30	-17,19	67,70
0,8	30,9	0,10	-17,75	59,10
0,9	30,2	-0,50	-18,10	58,00
1	29,6	1,80	-18,27	66,20

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,05$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,06$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.**Tabla 84.** Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas DMF+W a 303,0 K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{tr}^o (2→1+2)(kJ mol ⁻¹)	ΔG_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{tr}^o (2→1+2) (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	40,6	-1,80	-6,31	15,00
0,2	36,1	-3,00	-11,01	26,60
0,3	33,1	-3,90	-14,43	34,90
0,4	30,9	-4,20	-16,67	41,10
0,5	29,3	-3,60	-18,29	48,40
0,6	28,0	-1,00	-19,60	61,30
0,7	26,9	0,70	-20,79	70,90
0,8	26,1	4,10	-21,75	85,30
0,9	25,4	4,90	-22,83	91,40
1	24,8	5,20	-23,57	95,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,04$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,06$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

4.4.7. Análisis de la solvatación preferencial de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W

El cálculo de los parámetros de solvatación preferencial para MLX en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W requiere de la determinación de los valores D y Q (ecuaciones 1-37 y 1-38), de la compresibilidad isotérmica de las mezclas (ecuación 1-42), del volumen molar del soluto (calculado de manera aproximada mediante el método de contribución de grupos de Fedors) y los volúmenes molares parciales de cada uno de los solventes en cada una de las mezclas binarias (ecuaciones 1-40 y 1-41).

A partir de los datos de solubilidad del fármaco en los diferentes sistemas, expresado en términos de fracción molar se obtuvieron las energías de Gibbs de solución, y a partir de allí se calcularon las energías Gibbs de transferencia (ecuación 1-31) desde el agua hasta cada una de las mezclas binarias en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W (Tablas 85, 86 y 87).

Tabla 85. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes FM+W a varias temperaturas.

x_1^a	δ_{1+2} ($\text{MPa}^{1/2}$)	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	45,7	-2,16	-2,15	-2,16	-2,10	-2,06
0,2	43,9	-4,15	-4,32	-4,47	-4,55	-4,63
0,3	42,4	-6,00	-6,37	-6,68	-6,96	-7,29
0,4	41,2	-7,84	-8,33	-8,71	-9,09	-9,40
0,5	40,2	-9,54	-10,01	-10,48	-10,86	-11,22
0,6	39,3	-10,92	-11,40	-11,88	-12,27	-12,66
0,7	38,5	-12,17	-12,62	-13,06	-13,44	-13,79
0,8	37,8	-13,18	-13,57	-13,95	-14,24	-14,54
0,9	37,2	-14,57	-14,83	-15,07	-15,27	-15,51
1,0	36,7	-15,73	-16,09	-16,42	-16,75	-17,05

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 86. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes NMF+W a varias temperaturas.

x_1^a	δ_{1+2} ($\text{MPa}^{1/2}$)	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	43,0	-2,59	-2,72	-2,80	-2,89	-2,96
0,2	39,7	-5,62	-6,02	-6,46	-6,88	-7,25
0,3	37,2	-9,07	-9,76	-10,33	-10,87	-11,42
0,4	35,4	-11,65	-12,37	-12,94	-13,65	-14,32
0,5	33,9	-13,88	-14,47	-15,05	-15,71	-16,34
0,6	32,7	-15,43	-15,89	-16,37	-16,77	-17,15
0,7	31,7	-16,49	-16,87	-17,24	-17,56	-17,84
0,8	30,9	-17,14	-17,47	-17,80	-18,06	-18,32
0,9	30,2	-17,51	-17,83	-18,14	-18,41	-18,67
1,0	29,6	-17,61	-17,95	-18,29	-18,63	-18,93

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 87. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes DMF+W a varias temperaturas.

x_1^a	δ_{1+2} ($\text{MPa}^{1/2}$)	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	40,6	-6,16	-6,24	-6,32	-6,38	-6,46
0,2	36,1	-10,73	-10,89	-11,05	-11,15	-11,26
0,3	33,1	-14,07	-14,27	-14,47	-14,61	-14,76
0,4	30,9	-16,25	-16,47	-16,71	-16,87	-17,08
0,5	29,3	-17,80	-18,06	-18,33	-18,54	-18,76
0,6	28,0	-18,97	-19,32	-19,65	-19,91	-20,20
0,7	26,9	-20,08	-20,46	-20,82	-21,15	-21,51
0,8	26,1	-20,91	-21,32	-21,77	-22,19	-22,61
0,9	25,4	-21,92	-22,39	-22,87	-23,29	-23,75
1,0	24,8	-22,62	-23,12	-23,62	-24,09	-24,50

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores D (Tablas 91, 92 y 93) se calcularon a partir de la primera derivada del polinomio correspondiente a la energía libre de Gibbs de transferencia en función de la composición de las mezclas cosolventes, a continuación se muestran los valores de los coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}$ (kJ mol^{-1}) versus x_1 de MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W (Tablas 88, 89 Y 90).

Tabla 88. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}$ (kJ mol^{-1}) vs x_1 de MLX en mezclas FM+W.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
a	0,0068	0,0037	0,0028	0,0004	-0,0022
b	-26,121	-22,487	-20,817	-17,030	-13,680
c	61,58	13,94	-10,45	-53,82	-93,34
d	-250,72	-77,40	8,69	161,18	298,91
e	494,6	199,0	49,3	-208,6	-435,4
f	-437,3	-192,3	-60,8	153,8	336,0
g	142,17	63,17	17,69	-52,32	-109,57
r ²	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Función inicial D	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$ $D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 89. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}$ (kJ mol^{-1}) vs x_1 de MLX en mezclas NMF+W.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
a	-0,0096	-0,0135	-0,0084	-0,0065	-0,0069
b	-18,5970	-16,3980	-15,0060	-14,2890	-12,5930
c	-85,54	-132,23	-170,08	-194,35	-225,93
d	208,89	375,62	519,97	586,97	674,59
e	-174,6	-421,6	-653,1	-709,9	-792,0
f	51,2	219,0	392,6	396,6	413,0
g	0,99	-42,32	-93,67	-83,66	-76,02
r ²	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999
Función inicial D	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ} = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$ $D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 90. Coeficientes de las curvas $\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2}$ (kJ mol⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas DMF+W.

Coeficiente	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,15 K
a	-0,0011	0,0002	0,0010	-0,0004	-0,0013
b	-69,129	-70,034	-71,047	-71,243	-72,137
c	74,023	73,970	74,801	68,699	71,223
d	42,256	49,459	52,499	86,434	80,105
e	-173,520	-192,710	-201,750	-275,860	-265,810
f	140,230	159,180	166,730	236,680	226,270
g	-36,4920	-42,9900	-44,8470	-68,8060	-64,1640
r ²	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Función inicial	$\Delta G^{\circ}_{3,2 \rightarrow 1+2} = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 91. Valores del parámetro D (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes FM+W a varias temperaturas.

x_1^a	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,15 K
0	-26,12	-22,49	-20,82	-17,03	-13,68
0,1	-19,56	-21,32	-22,48	-23,72	-24,96
0,2	-18,97	-21,25	-22,83	-24,76	-26,60
0,3	-19,09	-20,40	-21,62	-22,86	-23,99
0,4	-17,82	-18,28	-19,09	-19,64	-20,06
0,5	-15,26	-15,35	-15,80	-16,00	-16,07
0,6	-12,67	-12,57	-12,55	-12,49	-12,43
0,7	-11,42	-10,91	-10,24	-9,71	-9,42
0,8	-11,99	-10,93	-9,71	-8,69	-8,06
0,9	-12,96	-12,32	-11,67	-11,21	-10,84
1,0	-9,93	-13,43	-16,50	-20,26	-22,52

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 92. Valores del parámetro D (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a varias temperaturas.

x_1^a	T = 293,15 K	T = 298,15 K	T = 303,15 K	T = 308,15 K	T = 313,15 K
0	-18,60	-16,40	-15,01	-14,29	-12,59
0,1	-30,11	-33,15	-35,84	-38,20	-40,51
0,2	-32,92	-36,04	-38,58	-41,30	-44,20
0,3	-30,29	-31,60	-32,67	-34,25	-35,93
0,4	-24,84	-24,38	-24,19	-24,14	-24,08
0,5	-18,56	-17,21	-16,54	-15,11	-13,75
0,6	-12,82	-11,50	-11,12	-8,97	-7,25
0,7	-8,30	-7,57	-7,97	-5,75	-4,66
0,8	-5,05	-4,92	-6,47	-4,36	-4,42
0,9	-2,45	-2,57	-6,01	-3,16	-3,82
1,0	0,79	0,66	-6,67	-0,55	0,41

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 93. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a varias temperaturas.

x_1^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	-69,13	-70,03	-71,05	-71,24	-72,14
0,1	-53,68	-54,45	-55,24	-55,90	-56,44
0,2	-38,95	-39,49	-40,03	-40,46	-40,85
0,3	-26,90	-27,29	-27,68	-27,90	-28,25
0,4	-18,34	-18,72	-19,07	-19,35	-19,74
0,5	-13,19	-13,64	-14,05	-14,59	-15,06
0,6	-10,74	-11,26	-11,78	-12,53	-13,13
0,7	-9,90	-10,43	-11,02	-11,74	-12,43
0,8	-9,48	-9,91	-10,46	-10,89	-11,51
0,9	-8,45	-8,77	-9,07	-9,30	-9,43
1,0	-6,20	-6,60	-6,38	-7,42	-6,25

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Para el cálculo de los valores Q se requiere de los valores de la energía Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes libres de soluto, para los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W (Tablas 94, 95 y 96), los cuales se obtuvieron a partir de los datos de la literatura (Marcus, 2002b), y el posterior procesamiento matemático (ecuaciones 1-43, 1-44 y 1-45).

Tabla 94. Valores G^E (J mol^{-1}) para las mezclas FM+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E (J mol^{-1}) (298,15 K)	G^E (J mol^{-1})				
		$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	162,25	76,98	-249,93	88,47	94,22	99,96
0,2	283,86	154,70	-514,30	174,58	184,52	194,45
0,3	377,06	220,39	-779,76	246,82	260,03	273,25
0,4	448,50	264,75	-1037,84	296,56	312,47	328,37
0,5	498,84	281,96	-1274,75	318,04	336,07	354,11
0,6	522,49	269,68	-1461,15	308,34	327,67	347,00
0,7	507,24	229,01	-1541,99	267,43	286,64	305,84
0,8	433,94	164,56	-1426,23	198,13	214,92	231,70
0,9	276,19	84,38	-976,74	106,14	117,02	127,90
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 95. Valores G^E ($J mol^{-1}$) para las mezclas NMF+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J mol^{-1}$) (298,15 K)	G^E ($J mol^{-1}$)				
		$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	-546,09	76,98	-75,10	88,47	94,22	99,96
0,2	-875,98	154,70	-197,14	174,58	184,52	194,45
0,3	-1035,74	220,39	-267,56	246,82	260,03	273,25
0,4	-1065,63	264,75	-274,54	296,56	312,47	328,37
0,5	-999,88	281,96	-242,50	318,04	336,07	354,11
0,6	-866,62	269,68	-198,12	308,34	327,67	347,00
0,7	-687,76	229,01	-152,93	267,43	286,64	305,84
0,8	-478,80	164,56	-102,54	198,13	214,92	231,70
0,9	-248,75	84,38	-42,37	106,14	117,02	127,90
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 96. Valores G^E ($J mol^{-1}$) para las mezclas DMF+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J mol^{-1}$) (298,15 K)	G^E ($J mol^{-1}$)				
		$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	-237,04	76,98	-122,25	88,47	94,22	99,96
0,2	-584,13	154,70	-206,38	174,58	184,52	194,45
0,3	-1012,25	220,39	-252,77	246,82	260,03	273,25
0,4	-1474,07	264,75	-263,93	296,56	312,47	328,37
0,5	-1904,00	281,96	-244,50	318,04	336,07	354,11
0,6	-2218,17	269,68	-201,24	308,34	327,67	347,00
0,7	-2314,42	229,01	-143,07	267,43	286,64	305,84
0,8	-2072,33	164,56	-81,00	198,13	214,92	231,70
0,9	-1353,18	84,38	-28,22	106,14	117,02	127,90
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores Q (Tablas 100, 101 y 102) se calcularon a partir de la segunda derivada del polinomio correspondiente a la energía libre de Gibbs de exceso en función de la fracción molar de agua. A continuación, se muestran los valores de los coeficientes de las curvas G^E ($J mol^{-1}$) versus x_2 para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W (Tablas 97, 98 y 99).

Tabla 97. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas FM+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	-10,0280	-10,2050	-10,3810	-10,5580	-10,7350	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	-12144,0	-12410,0	-12676,0	-12942,0	-13209,0	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	31781,0	32455,0	33130,0	33805,0	34479,0		
d	-30115,0	-30749,0	-31383,0	-32017,0	-32651,0		
e	10498,0	10724,0	10950,0	11176,0	11402,0		
r^2	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995	0,9995		

^a la variable x corresponde a x_2 .**Tabla 98.** Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas NMF+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$
c	-5607,2	-5722,0	-5836,8	-5951,7	-6066,5	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$
d	26773,0	27252,0	27731,0	28210,0	28688,0	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2+20fx^3+30gx^4$
e	-58871,0	-59924,0	-60977,0	-62030,0	-63083,0		
f	60455,0	61488,0	62521,0	63554,0	64587,0		
g	-22638,0	-23024,0	-23410,0	-23796,0	-24182,0		
r^2	1,00	1,00	1,00	1,0	1,00		

^a la variable x corresponde a x_2 .**Tabla 99.** Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas DMF+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	-390,91	-103,00	184,91	472,82	760,73	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	-1378,60	-2091,00	-2803,40	-3515,80	-4228,20		
d	2514,90	3082,00	3649,10	4216,20	4783,30		
e	-745,39	-888,00	-1030,60	-1173,20	-1315,80		
r^2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		

^a la variable x corresponde a x_2 .**Tabla 100.** Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.

x_1^a	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,706	2,758	2,811	2,863	2,916
0,2	2,379	2,427	2,475	2,524	2,572
0,3	2,187	2,231	2,276	2,321	2,366
0,4	2,557	2,609	2,661	2,713	2,765
0,5	3,615	3,688	3,761	3,834	3,906
0,6	5,183	5,287	5,392	5,496	5,601
0,7	6,783	6,919	7,056	7,192	7,329
0,8	7,631	7,784	7,937	8,091	8,243
0,9	6,645	6,776	6,907	7,039	7,170
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 101. Valores del parámetro Q (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.

x_1^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	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,166	2,170	2,174	2,179	2,182
0,2	3,405	3,418	3,430	3,442	3,454
0,3	3,851	3,871	3,890	3,910	3,929
0,4	3,396	3,415	3,435	3,454	3,473
0,5	2,733	2,751	2,770	2,788	2,806
0,6	2,438	2,462	2,485	2,508	2,531
0,7	2,551	2,584	2,617	2,650	2,683
0,8	2,636	2,675	2,715	2,754	2,793
0,9	2,341	2,378	2,415	2,452	2,489
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 102. Valores del parámetro Q (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.

x_1^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	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,759	2,823	2,888	2,952	3,016
0,2	3,012	3,086	3,159	3,233	3,307
0,3	3,156	3,222	3,289	3,355	3,422
0,4	3,176	3,217	3,259	3,301	3,343
0,5	3,075	3,079	3,083	3,086	3,090
0,6	2,881	2,841	2,802	2,762	2,723
0,7	2,640	2,564	2,489	2,413	2,337
0,8	2,422	2,333	2,245	2,156	2,068
0,9	2,317	2,259	2,202	2,144	2,087
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

A continuación, se presentan los valores obtenidos para $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ para MLX en las mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W (Tablas 103, 104 y 105).

Tabla 103. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes FM+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-381,45	-351,88	-337,43	-308,39	-283,29
0,1	-304,88	-313,16	-317,73	-322,52	-327,34
0,2	-302,41	-313,79	-320,78	-329,44	-337,44
0,3	-297,39	-302,72	-307,50	-312,54	-316,09
0,4	-262,73	-263,22	-265,22	-266,08	-266,49
0,5	-225,64	-225,14	-225,59	-225,43	-225,02
0,6	-205,41	-204,93	-204,62	-204,27	-203,94
0,7	-197,00	-196,41	-195,76	-195,25	-194,91
0,8	-193,60	-192,99	-192,37	-191,85	-191,51
0,9	-191,49	-191,25	-191,02	-190,87	-190,72
1,0	-188,13	-188,11	-188,09	-188,08	-188,06
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-216,30	-218,36	-219,53	-220,85	-222,11
0,2	-250,66	-257,05	-261,02	-266,10	-270,71
0,3	-291,21	-296,53	-301,20	-306,11	-309,93
0,4	-298,22	-299,29	-302,34	-303,85	-304,59
0,5	-271,71	-270,91	-271,92	-271,64	-270,80
0,6	-246,33	-244,96	-243,94	-242,75	-241,67
0,7	-234,98	-232,16	-228,76	-226,04	-224,32
0,8	-238,13	-232,98	-227,32	-222,58	-219,60
0,9	-257,94	-253,53	-248,99	-245,73	-242,94
1,0	-350,33	-404,81	-450,76	-506,16	-537,14

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores de compresibilidad isotérmica k_T se calcularon a partir de los valores: 0,399 GPa^{-1} , 0,560 GPa^{-1} , 0,642 GPa^{-1} y 0,457 GPa^{-1} para FM, NMF, DMF y agua de forma respectiva, por medio de la ecuación (1-42). El volumen molar de MLX se obtuvo a través del método de contribución de grupos (Anexo C) donde se obtuvo un valor de V_3 ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) = 183,3. Los volúmenes molares parciales para los cosolventes y el agua en las diferentes mezclas se presentan en el Anexo E.

Tabla 104. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes NMF+W

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-325,73	-307,50	-295,71	-289,00	-275,71
0,1	-412,58	-435,09	-455,10	-472,50	-489,86
0,2	-325,90	-338,62	-349,00	-360,04	-371,96
0,3	-285,59	-289,45	-292,56	-297,25	-302,36
0,4	-265,28	-263,56	-262,66	-262,20	-261,78
0,5	-247,30	-242,69	-240,28	-235,49	-230,97
0,6	-224,24	-220,26	-218,92	-212,69	-207,74
0,7	-204,47	-202,83	-203,44	-198,95	-196,71
0,8	-194,21	-193,95	-195,77	-193,08	-193,06
0,9	-189,48	-189,52	-191,82	-189,82	-190,22
1,0	-187,74	-187,71	-187,69	-187,67	-187,64
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-325,73	-307,50	-295,71	-289,00	-275,71
0,1	-412,58	-435,09	-455,10	-472,50	-489,86
0,2	-325,90	-338,62	-349,00	-360,04	-371,96
0,3	-285,59	-289,45	-292,56	-297,25	-302,36
0,4	-265,28	-263,56	-262,66	-262,20	-261,78
0,5	-247,30	-242,69	-240,28	-235,49	-230,97
0,6	-224,24	-220,26	-218,92	-212,69	-207,74
0,7	-204,47	-202,83	-203,44	-198,95	-196,71
0,8	-194,21	-193,95	-195,77	-193,08	-193,06
0,9	-189,48	-189,52	-191,82	-189,82	-190,22
1,0	-187,74	-187,71	-187,69	-187,67	-187,64

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 105. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes DMF+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-700,00	-697,98	-698,14	-691,86	-690,88
0,1	-501,97	-498,26	-497,19	-494,31	-491,10
0,2	-371,60	-368,71	-368,35	-366,32	-364,27
0,3	-292,97	-291,61	-292,11	-291,17	-290,66
0,4	-248,52	-248,52	-249,74	-250,09	-250,76
0,5	-225,16	-226,11	-227,86	-229,63	-231,17
0,6	-213,51	-214,98	-217,20	-219,86	-222,13
0,7	-206,92	-208,46	-210,83	-213,48	-216,13
0,8	-200,78	-201,88	-203,68	-205,33	-207,35
0,9	-193,57	-193,95	-194,52	-195,05	-195,44
1,0	-187,54	-187,51	-187,48	-187,46	-187,43
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-331,81	-331,58	-331,29	-330,94	-330,17
0,2	-379,72	-378,92	-378,08	-376,93	-375,59
0,3	-378,13	-377,96	-377,73	-376,49	-376,16
0,4	-360,41	-362,48	-364,29	-365,43	-367,57
0,5	-348,69	-354,62	-360,14	-367,22	-373,66
0,6	-356,12	-367,45	-379,05	-394,89	-408,84
0,7	-385,85	-403,21	-423,24	-447,33	-472,61
0,8	-424,35	-445,21	-471,24	-495,88	-528,54
0,9	-435,70	-452,27	-469,43	-485,33	-498,78
1,0	-379,08	-388,53	-379,34	-407,49	-370,50

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Para el cálculo de los parámetros de solvatación preferencial, se requieren los valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$, y también es necesario calcular los volúmenes de correlación (V_{cor}), para cada uno de los sistemas, en las diferentes composiciones, y en las diferentes temperaturas de estudio, para lo cual se necesita calcular el radio molecular. Este valor se obtiene a partir del volumen molar del soluto (ecuación 1-36) y posee un valor de r_3 (nm) = 0,417, para el MLX. El volumen de correlación es calculado por métodos iterativos como ya se explicó en la sección 1.11.1. A continuación se muestran los valores de los volúmenes de correlación (V_{cor}) obtenidos para los diferentes sistemas (Tablas 106, 107 y 108).

Tabla 106. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes FM+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	884,79	885,09	885,78	886,31	887,37
0,2	932,45	932,77	933,52	934,12	935,09
0,3	987,45	989,01	990,66	993,77	994,33
0,4	1040,19	1041,95	1043,86	1045,74	1048,05
0,5	1088,10	1089,96	1091,83	1093,86	1096,00
0,6	1132,99	1135,10	1136,91	1139,07	1141,43
0,7	1175,67	1177,77	1179,51	1181,95	1184,05
0,8	1216,96	1219,54	1221,55	1223,47	1226,00
0,9	1260,22	1263,65	1265,05	1267,89	1270,26
1,0	1301,68	1305,21	1307,55	1309,67	1312,06

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.**Tabla 107.** Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes NMF+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	913,06	911,91	910,53	909,49	909,18
0,2	1012,72	1013,98	1015,15	1016,36	1017,64
0,3	1111,64	1114,04	1116,58	1119,38	1122,24
0,4	1203,97	1205,93	1207,93	1210,24	1212,80
0,5	1291,22	1291,96	1292,60	1292,92	1293,62
0,6	1369,67	1370,19	1370,72	1369,90	1369,40
0,7	1437,51	1439,15	1440,75	1442,00	1443,04
0,8	1501,84	1504,62	1507,24	1510,87	1514,89
0,9	1569,05	1572,55	1576,16	1580,92	1585,87
1,0	1640,55	1644,35	1648,81	1652,87	1656,79

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.**Tabla 108.** Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes DMF+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,06	845,19	845,75	846,50
0,1	938,38	938,58	941,12	943,05	944,55
0,2	1090,42	1091,39	1095,36	1098,13	1100,51
0,3	1225,29	1226,50	1230,84	1234,16	1236,71
0,4	1341,60	1343,18	1348,45	1351,98	1355,30
0,5	1448,67	1451,67	1457,92	1463,25	1468,35
0,6	1552,11	1557,02	1564,78	1571,76	1579,24
0,7	1654,18	1660,00	1668,49	1676,25	1684,74
0,8	1750,47	1755,88	1763,27	1769,56	1776,61
0,9	1836,78	1841,37	1846,17	1850,34	1854,68
1,0	1915,62	1918,87	1922,97	1926,04	1930,48

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

A continuación, se muestran los valores de los parámetros de solvatación preferencial $\delta x_{1,3}$ calculados a través de la ecuación (1-32), para los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, en las diferentes temperaturas (Tablas 109, 110 y 111).

Tabla 109. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes FM+W.

x_1^a	$100 \delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-1,209	-1,298	-1,346	-1,396	-1,446
0,2	-1,233	-1,366	-1,448	-1,546	-1,640
0,3	-0,187	-0,188	-0,192	-0,197	-0,189
0,4	1,126	1,144	1,178	1,197	1,205
0,5	1,372	1,359	1,374	1,367	1,349
0,6	1,078	1,051	1,030	1,004	0,982
0,7	0,825	0,773	0,712	0,661	0,630
0,8	0,702	0,628	0,547	0,480	0,437
0,9	0,563	0,526	0,488	0,461	0,437
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

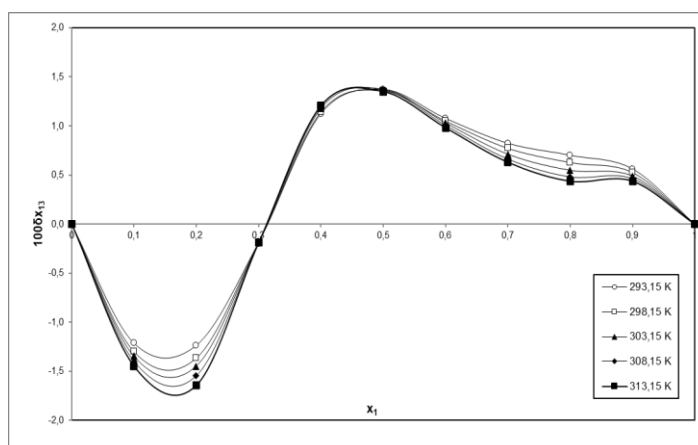


Figura 66. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes FM+W a diferentes temperaturas.

En el sistema FM+W, en las composiciones del rango ($0,31 < x_1 < 1,00$; donde $\delta x_{1,3} > 0$), la fracción molar local de FM es más alta que la fracción molar en el grueso de la solución con un valor máximo en $x_1 = 0,5$ (Tabla 109, Figura 66). El cosolvente rompe la estructura ordenada de las moléculas de agua las cuales inicialmente se encuentran asociadas mediante puentes de hidrógeno. El MLX se comporta, en este rango de composición como un ácido de Lewis debido a la presencia de grupos funcionales $-\text{OH}$ y $>\text{NH}$ en su estructura molecular que pueden interactuar con el átomo de oxígeno del grupo $>\text{C}=\text{O}$ de FM mediante puentes de hidrógeno. De acuerdo con los parámetros de donador aceptor de puentes de hidrógeno de Kamlet-Taft, FM es un poco más básica que el agua, dado que en su estructura molecular se aprecia un doble enlace covalente con el grupo $>\text{C}=\text{O}$ que está directamente enlazado al grupo $-\text{NH}_2$, y que posee un valor $\beta = 0,48$, mientras que para el agua este valor es $\beta = 0,47$ (Marcus, 1998). Por otra parte,

la molécula de FM posee más átomos con disponibilidad para formar puentes de hidrógeno que la molécula de agua, lo que incrementa su probabilidad de asociación. Se evidencia que al aumentar la temperatura disminuye el valor del parámetro de solvatación preferencial para las composiciones de este rango, lo que puede indicar que las asociaciones soluto-solvente son de carácter adhesivo en las regiones de la molécula de MLX donde no hay posibilidad de establecer puentes de hidrógeno, y en consecuencia de carácter exotérmico dado que se atenúan en la medida que la temperatura aumenta. En el rango de composición ($0,00 < x_1 < 0,31$; donde $\delta x_{1,3} < 0$) la fracción molar local de agua es más alta que la fracción molar del cosolvente, e incrementa su magnitud en la medida que aumenta la temperatura. Esto puede indicar que las asociaciones de las moléculas de agua, en este rango de composición son endotérmicas, de carácter cohesivo, de auto asociación, y se organizan generando un efecto de hidratación hidrofóbica en torno a las moléculas del soluto. Esto explicaría también la baja solubilidad del soluto en las mezclas ricas en agua (Marcus, 1993).

Tabla 110. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMF+W.

x_1^a	100 $\delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-2,070	-2,313	-2,538	-2,737	-2,939
0,2	-0,608	-0,665	-0,712	-0,761	-0,819
0,3	1,013	1,067	1,110	1,176	1,244
0,4	2,508	2,451	2,424	2,413	2,400
0,5	3,551	3,252	3,104	2,802	2,519
0,6	3,270	2,891	2,774	2,195	1,745
0,7	2,048	1,841	1,925	1,361	1,086
0,8	1,036	0,995	1,300	0,859	0,859
0,9	0,351	0,363	0,844	0,434	0,519
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

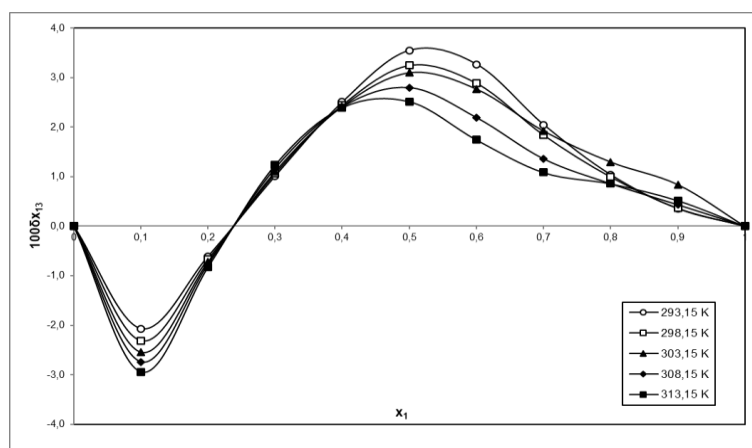


Figura 67. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a diferentes temperaturas.

En el sistema NMF+W podemos observar que en el rango de composición ($0,24 < x_1 < 1,00$; donde $\delta x_{1,3} > 0$), la fracción molar local del cosolvente es mayor que la fracción molar del cosolvente en el grueso de la solución (Figura 67, Tabla 110). En el rango de composición ($0,24 < x_1 < 0,4$) no se observa un efecto de la temperatura en el cambio de la magnitud de solvatación preferencial, pero en el rango de composición ($0,40 < x_1 < 0,8$) hay una disminución de la magnitud con el incremento de la temperatura, lo que implica asociaciones de tipo cohesivo en el primer caso y de tipo adhesivo en el segundo. Estudios realizados pueden explicar este efecto debido a que la NMF posee sitios tanto donores como aceptores de puentes de hidrógeno que en algunos casos favorecen la auto asociación y otros la interacción con otras especies químicas (Marcus, 2002a). La solvatación preferencial puede ocurrir debido a la acción de MLX como un ácido de Lewis que posee mayor tendencia de asociación por el cosolvente en este rango de composiciones según se puede inferir de los valores del parámetro de Kamlet-Taft como aceptor de puentes de hidrógeno, que posee un valor $\beta = 0,80$ para NMF mientras que el agua posee un valor $\beta = 0,47$ (Marcus, 1998). El rango de composiciones ($0,00 \leq x_1 \leq 0,24$; donde $\delta x_{1,3} < 0$) muestra el efecto de hidratación preferencial, que en este caso es mayor con el incremento de la temperatura. Es posible que adicionalmente el fármaco se comporte en este rango como una base de Lewis debido a que los valores diferenciados del parámetro de acidez de Kamlet-Taft son $\alpha = 1,17$ para el agua y $\alpha = 0,62$ para NMF (Marcus, 1998), (Marcus, 1993).

Tabla 111. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMF+W.

x_1^a	100 $\delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-2,598	-2,541	-2,517	-2,468	-2,421
0,2	0,182	0,229	0,216	0,235	0,249
0,3	2,049	2,074	2,046	2,029	2,026
0,4	2,617	2,665	2,669	2,680	2,710
0,5	2,658	2,766	2,841	2,953	3,055
0,6	2,671	2,857	3,028	3,277	3,494
0,7	2,696	2,936	3,200	3,526	3,870
0,8	2,377	2,586	2,842	3,087	3,415
0,9	1,346	1,434	1,523	1,606	1,676
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

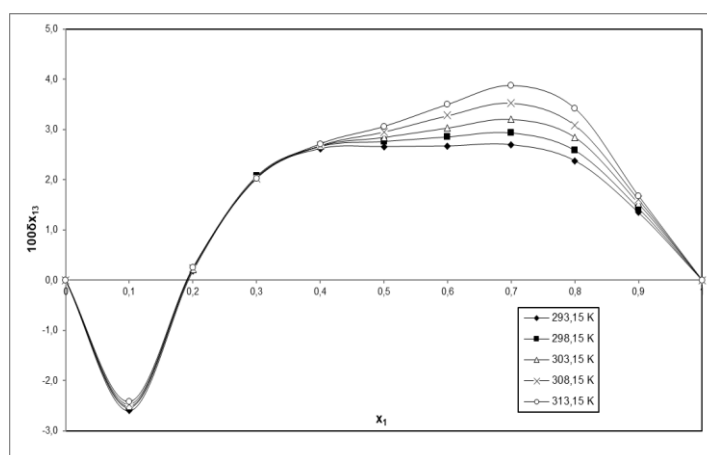


Figura 68. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a diferentes temperaturas.

Para el proceso de disolución de MLX en el sistema DMF+W (Figura 68, Tabla 111) se observa que en el rango de composiciones ($0,19 < x_1 < 1,00$; donde $\delta x_{1,3} > 0$), la fracción molar local de cosolvente es más alta que la fracción molar del cosolvente en el seno de la solución, y entre las composiciones de ($0,19 < x_1 < 0,40$), no se ve influenciada por el cambio de temperatura del sistema, pero en el rango de composiciones ($0,40 < x_1 < 1,00$) hay un aumento de la solvatación en proporción con el aumento de la temperatura, con valores máximos en $x_1 = 0,70$. En este caso la literatura confirma que DMF solo puede actuar como un aceptor de puentes de hidrógeno (Marcus, 2002a), lo que explica que MLX actúa únicamente como un ácido de Lewis frente al cosolvente, el cual en este caso es más básico que el agua, por ello las interacciones de puentes de hidrógeno que se pueden establecer con el soluto son más fuertes que aquellas debidas únicamente a fuerzas de dispersión. Los parámetros de Kamlet-Taft como aceptores de puentes de hidrógeno son $\beta = 0,47$ para el agua y $\beta = 0,69$ para DMF. En el rango de composiciones ($0,00 < x_1 < 0,19$; donde $\delta x_{1,3} < 0$) la fracción molar local de agua es más alta que la fracción molar de agua en el seno de la solución, la cual no se ve afectada por el cambio de temperatura. En este rango de composición el fármaco estaría actuando como una base de Lewis frente al agua debido a lo que se puede inferir a partir de los parámetros de acidez de Kamlet-Taft, que son: $\alpha = 1,17$ para el agua y $\alpha = 0$ para DMF.

Los resultados obtenidos indican que hay una relación entre la magnitud de solvatación preferencial de MLX y la sustitución con grupos metilo en la estructura básica de FM. La sustitución de átomos de hidrógeno por grupos metilo, en la estructura de la FM, disminuye la polaridad del cosolvente, y tiene influencia en su posibilidad de generar más interacciones con el soluto, y el agua de manera simultánea, con la correspondiente influencia en la magnitud de los valores de solubilidad del fármaco.

4.5. Desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W

En esta sección se presentan los resultados del desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en los sistemas cosolventes binarios FM+W, NMF+W y DMF+W. El objeto principal es comparar los resultados obtenidos a través de los diferentes modelos pertenecientes a enfoques teóricos, semi-empíricos o empíricos, en función de su exactitud de predicción frente a los resultados experimentales.

4.5.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand para soluciones regulares a 298,15 K para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de las ecuaciones (1-48) a (1-53), las desviaciones porcentuales MPD e IPD se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

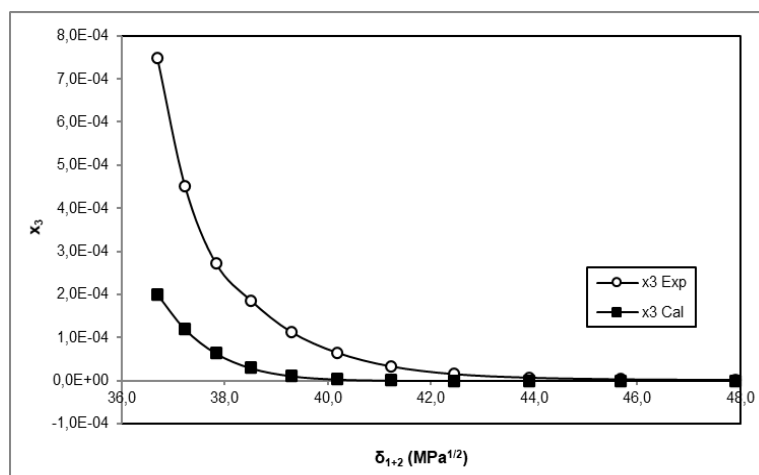


Figura 69. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

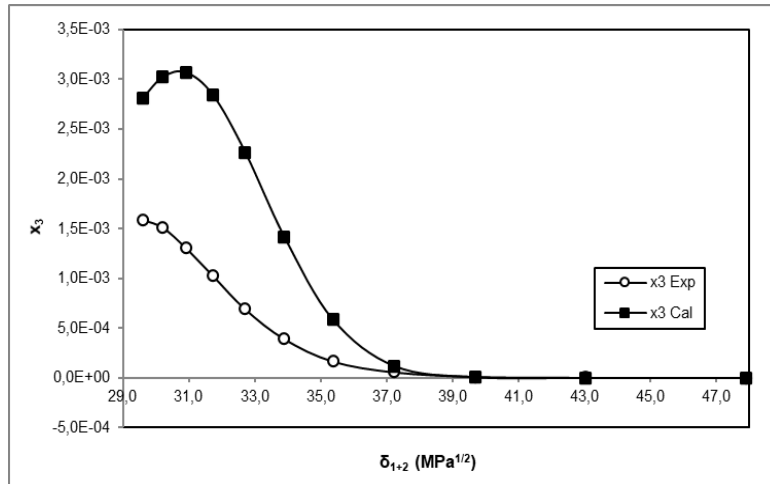


Figura 70. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

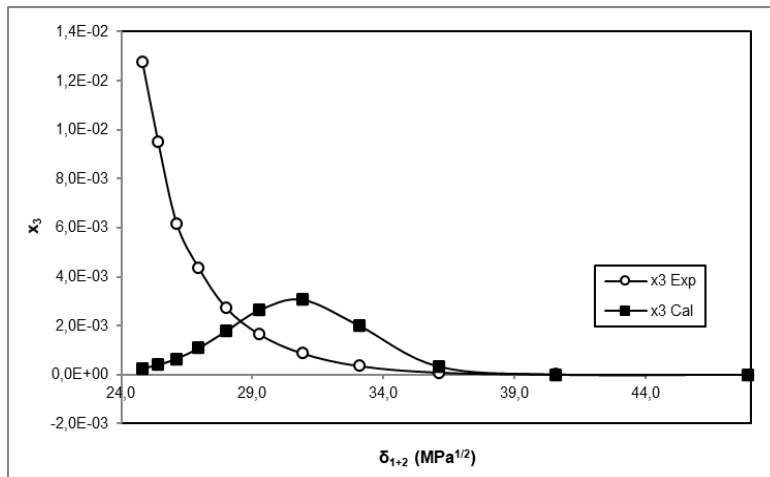


Figura 71. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 112. Solubilidad experimental y calculada según el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K.

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
FM	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
FM	0,1	2,70E-06	3,08E-03	45,7	1,10E-10	100,00
FM	0,2	6,50E-06	3,08E-03	43,9	5,07E-09	99,92
FM	0,3	1,49E-05	3,08E-03	42,4	8,22E-08	99,45
FM	0,4	3,28E-05	3,08E-03	41,2	6,58E-07	97,99
FM	0,5	6,44E-05	3,08E-03	40,2	3,22E-06	95,00
FM	0,6	1,13E-04	3,08E-03	39,3	1,11E-05	90,19
FM	0,7	1,85E-04	3,08E-03	38,5	2,93E-05	84,18
FM	0,8	2,72E-04	3,08E-03	37,8	6,37E-05	76,55
FM	0,9	4,51E-04	3,08E-03	37,2	1,20E-04	73,44
FM	1	7,49E-04	3,08E-03	36,7	2,01E-04	73,20
MPD (%) =						89,99
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
NMF	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
NMF	0,1	3,40E-06	3,08E-03	43,0	2,80E-08	99,18
NMF	0,2	1,29E-05	3,08E-03	39,7	6,52E-06	49,47
NMF	0,3	5,84E-05	3,08E-03	37,2	1,19E-04	103,03
NMF	0,4	1,67E-04	3,08E-03	35,4	5,85E-04	250,78
NMF	0,5	3,91E-04	3,08E-03	33,9	1,41E-03	262,19
NMF	0,6	6,91E-04	3,08E-03	32,7	2,27E-03	227,76
NMF	0,7	1,03E-03	3,08E-03	31,7	2,84E-03	176,65
NMF	0,8	1,31E-03	3,08E-03	30,9	3,07E-03	134,61
NMF	0,9	1,51E-03	3,08E-03	30,2	3,02E-03	99,87
NMF	1	1,59E-03	3,08E-03	29,6	2,81E-03	76,80
MPD (%) =						143,67
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
DMF	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
DMF	0,1	1,41E-05	3,08E-03	40,6	1,81E-06	87,15
DMF	0,2	9,18E-05	3,08E-03	36,1	3,34E-04	263,69
DMF	0,3	3,60E-04	3,08E-03	33,1	2,00E-03	456,90
DMF	0,4	8,75E-04	3,08E-03	30,9	3,07E-03	250,76
DMF	0,5	1,66E-03	3,08E-03	29,3	2,64E-03	59,14
DMF	0,6	2,75E-03	3,08E-03	28,0	1,77E-03	35,68
DMF	0,7	4,36E-03	3,08E-03	26,9	1,09E-03	75,11
DMF	0,8	6,19E-03	3,08E-03	26,1	6,53E-04	89,45
DMF	0,9	9,52E-03	3,08E-03	25,4	4,03E-04	95,77
DMF	1	1,28E-02	3,08E-03	24,8	2,56E-04	98,00
MPD (%) =						146,51

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

En los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W los valores de MPD son 89,99%, 143,67% y 146,51% respectivamente (Tabla 112). En cuanto a los valores individuales en el sistema FM+W se obtiene un mínimo de IPD de 73,20% en $x_1 = 1,0$, e incrementa en la medida que disminuye la polaridad del medio (Figura 69). En el sistema NMF+W el valor mínimo de IPD es de 49,47% en $x_1 = 0,2$ pero en las demás composiciones en general se obtienen valores superiores al 100% de desviación (Figura 70). En el sistema DMF+W se encuentran valores de desviación altos superiores al 100% en algunos casos. El mínimo valor de IPD es 35,68% en $x_1 = 0,6$ (Figura 71). Este modelo no es un buen descriptor de la solubilidad de MLX en los medios en estudio.

4.5.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de las ecuaciones (1-54) a (1-57), las desviaciones porcentuales MPD e IPD se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

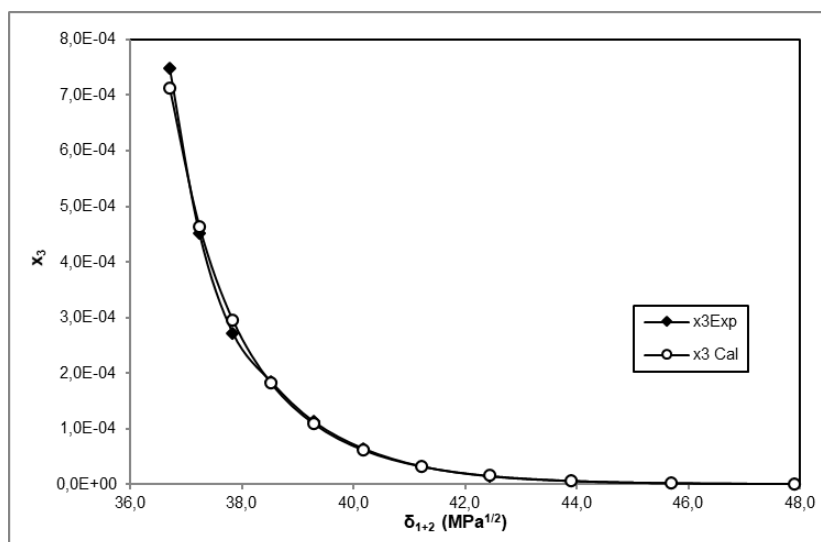


Figura 72. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

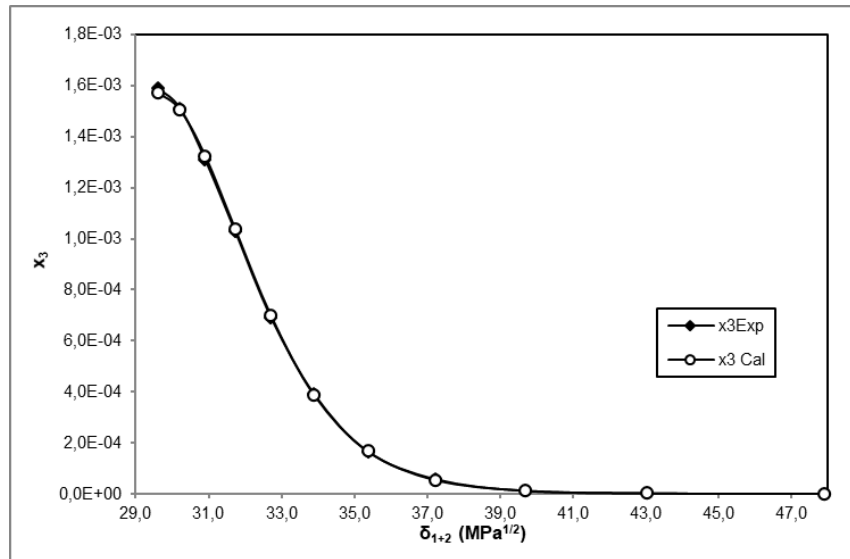


Figura 73. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

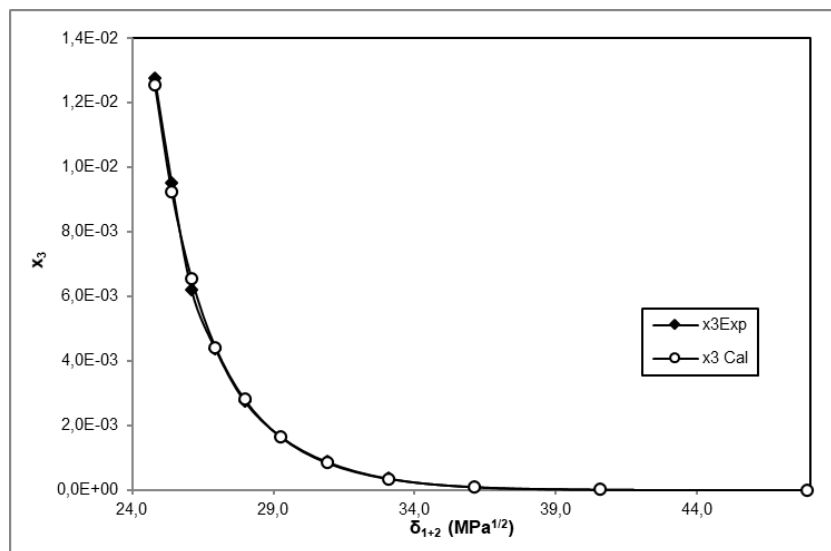


Figura 74. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas DMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 113. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K.

Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)
FM	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,57	1,15E-06	0,86
FM	0,1	45,7	0,0331	1468,75	2,70E-06	1468,51	2,61E-06	3,59
FM	0,2	43,9	0,0331	1394,79	6,50E-06	1394,95	6,66E-06	2,47
FM	0,3	42,4	0,0331	1337,06	1,49E-05	1337,36	1,56E-05	4,65
FM	0,4	41,2	0,0331	1291,05	3,28E-05	1290,99	3,25E-05	0,89
FM	0,5	40,2	0,0331	1253,19	6,44E-05	1252,90	6,16E-05	4,38
FM	0,6	39,3	0,0331	1221,37	1,13E-04	1221,14	1,09E-04	3,49
FM	0,7	38,5	0,0331	1194,43	1,85E-04	1194,34	1,83E-04	1,32
FM	0,8	37,8	0,0330	1170,97	2,72E-04	1171,51	2,95E-04	8,58
FM	0,9	37,2	0,0330	1151,73	4,51E-04	1151,90	4,63E-04	2,62
FM	1	36,7	0,0329	1135,23	7,49E-04	1134,92	7,15E-04	4,63
MPD (%) =								3,41
Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)
NMF	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,54	1,14E-06	0,32
NMF	0,1	43,0	0,0331	1352,42	3,40E-06	1352,24	3,31E-06	2,75
NMF	0,2	39,7	0,0331	1222,55	1,29E-05	1223,03	1,39E-05	7,64
NMF	0,3	37,2	0,0331	1138,27	5,84E-05	1137,86	5,48E-05	6,07
NMF	0,4	35,4	0,0331	1077,36	1,67E-04	1077,38	1,67E-04	0,40
NMF	0,5	33,9	0,0330	1031,98	3,91E-04	1031,92	3,87E-04	0,93
NMF	0,6	32,7	0,0329	996,13	6,91E-04	996,20	6,99E-04	1,11
NMF	0,7	31,7	0,0328	967,13	1,03E-03	967,20	1,04E-03	1,03
NMF	0,8	30,9	0,0328	942,96	1,31E-03	943,04	1,32E-03	1,19
NMF	0,9	30,2	0,0328	922,53	1,51E-03	922,50	1,51E-03	0,40
NMF	1	29,6	0,0328	904,83	1,59E-03	904,76	1,57E-03	1,01
MPD (%) =								2,08
Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)
DMF	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,53	1,14E-06	0,25
DMF	0,1	40,6	0,0331	1258,90	1,41E-05	1258,73	1,37E-05	2,63
DMF	0,2	36,1	0,0331	1099,52	9,18E-05	1099,99	9,87E-05	7,42
DMF	0,3	33,1	0,0330	1003,97	3,60E-04	1003,76	3,48E-04	3,19
DMF	0,4	30,9	0,0329	940,22	8,75E-04	939,92	8,37E-04	4,37
DMF	0,5	29,3	0,0327	895,06	1,66E-03	894,96	1,63E-03	1,47
DMF	0,6	28,0	0,0325	861,74	2,75E-03	861,87	2,81E-03	1,95
DMF	0,7	26,9	0,0322	836,58	4,36E-03	836,69	4,44E-03	1,65
DMF	0,8	26,1	0,0319	816,57	6,19E-03	817,00	6,59E-03	6,46
DMF	0,9	25,4	0,0315	801,45	9,52E-03	801,25	9,25E-03	2,87
DMF	1	24,8	0,0311	788,59	1,28E-02	788,42	1,25E-02	2,38
MPD (%) =								3,15

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b A es una constante del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.

^c W_{exp} y W_{cal} son los términos de interacción experimentales y calculados a partir del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.

El modelo extendido de solubilidad de Hildebrand da lugar a valores MPD iguales a 3,41%, 2,08% y 3,15%, para la estimación de la solubilidad de MLX en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W de manera respectiva (Tabla 113). En todos los sistemas el parámetro calculado W , presenta un aumento de su valor en la medida que aumenta la polaridad del medio cosolvente. En términos de IPD, en el sistema FM+W, la máxima desviación se observa en la composición $x_1 = 0,8$ donde el resultado de solubilidad obtenido a partir del modelo se desvía con respecto a los datos experimentales, sin embargo, en las demás composiciones se obtienen desviaciones de menor magnitud (Figura 72). Con el sistema NMF+W se observan valores de IPD menores al 2,0% con excepción en las composiciones $x_1 = 0,1$, $x_1 = 0,2$ y $x_1 = 0,3$ que presentan valores IPD de 2,75%, 7,64% y 6,07% de manera respectiva. Los datos experimentales de solubilidad se ajustan en gran magnitud al modelo (Figura 73). Por su parte, en el sistema DMF+W los valores de desviación son bajos con un valor máximo de IPD de 7,42% en $x_1 = 0,2$. En este caso el modelo describe el comportamiento experimental con poca desviación (Figura 73).

4.5.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del GSM para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a temperatura = 298,15 K

A continuación, se muestran los resultados obtenidos (Figuras 75, 76 y 77):

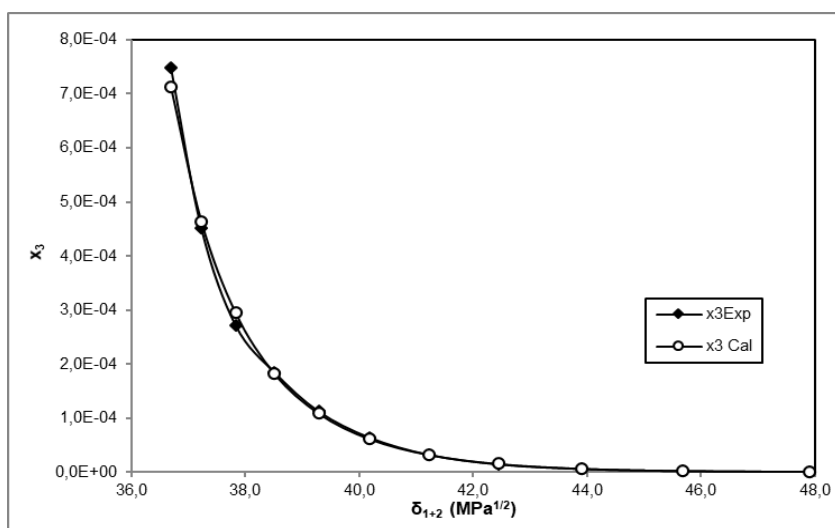


Figura 75. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas FM+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

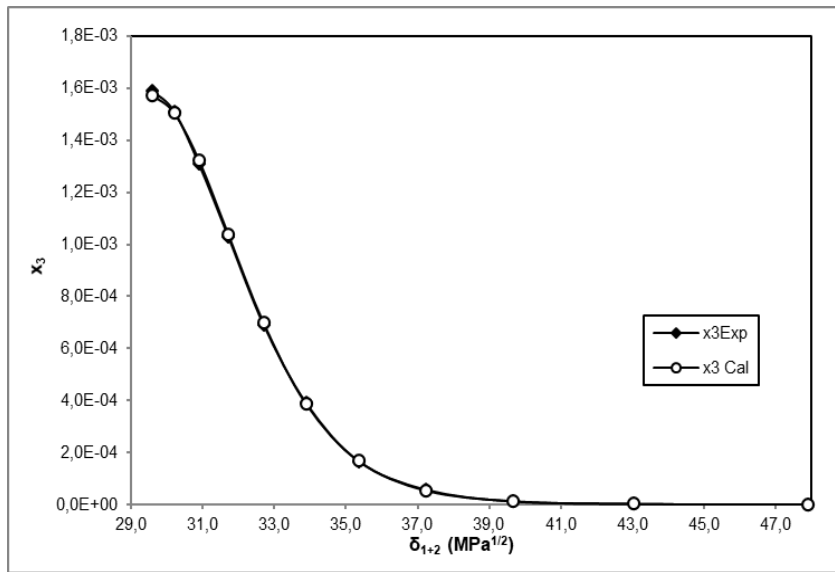


Figura 76. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas NMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

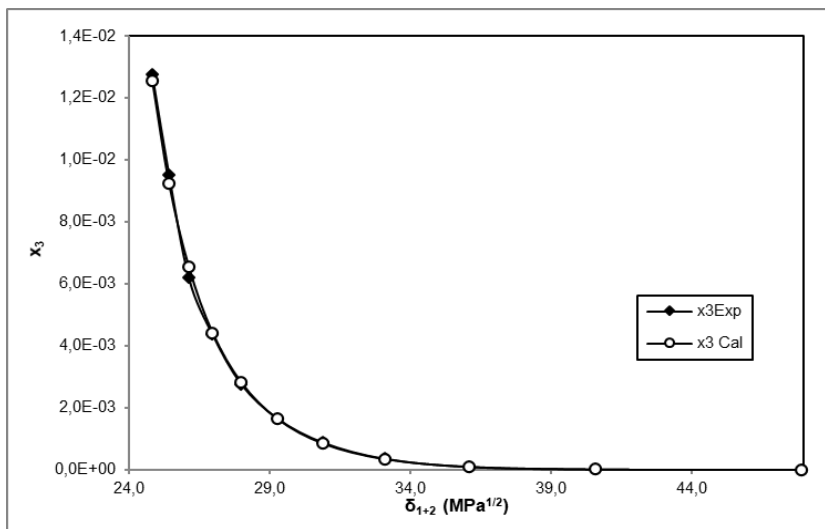


Figura 77. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas DMF+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 114. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según el modelo General Simple (GSM) para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K.

Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
FM	0	47,9	1,14E-06	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	1,15E-06	0,87
FM	0,1	45,7	2,70E-06	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	2,61E-06	3,61
FM	0,2	43,9	6,50E-06	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	6,66E-06	2,48
FM	0,3	42,4	1,49E-05	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	1,56E-05	4,69
FM	0,4	41,2	3,28E-05	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	3,25E-05	0,87
FM	0,5	40,2	6,44E-05	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	6,16E-05	4,40
FM	0,6	39,3	1,13E-04	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	1,09E-04	3,53
FM	0,7	38,5	1,85E-04	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	1,83E-04	1,38
FM	0,8	37,8	2,72E-04	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	2,95E-04	8,59
FM	0,9	37,2	4,51E-04	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	4,64E-04	2,85
FM	1	36,7	7,49E-04	442,158	-41,768	1,485	-0,024	1,414E-04	0,995	7,13E-04	4,79
MPD (%) = 3,46											
Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
NMF	0	47,9	1,14E-06	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,14E-06	0,32
NMF	0,1	43,0	3,40E-06	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	3,31E-06	2,74
NMF	0,2	39,7	1,29E-05	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,39E-05	7,61
NMF	0,3	37,2	5,84E-05	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	5,48E-05	6,07
NMF	0,4	35,4	1,67E-04	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,68E-04	0,46
NMF	0,5	33,9	3,91E-04	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	3,87E-04	0,97
NMF	0,6	32,7	6,91E-04	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	6,99E-04	1,08
NMF	0,7	31,7	1,03E-03	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,04E-03	1,03
NMF	0,8	30,9	1,31E-03	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,32E-03	1,24
NMF	0,9	30,2	1,51E-03	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,51E-03	0,37
NMF	1	29,6	1,59E-03	-157,518	15,876	-0,592	0,009	-5,593E-05	1,000	1,57E-03	1,05
MPD (%) = 2,08											
Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
DMF	0	47,9	1,14E-06	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	1,14E-06	0,22
DMF	0,1	40,6	1,41E-05	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	1,37E-05	2,32
DMF	0,2	36,1	9,18E-05	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	9,80E-05	6,68
DMF	0,3	33,1	3,60E-04	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	3,48E-04	3,20
DMF	0,4	30,9	8,75E-04	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	8,41E-04	3,87
DMF	0,5	29,3	1,66E-03	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	1,64E-03	0,96
DMF	0,6	28,0	2,75E-03	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	2,81E-03	2,06
DMF	0,7	26,9	4,36E-03	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	4,42E-03	1,25
DMF	0,8	26,1	6,19E-03	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	6,54E-03	5,63
DMF	0,9	25,4	9,52E-03	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	9,23E-03	3,09
DMF	1	24,8	1,28E-02	28,113	-3,207	0,133	-0,003	1,823E-05	1,000	1,25E-02	1,77
MPD (%) = 2,82											

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto. Los valores a, b, c, d, y e corresponden a los coeficientes de los polinomios de cuarto orden de $\log x_3$ en función de δ_{1+2} (Parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas libres de soluto). El coeficiente de correlación de los polinomios respectivos es r^2 .

Los resultados obtenidos a través de este modelo, en cuanto a los valores de solubilidad de MLX en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, son similares a los obtenidos a través del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand (Tabla 114). Como ya se explicó este es un modelo correlativo que posee ventajas desde el punto de vista práctico, y da lugar a polinomios de cuarto orden de la forma ($\log x_3 = a + b\delta_{1+2} + c\delta_{1+2}^2 + d\delta_{1+2}^3 + e\delta_{1+2}^4$) para cada composición en cada sistema. Este modelo correlativo da lugar a los siguientes valores de MPD: 3,46% para el sistema FM+W, 2,08% para el sistema NMF+W y 2,82% para el sistema DMF+W. Son valores muy similares a los obtenidos por el modelo extendido de Hildebrand sin un mayor requerimiento en el cálculo matemático y con un aceptable nivel predictivo.

4.5.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W

Para el desarrollo de este modelo se aplicó la ecuación (1-59) a las diferentes temperaturas de estudio y se calcularon los valores de IPD en términos de porcentaje para cada predicción individual (ecuación 1-47). Se compara el cambio de la fracción volumétrica de cosolvente frente al porcentaje IPD, con el objeto de evidenciar la magnitud de la desviación en las predicciones de solubilidad (Figuras 78, 79 y 80).

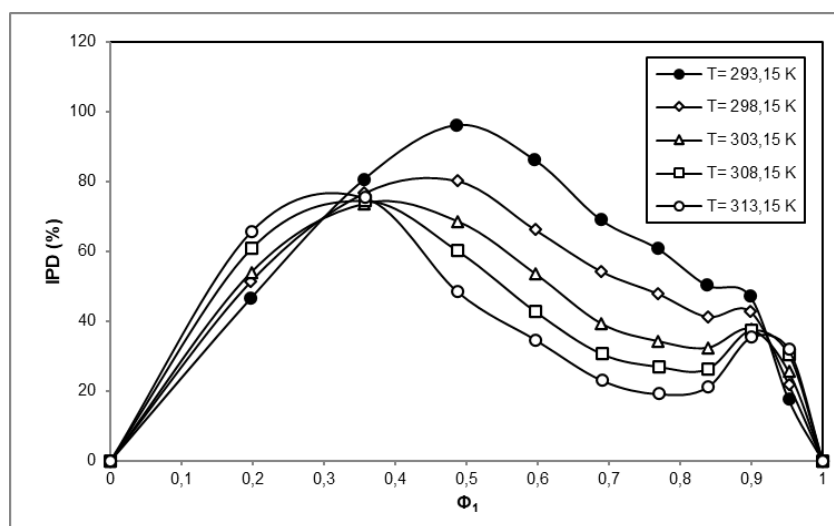


Figura 78. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.

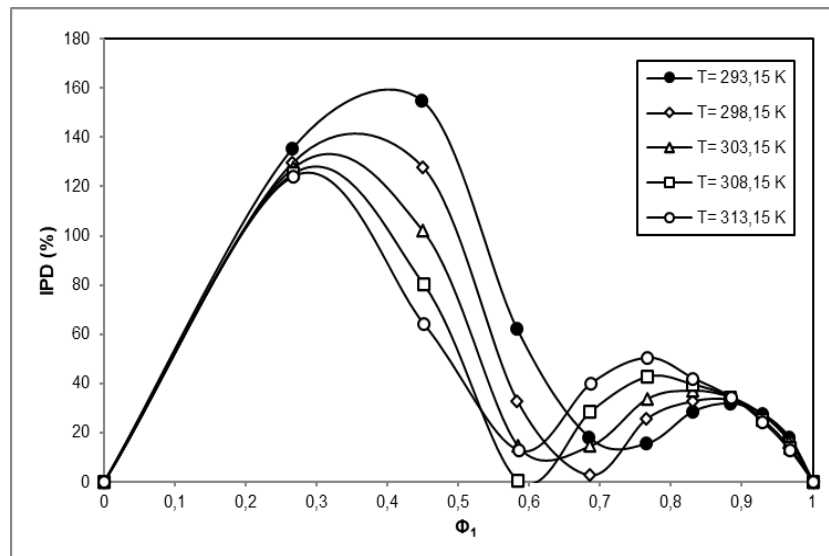


Figura 79. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.

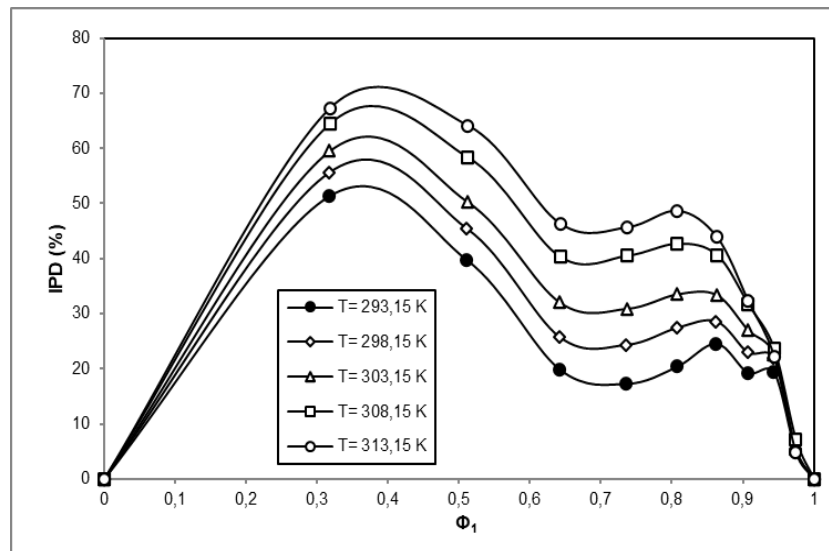


Figura 80. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.

Tabla 115. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FM	0,1	0,197	0,197	0,198	0,198	0,198	46,55	51,40	53,96	60,75	65,73
FM	0,2	0,355	0,356	0,357	0,357	0,357	80,63	76,61	73,63	74,44	75,32
FM	0,3	0,486	0,487	0,487	0,488	0,488	96,24	80,15	68,58	60,07	48,34
FM	0,4	0,595	0,596	0,596	0,597	0,597	86,33	66,20	53,58	42,71	34,64
FM	0,5	0,688	0,689	0,689	0,689	0,690	69,19	54,30	39,33	30,67	23,08
FM	0,6	0,768	0,769	0,769	0,769	0,769	60,87	47,89	34,29	26,97	19,12
FM	0,7	0,837	0,838	0,838	0,838	0,838	50,35	41,26	32,38	26,26	21,11
FM	0,8	0,898	0,899	0,899	0,899	0,899	47,11	42,73	37,72	37,33	35,29
FM	0,9	0,952	0,952	0,952	0,952	0,952	17,69	21,86	25,45	30,50	31,92
FM	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMF	0,1	0,265	0,266	0,266	0,267	0,267	135,26	129,51	127,62	125,22	124,20
NMF	0,2	0,448	0,449	0,450	0,450	0,451	154,77	127,85	102,07	80,37	64,12
NMF	0,3	0,582	0,583	0,584	0,584	0,585	62,18	32,75	14,64	0,66	12,79
NMF	0,4	0,684	0,685	0,686	0,686	0,687	18,04	2,72	14,59	28,65	40,00
NMF	0,5	0,765	0,765	0,766	0,766	0,767	15,51	25,63	33,78	42,80	50,49
NMF	0,6	0,830	0,830	0,831	0,831	0,831	28,52	32,74	37,14	39,64	42,05
NMF	0,7	0,884	0,884	0,884	0,884	0,885	31,90	33,25	34,42	34,40	34,42
NMF	0,8	0,929	0,929	0,929	0,929	0,929	27,60	27,41	27,23	25,41	24,41
NMF	0,9	0,967	0,967	0,967	0,967	0,967	17,88	17,17	16,28	14,01	12,89
NMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMF	0,1	0,317	0,317	0,318	0,318	0,318	51,27	55,62	59,53	64,38	67,31
DMF	0,2	0,511	0,511	0,511	0,512	0,512	39,74	45,41	50,33	58,33	64,14
DMF	0,3	0,641	0,642	0,642	0,642	0,643	19,91	25,74	32,01	40,26	46,28
DMF	0,4	0,736	0,736	0,736	0,737	0,737	17,28	24,37	30,93	40,49	45,68
DMF	0,5	0,807	0,807	0,807	0,807	0,808	20,37	27,45	33,56	42,68	48,69
DMF	0,6	0,862	0,862	0,863	0,863	0,863	24,57	28,61	33,43	40,66	43,91
DMF	0,7	0,907	0,907	0,907	0,907	0,907	19,26	22,93	27,01	31,71	32,25
DMF	0,8	0,943	0,944	0,944	0,944	0,944	19,33	21,94	22,58	23,62	22,18
DMF	0,9	0,974	0,974	0,974	0,974	0,974	4,97	5,38	5,43	7,25	4,87
DMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 116. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
FM	0,1	2,64E-06	2,70E-06	2,79E-06	2,86E-06	2,93E-06	3,87E-06	4,09E-06	4,30E-06	4,60E-06	4,86E-06
FM	0,2	5,97E-06	6,50E-06	6,98E-06	7,46E-06	7,86E-06	1,08E-05	1,15E-05	1,21E-05	1,30E-05	1,38E-05
FM	0,3	1,27E-05	1,49E-05	1,68E-05	1,91E-05	2,19E-05	2,50E-05	2,68E-05	2,84E-05	3,06E-05	3,24E-05
FM	0,4	2,72E-05	3,28E-05	3,77E-05	4,38E-05	4,92E-05	5,06E-05	5,44E-05	5,78E-05	6,25E-05	6,63E-05
FM	0,5	5,45E-05	6,44E-05	7,60E-05	8,76E-05	9,88E-05	9,22E-05	9,94E-05	1,06E-04	1,15E-04	1,22E-04
FM	0,6	9,59E-05	1,13E-04	1,32E-04	1,52E-04	1,72E-04	1,54E-04	1,67E-04	1,78E-04	1,93E-04	2,05E-04
FM	0,7	1,61E-04	1,85E-04	2,11E-04	2,40E-04	2,66E-04	2,41E-04	2,61E-04	2,79E-04	3,03E-04	3,22E-04
FM	0,8	2,43E-04	2,72E-04	3,01E-04	3,28E-04	3,54E-04	3,58E-04	3,88E-04	4,14E-04	4,50E-04	4,78E-04
FM	0,9	4,30E-04	4,51E-04	4,69E-04	4,89E-04	5,15E-04	5,06E-04	5,49E-04	5,88E-04	6,39E-04	6,79E-04
FM	1	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04
NMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMF	0,1	3,15E-06	3,40E-06	3,61E-06	3,91E-06	4,14E-06	7,40E-06	7,80E-06	8,21E-06	8,80E-06	9,29E-06
NMF	0,2	1,09E-05	1,29E-05	1,54E-05	1,85E-05	2,15E-05	2,78E-05	2,94E-05	3,11E-05	3,34E-05	3,53E-05
NMF	0,3	4,50E-05	5,84E-05	7,16E-05	8,77E-05	1,07E-04	7,30E-05	7,75E-05	8,20E-05	8,83E-05	9,32E-05
NMF	0,4	1,29E-04	1,67E-04	2,01E-04	2,60E-04	3,26E-04	1,53E-04	1,62E-04	1,72E-04	1,85E-04	1,95E-04
NMF	0,5	3,23E-04	3,91E-04	4,65E-04	5,80E-04	7,07E-04	2,73E-04	2,90E-04	3,08E-04	3,32E-04	3,50E-04
NMF	0,6	6,11E-04	6,91E-04	7,84E-04	8,80E-04	9,66E-04	4,37E-04	4,65E-04	4,93E-04	5,31E-04	5,60E-04
NMF	0,7	9,46E-04	1,03E-03	1,11E-03	1,19E-03	1,26E-03	6,44E-04	6,85E-04	7,27E-04	7,83E-04	8,25E-04
NMF	0,8	1,23E-03	1,31E-03	1,38E-03	1,45E-03	1,51E-03	8,92E-04	9,49E-04	1,01E-03	1,08E-03	1,14E-03
NMF	0,9	1,43E-03	1,51E-03	1,59E-03	1,66E-03	1,73E-03	1,18E-03	1,25E-03	1,33E-03	1,43E-03	1,50E-03
NMF	1	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03
DMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMF	0,1	1,36E-05	1,41E-05	1,46E-05	1,52E-05	1,59E-05	2,06E-05	2,19E-05	2,33E-05	2,51E-05	2,66E-05
DMF	0,2	8,90E-05	9,18E-05	9,52E-05	9,81E-05	1,00E-04	1,24E-04	1,34E-04	1,43E-04	1,55E-04	1,65E-04
DMF	0,3	3,49E-04	3,60E-04	3,69E-04	3,78E-04	3,86E-04	4,19E-04	4,52E-04	4,87E-04	5,31E-04	5,64E-04
DMF	0,4	8,56E-04	8,75E-04	8,99E-04	9,15E-04	9,38E-04	1,00E-03	1,09E-03	1,18E-03	1,29E-03	1,37E-03
DMF	0,5	1,61E-03	1,66E-03	1,71E-03	1,75E-03	1,79E-03	1,94E-03	2,11E-03	2,29E-03	2,50E-03	2,66E-03
DMF	0,6	2,61E-03	2,75E-03	2,88E-03	3,00E-03	3,11E-03	3,25E-03	3,54E-03	3,85E-03	4,21E-03	4,48E-03
DMF	0,7	4,12E-03	4,36E-03	4,59E-03	4,86E-03	5,14E-03	4,92E-03	5,37E-03	5,84E-03	6,40E-03	6,80E-03
DMF	0,8	5,79E-03	6,19E-03	6,70E-03	7,30E-03	7,84E-03	6,91E-03	7,55E-03	8,22E-03	9,02E-03	9,58E-03
DMF	0,9	8,74E-03	9,52E-03	1,04E-02	1,12E-02	1,22E-02	9,18E-03	1,00E-02	1,09E-02	1,20E-02	1,28E-02
DMF	1	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Las desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas (Figura 78) muestran valores superiores al 20%. Se observa una mejora en la predicción en la medida que aumenta la proporción del cosolvente, y por tanto hay una disminución de la polaridad del medio, sin embargo, no es un buen modelo predictivo para este sistema ya que en las composiciones intermedias se observan desviaciones máximas cercanas al 100%. Para la predicción de la solubilidad de MLX en el sistema NMF+W (Figura 79) el modelo muestra los mejores índices de predicción en las composiciones ricas en cosolvente correspondientes a fracciones volumétricas superiores a 0,6, con valores IPD que varían por debajo de 39,64%, sin embargo, en las composiciones de fracciones volumétricas cuya composición es rica en agua los valores IPD son superiores al 100%. Finalmente, la predicción de la solubilidad de MLX en el sistema DMF+W (Figura 80), muestra que los valores IPD son menores en la medida que aumenta la proporción de cosolvente, de forma más evidente, en las composiciones cuya fracción volumétrica es superior a 0,50. En este rango los valores IPD varían por debajo de 48,69% en las mezclas a las diferentes temperaturas del estudio. En las mezclas ricas en agua las desviaciones individuales son más altas y alcanzan un máximo de 67,31%. Como es de esperarse a partir de los supuestos del modelo el mejor nivel de predicción se logra en la medida que la polaridad del medio cosolvente es menor, pero aun así el modelo no es buen descriptor para estos sistemas (Tabla 115). Los datos de solubilidad en cada una de las temperaturas del estudio, para los tres sistemas considerados en esta sección se detallan en la tabla 116.

Los grupos alquilo adicionales en DMF y NMF en comparación con la estructura molecular de FM muestran en este caso correlación aumentando la pendiente del modelo (Ecuación 1-60), para el caso particular se obtienen los siguientes valores de la pendiente: $2,85(\pm 0,10)$, $3,51(\pm 0,16)$ y $4,08(\pm 0,06)$ para los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a 298,15 K, de manera respectiva. Dichas pendientes poseen valores inversamente proporcionales en comparación con los parámetros de solubilidad de los cosolventes puros: $36,7 \text{ MPa}^{1/2}$ para FM, $29,6 \text{ MPa}^{1/2}$ para NMF y $24,8 \text{ MPa}^{1/2}$ para DMF. Este resultado se debe considerar con las precauciones pertinentes dados los resultados observados en el análisis de solvatación preferencial, que indican comportamientos del sistema ternario fármaco-agua-cosolvente que están por fuera de las consideraciones básicas de este modelo en algunos rangos de composición, con regiones de solvatación preferencial por parte de los cosolventes, sobre todo en las regiones de composición rica en cosolvente, para el caso de los tres sistemas considerados en este aparte.

4.5.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso) para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W

Para el desarrollo de este modelo se aplicó la ecuación (1-62) a las diferentes temperaturas de estudio y se calcularon los valores de IPD en términos de porcentaje para cada predicción individual (ecuación 1-47). Se compara el cambio de la fracción volumétrica de cosolvente frente al porcentaje IPD, con el objeto de evidenciar la magnitud de la desviación en las predicciones de solubilidad (Figuras 81, 82 y 83). Los valores de IPD (%) para el modelo se pueden ver en la tabla 117. Por otra parte, los valores individuales de solubilidad experimental y calculada a través del modelo, para cada composición, en cada una de las temperaturas del estudio se muestran en la tabla 118. Las constantes del modelo, L_1 y L_2 obtenidas por regresión lineal para los sistemas en estudio, a las diferentes temperaturas, se exponen en la tabla 119.

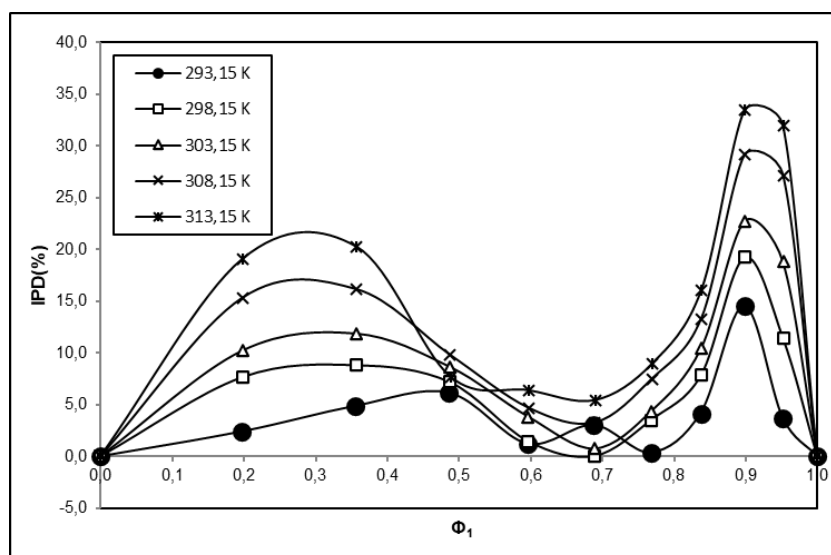


Figura 81. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.

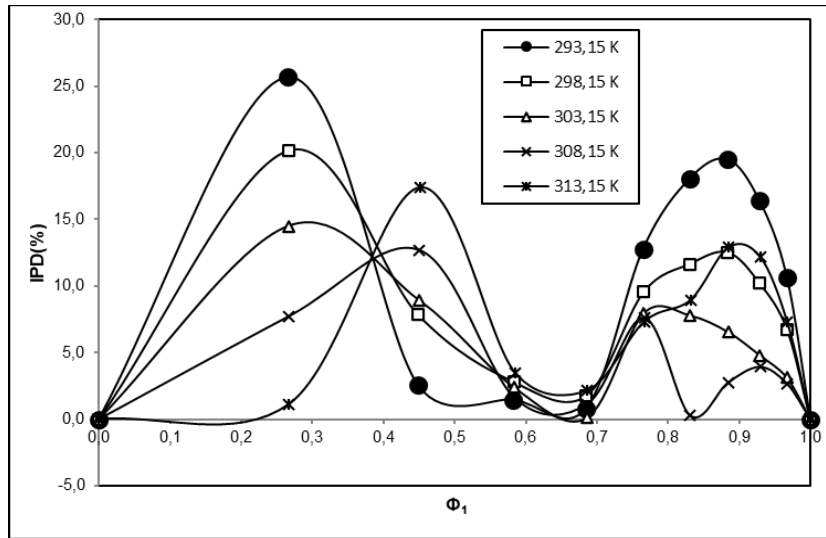


Figura 82. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.

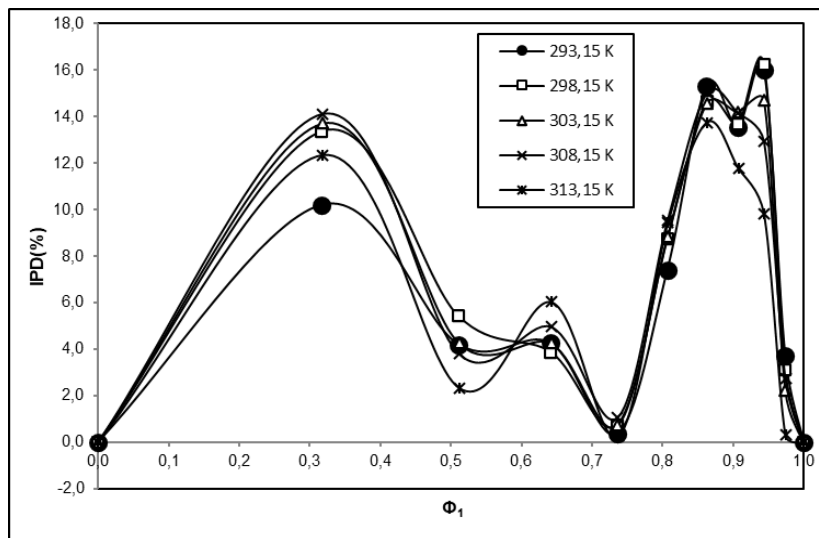


Figura 83. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.

Tabla 117. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)					
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	
FM	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
FM	0,1	0,197	0,197	0,198	0,198	0,198	2,40	7,66	10,23	15,31	19,09	
FM	0,2	0,355	0,356	0,357	0,357	0,357	4,88	8,84	11,89	16,15	20,27	
FM	0,3	0,486	0,487	0,487	0,488	0,488	6,16	7,22	8,68	9,83	7,73	
FM	0,4	0,595	0,596	0,596	0,597	0,597	1,24	1,48	3,85	4,71	6,39	
FM	0,5	0,688	0,689	0,689	0,689	0,690	3,04	0,02	0,75	3,26	5,42	
FM	0,6	0,768	0,769	0,769	0,769	0,769	0,37	3,54	4,39	7,48	8,93	
FM	0,7	0,837	0,838	0,838	0,838	0,838	4,18	7,85	10,46	13,30	16,08	
FM	0,8	0,898	0,899	0,899	0,899	0,899	14,58	19,26	22,79	29,14	33,50	
FM	0,9	0,952	0,952	0,952	0,952	0,952	3,71	11,48	18,81	27,18	31,93	
FM	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
							MPD (%)=	3,69	6,12	8,35	11,49	13,58
NMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
NMF	0,1	0,265	0,266	0,266	0,267	0,267	25,67	20,13	14,50	7,72	1,13	
NMF	0,2	0,448	0,449	0,450	0,450	0,451	2,55	7,83	8,95	12,69	17,39	
NMF	0,3	0,582	0,583	0,584	0,584	0,585	1,45	2,82	2,39	1,61	3,50	
NMF	0,4	0,684	0,685	0,686	0,686	0,687	0,76	1,78	0,09	1,12	2,15	
NMF	0,5	0,765	0,765	0,766	0,766	0,767	12,77	9,53	7,95	7,61	7,32	
NMF	0,6	0,830	0,830	0,831	0,831	0,831	18,02	11,65	7,78	0,28	8,93	
NMF	0,7	0,884	0,884	0,884	0,884	0,885	19,51	12,53	6,54	2,75	12,88	
NMF	0,8	0,929	0,929	0,929	0,929	0,929	16,37	10,20	4,79	3,92	12,18	
NMF	0,9	0,967	0,967	0,967	0,967	0,967	10,64	6,76	3,11	2,66	7,32	
NMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
							MPD (%)=	9,80	7,57	5,10	3,67	6,62
DMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
DMF	0,1	0,317	0,317	0,318	0,318	0,318	10,20	13,38	13,71	14,11	12,34	
DMF	0,2	0,511	0,511	0,511	0,512	0,512	4,21	5,42	4,27	3,80	2,34	
DMF	0,3	0,641	0,642	0,642	0,642	0,643	4,26	3,88	4,26	4,96	6,03	
DMF	0,4	0,736	0,736	0,736	0,737	0,737	0,36	0,76	0,73	1,07	0,26	
DMF	0,5	0,807	0,807	0,807	0,807	0,808	7,39	8,74	8,85	9,55	9,43	
DMF	0,6	0,862	0,862	0,863	0,863	0,863	15,33	14,64	14,57	15,01	13,75	
DMF	0,7	0,907	0,907	0,907	0,907	0,907	13,54	13,67	14,19	14,13	11,78	
DMF	0,8	0,943	0,944	0,944	0,944	0,944	16,02	16,26	14,72	12,92	9,82	
DMF	0,9	0,974	0,974	0,974	0,974	0,974	3,70	3,10	2,21	2,75	0,32	
DMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
							MPD (%)=	6,82	7,26	7,05	7,12	6,01

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 118. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
FM	0,1	2,64E-06	2,70E-06	2,79E-06	2,86E-06	2,93E-06	2,71E-06	2,91E-06	3,08E-06	3,30E-06	3,49E-06
FM	0,2	5,97E-06	6,50E-06	6,98E-06	7,46E-06	7,86E-06	6,26E-06	7,07E-06	7,81E-06	8,67E-06	9,46E-06
FM	0,3	1,27E-05	1,49E-05	1,68E-05	1,91E-05	2,19E-05	1,35E-05	1,59E-05	1,83E-05	2,10E-05	2,36E-05
FM	0,4	2,72E-05	3,28E-05	3,77E-05	4,38E-05	4,92E-05	2,75E-05	3,32E-05	3,91E-05	4,58E-05	5,24E-05
FM	0,5	5,45E-05	6,44E-05	7,60E-05	8,76E-05	9,88E-05	5,28E-05	6,44E-05	7,65E-05	9,05E-05	1,04E-04
FM	0,6	9,59E-05	1,13E-04	1,32E-04	1,52E-04	1,72E-04	9,63E-05	1,17E-04	1,38E-04	1,63E-04	1,87E-04
FM	0,7	1,61E-04	1,85E-04	2,11E-04	2,40E-04	2,66E-04	1,67E-04	2,00E-04	2,33E-04	2,72E-04	3,08E-04
FM	0,8	2,43E-04	2,72E-04	3,01E-04	3,28E-04	3,54E-04	2,79E-04	3,24E-04	3,70E-04	4,23E-04	4,72E-04
FM	0,9	4,30E-04	4,51E-04	4,69E-04	4,89E-04	5,15E-04	4,46E-04	5,03E-04	5,57E-04	6,23E-04	6,79E-04
FM	1	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMF	0,1	3,15E-06	3,40E-06	3,61E-06	3,91E-06	4,14E-06	2,34E-06	2,72E-06	3,09E-06	3,60E-06	4,10E-06
NMF	0,2	1,09E-05	1,29E-05	1,54E-05	1,85E-05	2,15E-05	1,12E-05	1,39E-05	1,67E-05	2,09E-05	2,52E-05
NMF	0,3	4,50E-05	5,84E-05	7,16E-05	8,77E-05	1,07E-04	4,44E-05	5,67E-05	6,98E-05	8,92E-05	1,11E-04
NMF	0,4	1,29E-04	1,67E-04	2,01E-04	2,60E-04	3,26E-04	1,28E-04	1,64E-04	2,01E-04	2,57E-04	3,19E-04
NMF	0,5	3,23E-04	3,91E-04	4,65E-04	5,80E-04	7,07E-04	2,82E-04	3,53E-04	4,28E-04	5,36E-04	6,55E-04
NMF	0,6	6,11E-04	6,91E-04	7,84E-04	8,80E-04	9,66E-04	5,01E-04	6,11E-04	7,23E-04	8,83E-04	1,05E-03
NMF	0,7	9,46E-04	1,03E-03	1,11E-03	1,19E-03	1,26E-03	7,61E-04	8,98E-04	1,04E-03	1,23E-03	1,42E-03
NMF	0,8	1,23E-03	1,31E-03	1,38E-03	1,45E-03	1,51E-03	1,03E-03	1,17E-03	1,32E-03	1,51E-03	1,69E-03
NMF	0,9	1,43E-03	1,51E-03	1,59E-03	1,66E-03	1,73E-03	1,28E-03	1,41E-03	1,54E-03	1,71E-03	1,85E-03
NMF	1	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMF	0,1	1,36E-05	1,41E-05	1,46E-05	1,52E-05	1,59E-05	1,50E-05	1,60E-05	1,66E-05	1,74E-05	1,78E-05
DMF	0,2	8,90E-05	9,18E-05	9,52E-05	9,81E-05	1,00E-04	9,27E-05	9,68E-05	9,93E-05	1,02E-04	1,03E-04
DMF	0,3	3,49E-04	3,60E-04	3,69E-04	3,78E-04	3,86E-04	3,34E-04	3,46E-04	3,53E-04	3,60E-04	3,62E-04
DMF	0,4	8,56E-04	8,75E-04	8,99E-04	9,15E-04	9,38E-04	8,53E-04	8,81E-04	9,05E-04	9,25E-04	9,35E-04
DMF	0,5	1,61E-03	1,66E-03	1,71E-03	1,75E-03	1,79E-03	1,73E-03	1,80E-03	1,86E-03	1,92E-03	1,96E-03
DMF	0,6	2,61E-03	2,75E-03	2,88E-03	3,00E-03	3,11E-03	3,01E-03	3,16E-03	3,30E-03	3,45E-03	3,54E-03
DMF	0,7	4,12E-03	4,36E-03	4,59E-03	4,86E-03	5,14E-03	4,68E-03	4,96E-03	5,25E-03	5,55E-03	5,75E-03
DMF	0,8	5,79E-03	6,19E-03	6,70E-03	7,30E-03	7,84E-03	6,72E-03	7,19E-03	7,69E-03	8,24E-03	8,61E-03
DMF	0,9	8,74E-03	9,52E-03	1,04E-02	1,12E-02	1,22E-02	9,07E-03	9,81E-03	1,06E-02	1,15E-02	1,21E-02
DMF	1	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 119. Coeficientes calculados L_1 y L_2 del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, a diversas temperaturas.

Cosolvente	T (K)	L_1	L_2
FM	293,15 K	-2,138	-0,662
FM	298,15 K	-2,203	0,260
FM	303,15 K	-2,346	1,208
FM	308,15 K	-2,493	2,022
FM	313,15 K	-2,627	2,760
NMF	293,15 K	-9,145	12,189
NMF	298,15 K	-8,868	13,012
NMF	303,15 K	-8,662	13,709
NMF	308,15 K	-8,429	14,493
NMF	313,15 K	-8,296	15,393
DMF	293,15 K	-1,937	1,493
DMF	298,15 K	-1,749	0,905
DMF	303,15 K	-1,723	0,507
DMF	308,15 K	-1,674	-0,032
DMF	313,15 K	-1,746	-0,283

Los valores MPD que presenta el modelo, para la predicción de la solubilidad de MLX en el sistema FM+W, varían entre 3,69% y 13,58%, y presentan un incremento proporcional al aumento de la temperatura del estudio. Las mayores diferencias se presentan en la fracciones volumétricas $\phi_1 = 0,25$ y $\phi_1 = 0,95$ con valores individuales de IPD superiores al 15,00%. En el rango $0,50 < \phi_1 < 0,80$ se muestran los mejores valores de predicción IPD para este sistema (Figura 81). Para el sistema NMF+W los valores de MPD disminuyen entre 9,80% y 3,67% entre 293,15 K y 303,15 K, para luego aumentar de nuevo hasta 6,62% a la temperatura máxima del estudio. El índice IPD presenta dos máximos, en $\phi_1 = 0,25$ y $\phi_1 = 0,90$, donde ambos adquieren valores cercanos al 20,00% (Figura 82). Los valores de MPD, para el sistema DMF+W varían entre 7,26% y 6,01%, No se observa una correlación con el cambio proporcional de la temperatura. Se presentan tres valores máximos de IPD en las composiciones $\phi_1 = 0,30$, $\phi_1 = 0,85$ y $\phi_1 = 0,95$, con valores cercanos al 16,00% (Figura 83). Con este modelo se observa que la predicción es mejor en la medida que el cosolvente es menor polar. Este modelo da unos valores de predicción de la solubilidad de MLX en los sistemas NMF+W y DMF+W con buena precisión, sin embargo, en el sistema FM+W la desviación en la predicción es alta. Los términos del modelo que representan las interacciones soluto-soluto y solvente-solvente tienen un mejor poder descriptivo en los sistemas cosolventes más apolares.

4.5.6. Modelo Jouyban-Acree para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W

Las constantes del modelo Jouyban-Acree a temperaturas fijas (ecuación 1-63), y en su forma general (ecuación 1-64) para obtener la solubilidad de MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, se obtuvieron mediante la aplicación de las ecuaciones respectivas. En la tabla 120 se registran los valores de los coeficientes del modelo que aplican para las diferentes composiciones de las mezclas binarias, aplicables a temperaturas fijas (modelo NIBS/R-K) y a diferentes temperaturas (modelo general).

Tabla 120. Coeficientes calculados S_0 , S_1 , S_2 y S_3 del modelo NIBS/R-K y J_0 , J_1 , J_2 y J_3 del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	S_0	S_1	S_2	S_3
FM	293,15 K	-2,597	0,603	-0,080	-2,889
FM	298,15 K	-2,247	1,350	-0,732	-3,577
FM	303,15 K	-1,985	2,142	-0,923	-4,537
FM	308,15 K	-1,779	2,874	-1,483	-5,381
FM	313,15 K	-1,561	3,403	-1,976	-5,713
NMF	293,15 K	-3,191	5,135	5,218	-0,301
NMF	298,15 K	-2,582	6,316	4,549	-2,352
NMF	303,15 K	-2,056	7,067	3,664	-3,105
NMF	308,15 K	-1,567	8,333	3,292	-5,732
NMF	313,15 K	-1,105	9,639	2,941	-8,280
DMF	293,15 K	-1,352	2,229	-0,015	-5,086
DMF	298,15 K	-1,499	2,000	-0,375	-4,661
DMF	303,15 K	-1,622	1,743	-0,794	-4,057
DMF	308,15 K	-1,808	1,432	-1,140	-3,594
DMF	313,15 K	-1,920	1,093	-1,486	-2,502
<i>Cosolvente</i>	J_0	J_1	J_2	J_3	%MPD
FM	-614,121	636,118	-318,620	-1348,294	5,31
NMF	-631,973	2223,810	1188,673	-1220,557	7,50
DMF	-498,814	512,450	-232,274	-1203,960	4,38

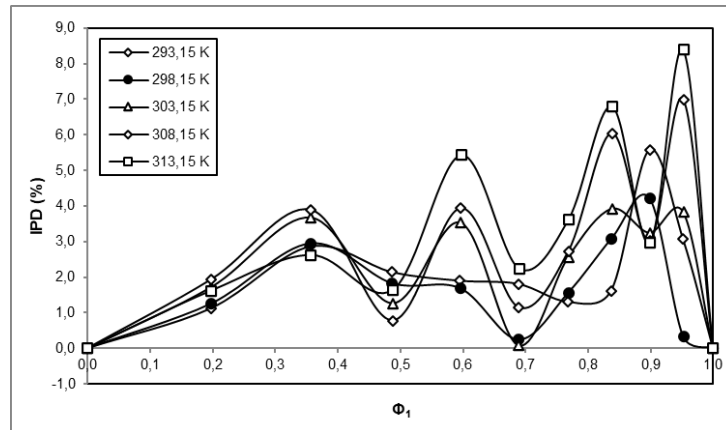


Figura 84. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.

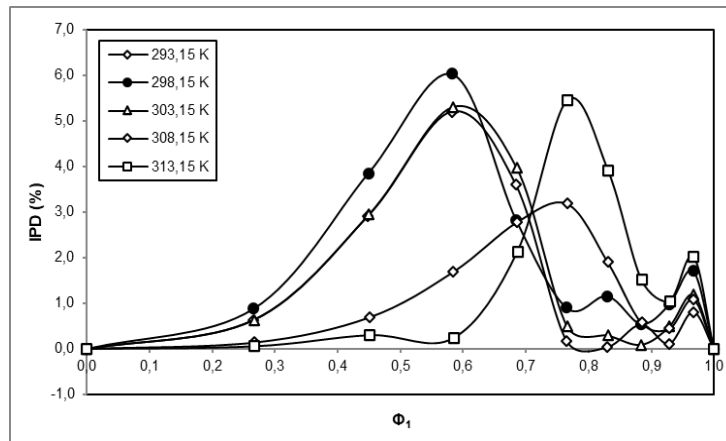


Figura 85. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.

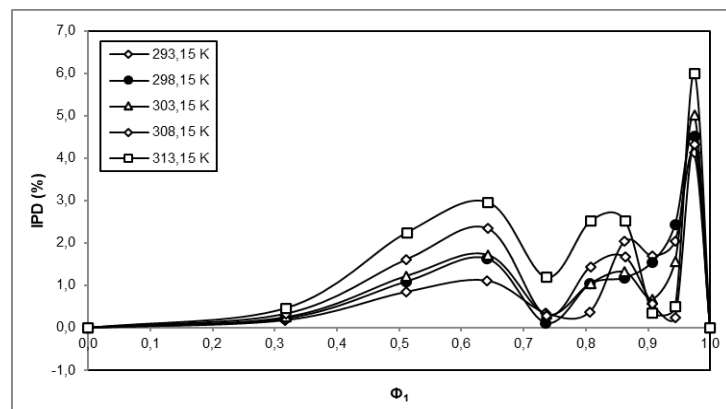


Figura 86. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.

Tabla 121. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FM	0,1	0,197	0,197	0,198	0,198	0,198	1,12	1,25	1,72	1,94	1,62
FM	0,2	0,355	0,356	0,357	0,357	0,357	2,86	2,95	3,67	3,89	2,62
FM	0,3	0,486	0,487	0,487	0,488	0,488	2,15	1,83	1,27	0,78	1,64
FM	0,4	0,595	0,596	0,596	0,597	0,597	1,90	1,69	3,53	3,93	5,43
FM	0,5	0,688	0,689	0,689	0,689	0,690	1,81	0,24	0,09	1,15	2,25
FM	0,6	0,768	0,769	0,769	0,769	0,769	1,31	1,56	2,57	2,74	3,62
FM	0,7	0,837	0,838	0,838	0,838	0,838	1,62	3,09	3,92	6,04	6,81
FM	0,8	0,898	0,899	0,899	0,899	0,899	5,59	4,22	3,24	3,02	2,96
FM	0,9	0,952	0,952	0,952	0,952	0,952	3,08	0,33	3,83	6,99	8,40
FM	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
						MDP (%)=	1,95	1,56	2,17	2,77	3,21
NMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMF	0,1	0,265	0,266	0,266	0,267	0,267	0,63	0,88	0,64	0,14	0,06
NMF	0,2	0,448	0,449	0,450	0,450	0,451	2,91	3,85	2,94	0,69	0,30
NMF	0,3	0,582	0,583	0,584	0,584	0,585	5,20	6,03	5,30	1,69	0,24
NMF	0,4	0,684	0,685	0,686	0,686	0,687	3,59	2,83	3,97	2,78	2,13
NMF	0,5	0,765	0,765	0,766	0,766	0,767	0,18	0,90	0,50	3,18	5,46
NMF	0,6	0,830	0,830	0,831	0,831	0,831	0,04	1,16	0,30	1,90	3,91
NMF	0,7	0,884	0,884	0,884	0,884	0,885	0,53	0,55	0,09	0,58	1,51
NMF	0,8	0,929	0,929	0,929	0,929	0,929	0,11	0,97	0,49	0,45	1,05
NMF	0,9	0,967	0,967	0,967	0,967	0,967	0,81	1,71	1,19	1,09	2,03
NMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
						MDP (%)=	1,27	1,72	1,40	1,14	1,52
DMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMF	0,1	0,317	0,317	0,318	0,318	0,318	0,18	0,22	0,25	0,33	0,47
DMF	0,2	0,511	0,511	0,511	0,512	0,512	0,85	1,09	1,22	1,61	2,24
DMF	0,3	0,641	0,642	0,642	0,642	0,643	1,12	1,64	1,72	2,34	2,96
DMF	0,4	0,736	0,736	0,736	0,737	0,737	0,35	0,12	0,32	0,28	1,19
DMF	0,5	0,807	0,807	0,807	0,807	0,808	0,38	1,03	1,05	1,44	2,52
DMF	0,6	0,862	0,862	0,863	0,863	0,863	2,04	1,18	1,32	1,67	2,53
DMF	0,7	0,907	0,907	0,907	0,907	0,907	1,70	1,55	0,68	0,56	0,36
DMF	0,8	0,943	0,944	0,944	0,944	0,944	2,04	2,43	1,57	0,24	0,49
DMF	0,9	0,974	0,974	0,974	0,974	0,974	4,12	4,53	5,02	4,33	6,00
DMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
						MDP (%)=	1,16	1,25	1,20	1,16	1,70

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 122. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
FM	0,1	2,64E-06	2,70E-06	2,79E-06	2,86E-06	2,93E-06	2,67E-06	2,74E-06	2,84E-06	2,92E-06	2,98E-06
FM	0,2	5,97E-06	6,50E-06	6,98E-06	7,46E-06	7,86E-06	5,80E-06	6,31E-06	6,72E-06	7,17E-06	7,66E-06
FM	0,3	1,27E-05	1,49E-05	1,68E-05	1,91E-05	2,19E-05	1,30E-05	1,51E-05	1,71E-05	1,93E-05	2,15E-05
FM	0,4	2,72E-05	3,28E-05	3,77E-05	4,38E-05	4,92E-05	2,77E-05	3,33E-05	3,90E-05	4,55E-05	5,19E-05
FM	0,5	5,45E-05	6,44E-05	7,60E-05	8,76E-05	9,88E-05	5,35E-05	6,43E-05	7,59E-05	8,86E-05	1,01E-04
FM	0,6	9,59E-05	1,13E-04	1,32E-04	1,52E-04	1,72E-04	9,46E-05	1,11E-04	1,29E-04	1,48E-04	1,66E-04
FM	0,7	1,61E-04	1,85E-04	2,11E-04	2,40E-04	2,66E-04	1,58E-04	1,79E-04	2,03E-04	2,25E-04	2,48E-04
FM	0,8	2,43E-04	2,72E-04	3,01E-04	3,28E-04	3,54E-04	2,57E-04	2,83E-04	3,11E-04	3,38E-04	3,64E-04
FM	0,9	4,30E-04	4,51E-04	4,69E-04	4,89E-04	5,15E-04	4,17E-04	4,52E-04	4,87E-04	5,24E-04	5,58E-04
FM	1	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMF	0,1	3,15E-06	3,40E-06	3,61E-06	3,91E-06	4,14E-06	3,13E-06	3,37E-06	3,59E-06	3,90E-06	4,14E-06
NMF	0,2	1,09E-05	1,29E-05	1,54E-05	1,85E-05	2,15E-05	1,12E-05	1,34E-05	1,58E-05	1,86E-05	2,14E-05
NMF	0,3	4,50E-05	5,84E-05	7,16E-05	8,77E-05	1,07E-04	4,27E-05	5,49E-05	6,78E-05	8,63E-05	1,07E-04
NMF	0,4	1,29E-04	1,67E-04	2,01E-04	2,60E-04	3,26E-04	1,34E-04	1,72E-04	2,09E-04	2,67E-04	3,33E-04
NMF	0,5	3,23E-04	3,91E-04	4,65E-04	5,80E-04	7,07E-04	3,24E-04	3,94E-04	4,63E-04	5,62E-04	6,68E-04
NMF	0,6	6,11E-04	6,91E-04	7,84E-04	8,80E-04	9,66E-04	6,11E-04	6,99E-04	7,87E-04	8,97E-04	1,00E-03
NMF	0,7	9,46E-04	1,03E-03	1,11E-03	1,19E-03	1,26E-03	9,41E-04	1,02E-03	1,11E-03	1,20E-03	1,28E-03
NMF	0,8	1,23E-03	1,31E-03	1,38E-03	1,45E-03	1,51E-03	1,23E-03	1,30E-03	1,38E-03	1,45E-03	1,49E-03
NMF	0,9	1,43E-03	1,51E-03	1,59E-03	1,66E-03	1,73E-03	1,42E-03	1,49E-03	1,57E-03	1,65E-03	1,69E-03
NMF	1	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMF	0,1	1,36E-05	1,41E-05	1,46E-05	1,52E-05	1,59E-05	1,36E-05	1,40E-05	1,45E-05	1,52E-05	1,58E-05
DMF	0,2	8,90E-05	9,18E-05	9,52E-05	9,81E-05	1,00E-04	8,97E-05	9,28E-05	9,64E-05	9,96E-05	1,03E-04
DMF	0,3	3,49E-04	3,60E-04	3,69E-04	3,78E-04	3,86E-04	3,45E-04	3,54E-04	3,63E-04	3,70E-04	3,74E-04
DMF	0,4	8,56E-04	8,75E-04	8,99E-04	9,15E-04	9,38E-04	8,53E-04	8,74E-04	8,96E-04	9,12E-04	9,27E-04
DMF	0,5	1,61E-03	1,66E-03	1,71E-03	1,75E-03	1,79E-03	1,62E-03	1,67E-03	1,73E-03	1,78E-03	1,83E-03
DMF	0,6	2,61E-03	2,75E-03	2,88E-03	3,00E-03	3,11E-03	2,66E-03	2,79E-03	2,92E-03	3,05E-03	3,19E-03
DMF	0,7	4,12E-03	4,36E-03	4,59E-03	4,86E-03	5,14E-03	4,05E-03	4,30E-03	4,56E-03	4,83E-03	5,12E-03
DMF	0,8	5,79E-03	6,19E-03	6,70E-03	7,30E-03	7,84E-03	5,91E-03	6,34E-03	6,81E-03	7,31E-03	7,80E-03
DMF	0,9	8,74E-03	9,52E-03	1,04E-02	1,12E-02	1,22E-02	8,38E-03	9,09E-03	9,85E-03	1,07E-02	1,14E-02
DMF	1	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

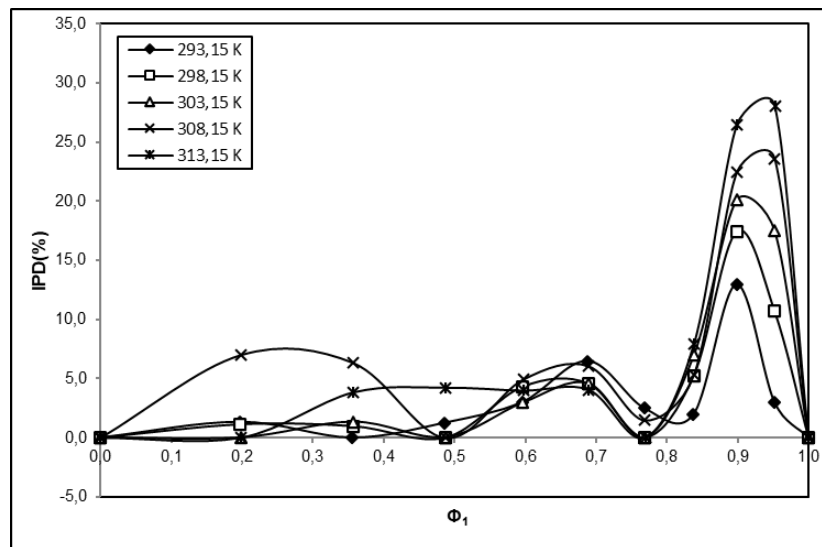
Los valores de MPD obtenidos por medio de este modelo para la predicción de la solubilidad de MLX en los sistemas FM+W, se encuentran entre el 1,56% y 3,21% (Tabla 121). Estos valores cambian de manera no proporcional con el aumento de la temperatura del sistema. El índice IPD presenta cuatro picos en las composiciones $\Phi_1 = 0,35$, $\Phi_1 = 0,60$, $\Phi_1 = 0,80$ y $\Phi_1 = 0,95$ con valores que superan el 2,00% en cada caso. Con valores de desviación mínimos de IPD en $\Phi_1 = 0,50$ y $\Phi_1 \approx 0,70$ (Figura 84). Con el sistema NMF+W los valores MPD están entre 1,14% y 1,72%, y con el sistema DMF+W estos valores están entre 1,16 y 1,70%, en ningún caso se observa una correlación entre los valores MDP y los valores de temperatura (Tabla 121). En el sistema NMF+W los valores IPD muestran mejores niveles de predicción en las mezclas ricas en agua, mientras que en las mezclas ricas en cosolvente hay mayores valores de IPD, con un valor pico cercano al 6,0% en $\Phi_1 = 0,60$ (Figura 85). En el sistema DMF+W se observa un comportamiento variable de los valores IPD. Los valores de IPD más altos se observan en los rangos de composición ricos en cosolvente (Figura 86). De manera adicional se presentan los datos de solubilidad experimental de MLX en comparación con los datos solubilidad obtenida a través del modelo, en cada uno de los sistemas considerados en esta sección, en las diferentes temperaturas del estudio (Tabla 122). El modelo muestra buenos niveles de predicción de la solubilidad de MLX, en los tres sistemas en estudio. Por otra parte, a partir del modelo general los valores de MPD son 5,31%, 7,50% y 4,38% para cada sistema: FM+W, NMF+W y DMF+W, de manera respectiva (Tabla 120).

4.5.7. Modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W

Mediante el desarrollo del modelo modificado de Wilson (ecuación 1-66), aplicado para predecir la solubilidad de MLX en los sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W se calculó los valores de las constantes λ_{12} y λ_{21} , para cada una de las temperaturas del estudio, a través de algoritmos de optimización. Estos cálculos se realizaron mediante el uso de la herramienta Solver de MS Excel® (Fylstra, et al., 1998), para las diferentes composiciones de cada sistema binario en cada una de las temperaturas de estudio, a partir de los valores de solubilidad de MLX obtenidos de manera experimental. Los resultados obtenidos se muestran a continuación (Tabla 123):

Tabla 123. Coeficientes calculados λ_{12} y λ_{21} del modelo Modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, a diversas temperaturas.

Cosolvente	T (K)	λ_{12}	λ_{21}
FM	293,15 K	0,994	0,814
	298,15 K	0,729	0,968
	303,15 K	0,563	1,114
	308,15 K	0,543	1,147
	313,15 K	0,402	1,314
NMF	293,15 K	0,212	1,529
	298,15 K	0,180	1,641
	303,15 K	0,152	1,745
	308,15 K	0,120	1,888
	313,15 K	0,078	2,123
DMF	293,15 K	0,492	1,062
	298,15 K	0,611	0,989
	303,15 K	0,633	0,957
	308,15 K	0,808	0,881
	313,15 K	1,016	0,822

**Figura 87.** Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.

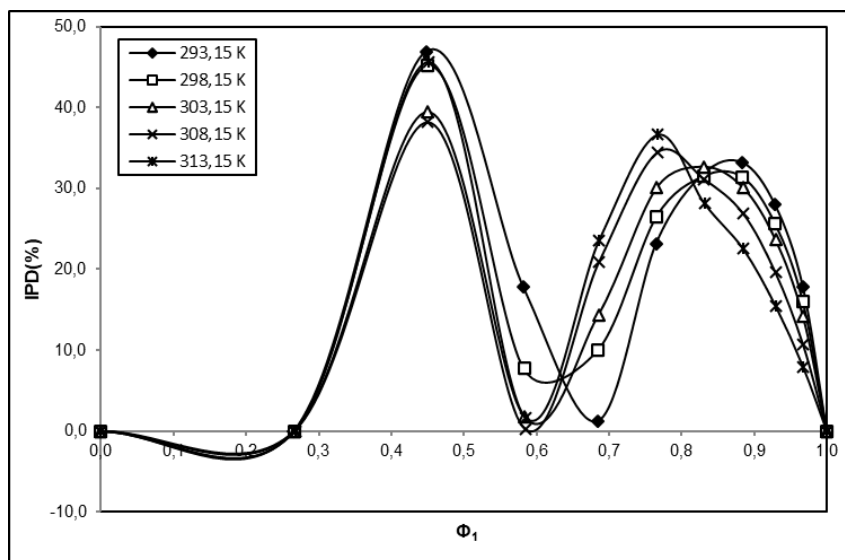


Figura 88. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.

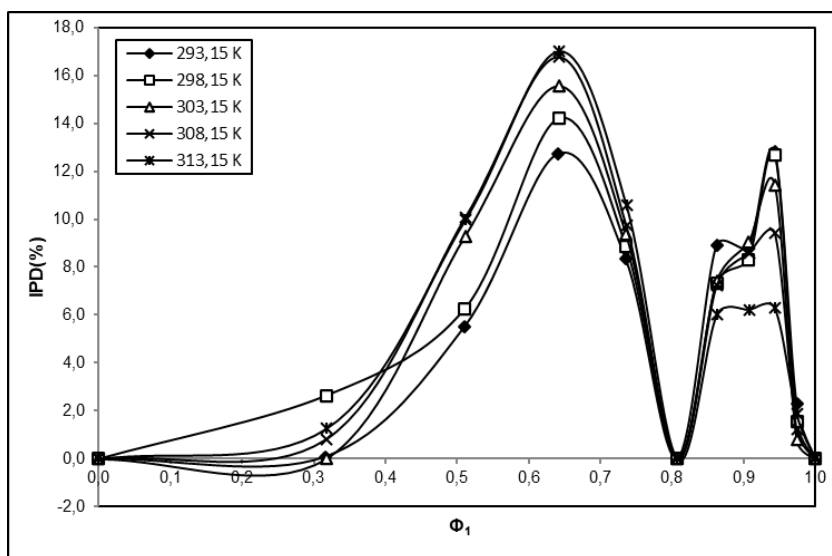


Figura 89. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.

Tabla 124. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	ϕ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
FM	0,1	0,197	0,197	0,198	0,198	0,198	1,34	1,13	0,00	6,98	0,00
FM	0,2	0,355	0,356	0,357	0,357	0,357	0,00	0,98	1,34	6,34	3,83
FM	0,3	0,486	0,487	0,487	0,488	0,488	1,25	0,00	0,03	0,00	4,23
FM	0,4	0,595	0,596	0,596	0,597	0,597	2,99	4,31	2,96	4,92	3,98
FM	0,5	0,688	0,689	0,689	0,689	0,690	6,48	4,59	4,60	6,07	4,05
FM	0,6	0,768	0,769	0,769	0,769	0,769	2,50	0,04	0,00	1,48	0,01
FM	0,7	0,837	0,838	0,838	0,838	0,838	1,95	5,22	6,95	5,31	7,94
FM	0,8	0,898	0,899	0,899	0,899	0,899	12,94	17,44	20,14	22,41	26,45
FM	0,9	0,952	0,952	0,952	0,952	0,952	2,97	10,69	17,50	23,57	28,05
FM	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							2,95	4,04	4,87	7,01	7,14
NMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMF	0,1	0,265	0,266	0,266	0,267	0,267	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMF	0,2	0,448	0,449	0,450	0,450	0,451	46,92	45,19	39,44	38,20	45,65
NMF	0,3	0,582	0,583	0,584	0,584	0,585	17,78	7,72	1,77	0,23	1,70
NMF	0,4	0,684	0,685	0,686	0,686	0,687	1,27	10,07	14,39	20,84	23,60
NMF	0,5	0,765	0,765	0,766	0,766	0,767	23,16	26,54	30,09	34,43	36,63
NMF	0,6	0,830	0,830	0,831	0,831	0,831	31,75	31,55	32,67	31,15	28,15
NMF	0,7	0,884	0,884	0,884	0,884	0,885	33,18	31,44	30,15	26,94	22,55
NMF	0,8	0,929	0,929	0,929	0,929	0,929	27,98	25,66	23,74	19,62	15,50
NMF	0,9	0,967	0,967	0,967	0,967	0,967	17,87	16,01	14,18	10,69	7,95
NMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							18,17	17,65	16,95	16,55	16,52
DMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMF	0,1	0,317	0,317	0,318	0,318	0,318	0,08	2,64	0,00	0,81	1,27
DMF	0,2	0,511	0,511	0,511	0,512	0,512	5,50	6,26	9,28	10,07	9,97
DMF	0,3	0,641	0,642	0,642	0,642	0,643	12,73	14,19	15,54	16,78	16,99
DMF	0,4	0,736	0,736	0,736	0,737	0,737	8,34	8,87	9,35	9,74	10,56
DMF	0,5	0,807	0,807	0,807	0,807	0,808	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00
DMF	0,6	0,862	0,862	0,863	0,863	0,863	8,89	7,33	7,40	7,25	6,03
DMF	0,7	0,907	0,907	0,907	0,907	0,907	8,78	8,32	9,04	8,58	6,22
DMF	0,8	0,943	0,944	0,944	0,944	0,944	12,80	12,69	11,42	9,41	6,28
DMF	0,9	0,974	0,974	0,974	0,974	0,974	2,28	1,56	0,80	1,22	1,88
DMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							5,40	5,62	5,71	5,81	5,38

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b ϕ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 125. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
FM	0,1	2,64E-06	2,70E-06	2,79E-06	2,86E-06	2,93E-06	2,61E-06	2,73E-06	2,79E-06	3,06E-06	2,93E-06
FM	0,2	5,97E-06	6,50E-06	6,98E-06	7,46E-06	7,86E-06	5,97E-06	6,56E-06	7,07E-06	7,94E-06	8,16E-06
FM	0,3	1,27E-05	1,49E-05	1,68E-05	1,91E-05	2,19E-05	1,29E-05	1,49E-05	1,68E-05	1,91E-05	2,09E-05
FM	0,4	2,72E-05	3,28E-05	3,77E-05	4,38E-05	4,92E-05	2,64E-05	3,13E-05	3,65E-05	4,16E-05	4,73E-05
FM	0,5	5,45E-05	6,44E-05	7,60E-05	8,76E-05	9,88E-05	5,09E-05	6,15E-05	7,25E-05	8,23E-05	9,48E-05
FM	0,6	9,59E-05	1,13E-04	1,32E-04	1,52E-04	1,72E-04	9,35E-05	1,13E-04	1,32E-04	1,50E-04	1,72E-04
FM	0,7	1,61E-04	1,85E-04	2,11E-04	2,40E-04	2,66E-04	1,64E-04	1,95E-04	2,26E-04	2,53E-04	2,87E-04
FM	0,8	2,43E-04	2,72E-04	3,01E-04	3,28E-04	3,54E-04	2,75E-04	3,19E-04	3,62E-04	4,01E-04	4,47E-04
FM	0,9	4,30E-04	4,51E-04	4,69E-04	4,89E-04	5,15E-04	4,43E-04	4,99E-04	5,51E-04	6,05E-04	6,59E-04
FM	1	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMF	0,1	3,15E-06	3,40E-06	3,61E-06	3,91E-06	4,14E-06	3,15E-06	3,40E-06	3,61E-06	3,91E-06	4,14E-06
NMF	0,2	1,09E-05	1,29E-05	1,54E-05	1,85E-05	2,15E-05	1,60E-05	1,87E-05	2,14E-05	2,56E-05	3,13E-05
NMF	0,3	4,50E-05	5,84E-05	7,16E-05	8,77E-05	1,07E-04	5,30E-05	6,29E-05	7,28E-05	8,79E-05	1,09E-04
NMF	0,4	1,29E-04	1,67E-04	2,01E-04	2,60E-04	3,26E-04	1,28E-04	1,50E-04	1,72E-04	2,06E-04	2,49E-04
NMF	0,5	3,23E-04	3,91E-04	4,65E-04	5,80E-04	7,07E-04	2,48E-04	2,87E-04	3,25E-04	3,80E-04	4,48E-04
NMF	0,6	6,11E-04	6,91E-04	7,84E-04	8,80E-04	9,66E-04	4,17E-04	4,73E-04	5,28E-04	6,06E-04	6,94E-04
NMF	0,7	9,46E-04	1,03E-03	1,11E-03	1,19E-03	1,26E-03	6,32E-04	7,04E-04	7,74E-04	8,72E-04	9,74E-04
NMF	0,8	1,23E-03	1,31E-03	1,38E-03	1,45E-03	1,51E-03	8,87E-04	9,72E-04	1,05E-03	1,17E-03	1,28E-03
NMF	0,9	1,43E-03	1,51E-03	1,59E-03	1,66E-03	1,73E-03	1,18E-03	1,27E-03	1,36E-03	1,49E-03	1,59E-03
NMF	1	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMF	0,1	1,36E-05	1,41E-05	1,46E-05	1,52E-05	1,59E-05	1,36E-05	1,44E-05	1,46E-05	1,54E-05	1,61E-05
DMF	0,2	8,90E-05	9,18E-05	9,52E-05	9,81E-05	1,00E-04	8,41E-05	8,61E-05	8,64E-05	8,82E-05	9,05E-05
DMF	0,3	3,49E-04	3,60E-04	3,69E-04	3,78E-04	3,86E-04	3,05E-04	3,09E-04	3,12E-04	3,15E-04	3,20E-04
DMF	0,4	8,56E-04	8,75E-04	8,99E-04	9,15E-04	9,38E-04	7,84E-04	7,97E-04	8,15E-04	8,26E-04	8,39E-04
DMF	0,5	1,61E-03	1,66E-03	1,71E-03	1,75E-03	1,79E-03	1,61E-03	1,66E-03	1,71E-03	1,75E-03	1,79E-03
DMF	0,6	2,61E-03	2,75E-03	2,88E-03	3,00E-03	3,11E-03	2,84E-03	2,96E-03	3,10E-03	3,21E-03	3,30E-03
DMF	0,7	4,12E-03	4,36E-03	4,59E-03	4,86E-03	5,14E-03	4,49E-03	4,73E-03	5,01E-03	5,28E-03	5,46E-03
DMF	0,8	5,79E-03	6,19E-03	6,70E-03	7,30E-03	7,84E-03	6,53E-03	6,97E-03	7,47E-03	7,98E-03	8,33E-03
DMF	0,9	8,74E-03	9,52E-03	1,04E-02	1,12E-02	1,22E-02	8,94E-03	9,67E-03	1,05E-02	1,13E-02	1,19E-02
DMF	1	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

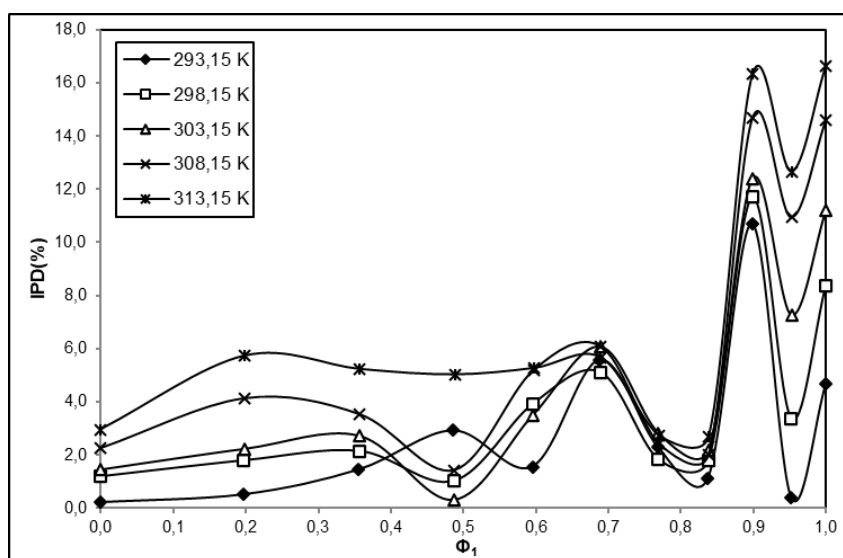
El modelo modificado de Wilson muestra que la predicción de la solubilidad de MLX está caracterizada en el sistema FM+W por valores de MPD entre 2,95% y 7,14%, mientras que en el sistema NMF+W están entre 16,52% y 18,17%, y para el sistema DMF+W están entre 5,38% y 5,81% (Tabla 124). El modelo muestra algunas desviaciones en términos de IPD (%), en las composiciones $\Phi_1 \approx 0,95$, con valores extremos superiores al 12,00%, sin embargo, en el rango de composiciones intermedias, las desviaciones son uniformes y se encuentran en valores inferiores al 10,00% y en algunos casos tendientes a cero (Figura 87). Para el sistema NMF+W se observan valores de predicción con desviaciones extremas en las composiciones $\Phi_1 = 0,40$, $\Phi_1 = 0,70$ y $\Phi_1 \approx 0,85$, con valores IPD superiores al 30,00%, mientras que en las composiciones $\Phi_1 < 0,30$ y el rango $0,60 < \Phi_1 < 0,70$ las desviaciones representadas por los valores IPD (%) tienden a cero (Figura 88). Para el caso del sistema DMF+W la variación del valor IPD (%) es irregular en todo el rango de composiciones con valores extremos en las composiciones $\Phi_1 = 0,60$ y $\Phi_1 = 0,90$; mientras que en las composiciones donde $\Phi_1 < 0,30$ el valor IPD (%), en todas las temperaturas del estudio, presenta una tendencia a cero (Figura 89). Los valores de solubilidad experimental y calculada, para los diferentes sistemas a las diferentes temperaturas de estudio, se presentan en la tabla 125.

4.5.8. Modelo General Simple (GSM) para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W

El modelo General simple se desarrolló a partir de los datos experimentales. Este modelo descrito por la ecuación (1-67), es de carácter empírico y se obtiene de la correlación directa entre la solubilidad del soluto y la fracción volumétrica del cosolvente. Como resultado se obtienen los coeficientes de los polinomios de tercer orden, por medio de métodos de regresión polinómica, para cada sistema en cada una de las temperaturas del estudio, donde el coeficiente r^2 es mayor a 0,99 en todos los casos (Tabla 126). Los valores MPD (%) están entre 2,86% y 7,35% para el sistema FM+W, entre 3,67% y 9,05% para el sistema NMF+W, y entre 5,21% y 5,62% para el sistema DMF+W. Los valores de las predicciones no son correlacionables con las variaciones de la temperatura (Tabla 127). En el sistema FM+W se evidencian valores extremos de IPD (%), superiores a 10,00% en la composición $\Phi_1 = 0,90$ y en el cosolvente puro. Las mejores predicciones se obtienen en las composiciones $\Phi_1 \approx 0,80$ (Figura 90). En el sistema NMF+W los valores de IPD (%) varían con valores inferiores al 18,00% en las mezclas ricas en agua, y con valores inferiores al 10,00% en las mezclas ricas en cosolvente (Figura 91). En el sistema DMF+W los valores IPD (%) varían en general de acuerdo con los modelos polinómicos, con valores inferiores al 10,00% en cada uno de los valores individuales de predicción (Figura 92). Los datos de solubilidad experimental se presentan en comparación a los datos de solubilidad calculada a través del modelo GSM en la tabla 128.

Tabla 126. Coeficientes calculados A_0 , A_1 , A_2 y A_3 del modelo General Simple para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W, a diversas temperaturas.

Cosolvente	T (K)	A_0	A_1	A_2	A_3
FM	293,15 K	-13,733	4,099	1,940	0,367
	298,15 K	-13,699	3,930	3,232	-0,748
	303,15 K	-13,659	3,678	4,615	-1,881
	308,15 K	-13,606	3,407	5,890	-2,894
	313,15 K	-13,561	3,203	6,933	-3,740
NMF	293,15 K	-13,686	-1,494	20,442	-11,635
	298,15 K	-13,652	-1,392	21,392	-12,709
	303,15 K	-13,619	-1,319	22,193	-13,598
	308,15 K	-13,567	-1,315	23,252	-14,698
	313,15 K	-13,524	-1,397	24,463	-15,874
DMF	293,15 K	-13,744	7,155	3,814	-1,760
	298,15 K	-13,700	7,232	3,366	-1,342
	303,15 K	-13,658	7,327	2,890	-0,912
	308,15 K	-13,598	7,419	2,284	-0,363
	313,15 K	-13,545	7,446	1,916	0,004

**Figura 90.** Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas FM+W a varias temperaturas.

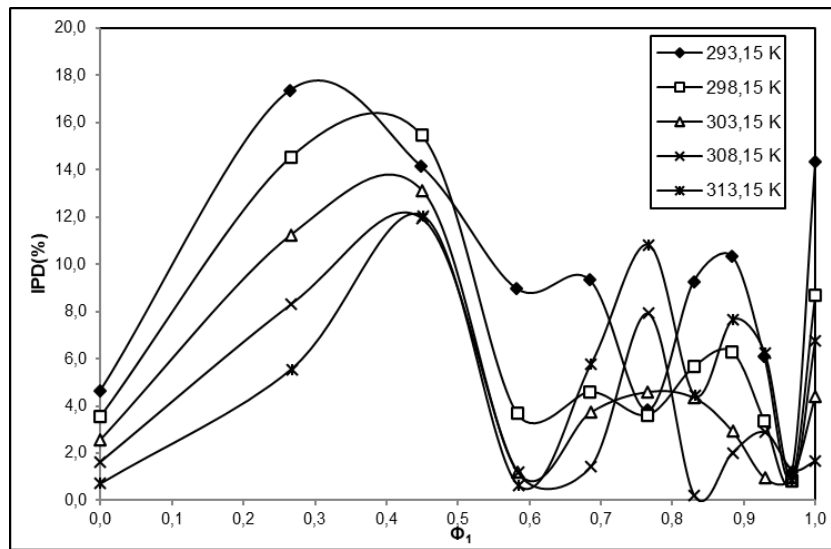


Figura 91. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMF+W a varias temperaturas.

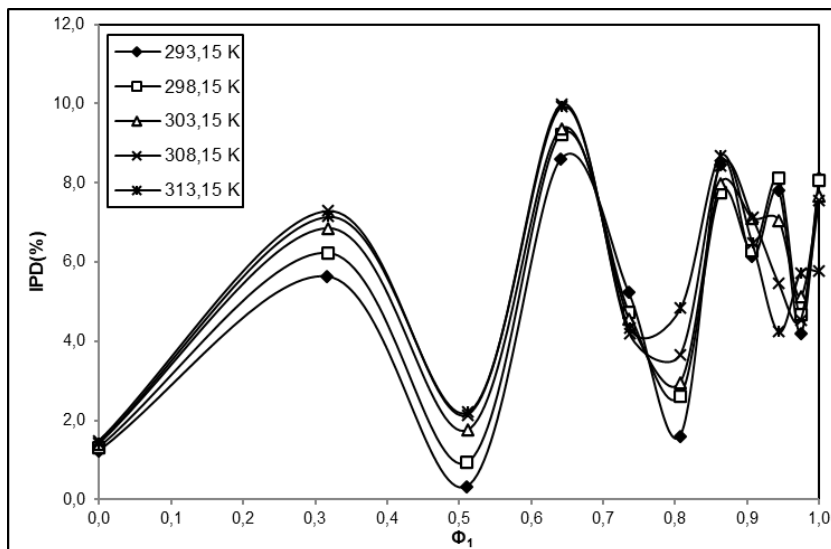


Figura 92. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMF+W a varias temperaturas.

Tabla 127. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo General Simple para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	ϕ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,22	1,18	1,44	2,25	2,95
FM	0,1	0,197	0,197	0,198	0,198	0,198	0,51	1,78	2,21	4,13	5,72
FM	0,2	0,355	0,356	0,357	0,357	0,357	1,44	2,14	2,71	3,53	5,22
FM	0,3	0,486	0,487	0,487	0,488	0,488	2,92	1,01	0,29	1,43	5,02
FM	0,4	0,595	0,596	0,596	0,597	0,597	1,56	3,91	3,50	5,18	5,26
FM	0,5	0,688	0,689	0,689	0,689	0,690	5,57	5,11	6,07	6,09	5,66
FM	0,6	0,768	0,769	0,769	0,769	0,769	2,32	1,84	2,83	2,45	2,74
FM	0,7	0,837	0,838	0,838	0,838	0,838	1,11	1,78	2,17	1,99	2,69
FM	0,8	0,898	0,899	0,899	0,899	0,899	10,70	11,70	12,40	14,69	16,31
FM	0,9	0,952	0,952	0,952	0,952	0,952	0,41	3,37	7,27	10,94	12,66
FM	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	4,67	8,38	11,19	14,60	16,63
						MPD (%)=	2,86	3,84	4,73	6,12	7,35
NMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	4,65	3,54	2,56	1,62	0,71
NMF	0,1	0,265	0,266	0,266	0,267	0,267	17,35	14,51	11,23	8,31	5,56
NMF	0,2	0,448	0,449	0,450	0,450	0,451	14,15	15,47	13,13	11,93	12,04
NMF	0,3	0,582	0,583	0,584	0,584	0,585	8,97	3,69	1,22	1,18	0,65
NMF	0,4	0,684	0,685	0,686	0,686	0,687	9,34	4,61	3,72	1,42	5,78
NMF	0,5	0,765	0,765	0,766	0,766	0,767	3,83	3,62	4,60	7,91	10,81
NMF	0,6	0,830	0,830	0,831	0,831	0,831	9,26	5,67	4,34	0,19	4,46
NMF	0,7	0,884	0,884	0,884	0,884	0,885	10,34	6,28	2,94	2,02	7,64
NMF	0,8	0,929	0,929	0,929	0,929	0,929	6,11	3,37	0,96	2,88	6,25
NMF	0,9	0,967	0,967	0,967	0,967	0,967	1,21	0,81	0,97	1,31	0,88
NMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	14,32	8,67	4,40	1,65	6,75
						MPD (%)=	9,05	6,39	4,55	3,67	5,59
DMF	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,23	1,32	1,40	1,47	1,42
DMF	0,1	0,317	0,317	0,318	0,318	0,318	5,64	6,23	6,85	7,29	7,14
DMF	0,2	0,511	0,511	0,511	0,512	0,512	0,33	0,93	1,75	2,14	2,20
DMF	0,3	0,641	0,642	0,642	0,642	0,643	8,59	9,23	9,37	9,99	9,92
DMF	0,4	0,736	0,736	0,736	0,737	0,737	5,24	4,74	4,55	4,19	4,33
DMF	0,5	0,807	0,807	0,807	0,807	0,808	1,60	2,60	2,95	3,66	4,83
DMF	0,6	0,862	0,862	0,863	0,863	0,863	8,47	7,74	7,97	8,44	8,69
DMF	0,7	0,907	0,907	0,907	0,907	0,907	6,14	6,30	7,11	7,13	6,47
DMF	0,8	0,943	0,944	0,944	0,944	0,944	7,81	8,12	7,06	5,46	4,23
DMF	0,9	0,974	0,974	0,974	0,974	0,974	4,19	4,67	5,12	4,53	5,73
DMF	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	8,12	8,05	7,66	7,55	5,76
						MPD (%)=	5,21	5,45	5,62	5,62	5,52

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b ϕ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 128. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo General Simple para MLX en sistemas FM+W, NMF+W y DMF+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
FM	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,12E-06	1,17E-06	1,23E-06	1,29E-06
FM	0,1	2,64E-06	2,70E-06	2,79E-06	2,86E-06	2,93E-06	2,63E-06	2,75E-06	2,86E-06	2,98E-06	3,10E-06
FM	0,2	5,97E-06	6,50E-06	6,98E-06	7,46E-06	7,86E-06	6,05E-06	6,64E-06	7,17E-06	7,73E-06	8,27E-06
FM	0,3	1,27E-05	1,49E-05	1,68E-05	1,91E-05	2,19E-05	1,31E-05	1,50E-05	1,69E-05	1,88E-05	2,08E-05
FM	0,4	2,72E-05	3,28E-05	3,77E-05	4,38E-05	4,92E-05	2,67E-05	3,15E-05	3,63E-05	4,15E-05	4,67E-05
FM	0,5	5,45E-05	6,44E-05	7,60E-05	8,76E-05	9,88E-05	5,14E-05	6,11E-05	7,13E-05	8,23E-05	9,32E-05
FM	0,6	9,59E-05	1,13E-04	1,32E-04	1,52E-04	1,72E-04	9,37E-05	1,11E-04	1,29E-04	1,48E-04	1,67E-04
FM	0,7	1,61E-04	1,85E-04	2,11E-04	2,40E-04	2,66E-04	1,62E-04	1,88E-04	2,15E-04	2,45E-04	2,73E-04
FM	0,8	2,43E-04	2,72E-04	3,01E-04	3,28E-04	3,54E-04	2,69E-04	3,03E-04	3,38E-04	3,76E-04	4,11E-04
FM	0,9	4,30E-04	4,51E-04	4,69E-04	4,89E-04	5,15E-04	4,28E-04	4,66E-04	5,03E-04	5,43E-04	5,80E-04
FM	1	6,90E-04	7,49E-04	8,02E-04	8,72E-04	9,27E-04	6,58E-04	6,86E-04	7,13E-04	7,45E-04	7,73E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,14E-06	1,18E-06	1,22E-06	1,28E-06	1,34E-06
NMF	0,1	3,15E-06	3,40E-06	3,61E-06	3,91E-06	4,14E-06	2,60E-06	2,91E-06	3,20E-06	3,58E-06	3,91E-06
NMF	0,2	1,09E-05	1,29E-05	1,54E-05	1,85E-05	2,15E-05	1,24E-05	1,49E-05	1,74E-05	2,07E-05	2,41E-05
NMF	0,3	4,50E-05	5,84E-05	7,16E-05	8,77E-05	1,07E-04	4,91E-05	6,05E-05	7,24E-05	8,88E-05	1,06E-04
NMF	0,4	1,29E-04	1,67E-04	2,01E-04	2,60E-04	3,26E-04	1,41E-04	1,75E-04	2,09E-04	2,56E-04	3,07E-04
NMF	0,5	3,23E-04	3,91E-04	4,65E-04	5,80E-04	7,07E-04	3,11E-04	3,76E-04	4,44E-04	5,34E-04	6,30E-04
NMF	0,6	6,11E-04	6,91E-04	7,84E-04	8,80E-04	9,66E-04	5,55E-04	6,52E-04	7,50E-04	8,79E-04	1,01E-03
NMF	0,7	9,46E-04	1,03E-03	1,11E-03	1,19E-03	1,26E-03	8,48E-04	9,62E-04	1,08E-03	1,22E-03	1,35E-03
NMF	0,8	1,23E-03	1,31E-03	1,38E-03	1,45E-03	1,51E-03	1,16E-03	1,26E-03	1,37E-03	1,50E-03	1,60E-03
NMF	0,9	1,43E-03	1,51E-03	1,59E-03	1,66E-03	1,73E-03	1,45E-03	1,52E-03	1,60E-03	1,69E-03	1,74E-03
NMF	1	1,49E-03	1,59E-03	1,69E-03	1,82E-03	1,91E-03	1,71E-03	1,73E-03	1,76E-03	1,79E-03	1,78E-03
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMF	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,07E-06	1,12E-06	1,17E-06	1,24E-06	1,31E-06
DMF	0,1	1,36E-05	1,41E-05	1,46E-05	1,52E-05	1,59E-05	1,44E-05	1,49E-05	1,56E-05	1,64E-05	1,70E-05
DMF	0,2	8,90E-05	9,18E-05	9,52E-05	9,81E-05	1,00E-04	8,87E-05	9,10E-05	9,36E-05	9,60E-05	9,83E-05
DMF	0,3	3,49E-04	3,60E-04	3,69E-04	3,78E-04	3,86E-04	3,19E-04	3,26E-04	3,34E-04	3,41E-04	3,47E-04
DMF	0,4	8,56E-04	8,75E-04	8,99E-04	9,15E-04	9,38E-04	8,11E-04	8,33E-04	8,58E-04	8,76E-04	8,97E-04
DMF	0,5	1,61E-03	1,66E-03	1,71E-03	1,75E-03	1,79E-03	1,64E-03	1,70E-03	1,76E-03	1,82E-03	1,88E-03
DMF	0,6	2,61E-03	2,75E-03	2,88E-03	3,00E-03	3,11E-03	2,83E-03	2,97E-03	3,11E-03	3,25E-03	3,38E-03
DMF	0,7	4,12E-03	4,36E-03	4,59E-03	4,86E-03	5,14E-03	4,38E-03	4,64E-03	4,92E-03	5,21E-03	5,48E-03
DMF	0,8	5,79E-03	6,19E-03	6,70E-03	7,30E-03	7,84E-03	6,24E-03	6,69E-03	7,18E-03	7,70E-03	8,17E-03
DMF	0,9	8,74E-03	9,52E-03	1,04E-02	1,12E-02	1,22E-02	8,38E-03	9,08E-03	9,84E-03	1,07E-02	1,15E-02
DMF	1	1,17E-02	1,28E-02	1,39E-02	1,53E-02	1,63E-02	1,07E-02	1,17E-02	1,29E-02	1,42E-02	1,53E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

4.6. Solubilidad y termodinámica de las soluciones de MLX en sistemas cosolvente binarios ACN+W, NMP+W y DMSO+W

En esta sección se presentan los resultados del estudio de solubilidad y solvatación preferencial de MLX en mezclas binarias acuosas con cosolventes de diversas naturalezas. Consideraremos un cosolvente nitrogenado del grupo de los nitrilos: el acetonitrilo (ACN), el cual es usado ampliamente como cosolvente en la industria farmacéutica, particularmente en el área analítica. En segundo lugar, revisaremos una amida cíclica, usada de forma común como cosolvente de fármacos en diversas formulaciones, la *N*-metil-2-pirrolidona (NMP). En tercer lugar, tendremos un cosolvente sulfurado que está representado por el dimetilsulfóxido (DMSO). De forma similar a los sistemas ya estudiados las solubilidades son expresadas en las escalas de fracción molar (x_3) y molaridad (C_3). La solubilidad expresada en términos de molaridad se obtuvo a partir de los datos de densidad de cada una de las soluciones saturadas en cada una de las temperaturas de estudio. Los valores de densidad de las soluciones saturadas se detallan en el anexo B.

4.6.1. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes ACN+W, NMP+W y DMSO+W

A partir de los datos experimentales se obtuvo los valores de solubilidad de MLX, expresada en términos de fracción molar (x_3) y molaridad (C_3) en los sistemas binarios ACN+W (Tablas 130 y 131), NMP+W (Tablas 132 y 133) y DMSO+W (Tablas 134 y 135). En todos los casos los coeficientes de variación porcentuales fueron menores al 2,0%. Por otra parte, la solubilidad ideal en términos de fracción molar se obtuvo a partir de la ecuación (1-21). En el sistema ACN+W, la solubilidad de MLX incrementa de manera proporcional con el aumento de la proporción de cosolvente en la mezcla y también con el aumento de la temperatura del sistema, por ejemplo, en la mínima temperatura del estudio (293,15 K) la concentración de MLX aumenta desde $x_3 = 1,089 \times 10^{-6}$ en agua pura, hasta $x_3 = 1,035 \times 10^{-4}$ en el cosolvente puro, lo que corresponde a un incremento de 95 veces la solubilidad acuosa inicial. Mientras que a la temperatura de 313,15 K el incremento es de 165 veces desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura, hasta $x_3 = 2,190 \times 10^{-4}$ en el cosolvente puro (Tabla 130). En términos de molaridad (Tabla 131) la solubilidad incrementa desde $C_3 = 6,027 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ a 293,15 K en agua pura, hasta $C_3 = 4,057 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ a 313,15 K en el cosolvente puro.

La solubilidad de MLX en el sistema NMP+W incrementa con el incremento de la proporción de cosolvente en el sistema binario, y con el incremento de la temperatura del sistema. A 293,15 K la solubilidad aumenta desde $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$ en agua pura, hasta $x_3 = 3,189 \times 10^{-2}$ en el cosolvente puro, que corresponde a un incremento de 29300

veces la solubilidad acuosa inicial. A 313,15 K el incremento de la solubilidad va desde $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ en agua pura hasta $x_3 = 5,463 \times 10^{-2}$ en el cosolvente puro, en este caso el incremento es de 41100 veces la solubilidad inicial (Tabla 132). En este sistema se presenta el mejor comportamiento en términos de solubilidad del MLX. La solubilidad en términos de molaridad incrementa desde $C_3 = 6,027 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³ en agua pura a 293,15 K, hasta $C_3 = 5,194 \times 10^{-1}$ mol dm⁻³ en el cosolvente puro a 313,15 K (Tabla 133).

En el sistema DMSO+W la solubilidad de MLX aumenta con el incremento de la proporción de cosolvente en el sistema binario y con el incremento de la temperatura del sistema. La solubilidad en agua pura, a 293,15 K, es $x_3 = 1,088 \times 10^{-6}$ y aumenta hasta $x_3 = 6,624 \times 10^{-3}$ en el cosolvente puro, en una razón de 6088 veces la solubilidad acuosa inicial. A 313,15 K la solubilidad en agua pura es $x_3 = 1,329 \times 10^{-6}$ y aumenta hasta $x_3 = 1,381 \times 10^{-2}$ en el cosolvente puro, en una proporción de 10390 veces la solubilidad inicial (Tabla 134). La solubilidad molar de MLX, a 293,15 K, es $C_3 = 6,027 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³, y en contraste, la solubilidad a, 313,15 K, es $C_3 = 1,851 \times 10^{-1}$ mol dm⁻³ (Tabla 135).

La polaridad expresada en términos del parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ_{1+2}) para cada una de las composiciones se presenta en la tabla 129.

Tabla 129. Parámetro de solubilidad de Hildebrand calculado para las mezclas cosolventes.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b		
	ACN+W	NMP+W	DMSO+W
0,0	47,9	47,9	47,9
0,1	42,1	38,9	41,5
0,2	37,9	34,0	37,4
0,3	34,7	30,9	34,6
0,4	32,3	28,7	32,6
0,5	30,3	27,1	31,0
0,6	28,7	26,0	29,8
0,7	27,3	25,0	28,8
0,8	26,2	24,3	28,0
0,9	25,2	23,6	27,3
1,0	24,3	23,1	26,7

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand.

Tabla 130. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas ACN+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,10	2,573E-06	2,876E-06	3,214E-06	3,488E-06	3,860E-06
0,20	8,584E-06	1,033E-05	1,188E-05	1,439E-05	1,774E-05
0,30	2,401E-05	2,808E-05	3,325E-05	4,007E-05	4,848E-05
0,40	4,530E-05	5,476E-05	6,364E-05	8,048E-05	9,625E-05
0,50	7,327E-05	8,422E-05	1,039E-04	1,246E-04	1,500E-04
0,60	9,437E-05	1,106E-04	1,363E-04	1,656E-04	2,014E-04
0,70	1,211E-04	1,422E-04	1,740E-04	2,114E-04	2,562E-04
0,80	1,351E-04	1,577E-04	1,937E-04	2,333E-04	2,809E-04
0,90	1,372E-04	1,561E-04	1,920E-04	2,304E-04	2,746E-04
1,00	1,035E-04	1,222E-04	1,498E-04	1,814E-04	2,190E-04
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,015$.**Tabla 131.** Solubilidad experimental de MLX en mezclas ACN+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,10	1,222E-04	1,362E-04	1,517E-04	1,641E-04	1,810E-04
0,20	3,524E-04	4,223E-04	4,835E-04	5,832E-04	7,156E-04
0,30	8,649E-04	1,007E-03	1,186E-03	1,422E-03	1,711E-03
0,40	1,452E-03	1,745E-03	2,018E-03	2,535E-03	3,015E-03
0,50	2,110E-03	2,411E-03	2,956E-03	3,525E-03	4,219E-03
0,60	2,466E-03	2,873E-03	3,518E-03	4,248E-03	5,131E-03
0,70	2,897E-03	3,380E-03	4,108E-03	4,957E-03	5,968E-03
0,80	2,976E-03	3,451E-03	4,208E-03	5,034E-03	6,020E-03
0,90	2,802E-03	3,165E-03	3,867E-03	4,608E-03	5,454E-03
1,00	1,972E-03	2,313E-03	2,814E-03	3,385E-03	4,057E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,015$.

Tabla 132. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas NMP+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,10	1,325E-05	1,553E-05	1,864E-05	2,314E-05	2,711E-05
0,20	1,021E-04	1,194E-04	1,389E-04	1,664E-04	1,954E-04
0,30	5,107E-04	5,962E-04	6,671E-04	7,816E-04	9,011E-04
0,40	1,830E-03	2,061E-03	2,254E-03	2,589E-03	2,888E-03
0,50	4,746E-03	5,174E-03	5,717E-03	6,369E-03	6,942E-03
0,60	8,420E-03	9,629E-03	1,079E-02	1,226E-02	1,339E-02
0,70	1,121E-02	1,312E-02	1,607E-02	1,908E-02	2,191E-02
0,80	1,682E-02	1,938E-02	2,254E-02	2,730E-02	3,122E-02
0,90	2,529E-02	2,887E-02	3,318E-02	3,792E-02	4,176E-02
1,00	3,189E-02	3,639E-02	4,159E-02	4,923E-02	5,463E-02
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,025$.

Tabla 133. Solubilidad experimental de MLX en mezclas NMP+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3}).

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	6,027E-05	6,292E-05	6,559E-05	6,964E-05	7,321E-05
0,10	5,227E-04	6,108E-04	7,306E-04	9,039E-04	1,056E-03
0,20	3,120E-03	3,634E-03	4,212E-03	5,023E-03	5,874E-03
0,30	1,266E-02	1,471E-02	1,638E-02	1,910E-02	2,191E-02
0,40	3,788E-02	4,243E-02	4,616E-02	5,271E-02	5,848E-02
0,50	8,370E-02	9,076E-02	9,967E-02	1,103E-01	1,195E-01
0,60	1,291E-01	1,466E-01	1,631E-01	1,837E-01	1,992E-01
0,70	1,524E-01	1,769E-01	2,141E-01	2,519E-01	2,858E-01
0,80	2,043E-01	2,334E-01	2,684E-01	3,212E-01	3,629E-01
0,90	2,764E-01	3,123E-01	3,548E-01	4,020E-01	4,376E-01
1,00	3,192E-01	3,597E-01	4,065E-01	4,749E-01	5,194E-01

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,025$.

Tabla 134. Solubilidad experimental e ideal de MLX en mezclas DMSO+W, en términos de fracción molar.

x_1^a	x_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	1,088E-06	1,137E-06	1,187E-06	1,262E-06	1,329E-06
0,10	3,394E-06	3,497E-06	3,656E-06	3,800E-06	3,909E-06
0,20	7,879E-06	8,835E-06	9,860E-06	1,067E-05	1,182E-05
0,30	2,303E-05	2,705E-05	3,104E-05	3,777E-05	4,406E-05
0,40	9,685E-05	1,124E-04	1,355E-04	1,567E-04	1,892E-04
0,50	3,461E-04	3,972E-04	4,788E-04	5,510E-04	6,719E-04
0,60	7,750E-04	9,861E-04	1,303E-03	1,643E-03	2,012E-03
0,70	1,509E-03	1,878E-03	2,260E-03	2,885E-03	3,655E-03
0,80	2,739E-03	3,339E-03	3,954E-03	4,996E-03	6,230E-03
0,90	4,337E-03	5,298E-03	6,245E-03	7,742E-03	9,553E-03
1,00	6,624E-03	7,909E-03	9,187E-03	1,135E-02	1,381E-02
ideal	2,606E-03	3,078E-03	3,625E-03	4,258E-03	4,989E-03

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,024$.**Tabla 135.** Solubilidad experimental de MLX en mezclas DMSO+W, en términos de molaridad (mol dm^{-3})

x_1^a	C_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,00	6,0272E-05	6,2923E-05	6,5585E-05	6,9638E-05	7,3209E-05
0,10	1,4751E-04	1,5166E-04	1,5820E-04	1,6401E-04	1,6829E-04
0,20	2,8185E-04	3,1502E-04	3,5060E-04	3,7808E-04	4,1762E-04
0,30	6,9633E-04	8,1537E-04	9,3293E-04	1,1306E-03	1,3148E-03
0,40	2,5250E-03	2,9234E-03	3,5121E-03	4,0438E-03	4,8646E-03
0,50	7,9105E-03	9,0350E-03	1,0869E-02	1,2452E-02	1,5120E-02
0,60	1,5751E-02	1,9926E-02	2,6218E-02	3,2880E-02	4,0061E-02
0,70	2,7533E-02	3,4091E-02	4,0813E-02	5,1763E-02	6,5218E-02
0,80	4,5316E-02	5,4858E-02	6,4605E-02	8,1006E-02	1,0026E-01
0,90	6,5516E-02	7,9416E-02	9,2971E-02	1,1435E-01	1,3979E-01
1,00	9,1955E-02	1,0886E-01	1,2554E-01	1,5362E-01	1,8512E-01

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(x_3)=0,024$.

A continuación, se evalúan los perfiles de solubilidad obtenidos como una función de la polaridad de las mezclas cosolventes, expresada en términos del parámetro de solubilidad de Hildebrand (δ_{1+2}) para cada una de las composiciones.

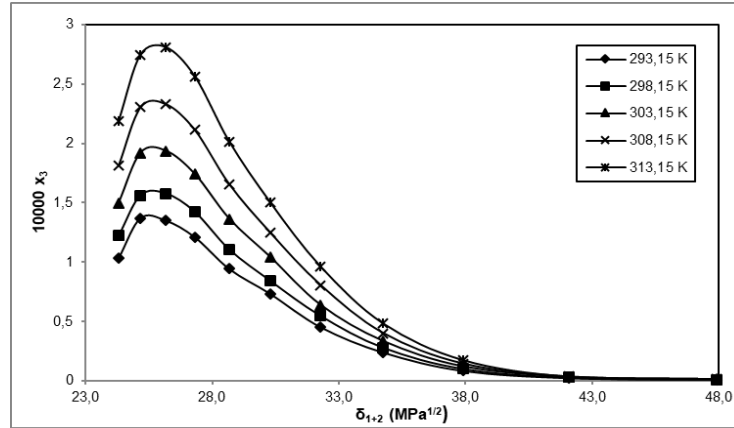


Figura 93. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.

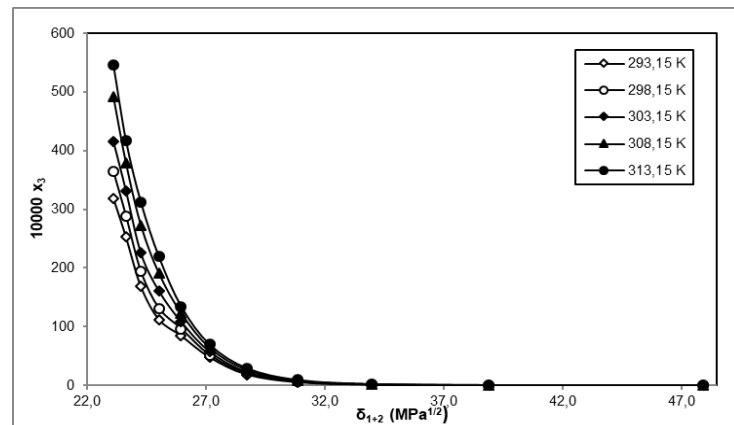


Figura 94. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.

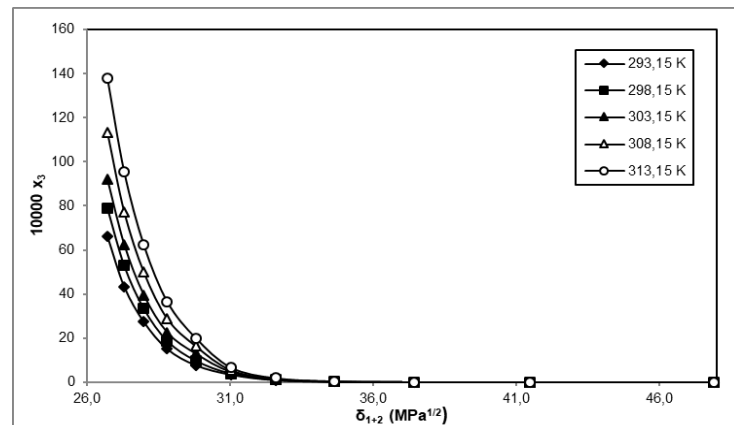


Figura 95. Solubilidad experimental de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar.

La solubilidad de MLX en el sistema ACN+W es directamente proporcional a la polaridad del medio en el rango de composición $0,90 < x_1 < 1,00$, pero es inversamente proporcional en el rango de composición $0,00 < x_1 < 0,80$. La solubilidad aumenta con el aumento de la temperatura en cada una de las composiciones de este sistema en estudio. La máxima solubilidad se observa en $x_1 \approx 0,80$ donde el parámetro de solubilidad posee un valor $\delta_1 = 26,2 \text{ MPa}^{1/2}$ (Figura 93).

Por su parte la solubilidad de MLX en el sistema NMP+W posee una tendencia inversamente proporcional con respecto al incremento de la polaridad del medio, siendo máxima en las mezclas ricas en cosolvente. En este sistema se observa la máxima solubilidad de MLX con respecto a los demás sistemas que comprenden este estudio. La temperatura influye de manera directa en la solubilidad lo que indica la naturaleza endotérmica del proceso de disolución de MLX en este medio. La máxima solubilidad de MLX se logra en el cosolvente puro cuyo parámetro de solubilidad de Hildebrand tiene un valor de $\delta_1 = 23,1 \text{ MPa}^{1/2}$ (Figura 94).

En el sistema DMSO+W la solubilidad de MLX es inversamente proporcional al incremento de la polaridad del medio cosolvente. La máxima solubilidad se observa en el cosolvente puro cuyo parámetro de solubilidad de Hildebrand es $\delta_1 = 26,7 \text{ MPa}^{1/2}$. La solubilidad incrementa en cada composición en la medida que incrementa la temperatura, lo que coincide con un proceso de disolución endotérmico (Figura 95).

No hay relación entre el valor del parámetro de solubilidad de cada cosolvente y el incremento de la solubilidad, a pesar de que las magnitudes de los diferentes cosolventes son muy cercanas. El efecto de cada cosolvente sobre la solubilidad puede estar relacionado con la capacidad de establecer puentes de hidrógeno, por ejemplo, la solubilidad de MLX es más alta en NMP, posteriormente en DMSO y finalmente en ACN. NMP es una amida cíclica con un átomo de oxígeno con dos pares de electrones disponibles en su estructura para establecer puentes de hidrógeno, que puede además influir en los grupos $-\text{CH}_2-$ presentes en el anillo, y adicionalmente un átomo de nitrógeno que hace parte del grupo funcional que puede establecer puentes de hidrógeno, lo que implicaría una alta probabilidad de establecer esta interacción bien sea con las moléculas de agua o con las moléculas del propio fármaco aumentando su solubilidad en el medio. Por otra parte, el DMSO posee un átomo de oxígeno con dos pares de electrones disponibles, enlazado a un átomo central de azufre, con poco impedimento estérico. En este caso la posibilidad de formar puentes de hidrógeno es alta, aunque menor que en el caso de NMP. Finalmente, en ACN se obtiene la más baja solubilidad con respecto a este análisis comparativo. La molécula de ACN posee un átomo de nitrógeno asociado a un átomo de carbono mediante un triple enlace, por ello estructuralmente este cosolvente posee una menor probabilidad para establecer puentes de hidrógeno, lo que explicaría su menor poder cosolvente. Una mayor capacidad de establecer puentes de hidrógeno por parte del cosolvente significa un

mayor poder disruptor de la estructura totalmente asociada del agua. El agua está auto asociada a través de interacciones cohesivas que para ser superadas requieren un aporte energético, lo que además puede explicar la dependencia de la solubilidad de MLX en estos sistemas binarios, con respecto a la temperatura.

4.6.2. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

A partir de la ecuación (1-25) se calcularon los coeficientes de actividad de MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a partir de los datos de solubilidad experimental e ideal que se muestran en las tablas 130, 132 y 134 de manera respectiva. Los coeficientes de actividad γ_3 de MLX en las diferentes composiciones del sistema ACN+W, en las diferentes temperaturas del estudio, presentan valores positivos (Tabla 136). Los valores varían entre 25,2 en el cosolvente puro y 2396 en agua pura a 293,15 K.

Tabla 136. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas ACN+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	1013,1	1070,4	1128,0	1221,0	1292,4
0,2	303,6	298,0	305,2	296,0	281,3
0,3	108,5	109,6	109,0	106,3	102,9
0,4	57,5	56,2	57,0	52,9	51,8
0,5	35,6	36,5	34,9	34,2	33,3
0,6	27,6	27,8	26,6	25,7	24,8
0,7	21,5	21,6	20,8	20,1	19,5
0,8	19,3	19,5	18,7	18,3	17,8
0,9	19,0	19,7	18,9	18,5	18,2
1,0	25,2	25,2	24,2	23,5	22,8

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,015$.

Tabla 137. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas NMP+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	196,7	198,2	194,5	184,1	184,1
0,2	25,5	25,8	26,1	25,6	25,5
0,3	5,10	5,16	5,43	5,45	5,54
0,4	1,42	1,49	1,61	1,65	1,73
0,5	0,549	0,595	0,634	0,669	0,719
0,6	0,310	0,320	0,336	0,347	0,373
0,7	0,233	0,235	0,226	0,223	0,228
0,8	0,155	0,159	0,161	0,156	0,160
0,9	0,103	0,107	0,109	0,112	0,119
1,0	0,082	0,085	0,087	0,087	0,091

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,025$.

Tabla 138. Coeficientes de actividad de MLX en mezclas DMSO+W.

x_1^a	γ_3				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	2395,6	2707,4	3054,3	3374,5	3754,2
0,1	768,0	880,3	991,5	1120,8	1276,3
0,2	330,8	348,4	367,7	399,1	422,1
0,3	113,2	113,8	116,8	112,7	113,2
0,4	26,91	27,38	26,76	27,18	26,37
0,5	7,53	7,75	7,57	7,73	7,43
0,6	3,36	3,12	2,78	2,59	2,48
0,7	1,73	1,64	1,60	1,48	1,37
0,8	0,951	0,922	0,917	0,852	0,801
0,9	0,601	0,581	0,581	0,550	0,522
1,0	0,393	0,389	0,395	0,375	0,361

^a x_1 es la fracción molar de cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\gamma_3)=0,024$.

El análisis cualitativo a partir de las cantidades energéticas descritas en la ecuación (1-27), implica que el término e_{11} es alto en agua pura (parámetro de solubilidad de Hildebrand $\bar{\delta}_2 = 47,9 \text{ MPa}^{1/2}$) y bajo en ACN puro ($\bar{\delta}_1 = 24,3 \text{ MPa}^{1/2}$). En agua pura y en las mezclas ricas en agua se observan valores altos de γ_3 que pueden corresponder a valores altos de e_{11} y bajos para e_{13} . Esto se debe al alto grado de asociación del agua y las mezclas ricas en agua, que requieren altas cantidades de energía para disipar este tipo de interacciones solvente-solvente. Los valores bajos de e_{13} se pueden interpretar como escasas interacciones soluto-solvente, relacionadas a la baja solubilidad del fármaco en este medio. Por otra parte, en las mezclas ricas en el cosolvente, y en el mismo cosolvente puro los valores de γ_3 decaen con respecto a los valores encontrados en agua pura, y varían entre 22,8 y 25,2 en el rango de temperaturas en estudio. Esto corresponde a valores de e_{13} que compensan hasta cierto punto los valores de e_{11} , es decir, que las interacciones solvente-solvente tienden a ser en magnitud similares a las interacciones soluto-solvente, lo cual es favorable para el proceso de disolución del fármaco.

Los coeficientes de actividad γ_3 de MLX en las diferentes composiciones del sistema NMP+W, en las diferentes temperaturas del estudio, muestran valores positivos (Tabla 137). Los valores cambian entre 0,082 en el cosolvente puro y 2396 en agua pura a 293,15 K. En las mezclas con composiciones $x_1 = 0,0$ y $x_1 = 0,1$ los valores de γ_3 son superiores a 184, pero a partir de $x_1 = 0,20$ los valores son inferiores a 26,1 y decrecen en la medida que aumenta la proporción de cosolvente con una tendencia que disminuye hacia valores inferiores a uno y tendientes a cero en el cosolvente puro, en el rango de composición $0,5 < x_1 < 1,0$, en todo el rango de temperatura en estudio. En este rango de composición los valores de e_{13} tienden a anular casi completamente los valores de e_{11} y e_{33} . Es decir que las interacciones soluto-solvente son grandes en magnitud y tienden a anular tanto a las interacciones soluto-soluto y solvente-solvente. Esto explicaría por qué la solubilidad de MLX es máxima en este sistema cosolvente.

Por su parte los coeficientes de actividad γ_3 de MLX en las diferentes composiciones del sistema DMSO+W, en las diferentes temperaturas del estudio, muestran valores positivos (Tabla 138). Con valores superiores a 113 en el rango de composiciones $0,00 < x_1 < 0,30$, mientras que en el rango de composición $0,40 < x_1 < 1,00$ los valores de γ_3 son inferiores a 27,4 y también tienen valores inferiores a 1.0 en el cosolvente puro, pero, aun así, con valores mayores a los encontrados en el sistema binario NMP+W. Aquí también podemos argumentar que, en el rango de composición de las mezclas ricas en cosolvente, y en el cosolvente puro los valores de e_{13} tienden a anular casi completamente los valores de e_{11} y e_{33} aunque en menor medida que en el caso anterior. Es decir que las interacciones soluto-solvente son grandes en magnitud y tienden a anular tanto a las interacciones soluto-soluto y solvente-solvente. En este sistema se observa que la solubilidad de MLX adquiere valores significativamente altos, con relación a los demás sistemas en estudio y comparables a los observados en el sistema DMF-W.

4.6.3. Funciones termodinámicas de disolución de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

A partir de los gráficos de van't Hoff para los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Figuras 96, 97 y 98), a la temperatura armónica media ($T_{hm} = 303,0$ K), se obtuvieron los diferentes coeficientes (pendiente, intercepto y coeficiente de correlación) por medio de regresión lineal (Anexo D), los cuales se emplearon para calcular las funciones termodinámicas de solución a partir de las ecuaciones (1-8), (1-9) y (1-10).

Las tendencias de las funciones termodinámicas para el proceso de disolución de MLX en las mezclas ACN+W, muestran valores positivos de la energía estándar libre de Gibbs y para la entalpía de solución. En todo el rango de composición el proceso es endotérmico, con valores máximos en $x_1 = 0,60$. La entropía de solución muestra valores negativos en el rango de composición $0,00 < x_1 < 0,20$, y valores positivos en el rango $0,30 < x_1 < 1,00$ lo que es favorable para el proceso de disolución. En el rango $0,00 \leq x_1 \leq 0,10$, la principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entropía (con valores ζ_{TS} entre 0,776 y 0,519). La contribución principal a los valores positivos de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entalpía en las demás composiciones (Tabla 139).

Para el sistema NMP+W, los valores de las funciones termodinámicas de solución de MLX muestran valores positivos de la energía estándar libre de Gibbs y de la entalpía de solución, en todo el rango de composición. La entropía de solución es positiva en todas las mezclas y negativa únicamente en el caso del agua pura. En este sistema el proceso de disolución es endotérmico, pero por otra parte entrópicamente favorable. La principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs de solución

es la entalpía en todas las mezclas binarias, y la entropía para el caso del agua pura (Tabla 140).

Las funciones termodinámicas de solución de MLX en el sistema DMSO+W, muestran las siguientes tendencias: la energía estándar libre de Gibbs y de la entalpía de solución tienen valores positivos en todo el rango de composición. La entropía de solución muestra valores negativos en el rango de composición $0,00 < x_1 < 0,30$, y valores positivos en el rango $0,40 < x_1 < 1,00$ lo que es favorable para el proceso de disolución. En el rango $0,00 \leq x_1 \leq 0,10$, la principal contribución al valor positivo de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entropía (con valores ζ_{TS} entre 0,776 y 0,823). La contribución principal a los valores positivos de la energía estándar molar de Gibbs de solución es la entalpía en las demás composiciones (Tabla 141).

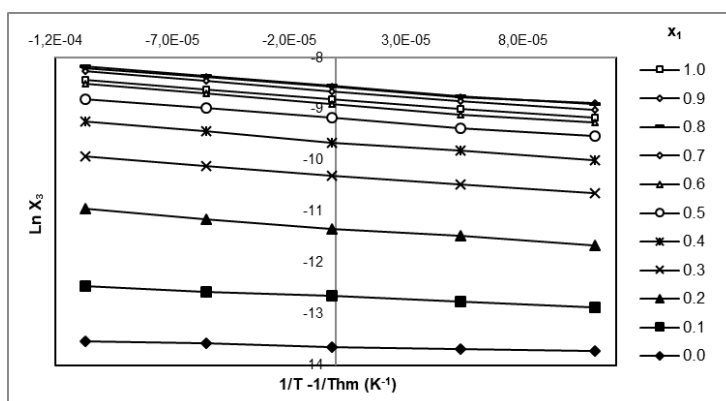


Figura 96. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas ACN+W, en términos de fracción molar.

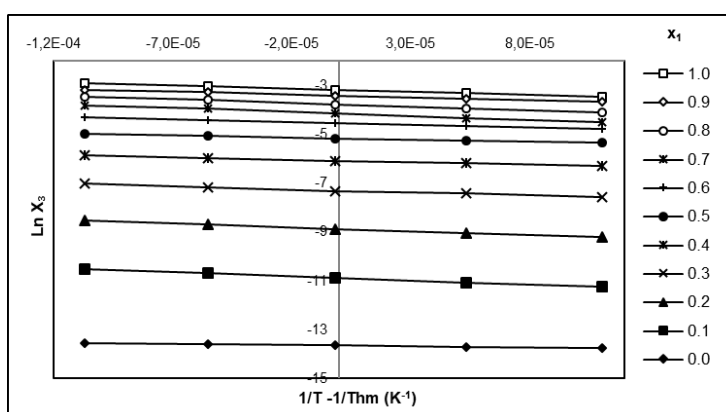


Figura 97. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas NMP+W, en términos de fracción molar.

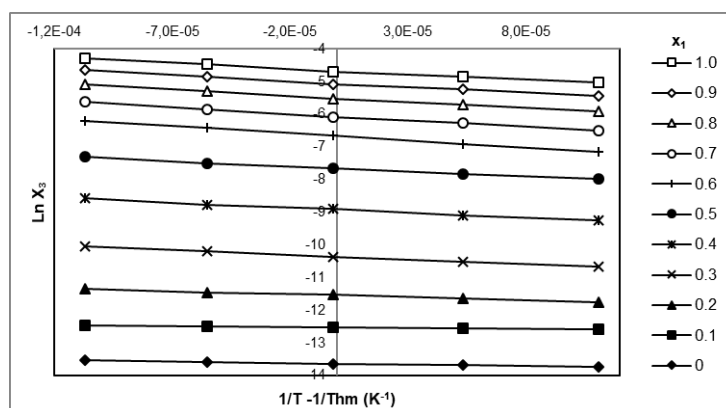


Figura 98. Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de MLX en mezclas DMSO+W, en términos de fracción molar.

Tabla 139. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas ACN+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	ΔH_{soln}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔG_{soln}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{soln}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{soln}^o$ (kJ mol ⁻¹)	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,70	34,35	-88,00	-26,70	0,224	0,776
0,1	15,30	31,90	-54,80	-16,60	0,481	0,519
0,2	27,20	28,50	-4,30	-1,30	0,954	0,046
0,3	26,80	25,94	2,80	0,90	0,967	0,033
0,4	28,90	24,26	15,30	4,60	0,862	0,138
0,5	27,80	23,11	15,50	4,70	0,855	0,145
0,6	29,30	22,42	22,70	6,90	0,810	0,190
0,7	28,90	21,80	23,40	7,10	0,803	0,197
0,8	28,30	21,54	22,30	6,80	0,807	0,193
0,9	27,10	21,56	18,30	5,50	0,830	0,170
1	28,90	22,18	22,20	6,70	0,811	0,189
ideal	24,80	14,16	35,10	10,60	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{soln}^o)=0,036$; $u_r(\Delta G_{soln}^o)=0,020$; $u_r(\Delta S_{soln}^o)=0,041$; $u_r(T\Delta S_{soln}^o)=0,041$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía hacia la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía hacia la energía de Gibbs de solución.

Tabla 140. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas NMP+W, incluido el proceso ideal a $T_{nm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\Delta H^{\circ}_{soln}(\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta G^{\circ}_{soln}(\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta S^{\circ}_{soln}(\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1})$	$T\Delta S^{\circ}_{soln}(\text{kJ mol}^{-1})$	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,70	34,35	-88,00	-26,66	0,224	0,776
0,1	27,90	27,40	1,70	0,52	0,982	0,018
0,2	24,90	22,34	8,40	2,55	0,907	0,093
0,3	21,50	18,38	10,30	3,10	0,874	0,126
0,4	17,40	15,31	6,90	2,09	0,893	0,107
0,5	14,80	13,00	5,90	1,77	0,893	0,107
0,6	17,90	11,42	21,40	6,40	0,735	0,265
0,7	26,20	10,45	52,00	15,70	0,625	0,375
0,8	24,10	9,52	48,10	14,60	0,623	0,377
0,9	19,50	8,60	36,00	10,90	0,642	0,358
1	21,00	7,99	42,90	13,10	0,617	0,383
ideal	24,80	14,16	35,10	10,61	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^{\circ}_{soln})=0,034$; $u_r(\Delta G^{\circ}_{soln})=0,020$; $u_r(\Delta S^{\circ}_{soln})=0,040$; $u_r(T\Delta S^{\circ}_{soln})=0,040$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía hacia la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía hacia la energía de Gibbs de solución.

Tabla 141. Funciones termodinámicas estándar de disolución de MLX en mezclas DMSO+W, incluido el proceso ideal a $T_{nm} = 303,0$ K.

x_1^a	$\Delta H^{\circ}_{soln}(\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta G^{\circ}_{soln}(\text{kJ mol}^{-1})$	$\Delta S^{\circ}_{soln}(\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1})$	$T\Delta S^{\circ}_{soln}(\text{kJ mol}^{-1})$	ζ_H^c	ζ_{TS}^d
0	7,70	34,35	-88,00	-26,70	0,224	0,776
0,1	5,60	31,54	-85,60	-26,00	0,177	0,823
0,2	15,30	29,07	-45,40	-13,80	0,525	0,475
0,3	24,90	26,09	-3,90	-1,20	0,954	0,046
0,4	25,50	22,46	10,00	3,00	0,894	0,106
0,5	25,20	19,27	19,60	6,00	0,809	0,191
0,6	36,90	16,80	66,30	20,10	0,647	0,353
0,7	33,50	15,28	60,10	18,20	0,648	0,352
0,8	31,20	13,86	57,20	17,30	0,643	0,357
0,9	29,90	12,73	56,70	17,10	0,635	0,365
1	27,90	11,74	53,30	16,20	0,633	0,367
ideal	24,80	14,16	35,10	10,60	0,700	0,300

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^{\circ}_{soln})=0,037$; $u_r(\Delta G^{\circ}_{soln})=0,020$; $u_r(\Delta S^{\circ}_{soln})=0,042$; $u_r(T\Delta S^{\circ}_{soln})=0,042$.

^c ζ_H es la contribución relativa de la entalpía hacia la energía de Gibbs de solución.

^d ζ_{TS} es la contribución relativa de la entropía hacia la energía de Gibbs de solución.

4.6.4. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

En el sistema ACN+W, el proceso de mezcla de MLX presenta valores positivos de la energía libre de Gibbs de mezcla que disminuyen en la medida que aumenta la proporción de cosolvente. La entalpía presenta valores negativos en las mezclas ricas en agua lo que sugiere un proceso exotérmico donde prevalecen las interacciones de tipo adhesivo, como las que pueden presentarse en procesos de hidratación. En el rango de composición $0,2 < x_1 < 1,0$ la entalpía muestra valores positivos que varían poco con relación al incremento de la proporción de cosolvente en la mezcla, en este rango el proceso es endotérmico, lo que sugiere interacciones intermoleculares del tipo cohesivo de auto asociación a través de puentes de hidrógeno. La entropía presenta valores negativos en todo el rango de composición, con mayor magnitud en las mezclas ricas en agua, y que se hacen menos negativas en la medida que aumenta la proporción de cosolvente en la mezcla. En este sistema las condiciones termodinámicas son desfavorables para el proceso de mezcla de MLX en el medio, de manera principal en las mezclas de mayor polaridad. (Figura 99, Tabla 142).

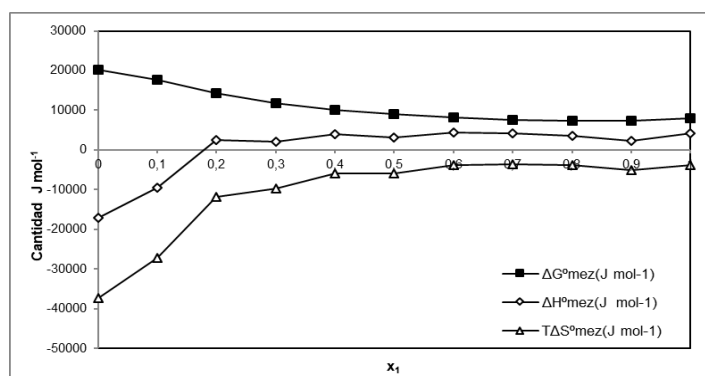


Figura 99. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas ACN+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.

Tabla 142. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas ACN+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH°_{mez} (kJ mol ⁻¹)	ΔG°_{mez} (kJ mol ⁻¹)	ΔS°_{mez} (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S^{\circ}_{mez}$ (kJ mol ⁻¹)
0	47,9	-17,10	20,19	-123,10	-37,30
0,1	42,1	-9,50	17,74	-89,90	-27,20
0,2	37,9	2,40	14,34	-39,40	-11,90
0,3	34,7	2,00	11,78	-32,30	-9,70
0,4	32,3	4,10	10,10	-19,80	-6,00
0,5	30,3	3,00	8,95	-19,60	-5,90
0,6	28,7	4,50	8,26	-12,40	-3,70
0,7	27,3	4,10	7,64	-11,70	-3,50
0,8	26,2	3,50	7,38	-12,80	-3,80
0,9	25,2	2,30	7,40	-16,80	-5,10
1	24,3	4,10	8,02	-12,90	-3,90

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^{\circ}_{mez})=0,042$; $u_r(\Delta G^{\circ}_{mez})=0,030$; $u_r(\Delta S^{\circ}_{mez})=0,046$; $u_r(T\Delta S^{\circ}_{mez})=0,046$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

Las cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en las diferentes mezclas NMP+W (Figura 100, Tabla 143), muestran las siguientes tendencias: La energía libre de Gibbs de mezcla disminuye desde valores positivos en agua pura hasta valores negativos en las mezclas ricas en cosolvente y en el cosolvente puro, de manera particular, en el rango de composición $0,45 < x_1 < 1,00$. La entalpía de mezcla es negativa en la mayor parte de las composiciones, excepto en $x_1 = 0,1$ y $x_1 = 0,7$, donde adquiere valores positivos, pero mínimos en magnitud. El proceso de mezcla en este medio es principalmente exotérmico debido tal vez a las asociaciones moleculares de carácter adhesivo a través de puentes de hidrógeno débiles y fuerzas de dispersión del tipo ácido-base de Lewis, que explican la alta solubilidad de MLX en este medio. La entropía de mezcla aumenta desde valores negativos y altos en magnitud, en agua pura y en las mezclas ricas en agua, hacia valores que toman valores positivos en el rango de composición $0,65 < x_1 < 1,00$. Estas cantidades termodinámicas son concordantes con la solubilidad alta de MLX, de manera principal, en las mezclas ricas en cosolvente y en el cosolvente puro. El cosolvente NMP es una amida cíclica con capacidad de establecer puentes de hidrógeno gracias a su grupo funcional principal (amida) y a la generación de puentes de hidrógeno no convencionales en los grupos $-CH_2-$, y $-CH_3$ adyacentes a este grupo funcional principal (Maréchal, 2007). Esta propiedad hace que pueda alterar la estructura ordenada del agua incrementando la entropía del sistema, e interaccione con el agua y el fármaco mediante interacciones del tipo ácido-base de Lewis que se caracterizan por ser exotérmicas. Estos dos efectos causan la disminución de los valores de la energía libre de Gibbs de mezcla a valores negativos en las mezclas ricas en cosolvente.

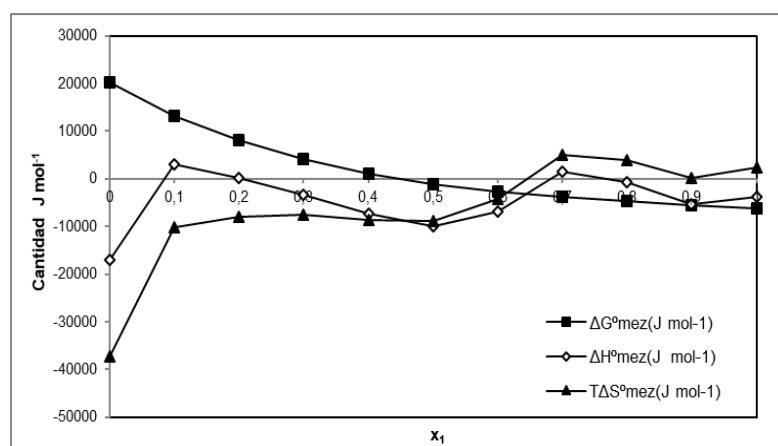


Figura 100. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMP+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.

Tabla 143. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas NMP+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{mez}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔG_{mez}^o (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{mez}^o (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta S_{mez}^o$ (kJ mol ⁻¹)
0	47,9	-17,10	20,19	-123,10	-37,30
0,1	38,9	3,10	13,24	-33,40	-10,10
0,2	34,0	0,10	8,18	-26,70	-8,10
0,3	30,9	-3,30	4,22	-24,80	-7,50
0,4	28,7	-7,40	1,15	-28,20	-8,50
0,5	27,1	-10,00	-1,16	-29,20	-8,80
0,6	26,0	-6,90	-2,74	-13,70	-4,20
0,7	25,0	1,40	-3,71	16,90	5,10
0,8	24,3	-0,70	-4,64	13,00	4,00
0,9	23,6	-5,30	-5,56	0,90	0,30
1	23,1	-3,80	-6,17	7,80	2,50

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{mez}^o)=0,040$; $u_r(\Delta G_{mez}^o)=0,030$; $u_r(\Delta S_{mez}^o)=0,046$; $u_r(T\Delta S_{mez}^o)=0,046$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

Las cantidades termodinámicas de la mezcla de MLX en el sistema DMSO+W (Figura 101, Tabla 144) muestran las siguientes tendencias: La energía libre de Gibbs de mezcla disminuye desde valores positivos en agua pura y las mezclas ricas en agua, hasta valores negativos en el rango de composición $0,80 < x_1 < 1,00$. La entalpía de mezcla posee valores negativos en agua pura y en las mezcla ricas en agua, y adquiere valores positivos en el rango de composición $0,30 < x_1 < 1,00$. En el primer caso el proceso exotérmico explica el efecto de hidratación hidrofóbica donde prevalecen las interacciones intermoleculares del tipo adhesivo a través de interacciones intermoleculares del tipo ácido-base de Lewis entre el grupo funcional >S=O del DMSO y el agua, posiblemente alrededor del fármaco, por otra parte, la región con valores positivos corresponde a procesos endotérmicos de carácter cohesivo, sin embargo desde $x_1 = 0,60$, la entalpía de mezcla tiende a disminuir con el incremento en la proporción de cosolvente en la mezcla. La entropía incrementa desde valores negativos y altos en magnitud, en agua pura, hasta valores positivos en el rango de composición $0,55 < x_1 < 1,00$.

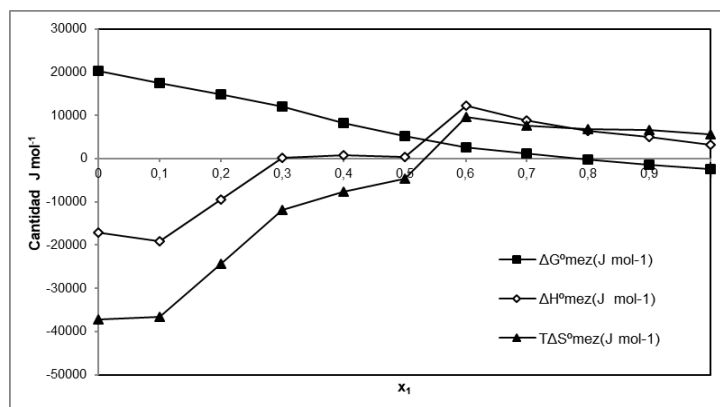


Figura 101. Cantidades termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K, como una función de la mezcla cosolvente.

Tabla 144. Funciones termodinámicas de mezcla de MLX en mezclas DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa $^{1/2}$) ^c	ΔH^o_{mez} (kJ mol $^{-1}$)	ΔG^o_{mez} (kJ mol $^{-1}$)	ΔS^o_{mez} (J mol $^{-1}$ K $^{-1}$)	$T\Delta S^o_{mez}$ (kJ mol $^{-1}$)
0	47,9	-17,10	20,19	-123,10	-37,30
0,1	41,5	-19,20	17,38	-120,70	-36,60
0,2	37,4	-9,50	14,91	-80,50	-24,40
0,3	34,6	0,10	11,93	-39,00	-11,80
0,4	32,6	0,70	8,30	-25,10	-7,60
0,5	31,0	0,40	5,11	-15,50	-4,60
0,6	29,8	12,10	2,64	31,20	9,50
0,7	28,8	8,70	1,12	25,00	7,60
0,8	28,0	6,40	-0,30	22,10	6,70
0,9	27,3	5,10	-1,43	21,60	6,50
1	26,7	3,10	-2,42	18,20	5,60

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H^o_{mez})=0,043$; $u_r(\Delta G^o_{mez})=0,030$; $u_r(\Delta S^o_{mez})=0,047$; $u_r(T\Delta S^o_{mez})=0,047$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

4.6.5. Funciones termodinámicas de la transferencia desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes para MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

La energía libre de transferencia de MLX desde agua a mezclas binarias ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Figura 102) disminuye en todos los casos, de manera monótona, en la medida que incrementa la proporción de cosolvente en la mezcla binaria. Los valores más bajos se observan en el sistema NMP+W y los valores más altos en el sistema ACN+W. En el sistema ACN+W el valor mínimo se alcanza en la composición $x_1 = 0,8$, (Tabla 145) mientras que, en los demás sistemas, el valor mínimo corresponde a los cosolventes puros (Tablas 146 y 147). En todos los casos el valor más bajo de la energía libre de transferencia corresponde a la composición en la cual el valor de la solubilidad de MLX es máxima. Por ello podemos ver que en el sistema NMP+W que corresponde a aquel donde se presenta el mejor efecto de cosolvencia, la energía libre de Gibbs de transferencia muestra los valores más bajos con relación a los resultados

obtenidos en los demás sistemas en estudio. Este resultado puede corresponder a las propiedades estructurales de NMP para establecer puentes de hidrógeno con el agua y con el cosolvente, dando lugar a condiciones idóneas para la solubilidad de MLX. Por otra parte, DMSO presenta una tendencia similar pero con valores más altos de energía libre de transferencia, lo que significa que la capacidad cosolvente de DMSO es menor en comparación con NMP. El sistema ACN+W muestra valores aún más altos para la energía libre de Gibbs de transferencia en comparación con los otros dos sistemas, y en efecto esto corresponde con valores más bajos de los valores de solubilidad de MLX.

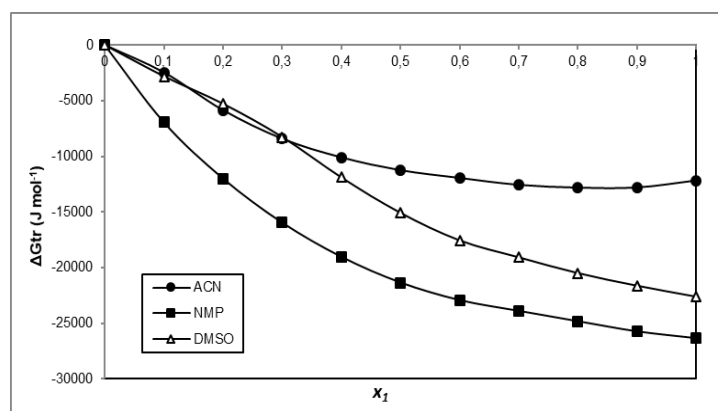


Figura 102. Variación de la energía libre de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

La entropía de transferencia nos permite conocer los rangos de composición de cada sistema en los cuales el cosolvente actúa bien sea como un formador de estructura, o como un disruptor de la estructura del agua. Los valores máximos de entropía de transferencia corresponden a las composiciones donde se alcanza la máxima estructuración del sistema cosolvente. En el rango de composición $0,0 < x_1 < 0,5$ podemos ver que la entropía de transferencia aumenta proporcionalmente con el aumento de la proporción de cosolvente en el sistema, para el caso de la mezcla ACN+W (Figura 103, Tabla 145). En este rango el cosolvente contribuye con la estructuración de las moléculas de agua a través de procesos de hidratación hidrofóbica, lo que además explica la baja solubilidad de MLX en este rango de composición. En $x_1 = 0,7$ se observa la máxima estructuración del sistema, y en el rango de composición $0,7 < x_1 < 1,0$ se observa una disminución en el valor de la entropía de transferencia, lo cual se puede interpretar de esta manera: con el exceso de cosolvente, las moléculas de agua presentes en la mezcla pierden su estructura organizacional y en consecuencia el solvente interactúa directamente con el fármaco promoviendo el aumento de la solubilidad de este en el medio. Para el sistema NMP+W se observa un aumento proporcional de la entropía de transferencia en el rango de composición $0,0 < x_1 < 0,1$, para posteriormente mantenerse con poca variación hasta alcanzar la composición $x_1 = 0,5$. Esta fluctuación puede corresponder al efecto formador de estructura por parte del cosolvente para generar interacciones del tipo hidratación hidrofóbica, que se evidencian

con la baja solubilidad del fármaco en el medio. En el rango de composición $0,5 < x_1 < 0,7$ se observa otro incremento en la entropía de transferencia hasta alcanzar su máximo en $x_1 = 0,7$. En este caso es posible que el efecto de hidratación se dé a través de un mecanismo del tipo ácido-base de Lewis, dado que existe una mayor proporción de cosolvente en el sistema ejerciendo una acción de estructuración de las moléculas de agua. Finalmente, en el rango de composición $0,7 < x_1 < 1,0$ podemos ver una disminución en la entropía de transferencia, en este caso el cosolvente actúa como un disruptor de la estructura organizacional de las moléculas de agua, y dado que la entropía del sistema aumenta, esto incide hacia el incremento de la solubilidad de MLX en el sistema binario (Figura 103, Tabla 146). La entropía de transferencia desde agua hasta las mezclas DMSO+W aumenta proporcionalmente con el aumento de la proporción de cosolvente en el rango de composiciones $0,0 < x_1 < 0,6$, con una fluctuación en $x_1 = 0,5$, en este caso el primer segmento corresponde a la hidratación hidrofóbica debido al efecto del cosolvente en la organización de las moléculas de agua, y en el segundo segmento puede haber un cambio en el mecanismo de hidratación hacia interacciones del tipo ácido-base de Lewis, dado que en este caso a pesar del efecto organizacional la solubilidad de MLX es más alta que en las mezclas muy ricas en agua. La máxima estructuración se alcanza en $x_1 = 0,6$ y a partir de allí hasta $x_1 = 1,0$, la entropía de transferencia es inversamente proporcional al incremento de la proporción del cosolvente. En este rango de composición la proporción de cosolvente genera una disrupción en la estructura organizacional del agua, incrementando las interacciones soluto-solvente y con ello aumentando la solubilidad de MLX en las mezclas respectivas (Figura 103, Tabla 147).

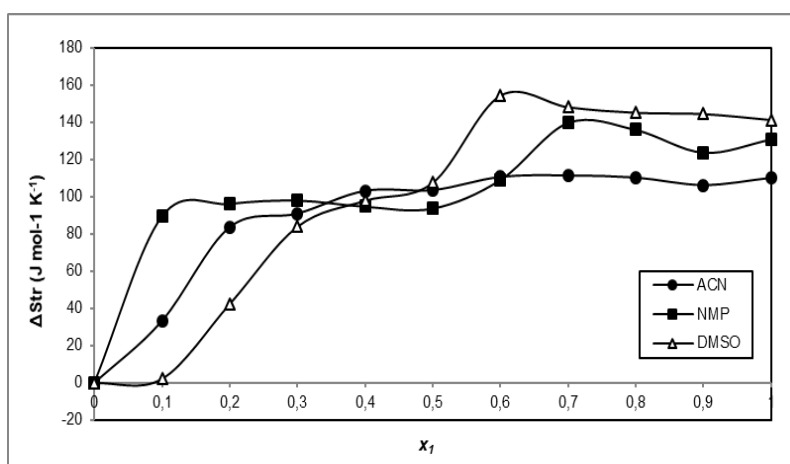


Figura 103. Variación de entropía de transferencia de MLX desde agua hasta mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

Tabla 145. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas ACN+W a 303,0 K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{tr}^o (2→1+2)(kJ mol ⁻¹)	ΔG_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{tr}^o (2→1+2) (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	42,1	7,60	-2,45	33,20
0,2	37,9	19,50	-5,85	83,70
0,3	34,7	19,10	-8,41	90,80
0,4	32,3	21,20	-10,09	103,30
0,5	30,3	20,10	-11,24	103,50
0,6	28,7	21,60	-11,93	110,70
0,7	27,3	21,20	-12,55	111,40
0,8	26,2	20,60	-12,81	110,30
0,9	25,2	19,40	-12,79	106,30
1	24,3	21,20	-12,17	110,20

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,05$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,07$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.**Tabla 146.** Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas NMP+W a 303,0 K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{tr}^o (2→1+2)(kJ mol ⁻¹)	ΔG_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{tr}^o (2→1+2) (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	38,9	20,20	-7,00	89,70
0,2	34,0	17,20	-12,00	96,40
0,3	30,9	13,80	-16,00	98,30
0,4	28,7	9,70	-19,00	94,90
0,5	27,1	7,10	-21,40	93,90
0,6	26,0	10,20	-22,90	109,40
0,7	25,0	18,50	-23,90	140,00
0,8	24,3	16,40	-24,80	136,10
0,9	23,6	11,80	-25,80	124,00
1	23,1	13,30	-26,40	130,90

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,05$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,07$.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

Tabla 147. Funciones termodinámicas de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas DMSO+W a 303,0 K.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^c	ΔH_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔG_{tr}^o (2→1+2) (kJ mol ⁻¹)	ΔS_{tr}^o (2→1+2) (J mol ⁻¹ K ⁻¹)
0	47,9	0,00	0,00	0,00
0,1	41,5	-2,10	-2,80	2,00
0,2	37,4	7,60	-5,30	43,00
0,3	34,6	17,20	-8,30	84,00
0,4	32,6	17,80	-11,90	98,00
0,5	31,0	17,50	-15,10	108,00
0,6	29,8	29,20	-17,60	154,00
0,7	28,8	25,80	-19,10	148,00
0,8	28,0	23,50	-20,50	145,00
0,9	27,3	22,20	-21,60	145,00
1	26,7	20,20	-22,60	141,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Incertidumbre estándar relativa $u_r(\Delta H_{tr}^o)=0,05$; $u_r(\Delta G_{tr}^o)=0,03$; $u_r(\Delta S_{tr}^o)=0,07$.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

4.6.6. Compensación entálpica-entrópica de solución de MLX en mezclas cosolventes ACN+W, NMP+W y DMSO+W

La entalpía de solución de MLX se graficó contra la energía libre estimada a la temperatura armónica media ($T_{hm} = 303,0$ K) para los sistemas solventes ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Figuras 104, 105 y 106). En todos los casos se observan efectos de compensación no lineal que difieren entre cada sistema lo que sugiere que cada uno de ellos presenta un mecanismo diferente de disolución en función de la variación de la composición del medio cosolvente.

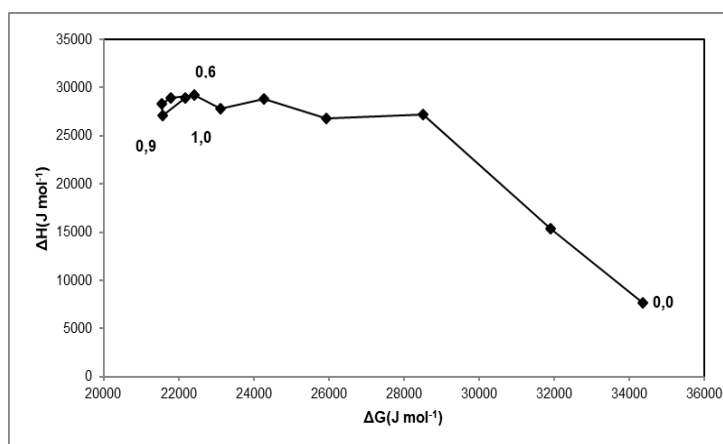


Figura 104. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH_{soln}^o vs ΔG_{soln}^o) para el proceso de disolución de MLX en mezclas ACN+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

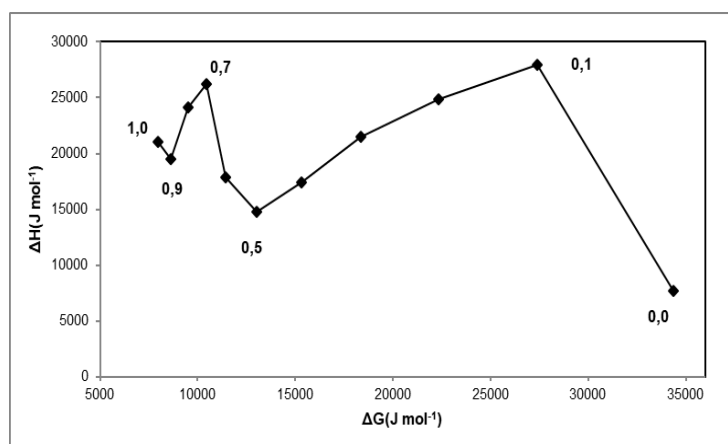


Figura 105. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas NMP+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

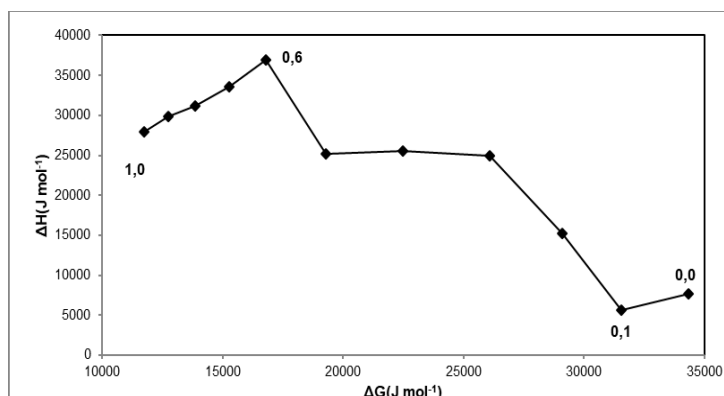


Figura 106. Gráfico de compensación entálpica-entrópica (ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln}) para el proceso de disolución de MLX en mezclas DMSO+W a $T_{hm} = 303,0$ K.

La curva de compensación entálpica-entrópica para MLX en el sistema ACN+W (Figura 104) muestra que el rango de composición $0,0 < x_1 < 0,6$ hay un predominio de la conducción entrópica, en las regiones ricas en agua que pueden estar relacionados con los procesos de hidratación. Mientras que en el rango $0,6 < x_1 < 0,9$ la conducción del proceso es de naturaleza entálpica, de forma inversa con el incremento de la proporción de cosolvente, pero esta tendencia se invierte en el rango $0,9 < x_1 < 1,0$.

La curva de compensación para la disolución de MLX en el sistema NMP+W (Figura 105) muestra un efecto de compensación con predominio entrópico en los rangos de composición $0,0 < x_1 < 0,1$; $0,5 < x_1 < 0,7$ y $0,9 < x_1 < 1,0$. De manera particular en las mezclas ricas en agua y en las mezclas ricas en cosolvente esta tendencia puede corresponder a procesos de hidratación en el primer caso y de solvatación en el segundo. En los rangos de composición $0,7 < x_1 < 0,9$ y $0,1 < x_1 < 0,5$ se presenta un predominio de la conducción entálpica.

La disolución de MLX en el sistema DMSO+W muestra una curva de compensación (Figura 106) diferente al observado con ACN y NMP, lo que sugiere mecanismos de disolución diferentes en cada caso. La curva presenta tres zonas diferenciadas. La zona de predominancia entrópica en el rango de composición $0,1 < x_1 < 0,6$ y las zonas de predominancia entálpica en los rangos de composición $0,0 < x_1 < 0,1$ y $0,6 < x_1 < 1,0$.

4.6.7. Análisis de la solvatación preferencial de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

El cálculo de los parámetros de solvatación preferencial para MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W requiere de la determinación de los valores D y Q (ecuaciones 1-37 y 1-38), de la compresibilidad isotérmica de las mezclas (ecuación 1-42), del volumen molar del soluto (calculado de manera aproximada mediante el método de contribución de grupos de Fedors) y los volúmenes molares parciales de cada uno de los solventes en cada una de las mezclas binarias (ecuación 1-40 y 1-41).

A partir de los datos de solubilidad del fármaco en los diferentes sistemas, expresado en términos de fracción molar se obtuvieron las energías de Gibbs de solución, y a partir de allí se calcularon las energías Gibbs de transferencia (ecuación 1-30) desde agua hasta cada una de las mezclas binarias en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Tablas 148, 149 y 150).

Los valores D (Tablas 154, 155 y 156) se calcularon a partir de la primera derivada del polinomio correspondiente a la energía libre de Gibbs de transferencia en función de la composición de las mezclas cosolventes, los valores de los coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^{\circ}$ (kJ mol⁻¹) versus x_1 de MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W se muestran en las tablas 151, 152 y 153, de manera respectiva.

Tabla 148. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol⁻¹) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes ACN+W a varias temperaturas.

x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	42,1	-2,10	-2,30	-2,51	-2,60	-2,78
0,2	37,9	-5,03	-5,47	-5,81	-6,23	-6,75
0,3	34,7	-7,54	-7,95	-8,40	-8,86	-9,36
0,4	32,3	-9,09	-9,60	-10,04	-10,65	-11,15
0,5	30,3	-10,26	-10,67	-11,27	-11,77	-12,31
0,6	28,7	-10,88	-11,35	-11,96	-12,49	-13,07
0,7	27,3	-11,49	-11,97	-12,57	-13,12	-13,70
0,8	26,2	-11,75	-12,23	-12,84	-13,37	-13,94
0,9	25,2	-11,79	-12,20	-12,82	-13,34	-13,88
1,0	24,3	-11,10	-11,59	-12,19	-12,73	-13,29

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 149. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes NMP+W a varias temperaturas.

x_1^a	$\delta_{1+2} (\text{MPa}^{1/2})$	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	38,9	-6,09	-6,48	-6,94	-7,45	-7,85
0,2	34,0	-11,07	-11,54	-12,00	-12,51	-12,99
0,3	30,9	-14,99	-15,52	-15,96	-16,47	-16,97
0,4	28,7	-18,10	-18,60	-19,03	-19,54	-20,01
0,5	27,1	-20,43	-20,88	-21,37	-21,84	-22,29
0,6	26,0	-21,82	-22,42	-22,97	-23,52	-24,00
0,7	25,0	-22,52	-23,19	-23,98	-24,66	-25,28
0,8	24,3	-23,51	-24,15	-24,83	-25,57	-26,20
0,9	23,6	-24,50	-25,14	-25,80	-26,41	-26,96
1,0	23,1	-25,07	-25,71	-26,37	-27,08	-27,66

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 150. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de MLX desde agua pura hasta las mezclas cosolventes DMSO+W a varias temperaturas.

x_1^a	$\delta_{1+2} (\text{MPa}^{1/2})$	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	47,9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	41,5	-2,77	-2,78	-2,84	-2,82	-2,81
0,2	37,4	-4,83	-5,08	-5,34	-5,47	-5,69
0,3	34,6	-7,44	-7,86	-8,23	-8,71	-9,12
0,4	32,6	-10,94	-11,39	-11,94	-12,35	-12,91
0,5	31,0	-14,04	-14,52	-15,12	-15,57	-16,21
0,6	29,8	-16,01	-16,77	-17,64	-18,37	-19,06
0,7	28,8	-17,63	-18,37	-19,03	-19,82	-20,62
0,8	28,0	-19,09	-19,79	-20,44	-21,22	-22,01
0,9	27,3	-20,21	-20,94	-21,59	-22,34	-23,12
1,0	26,7	-21,24	-21,93	-22,57	-23,32	-24,08

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 151. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 (\text{kJ mol}^{-1})$ vs x_1 de MLX en mezclas ACN+W.

Coefficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
a	0,0026	0,0040	0,0063	0,0100	0,0179
b	-9,0778	-10,393	-13,664	-12,297	-13,0460
c	-175,05	-191,410	-177,260	-216,500	-241,960
d	638,87	737,930	695,760	859,270	994,180
e	-959,52	-1169,500	-1102,900	-1392,700	-1665,400
f	671,33	865,980	815,170	1052,700	1297,900
g	-177,67	-244,230	-229,320	-303,170	-385,050
r^2	0,999	1,000	0,999	1,000	0,9998
Función inicial	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 152. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$ (kJ mol⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas NMP+W.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
a	0,0100	0,0075	0,0048	0,0038	-0,0047
b	-72,293	-77,417	-85,189	-92,498	-98,766
c	141,50	155,99	197,33	228,19	257,84
d	-415,81	-412,17	-498,23	-537,62	-608,90
e	858,88	789,24	852,82	832,63	936,78
f	-827,72	-734,02	-731,84	-661,93	-754,91
g	290,36	252,64	238,73	204,15	241,09
r ²	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Función inicial	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 153. Coeficientes de las curvas $\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$ (kJ mol⁻¹) vs x_1 de MLX en mezclas DMSO+W.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
a	-0,0056	0,0075	0,0069	0,0035	0,0039
b	-43,571	-44,665	-42,315	-37,695	-34,678
c	255,90	265,10	219,45	156,43	115,19
d	-1161,60	-1246,10	-1029,70	-777,98	-633,31
e	2223,7	2474,8	1991,4	1526,4	1286,9
f	-1896,0	-2200,8	-1693,3	-1290,9	-1099,7
g	600,47	731,45	531,90	400,35	341,51
r ²	0,9998	1,0000	0,9999	0,9999	0,9999
Función inicial	$\Delta G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$				
D	$D=b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$				

Tabla 154. Valores del parámetro D (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a varias temperaturas.

x_1^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	-9,08	-10,39	-13,66	-12,30	-13,05
0,1	-28,43	-30,80	-32,26	-34,88	-37,65
0,2	-28,11	-29,37	-30,29	-32,51	-34,18
0,3	-20,64	-20,79	-21,61	-22,39	-22,71
0,4	-13,08	-12,87	-13,60	-13,46	-13,28
0,5	-8,26	-8,28	-8,81	-8,57	-8,67
0,6	-6,06	-6,36	-6,62	-6,68	-7,20
0,7	-4,70	-4,84	-4,88	-5,01	-5,44
0,8	-2,05	-1,61	-1,55	-1,28	-1,04
0,9	3,15	3,53	3,61	4,19	4,53
1,0	9,98	7,10	7,43	6,19	3,17

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 155. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a varias temperaturas.

x_1^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	-72,29	-77,42	-85,19	-92,50	-98,77
0,1	-53,43	-55,78	-57,61	-59,98	-62,08
0,2	-44,17	-44,61	-44,15	-44,00	-44,30
0,3	-36,19	-35,92	-35,37	-34,65	-34,35
0,4	-26,92	-26,85	-27,16	-27,03	-26,77
0,5	-17,43	-17,95	-19,06	-19,78	-19,92
0,6	-10,39	-11,24	-12,50	-13,59	-14,29
0,7	-7,92	-8,51	-9,09	-9,74	-10,76
0,8	-9,56	-9,40	-8,93	-8,66	-8,84
0,9	-10,12	-9,65	-8,87	-8,39	-4,95
1,0	2,36	0,75	-0,76	-3,21	9,32

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 156. Valores del parámetro D (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a varias temperaturas.

x_1^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	-43,57	-44,67	-42,32	-37,70	-34,68
0,1	-19,26	-20,19	-22,17	-24,26	-26,02
0,2	-23,46	-25,17	-26,90	-29,19	-31,56
0,3	-31,54	-33,24	-34,42	-35,48	-37,13
0,4	-32,95	-33,93	-35,28	-35,86	-36,85
0,5	-26,93	-27,34	-28,87	-29,89	-30,64
0,6	-18,19	-18,96	-19,58	-21,10	-21,81
0,7	-12,57	-14,32	-12,97	-14,11	-14,56
0,8	-12,70	-13,78	-11,95	-11,70	-11,51
0,9	-13,73	-7,23	-12,93	-12,01	-11,30
1,0	1,05	31,14	-2,02	-5,57	-6,07

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Para el cálculo de los valores Q se requiere de los valores de la energía Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes libres de soluto, para los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Tablas 157, 158 y 159), los cuales se obtuvieron a partir de los datos de la literatura (Marcus, 2002b), y el posterior procesamiento matemático (ecuaciones 1-43, 1-44 y 1-45).

Tabla 157. Valores G^E ($J mol^{-1}$) para las mezclas ACN+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J mol^{-1}$) (298,15 K)	G^E ($J mol^{-1}$)				
		$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	567,81	503,66	502,56	501,47	500,38	499,28
0,2	961,49	856,72	854,94	853,15	851,36	849,58
0,3	1181,62	1095,15	1093,67	1092,20	1090,72	1089,25
0,4	1238,72	1242,62	1242,68	1242,75	1242,81	1242,88
0,5	1153,25	1310,57	1313,25	1315,93	1318,62	1321,30
0,6	955,61	1298,18	1304,03	1309,87	1315,71	1321,55
0,7	686,16	1192,39	1201,02	1209,66	1218,29	1226,93
0,8	395,21	967,86	977,63	987,39	997,16	1006,93
0,9	143,06	587,01	594,58	602,15	609,72	617,30
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.**Tabla 158.** Valores G^E ($J mol^{-1}$) para las mezclas NMP+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	H^E ($J mol^{-1}$) (298,15 K)	G^E ($J mol^{-1}$)				
		$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	-400,22	-20,86	-14,38	-7,91	-1,44	5,03
0,2	-885,02	-68,48	-54,55	-40,62	-26,70	-12,77
0,3	-1431,27	-115,19	-92,74	-70,29	-47,85	-25,40
0,4	-1991,87	-147,43	-115,97	-84,51	-53,05	-21,59
0,5	-2495,75	-161,56	-121,75	-81,94	-42,13	-2,31
0,6	-2847,90	-159,69	-113,83	-67,98	-22,13	23,72
0,7	-2929,32	-145,44	-97,96	-50,47	-2,99	44,49
0,8	-2597,08	-119,81	-77,56	-35,31	6,95	49,20
0,9	-1684,26	-76,96	-49,54	-22,13	5,28	32,70
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.**Tabla 159.** Valores G^E ($J mol^{-1}$) para las mezclas DMSO+W a diferentes temperaturas

x_1^a	H^E ($J mol^{-1}$) (298,15 K)	G^E ($J mol^{-1}$)				
		$T = 293,15$ K	$T = 298,15$ K	$T = 303,15$ K	$T = 308,15$ K	$T = 313,15$ K
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,1	-577,14	-290,88	-286,00	-281,12	-276,24	-271,35
0,2	-1137,05	-586,98	-577,60	-568,22	-558,84	-549,45
0,3	-1679,53	-862,87	-848,95	-835,02	-821,09	-807,16
0,4	-2180,70	-1092,70	-1074,14	-1055,59	-1037,03	-1018,47
0,5	-2593,00	-1250,15	-1227,25	-1204,35	-1181,44	-1158,54
0,6	-2845,21	-1308,48	-1282,27	-1256,06	-1229,85	-1203,64
0,7	-2842,43	-1240,49	-1213,17	-1185,85	-1158,52	-1131,20
0,8	-2466,07	-1018,55	-993,86	-969,17	-944,48	-919,79
0,9	-1573,91	-614,56	-598,19	-581,83	-565,47	-549,11
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores Q (Tablas 163, 164 y 165) se calcularon a partir de la segunda derivada del polinomio correspondiente a la energía libre de Gibbs de exceso en función de la fracción molar de agua, a continuación, se muestran los valores de los coeficientes de las curvas

G^E (J mol^{-1}) versus x_2 para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Tablas 160, 161 y 162).

Tabla 160. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas ACN+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	-0,0002	0,0000	0,0002	0,0003	0,0005	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	7097,6	7208,0	7318,4	7428,7	7539,1	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	-13361,0	-13750,0	-14139,0	-14527,0	-14916,0		
d	11370,0	11806,0	12242,0	12678,0	13114,0		
e	-5106,2	-5264,0	-5421,8	-5579,7	-5737,5		
r^2	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		

^a la variable x corresponde a x_2 .

Tabla 161. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas NMP+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4+fx^5+gx^6$
c	3229,3	2445,0	1660,7	876,4	92,04	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3+5fx^4+6gx^5$
d	-6792,9	-6264,0	-5735,1	-5206,2	-4677,30	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2+20fx^3+30gx^4$
e	8088,3	8056,0	8023,7	7991,3	7959,00		
f	-3492,4	-3552,0	-3611,6	-3671,1	-3730,70		
g	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00		
r^2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		

^a la variable x corresponde a x_2 .

Tabla 162. Coeficientes curvas G^E vs x_2 en mezclas DMSO+W a diferentes temperaturas.

Coeficiente	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$	Función inicial ^a	$G^E = a+bx+cx^2+dx^3+ex^4$
a	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1a derivada	$y' = b+2cx+3dx^2+4ex^3$
b	-7294,6	-7082,0	-6869,4	-6656,8	-6444,2	2a derivada	$y'' = 2c+6dx+12ex^2$
c	11975,0	11438,0	10901,0	10364,0	9826,6		
d	-4865,6	-4376,0	-3886,4	-3396,8	-2907,1		
e	185,1	20,0	-145,1	-310,17	-475,3		
r^2	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		

^a la variable x corresponde a x_2 .

Tabla 163. Valores del parámetro Q (kJ mol^{-1}) de MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.

x_1^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	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	1,091	1,137	1,182	1,227	1,273
0,2	0,619	0,677	0,735	0,794	0,852
0,3	0,549	0,617	0,685	0,753	0,821
0,4	0,554	0,621	0,689	0,758	0,826
0,5	0,455	0,510	0,566	0,622	0,678
0,6	0,220	0,253	0,287	0,320	0,354
0,7	-0,035	-0,027	-0,020	-0,013	-0,005
0,8	-0,047	-0,059	-0,070	-0,081	-0,092
0,9	0,591	0,584	0,578	0,571	0,565
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 164. Valores del parámetro Q (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.

x_1^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	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,210	2,261	2,312	2,363	2,414
0,2	2,471	2,530	2,590	2,649	2,708
0,3	2,758	2,811	2,864	2,917	2,970
0,4	2,883	2,910	2,937	2,964	2,990
0,5	2,841	2,825	2,810	2,795	2,779
0,6	2,729	2,665	2,602	2,538	2,475
0,7	2,664	2,562	2,460	2,358	2,256
0,8	2,698	2,586	2,474	2,363	2,251
0,9	2,733	2,661	2,590	2,518	2,447
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 165. Valores del parámetro Q (kJ mol⁻¹) de MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.

x_1^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	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604
0,1	2,390	2,428	2,467	2,505	2,544
0,2	2,760	2,803	2,846	2,889	2,931
0,3	3,404	3,448	3,492	3,536	3,580
0,4	4,173	4,209	4,245	4,280	4,316
0,5	4,914	4,931	4,947	4,964	4,980
0,6	5,468	5,458	5,447	5,437	5,427
0,7	5,670	5,633	5,597	5,561	5,524
0,8	5,349	5,300	5,251	5,202	5,153
0,9	4,332	4,302	4,271	4,241	4,210
1,0	2,437	2,479	2,520	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

A continuación, se presentan los valores obtenidos para $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ para MLX en las mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W (Tablas 166, 167 y 168).

Tabla 166. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes ACN+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-255,22	-263,73	-286,07	-274,91	-278,87
0,1	-603,78	-621,18	-625,54	-644,56	-664,49
0,2	-827,52	-800,67	-772,38	-771,26	-761,55
0,3	-651,19	-603,79	-577,97	-556,02	-531,19
0,4	-438,16	-406,25	-394,99	-373,94	-355,70
0,5	-349,04	-330,09	-322,83	-305,86	-296,22
0,6	-385,36	-363,97	-346,20	-327,38	-321,02
0,7	557,36	746,71	1043,18	1764,32	4583,55
0,8	-25,88	-90,24	-112,86	-137,25	-153,50
0,9	-176,59	-175,98	-176,43	-175,58	-175,54
1,0	-186,49	-186,45	-186,40	-186,36	-186,31
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-327,67	-330,27	-328,26	-330,94	-333,58
0,2	-672,49	-643,93	-614,46	-605,68	-590,87
0,3	-788,57	-720,78	-681,46	-648,10	-611,55
0,4	-690,39	-625,00	-601,27	-557,72	-520,32
0,5	-670,43	-617,00	-597,95	-549,13	-522,07
0,6	-1066,25	-987,22	-921,60	-847,91	-831,13
0,7	4892,43	6402,55	8810,08	14611,43	37380,91
0,8	1669,83	983,59	758,72	482,18	288,90
0,9	70,99	104,39	112,74	163,20	194,89
1,0	28,35	-35,29	-29,73	-56,95	-120,61

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los valores de compresibilidad isotérmica k_T se calcularon a partir de los valores: 1,070 GPa^{-1} , 0,620 GPa^{-1} , 0,524 GPa^{-1} y 0,457 GPa^{-1} para ACN, NMP, DMSO y agua de forma respectiva, por medio de la ecuación (1-42). El volumen molar de MLX se obtuvo a través del método de contribución de grupos (Anexo C) donde se obtuvo un valor de V_3 ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) = 183,3. Los volúmenes molares parciales para los cosolventes y el agua en las diferentes mezclas se presentan en el Anexo E.

Tabla 167. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes NMP+W

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-723,43	-752,29	-799,69	-842,21	-876,55
0,1	-575,55	-584,39	-588,87	-596,71	-603,30
0,2	-440,03	-437,70	-430,02	-424,49	-421,91
0,3	-349,90	-346,67	-342,12	-337,39	-334,32
0,4	-287,43	-287,07	-288,17	-288,21	-286,94
0,5	-242,82	-245,22	-249,95	-254,15	-255,48
0,6	-215,36	-218,49	-223,36	-228,76	-232,35
0,7	-204,08	-206,16	-208,68	-211,94	-215,91
0,8	-200,74	-201,21	-201,51	-202,34	-203,46
0,9	-194,44	-194,36	-194,21	-194,38	-191,72
1,0	-187,59	-187,56	-187,54	-187,51	-187,49
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-413,31	-418,76	-422,59	-428,71	-432,79
0,2	-520,12	-516,68	-507,37	-500,58	-496,87
0,3	-553,13	-544,62	-533,93	-521,61	-513,89
0,4	-534,41	-531,34	-532,98	-528,53	-523,06
0,5	-472,63	-483,25	-503,84	-517,46	-522,36
0,6	-399,95	-423,07	-455,86	-486,17	-510,31
0,7	-381,32	-404,11	-428,45	-455,73	-497,61
0,8	-451,25	-458,15	-456,28	-458,92	-478,52
0,9	-497,01	-490,52	-473,44	-464,40	-355,68
1,0	-98,22	-159,44	-215,40	-302,87	143,22

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 168. Valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes DMSO+W.

x_1^a	$G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-510,70	-513,55	-491,81	-454,56	-429,70
0,1	-318,00	-322,24	-333,45	-344,84	-353,94
0,2	-308,41	-315,38	-322,44	-331,92	-341,62
0,3	-301,83	-306,52	-309,49	-312,05	-316,51
0,4	-270,66	-272,33	-275,12	-276,21	-278,27
0,5	-235,42	-236,15	-238,56	-240,51	-241,99
0,6	-210,69	-211,77	-212,56	-214,76	-215,94
0,7	-199,12	-200,73	-199,62	-200,87	-201,44
0,8	-195,69	-196,45	-195,36	-195,38	-195,38
0,9	-192,92	-190,52	-192,67	-192,42	-192,23
1,0	-187,82	-187,80	-187,78	-187,76	-187,74
x_1^a	$G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	-187,99	-187,97	-187,95	-187,93	-187,91
0,1	-243,29	-245,29	-250,08	-255,34	-259,44
0,2	-305,11	-312,28	-319,19	-329,04	-338,83
0,3	-380,39	-389,06	-394,14	-398,88	-406,68
0,4	-407,78	-413,26	-420,92	-423,73	-428,96
0,5	-379,64	-382,83	-393,43	-400,71	-405,97
0,6	-328,12	-334,96	-340,42	-353,07	-359,39
0,7	-297,26	-313,70	-303,01	-314,19	-319,23
0,8	-321,89	-335,19	-317,26	-316,05	-315,31
0,9	-389,08	-295,03	-381,53	-369,31	-360,07
1,0	-157,52	700,19	-244,46	-342,33	-353,58

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

A continuación, se muestran los valores de los volúmenes de correlación (V_{cor}) obtenidos para los diferentes sistemas (Tablas 169, 170 y 171).

Tabla 169. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes ACN+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	881,59	878,36	877,43	874,27	871,36
0,2	891,71	912,58	923,89	920,92	921,93
0,3	1128,79	1112,06	1101,73	1093,07	1085,18
0,4	1215,23	1199,06	1190,86	1180,21	1170,73
0,5	1289,20	1275,94	1269,25	1257,27	1249,34
0,6	1428,50	1409,40	1393,65	1376,58	1370,60
0,7	1153,20	1122,37	1088,97	1049,03	1005,43
0,8	1319,10	1344,07	1349,03	1359,44	1366,79
0,9	1482,58	1475,03	1468,23	1459,49	1451,77
1,0	1532,36	1538,37	1544,97	1551,29	1557,64

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 170. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes NMP+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	965,17	965,08	966,19	966,60	967,07
0,2	1190,73	1192,79	1194,58	1196,65	1198,71
0,3	1376,63	1377,56	1378,19	1378,39	1379,67
0,4	1522,27	1524,68	1528,18	1529,76	1531,54
0,5	1641,26	1646,49	1654,02	1659,39	1663,71
0,6	1751,24	1756,97	1765,67	1773,17	1780,72
0,7	1867,22	1872,72	1877,83	1879,95	1888,56
0,8	1986,53	1988,81	1989,83	1986,69	1989,62
0,9	2090,58	2091,26	2090,55	2084,64	2081,42
1,0	2182,74	2185,29	2184,19	2178,37	2181,69

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 171. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para MLX en mezclas cosolventes DMSO+W.

x_1^a	V_{cor} ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	844,06	844,48	845,19	845,75	846,50
0,1	947,72	948,37	948,57	948,62	949,00
0,2	1064,94	1066,82	1068,42	1070,43	1072,23
0,3	1190,68	1193,93	1196,53	1199,97	1202,99
0,4	1307,64	1310,79	1314,19	1317,64	1321,17
0,5	1405,49	1409,85	1413,05	1417,47	1421,20
0,6	1492,56	1497,76	1500,61	1505,77	1509,80
0,7	1580,86	1585,96	1588,07	1592,56	1595,01
0,8	1671,30	1676,93	1678,29	1681,39	1683,69
0,9	1758,91	1758,52	1766,47	1768,27	1770,46
1,0	1835,86	1840,67	1844,02	1846,15	1848,19

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

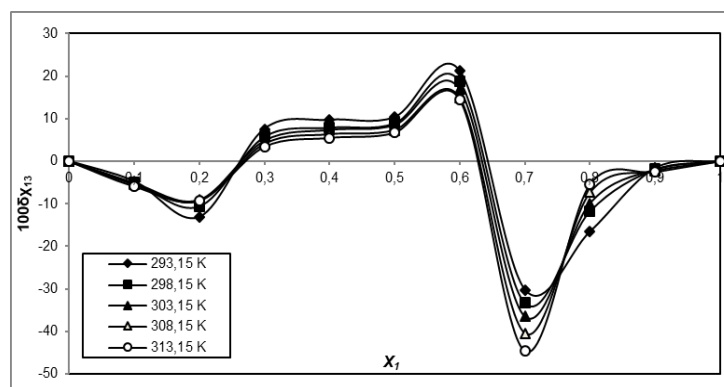
A continuación, se muestran los valores de los parámetros de solvatación preferencial $\delta x_{1,3}$, de MLX, calculados a través de la ecuación (1-30), en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, en las diferentes temperaturas de estudio (Tablas 172, 173 y 174).

En el sistema ACN+W, en los rangos de composición ($0,00 < x_1 < 0,26$ y $0,63 < x_1 < 1,00$; donde $\delta x_{1,3} < 0$) la fracción molar local de agua es más alta que la fracción molar de agua en el grueso de la solución con valores máximos en $x_1 = 0,20$ en el primer caso y $x_1 = 0,7$ en el segundo (Tabla 172, Figura 107). En el primer rango el proceso de hidratación es inversamente proporcional al incremento de la temperatura (en la sección 4.6.3 se había visto que el proceso de mezcla es exotérmico en este rango) con prevalencia de interacciones adhesivas por fuerzas de dispersión y puentes de hidrógeno débiles, no obstante que en el segundo rango el proceso de hidratación aumenta con el aumento de la temperatura.

Tabla 172. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes ACN+W.

x_1^a	100 $\delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-4,722	-5,045	-5,151	-5,513	-5,901
0,2	-13,179	-10,568	-9,094	-9,391	-9,197
0,3	7,564	5,762	4,816	4,092	3,390
0,4	9,674	7,936	7,366	6,337	5,516
0,5	10,308	8,939	8,503	7,330	6,720
0,6	21,201	18,788	16,897	14,855	14,479
0,7	-30,234	-33,309	-36,552	-40,463	-44,642
0,8	-16,621	-11,699	-9,887	-7,363	-5,437
0,9	-1,674	-1,901	-1,971	-2,314	-2,539
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

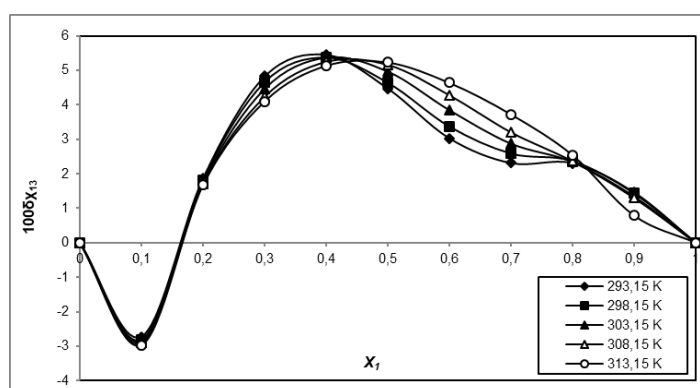
**Figura 107.** Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a diferentes temperaturas.

En el segundo rango el valor máximo coincide con la composición de máxima estructuración evidenciado en el análisis de las funciones termodinámicas de transferencia, en este caso el proceso de hidratación puede ser causado por fenómenos de interacción del tipo ácido-base de Lewis, que, dada la naturaleza endotérmica del proceso, puede corresponder a uniones a través de puentes de hidrógeno más fuertes. Como se describe en la literatura (Marcus, 1998), el agua tiene una alta capacidad para donar puentes de hidrógeno, es decir que se comporta como un ácido de Lewis, mientras que el cosolvente es menos ácido (parámetros de Kamlet-Taft: $\alpha = 1,17$ para el agua y $\alpha = 0,19$ para el ACN). Es decir que es posible que en este rango de composición el MLX se comporte como una base de Lewis frente al agua, de manera preferencial. En el rango de composición $0,26 < x_1 < 0,63$ la fracción molar local del cosolvente es mayor que la fracción molar del mismo en el seno de la solución, la solvatación preferencial aumenta en la medida que la temperatura disminuye, hay prevalencia de interacciones adhesivas las cuales son de carácter exotérmico, con predominio de fuerzas de dispersión y puentes de hidrógeno débiles.

Tabla 173. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMP+W.

x_1^a	100 $\delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-2,726	-2,814	-2,840	-2,901	-2,967
0,2	1,866	1,826	1,761	1,712	1,673
0,3	4,825	4,659	4,467	4,242	4,100
0,4	5,455	5,373	5,375	5,256	5,138
0,5	4,476	4,641	4,970	5,169	5,234
0,6	3,030	3,371	3,850	4,286	4,642
0,7	2,312	2,586	2,879	3,210	3,725
0,8	2,309	2,368	2,346	2,369	2,542
0,9	1,459	1,427	1,345	1,304	0,788
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

**Figura 108.** Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a diferentes temperaturas.

En el sistema NMP+W, en el rango de composiciones ($0,00 < x_1 < 0,16$; donde $\delta x_{1,3} < 0$), la fracción molar local del agua es mayor que la fracción molar local del agua en el seno de la solución, con un valor máximo en $x_1 = 0,10$ (Tabla 173, Figura 108). No hay variación apreciable con el cambio de la temperatura, en este caso hay un proceso de hidratación hidrofóbica que coincide con la baja solubilidad del fármaco en las composiciones ricas en agua. En el rango de composición $0,16 < x_1 < 1,00$, la fracción molar local del cosolvente es mayor que la fracción molar del cosolvente en el seno de la solución, con un valor máximo del parámetro de solvatación preferencial en $x_1 = 0,40$. Los grupos funcionales $-OH$ y $>NH$ de MLX inducen a que se comporte como un ácido de Lewis ante el cosolvente. El cosolvente posee una mayor capacidad aceptora de puentes de hidrógeno que el agua de acuerdo con los valores de los parámetros de Kamlet-Taft: $\beta = 0,47$ para el agua y $\beta = 0,77$ para NMP. En el rango de composición $0,16 < x_1 < 0,40$ el proceso de solvatación preferencial es inversamente proporcional con el incremento de la temperatura del sistema, con la prevalencia de interacciones adhesivas soluto-solvente, lo que a su vez favorece el proceso de disolución del fármaco. A partir de la composición $x_1 = 0,40$ el proceso de solvatación preferencial es endotérmico implicando que las fuerzas de asociación soluto-solvente son más fuertes,

lo que corresponde a la alta solubilidad de MLX en NMP pura y en las mezclas ricas en este cosolvente.

Tabla 174. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W.

x_1^a	$100 \delta x_{1,3}$				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,1	-0,965	-0,996	-1,087	-1,177	-1,251
0,2	-0,069	-0,066	-0,070	-0,062	-0,061
0,3	1,978	2,089	2,148	2,205	2,300
0,4	3,447	3,546	3,677	3,715	3,797
0,5	3,284	3,333	3,529	3,651	3,736
0,6	2,282	2,391	2,481	2,686	2,784
0,7	1,524	1,756	1,599	1,753	1,821
0,8	1,392	1,528	1,337	1,321	1,310
0,9	1,142	0,604	1,093	1,022	0,967
1,0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

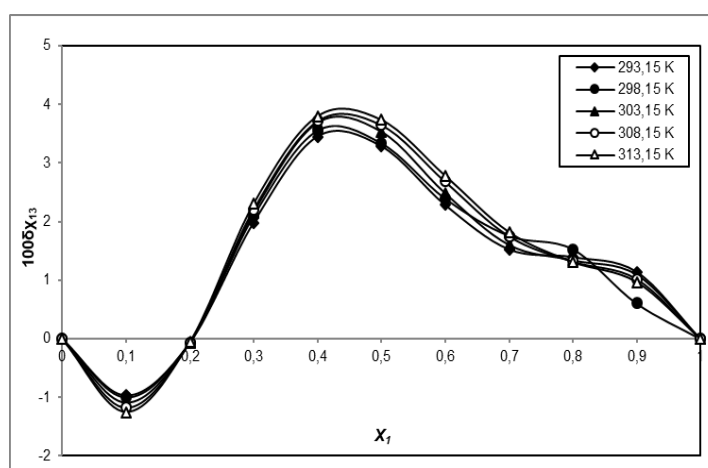


Figura 109. Valores de $\delta x_{1,3}$ de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a diferentes temperaturas.

El proceso de disolución de MLX en mezclas DMSO+W (Tabla 174, Figura 109) muestra que en el rango de composición $0,00 < x_1 < 0,20$, la fracción molar local de agua es más alta que la fracción molar de agua en el seno de la solución, con un valor máximo en $x_1 = 0,10$. El proceso de hidratación es mayor al aumentar la temperatura, lo que sugiere un proceso de carácter endotérmico propio de interacciones de carácter cohesivo entre las moléculas de agua, como las que pueden presentarse en los procesos de hidratación hidrofóbica, que además explican la baja solubilidad del fármaco en las mezclas ricas en agua y en agua pura. Por otra parte, en el rango de composición entre $0,20 < x_1 < 1,00$, la fracción molar local del cosolvente es mayor que la fracción molar local del agua, en torno a las moléculas de soluto, con un valor máximo en $x_1 \approx 0,45$. La solvatación preferencial se puede explicar desde el punto de vista de interacciones del tipo ácido-base de Lewis, donde MLX se comporta como un ácido de Lewis, frente al cosolvente de manera preferencial, como puede deducirse a partir de los valores de los parámetros

de Kamlet-Taft donde $\beta = 0,47$ para el agua y $\beta = 0,76$ para el DMSO. De hecho, la literatura relata que los sulfóxidos pertenecen al grupo de aceptores de puentes de hidrógeno (Marcus, 2002b). En este caso esta propiedad favorece la disolución del fármaco en las mezclas ricas en cosolvente y en el cosolvente puro.

4.7. Desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

En esta sección se presentan los resultados del desafío de algunos modelos de cosolencia para la predicción de la solubilidad de MLX en los sistemas cosolventes binarios ACN+W, NMP+W y DMSO+W. El objeto principal es comparar los resultados obtenidos a través de los diferentes modelos pertenecientes a enfoques teóricos, semi-empíricos o empíricos, en función de su capacidad de predicción frente a los resultados experimentales.

4.7.1. Modelo de solubilidad de Hildebrand para soluciones regulares a 298,15 K para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de las ecuaciones (1-48) a (1-53), las desviaciones porcentuales MPD e IPD se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

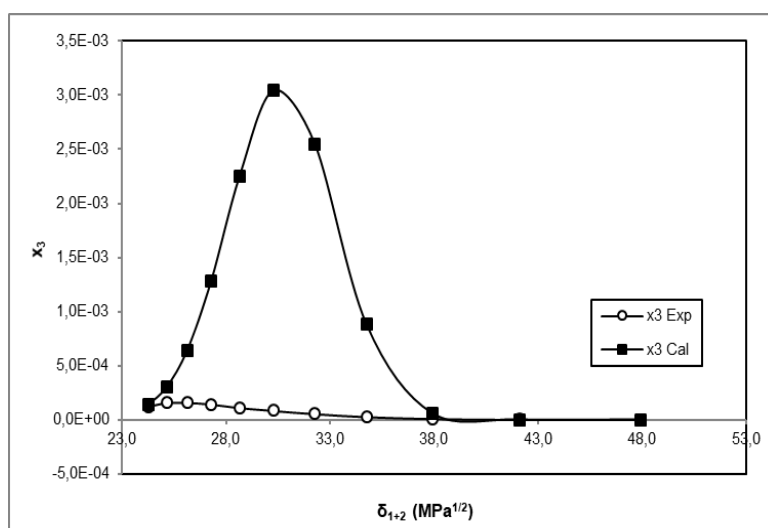


Figura 110. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

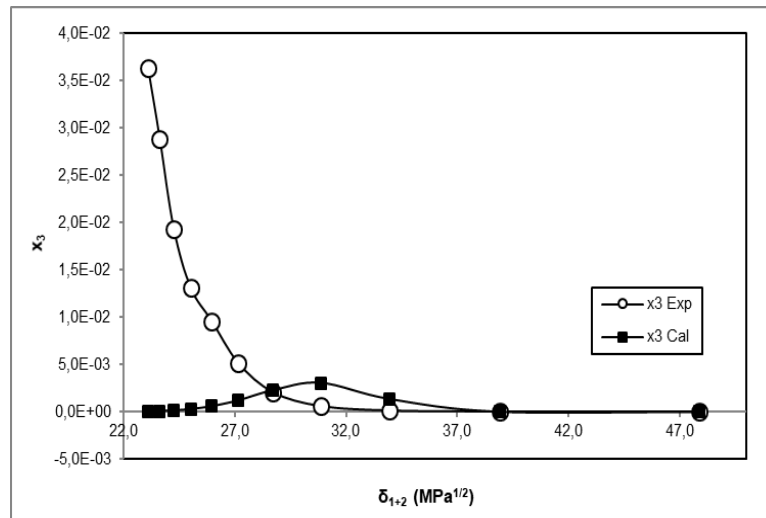


Figura 111. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

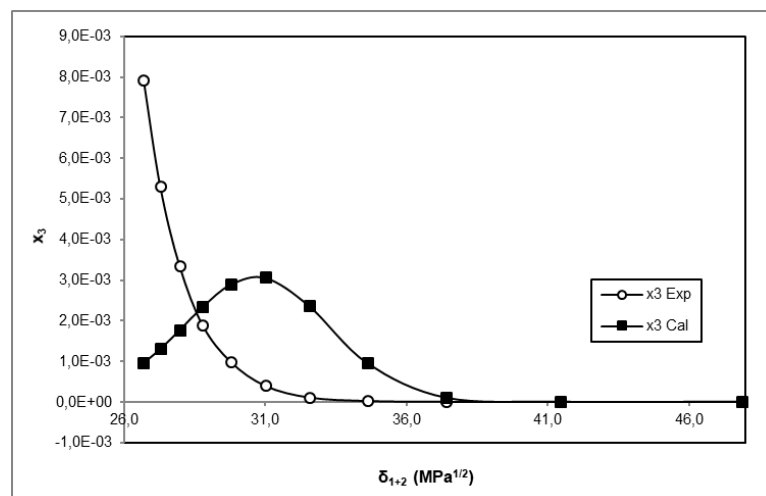


Figura 112. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas DMSO+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 175. Solubilidad experimental y calculada según el modelo de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
ACN	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
ACN	0,1	2,88E-06	3,08E-03	42,1	1,54E-07	94,65
ACN	0,2	1,03E-05	3,08E-03	37,9	5,84E-05	465,49
ACN	0,3	2,81E-05	3,08E-03	34,7	8,81E-04	3037,94
ACN	0,4	5,48E-05	3,08E-03	32,3	2,54E-03	4546,29
ACN	0,5	8,42E-05	3,08E-03	30,3	3,04E-03	3509,95
ACN	0,6	1,11E-04	3,08E-03	28,7	2,25E-03	1932,06
ACN	0,7	1,42E-04	3,08E-03	27,3	1,28E-03	801,11
ACN	0,8	1,58E-04	3,08E-03	26,2	6,38E-04	304,49
ACN	0,9	1,56E-04	3,08E-03	25,2	2,98E-04	90,98
ACN	1	1,22E-04	3,08E-03	24,3	1,36E-04	11,47
MPD (%) =						1354,04
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
NMP	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
NMP	0,1	1,55E-05	3,08E-03	38,9	1,81E-05	16,52
NMP	0,2	1,19E-04	3,08E-03	34,0	1,36E-03	1038,33
NMP	0,3	5,96E-04	3,08E-03	30,9	3,07E-03	415,26
NMP	0,4	2,06E-03	3,08E-03	28,7	2,29E-03	11,31
NMP	0,5	5,17E-03	3,08E-03	27,1	1,22E-03	76,43
NMP	0,6	9,63E-03	3,08E-03	26,0	6,10E-04	93,66
NMP	0,7	1,31E-02	3,08E-03	25,0	3,10E-04	97,64
NMP	0,8	1,94E-02	3,08E-03	24,3	1,72E-04	99,11
NMP	0,9	2,89E-02	3,08E-03	23,6	1,07E-04	99,63
NMP	1	3,64E-02	3,08E-03	23,1	6,93E-05	99,81
MPD (%) =						195,25
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	x_3^{Exp}	x_3^{id}	δ_{1+2} (MPa ^{1/2}) ^b	x_3^{Cal}	IPD (%)
DMSO	0	1,14E-06	3,08E-03	47,9	4,84E-13	100,00
DMSO	0,1	3,50E-06	3,08E-03	41,5	4,36E-07	87,54
DMSO	0,2	8,83E-06	3,08E-03	37,4	9,82E-05	1011,68
DMSO	0,3	2,70E-05	3,08E-03	34,6	9,52E-04	3418,43
DMSO	0,4	1,12E-04	3,08E-03	32,6	2,35E-03	1991,83
DMSO	0,5	3,97E-04	3,08E-03	31,0	3,05E-03	668,94
DMSO	0,6	9,86E-04	3,08E-03	29,8	2,89E-03	193,20
DMSO	0,7	1,88E-03	3,08E-03	28,8	2,34E-03	24,80
DMSO	0,8	3,34E-03	3,08E-03	28,0	1,77E-03	47,01
DMSO	0,9	5,30E-03	3,08E-03	27,3	1,30E-03	75,43
DMSO	1	7,91E-03	3,08E-03	26,7	9,58E-04	87,89
MPD (%) =						700,61

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas libres de soluto.

El modelo no se ajusta en ninguno de los casos, los valores MPD son 1354,04%, 195,25% y 700,61% para la solubilidad de MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W de manera respectiva (Tabla 175). Para cada uno de los sistemas se observa que el modelo tiende a generar una mejor predicción en las mezclas de mayor polaridad, es decir en las mezclas ricas en agua, aunque con valores de desviación muy altos para ser considerados como un modelo predictivo adecuado, aún en estas composiciones (Figuras 110, 111 y 112).

4.7.2. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K

Los cálculos respectivos se realizaron mediante la aplicación de las ecuaciones (1-54) a (1-57), las desviaciones porcentuales MPD e IPD se calcularon mediante las ecuaciones (1-46) y (1-47). A continuación, se muestran los resultados obtenidos:

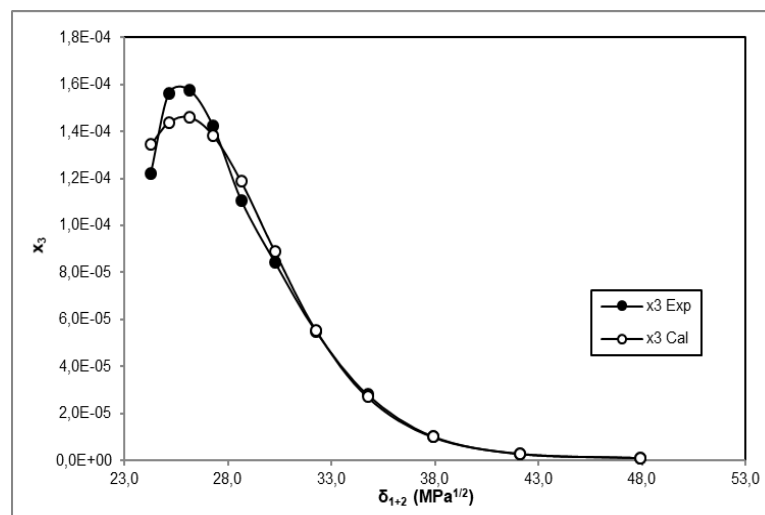


Figura 113. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

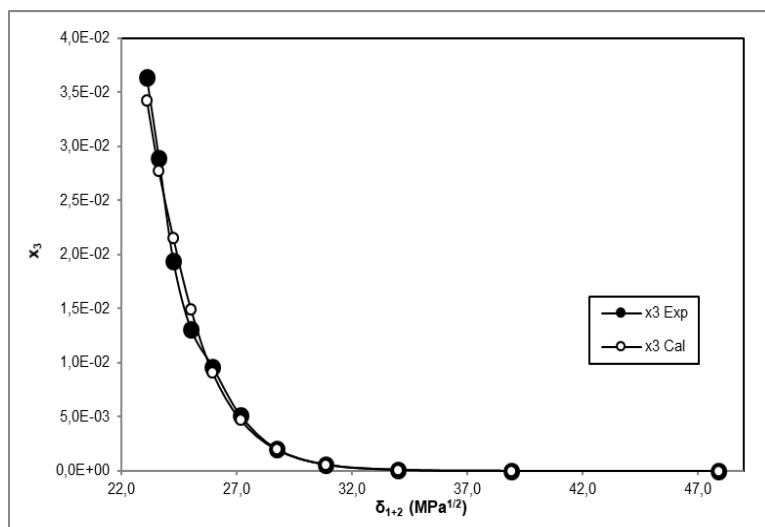


Figura 114. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

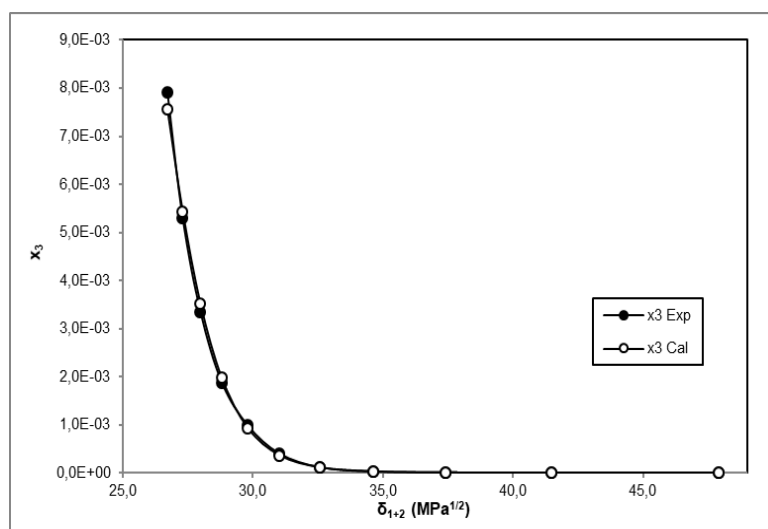


Figura 115. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 176. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)	
ACN	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,48	1,13E-06	0,54	
ACN	0,1	42,1	0,0331	1311,26	2,88E-06	1311,46	2,97E-06	3,12	
ACN	0,2	37,9	0,0331	1152,22	1,03E-05	1152,01	1,00E-05	3,13	
ACN	0,3	34,7	0,0331	1043,98	2,81E-05	1043,74	2,71E-05	3,67	
ACN	0,4	32,3	0,0331	965,59	5,48E-05	965,65	5,53E-05	0,89	
ACN	0,5	30,3	0,0331	906,35	8,42E-05	906,69	8,88E-05	5,44	
ACN	0,6	28,7	0,0331	860,13	1,11E-04	860,60	1,19E-04	7,28	
ACN	0,7	27,3	0,0331	823,71	1,42E-04	823,53	1,38E-04	2,66	
ACN	0,8	26,2	0,0331	793,55	1,58E-04	793,06	1,46E-04	7,29	
ACN	0,9	25,2	0,0331	768,07	1,56E-04	767,53	1,44E-04	7,81	
ACN	1	24,3	0,0331	745,20	1,22E-04	745,83	1,35E-04	10,05	
								MPD (%) =	4,72
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)	
NMP	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,53	1,14E-06	0,14	
NMP	0,1	38,9	0,0331	1193,18	1,55E-05	1193,07	1,53E-05	1,75	
NMP	0,2	34,0	0,0331	1026,87	1,19E-04	1027,13	1,24E-04	3,99	
NMP	0,3	30,9	0,0329	936,48	5,96E-04	936,62	6,09E-04	2,17	
NMP	0,4	28,7	0,0326	880,77	2,06E-03	880,53	1,99E-03	3,52	
NMP	0,5	27,1	0,0320	843,21	5,17E-03	842,65	4,77E-03	7,88	
NMP	0,6	26,0	0,0313	815,89	9,63E-03	815,48	9,09E-03	5,63	
NMP	0,7	25,0	0,0309	794,18	1,31E-02	795,09	1,49E-02	13,85	
NMP	0,8	24,3	0,0302	778,49	1,94E-02	779,25	2,15E-02	11,02	
NMP	0,9	23,6	0,0292	766,90	2,89E-02	766,59	2,77E-02	4,01	
NMP	1	23,1	0,0286	756,72	3,64E-02	756,26	3,43E-02	5,79	
								MPD (%) =	5,43
<i>Cosolvente</i>	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	A^b	W_{exp}^c	x_3^{Exp}	W_{cal}^c	x_3^{Cal}	IPD (%)	
DMSO	0	47,9	0,0331	1566,52	1,14E-06	1566,51	1,14E-06	0,11	
DMSO	0,1	41,5	0,0331	1286,82	3,50E-06	1286,93	3,56E-06	1,69	
DMSO	0,2	37,4	0,0331	1132,77	8,83E-06	1132,27	8,19E-06	7,32	
DMSO	0,3	34,6	0,0331	1039,35	2,70E-05	1040,07	3,02E-05	11,67	
DMSO	0,4	32,6	0,0331	979,98	1,12E-04	980,07	1,14E-04	1,41	
DMSO	0,5	31,0	0,0330	938,64	3,97E-04	938,05	3,63E-04	8,53	
DMSO	0,6	29,8	0,0329	907,22	9,86E-04	906,87	9,35E-04	5,16	
DMSO	0,7	28,8	0,0327	882,36	1,88E-03	882,68	1,97E-03	4,97	
DMSO	0,8	28,0	0,0324	862,92	3,34E-03	863,25	3,51E-03	5,08	
DMSO	0,9	27,3	0,0321	847,04	5,30E-03	847,22	5,44E-03	2,67	
DMSO	1	26,7	0,0318	834,02	7,91E-03	833,71	7,55E-03	4,51	
								MPD (%) =	4,83

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b A es una constante del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.

^c W_{exp} y W_{cal} son los términos de interacción experimentales y calculados a partir del modelo extendido de solubilidad de Hildebrand.

El modelo extendido de solubilidad de Hildebrand presenta un buen ajuste predictivo de la solubilidad de MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W con valores de MPD de 4,72%, 5,43% y 4,83% de manera respectiva (Tabla 176). Los valores de predicción de la solubilidad de MLX en el sistema ACN+W presenta variaciones IPD entre 0,54% y 10,05%. El valor de desviación máximo se obtiene en el cosolvente puro, sin embargo, el poder descriptivo del modelo, para este sistema en las demás composiciones intermedias, posee desviaciones menores (Figura 113). La predicción de la solubilidad de MLX en el sistema NMP+W posee valores de IPD que varían entre 0,14% y 13,85%. Las desviaciones más grandes se observan en las composiciones $x_1 = 0,7$ y $x_1 = 0,8$ (Figura 114). Las desviaciones, con respecto a los datos experimentales de solubilidad de MLX, en el sistema DMSO+W, presenta variaciones de los valores IPD entre 0,11% y 11,67%. La desviación más grande se observa en la mezcla de composición $x_1 = 0,3$ (Figura 115).

4.7.3. Modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado en términos del GSM para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a temperatura = 298,15 K

A continuación, se muestran los resultados obtenidos (Figuras 116, 117 y 118):

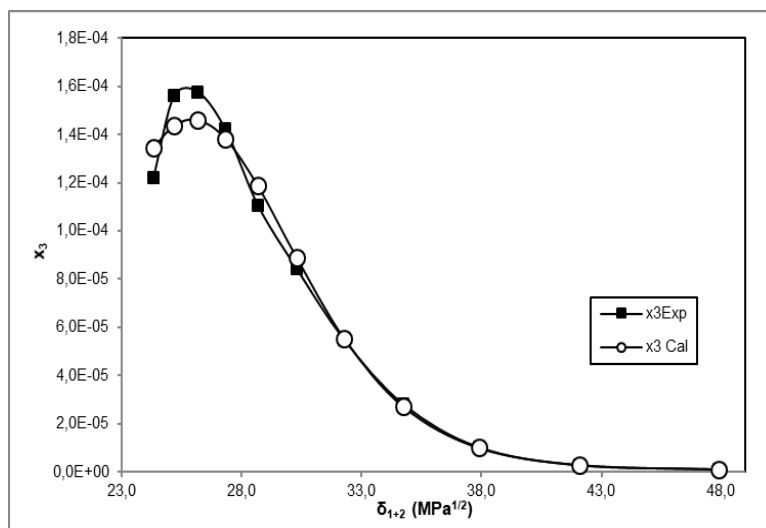


Figura 116. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas ACN+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

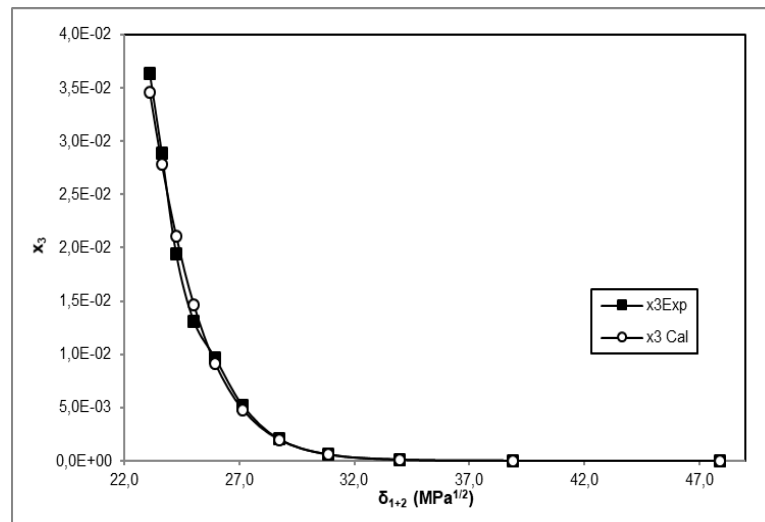


Figura 117. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas NMP+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

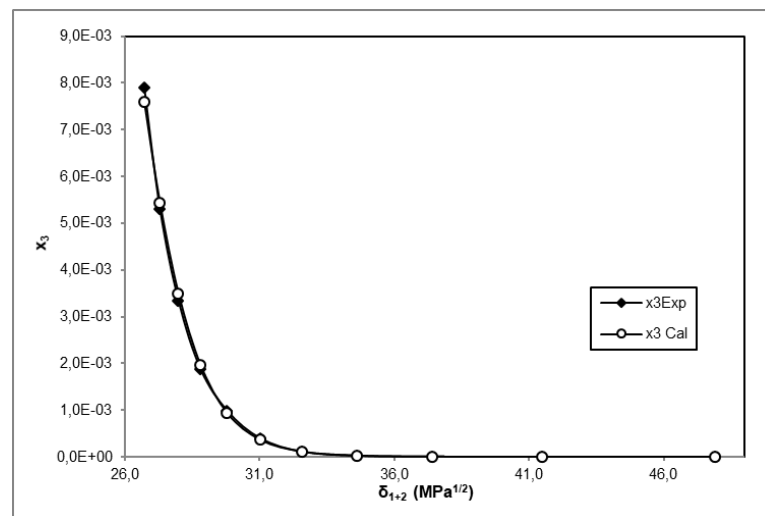


Figura 118. Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según GSM para MLX en mezclas DMSO+W a 298,15 K en función del parámetro de solubilidad.

Tabla 177. Solubilidad experimental y calculada según el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand modificado según el modelo General Simple (GSM) para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a 298,15 K.

Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
ACN	0	47,9	1,14E-06	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,13E-06	0,54
ACN	0,1	42,1	2,88E-06	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	2,97E-06	3,13
ACN	0,2	37,9	1,03E-05	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,00E-05	3,14
ACN	0,3	34,7	2,81E-05	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	2,70E-05	3,67
ACN	0,4	32,3	5,48E-05	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	5,53E-05	0,89
ACN	0,5	30,3	8,42E-05	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	8,88E-05	5,45
ACN	0,6	28,7	1,11E-04	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,19E-04	7,30
ACN	0,7	27,3	1,42E-04	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,38E-04	2,67
ACN	0,8	26,2	1,58E-04	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,46E-04	7,31
ACN	0,9	25,2	1,56E-04	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,44E-04	7,83
ACN	1	24,3	1,22E-04	-22,270	1,838	-0,061	0,001	-2,852E-06	0,998	1,35E-04	10,08
MPD (%) = 4,73											
Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
NMP	0	47,9	1,14E-06	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	1,14E-06	0,09
NMP	0,1	38,9	1,55E-05	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	1,54E-05	1,00
NMP	0,2	34,0	1,19E-04	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	1,21E-04	1,71
NMP	0,3	30,9	5,96E-04	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	6,13E-04	2,90
NMP	0,4	28,7	2,06E-03	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	2,02E-03	1,98
NMP	0,5	27,1	5,17E-03	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	4,81E-03	6,98
NMP	0,6	26,0	9,63E-03	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	9,11E-03	5,34
NMP	0,7	25,0	1,31E-02	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	1,47E-02	11,87
NMP	0,8	24,3	1,94E-02	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	2,11E-02	8,75
NMP	0,9	23,6	2,89E-02	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	2,79E-02	3,50
NMP	1	23,1	3,64E-02	-21,099	2,808	-0,135	0,003	-1,741E-05	1,000	3,46E-02	4,84
MPD (%) = 4,45											
Cosolvente	x_1^a	δ_{1+2} (MPa ^{1/2})	x_3^{Exp}	a	b	c	d	e	r^2	x_3^{Cal}	IPD(%)
DMSO	0	47,9	1,14E-06	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	1,14E-06	0,14
DMSO	0,1	41,5	3,50E-06	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	3,57E-06	1,99
DMSO	0,2	37,4	8,83E-06	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	8,14E-06	7,89
DMSO	0,3	34,6	2,70E-05	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	3,02E-05	11,64
DMSO	0,4	32,6	1,12E-04	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	1,15E-04	1,92
DMSO	0,5	31,0	3,97E-04	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	3,65E-04	8,15
DMSO	0,6	29,8	9,86E-04	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	9,35E-04	5,15
DMSO	0,7	28,8	1,88E-03	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	1,96E-03	4,60
DMSO	0,8	28,0	3,34E-03	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	3,49E-03	4,56
DMSO	0,9	27,3	5,30E-03	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	5,43E-03	2,44
DMSO	1	26,7	7,91E-03	-117,958	14,230	-0,627	0,012	-8,009E-05	0,999	7,59E-03	4,02
MPD (%) = 4,77											

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto. Los valores a, b, c, d, y e corresponden a los coeficientes de los polinomios de cuarto orden de $\log x_3$ en función de δ_{1+2} (Parámetro de solubilidad de Hildebrand de las mezclas libres de soluto). El coeficiente de correlación de los polinomios respectivos es r^2 .

La predicción de la solubilidad de MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO por parte del modelo muestra valores de MPD de 4,73%, 4,45% y 4,77% de manera respectiva. El modelo correlativo da lugar a un polinomio de cuarto orden con un buen poder predictivo, para cada uno de los sistemas contemplados en esta sección (Tabla 177). Para la solubilidad de MLX en el sistema ACN+W el modelo presenta valores de IPD que varían entre 0,54% y 10,08% con los mejores valores de predicción en la mezclas ricas en agua (Figura 116). Los valores de IPD que se observan para la solubilidad de MLX en el sistema NMP+W varían entre 0,09% y 11,87%, donde el valor máximo corresponde a la composición $x_1 = 0,70$ (Figura 117). Los valores IPD observados para la solubilidad de MLX en el sistema DMSO+W, varían entre 0,14% y 11,64% (Figura 118). Este modelo presenta resultados comparables a los obtenidos con el modelo extendido de solubilidad de Hildebrand, con una ventaja principal: al tratarse de un modelo correlativo, el número de cálculos requerido es mucho menor.

4.7.4. Modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

Para el desarrollo de este modelo se aplicó la ecuación (1-59) a las diferentes temperaturas de estudio y se calcularon los valores de IPD en términos de porcentaje para cada predicción individual (ecuación 1-47). Se compara el cambio de la fracción volumétrica de cosolvente frente al porcentaje IPD, con el objeto de evidenciar la magnitud de la desviación en las predicciones de solubilidad (Figuras 119, 120 y 121).

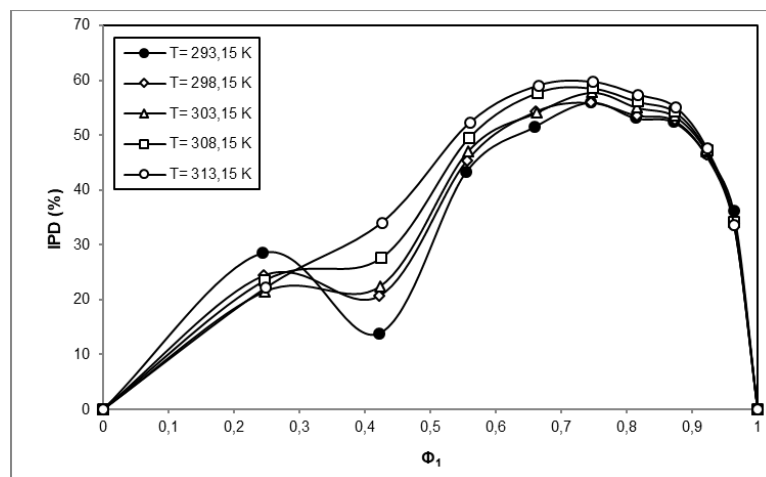


Figura 119. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.

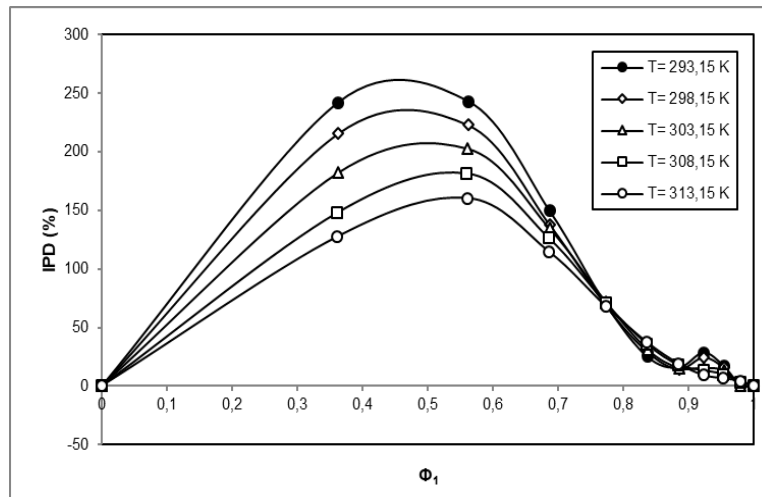


Figura 120. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.

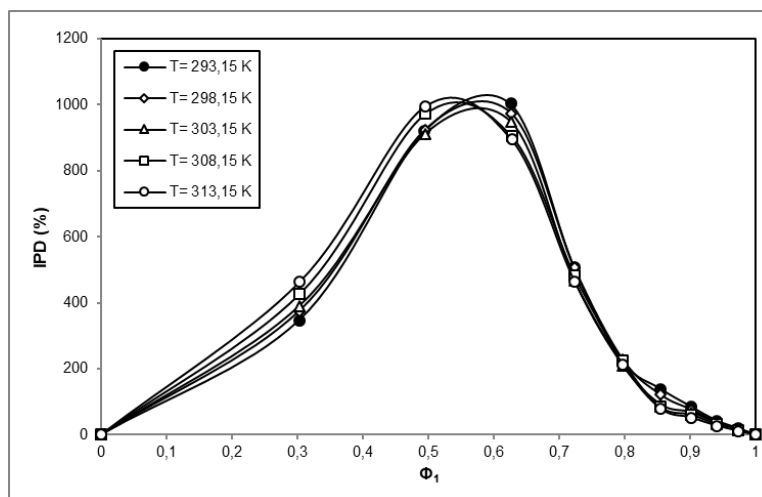


Figura 121. Desviaciones del modelo log-lineal de Yalkowsky en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.

Tabla 178. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ACN	0,1	0,244	0,245	0,246	0,247	0,248	28,56	24,41	21,47	23,52	22,13
ACN	0,2	0,421	0,422	0,423	0,425	0,426	13,82	20,72	22,48	27,60	34,07
ACN	0,3	0,555	0,556	0,557	0,559	0,560	43,32	45,45	47,07	49,45	52,21
ACN	0,4	0,660	0,661	0,662	0,663	0,664	51,55	54,34	54,11	57,69	58,98
ACN	0,5	0,744	0,745	0,746	0,747	0,748	55,99	55,97	57,78	58,54	59,66
ACN	0,6	0,813	0,814	0,815	0,816	0,817	53,12	53,66	55,08	56,11	57,35
ACN	0,7	0,871	0,872	0,873	0,873	0,874	52,42	52,75	53,50	54,26	55,10
ACN	0,8	0,921	0,921	0,922	0,922	0,922	46,61	46,40	47,07	47,21	47,55
ACN	0,9	0,963	0,963	0,964	0,964	0,964	36,21	34,01	34,57	34,23	33,65
ACN	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMP	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMP	0,1	0,363	0,363	0,362	0,361	0,361	241,96	215,46	181,95	147,74	127,29
NMP	0,2	0,561	0,562	0,561	0,560	0,560	243,14	222,80	202,76	181,41	160,31
NMP	0,3	0,687	0,687	0,687	0,685	0,686	149,44	137,61	134,63	126,39	114,68
NMP	0,4	0,773	0,774	0,773	0,772	0,772	69,41	68,54	71,78	71,04	68,34
NMP	0,5	0,837	0,837	0,836	0,836	0,836	25,13	29,25	31,26	35,99	37,40
NMP	0,6	0,885	0,885	0,885	0,884	0,884	15,79	14,47	15,21	17,90	19,12
NMP	0,7	0,923	0,923	0,923	0,922	0,922	28,55	24,49	15,18	13,39	9,20
NMP	0,8	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	17,48	15,85	13,27	9,87	6,40
NMP	0,9	0,979	0,979	0,979	0,979	0,979	1,37	1,14	0,33	3,56	4,26
NMP	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMSO	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMSO	0,1	0,302	0,303	0,303	0,303	0,303	346,79	374,61	390,59	425,85	462,48
DMSO	0,2	0,494	0,494	0,495	0,495	0,495	919,60	922,12	910,86	970,98	993,70
DMSO	0,3	0,626	0,626	0,627	0,627	0,627	1002,07	972,89	946,32	905,26	893,86
DMSO	0,4	0,722	0,723	0,723	0,723	0,723	507,82	505,80	468,30	482,88	464,54
DMSO	0,5	0,796	0,796	0,797	0,797	0,797	223,30	228,79	210,61	223,62	213,64
DMSO	0,6	0,854	0,854	0,855	0,855	0,855	139,51	121,20	91,79	83,89	78,90
DMSO	0,7	0,901	0,901	0,901	0,901	0,901	85,20	75,85	68,08	60,33	51,85
DMSO	0,8	0,940	0,940	0,940	0,940	0,940	43,05	39,23	35,78	31,57	27,31
DMSO	0,9	0,972	0,972	0,972	0,972	0,972	19,97	16,92	14,92	14,02	12,03
DMSO	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 179. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo log-lineal de Yalkowsky para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
ACN	0,1	2,57E-06	2,88E-06	3,21E-06	3,49E-06	3,86E-06	3,31E-06	3,58E-06	3,90E-06	4,31E-06	4,71E-06
ACN	0,2	8,58E-06	1,03E-05	1,19E-05	1,44E-05	1,77E-05	7,40E-06	8,19E-06	9,21E-06	1,04E-05	1,17E-05
ACN	0,3	2,40E-05	2,81E-05	3,33E-05	4,01E-05	4,85E-05	1,36E-05	1,53E-05	1,76E-05	2,03E-05	2,32E-05
ACN	0,4	4,53E-05	5,48E-05	6,36E-05	8,05E-05	9,63E-05	2,19E-05	2,50E-05	2,92E-05	3,40E-05	3,95E-05
ACN	0,5	7,33E-05	8,42E-05	1,04E-04	1,25E-04	1,50E-04	3,22E-05	3,71E-05	4,39E-05	5,16E-05	6,05E-05
ACN	0,6	9,44E-05	1,11E-04	1,36E-04	1,66E-04	2,01E-04	4,42E-05	5,13E-05	6,12E-05	7,27E-05	8,59E-05
ACN	0,7	1,21E-04	1,42E-04	1,74E-04	2,11E-04	2,56E-04	5,76E-05	6,72E-05	8,09E-05	9,67E-05	1,15E-04
ACN	0,8	1,35E-04	1,58E-04	1,94E-04	2,33E-04	2,81E-04	7,21E-05	8,45E-05	1,03E-04	1,23E-04	1,47E-04
ACN	0,9	1,37E-04	1,56E-04	1,92E-04	2,30E-04	2,75E-04	8,75E-05	1,03E-04	1,26E-04	1,52E-04	1,82E-04
ACN	1	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04
NMP	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMP	0,1	1,33E-05	1,55E-05	1,86E-05	2,31E-05	2,71E-05	4,53E-05	4,90E-05	5,25E-05	5,73E-05	6,16E-05
NMP	0,2	1,02E-04	1,19E-04	1,39E-04	1,66E-04	1,95E-04	3,50E-04	3,85E-04	4,21E-04	4,68E-04	5,09E-04
NMP	0,3	5,11E-04	5,96E-04	6,67E-04	7,82E-04	9,01E-04	1,27E-03	1,42E-03	1,57E-03	1,77E-03	1,93E-03
NMP	0,4	1,83E-03	2,06E-03	2,25E-03	2,59E-03	2,89E-03	3,10E-03	3,47E-03	3,87E-03	4,43E-03	4,86E-03
NMP	0,5	4,75E-03	5,17E-03	5,72E-03	6,37E-03	6,94E-03	5,94E-03	6,69E-03	7,50E-03	8,66E-03	9,54E-03
NMP	0,6	8,42E-03	9,63E-03	1,08E-02	1,23E-02	1,34E-02	9,75E-03	1,10E-02	1,24E-02	1,45E-02	1,60E-02
NMP	0,7	1,12E-02	1,31E-02	1,61E-02	1,91E-02	2,19E-02	1,44E-02	1,63E-02	1,85E-02	2,16E-02	2,39E-02
NMP	0,8	1,68E-02	1,94E-02	2,25E-02	2,73E-02	3,12E-02	1,98E-02	2,25E-02	2,55E-02	3,00E-02	3,32E-02
NMP	0,9	2,53E-02	2,89E-02	3,32E-02	3,79E-02	4,18E-02	2,56E-02	2,92E-02	3,33E-02	3,93E-02	4,35E-02
NMP	1	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02
DMSO	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMSO	0,1	3,39E-06	3,50E-06	3,66E-06	3,80E-06	3,91E-06	1,52E-05	1,66E-05	1,79E-05	2,00E-05	2,20E-05
DMSO	0,2	7,88E-06	8,83E-06	9,86E-06	1,07E-05	1,18E-05	8,03E-05	9,03E-05	9,97E-05	1,14E-04	1,29E-04
DMSO	0,3	2,30E-05	2,70E-05	3,10E-05	3,78E-05	4,41E-05	2,54E-04	2,90E-04	3,25E-04	3,80E-04	4,38E-04
DMSO	0,4	9,68E-05	1,12E-04	1,35E-04	1,57E-04	1,89E-04	5,89E-04	6,81E-04	7,70E-04	9,13E-04	1,07E-03
DMSO	0,5	3,46E-04	3,97E-04	4,79E-04	5,51E-04	6,72E-04	1,12E-03	1,31E-03	1,49E-03	1,78E-03	2,11E-03
DMSO	0,6	7,75E-04	9,86E-04	1,30E-03	1,64E-03	2,01E-03	1,86E-03	2,18E-03	2,50E-03	3,02E-03	3,60E-03
DMSO	0,7	1,51E-03	1,88E-03	2,26E-03	2,88E-03	3,65E-03	2,80E-03	3,30E-03	3,80E-03	4,63E-03	5,55E-03
DMSO	0,8	2,74E-03	3,34E-03	3,95E-03	5,00E-03	6,23E-03	3,92E-03	4,65E-03	5,37E-03	6,57E-03	7,93E-03
DMSO	0,9	4,34E-03	5,30E-03	6,24E-03	7,74E-03	9,55E-03	5,20E-03	6,19E-03	7,18E-03	8,83E-03	1,07E-02
DMSO	1	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Los supuestos teóricos de este modelo no se ajustan a la realidad de los sistemas en estudio. El modelo parte de la base de la no existencia de un comportamiento diferenciado de las moléculas del cosolvente ya sea en estado puro o en las respectivas mezclas. Para el sistema ACN+W las variaciones porcentuales IPD, oscilan entre el 10% y el 60% en todo el rango de composición. Mientras que en los sistemas NMP+W y DMSO+W las variaciones son de mayor magnitud. En las composiciones ricas en cosolvente del sistema NMP+W se observan valores de desviación IPD% cercanos al 15%, sin embargo, muy altos con base a los niveles de predicción que se pueden obtener con otros modelos, y limitados a solo algunas composiciones (Tabla 178). Los valores de solubilidad experimental en comparación a los valores de solubilidad obtenidos a través del modelo se reportan en la tabla 179, para los tres sistemas considerados en este aparte.

Con relación al planteamiento de la hipótesis, para el caso de los cosolventes apróticos, no podemos realizar una comparación según el criterio de analogía estructural, como en los casos anteriores. No obstante, se puede comparar el valor de la pendiente del modelo (Ecuación 1-60) frente a los parámetros de solubilidad de los cosolventes puros. Para los cosolventes considerados en esta sección se obtienen los siguientes valores de la pendiente a 298,15 K: 2,30($\pm 0,14$), 4,13($\pm 0,40$) y 4,72($\pm 0,20$) para los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, de manera respectiva. Dichas pendientes no poseen una proporcionalidad clara en comparación con los parámetros de solubilidad de los cosolventes puros: 24,3 MPa^{1/2} para ACN, 23,1 MPa^{1/2} para NMP y 26,7 MPa^{1/2} para DMSO. No se observa la misma tendencia que se evidenció en los sistemas de los alcoholes y las amidas. Por otra parte, el análisis de solvatación preferencial muestra que cada sistema tiene un comportamiento que está por fuera de las consideraciones teóricas de este modelo.

4.7.5. Modelo Williams-Amidon (Energía libre de exceso) para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

Para el desarrollo de este modelo se aplicó la ecuación (1-62) a las diferentes temperaturas de estudio y se calcularon los valores de IPD en términos de porcentaje para cada predicción individual (ecuación 1-47). Se compara el cambio de la fracción volumétrica de cosolvente frente al porcentaje IPD, con el objeto de evidenciar la magnitud de la desviación en las predicciones de solubilidad (Figuras 122, 123 y 124).

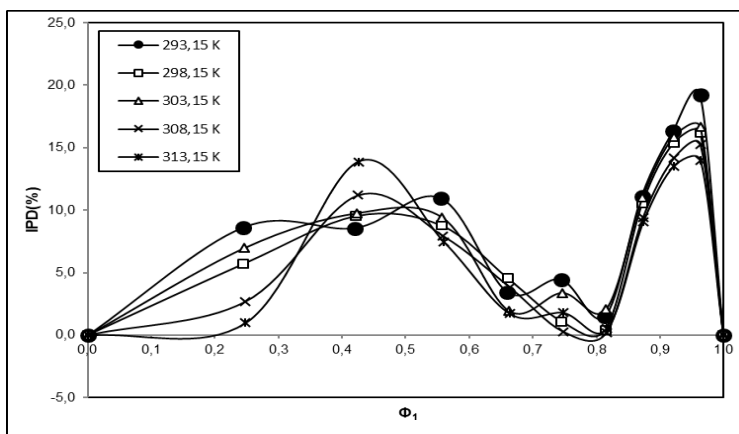


Figura 122. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.

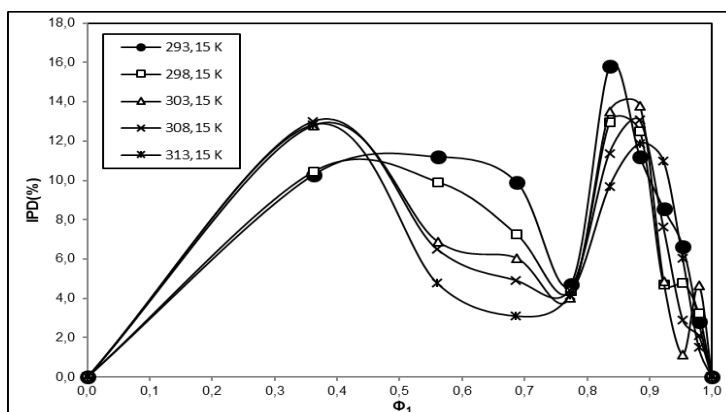


Figura 123. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.

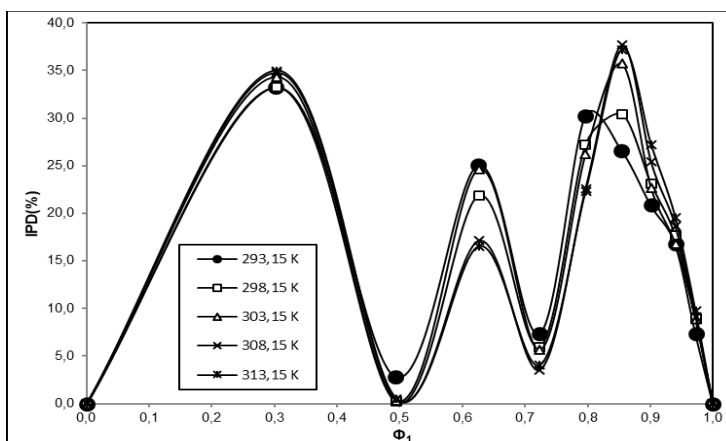


Figura 124. Desviaciones del modelo Williams-Amidon en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.

Tabla 180. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ACN	0,1	0,244	0,245	0,246	0,247	0,248	8,61	5,70	6,97	2,66	1,00
ACN	0,2	0,421	0,422	0,423	0,425	0,426	8,56	9,53	9,76	11,19	13,88
ACN	0,3	0,555	0,556	0,557	0,559	0,560	10,96	8,77	9,43	7,95	7,48
ACN	0,4	0,660	0,661	0,662	0,663	0,664	3,46	4,54	1,95	3,85	1,72
ACN	0,5	0,744	0,745	0,746	0,747	0,748	4,46	1,09	3,39	0,28	1,80
ACN	0,6	0,813	0,814	0,815	0,816	0,817	1,50	0,42	2,05	0,18	0,51
ACN	0,7	0,871	0,872	0,873	0,873	0,874	11,11	10,53	11,02	9,39	9,04
ACN	0,8	0,921	0,921	0,922	0,922	0,922	16,31	15,38	15,88	14,17	13,53
ACN	0,9	0,963	0,963	0,964	0,964	0,964	19,20	16,19	16,65	15,26	13,96
ACN	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							7,65	6,56	7,01	5,90	5,72
NMP	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMP	0,1	0,363	0,363	0,362	0,361	0,361	10,29	10,45	12,79	13,00	12,82
NMP	0,2	0,561	0,562	0,561	0,560	0,560	11,19	9,90	6,87	6,50	4,76
NMP	0,3	0,687	0,687	0,687	0,685	0,686	9,91	7,25	6,05	4,92	3,10
NMP	0,4	0,773	0,774	0,773	0,772	0,772	4,70	4,36	4,04	4,41	4,14
NMP	0,5	0,837	0,837	0,836	0,836	0,836	15,80	12,96	13,52	11,38	9,67
NMP	0,6	0,885	0,885	0,885	0,884	0,884	11,20	12,47	13,80	13,07	11,88
NMP	0,7	0,923	0,923	0,923	0,922	0,922	8,55	4,70	4,87	7,62	11,00
NMP	0,8	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	6,63	4,78	1,15	2,90	6,03
NMP	0,9	0,979	0,979	0,979	0,979	0,979	2,82	3,23	4,64	2,11	1,52
NMP	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							7,37	6,37	6,16	5,99	5,90
DMSO	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMSO	0,1	0,302	0,303	0,303	0,303	0,303	33,25	33,22	34,35	34,77	34,99
DMSO	0,2	0,494	0,494	0,495	0,495	0,495	2,83	0,20	0,32	0,40	0,52
DMSO	0,3	0,626	0,626	0,627	0,627	0,627	25,07	21,87	24,63	17,13	16,53
DMSO	0,4	0,722	0,723	0,723	0,723	0,723	7,31	5,93	5,65	3,54	4,02
DMSO	0,5	0,796	0,796	0,797	0,797	0,797	30,20	27,20	26,21	22,57	22,28
DMSO	0,6	0,854	0,854	0,855	0,855	0,855	26,61	30,44	35,72	37,67	37,20
DMSO	0,7	0,901	0,901	0,901	0,901	0,901	20,84	23,14	22,67	25,39	27,21
DMSO	0,8	0,940	0,940	0,940	0,940	0,940	16,74	17,65	16,80	18,64	19,59
DMSO	0,9	0,972	0,972	0,972	0,972	0,972	7,33	8,93	8,85	9,11	9,71
DMSO	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							15,47	15,33	15,93	15,38	15,64

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 181. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
ACN	0,1	2,57E-06	2,88E-06	3,21E-06	3,49E-06	3,86E-06	2,35E-06	2,71E-06	2,99E-06	3,39E-06	3,90E-06
ACN	0,2	8,58E-06	1,03E-05	1,19E-05	1,44E-05	1,77E-05	7,85E-06	9,35E-06	1,07E-05	1,28E-05	1,53E-05
ACN	0,3	2,40E-05	2,81E-05	3,33E-05	4,01E-05	4,85E-05	2,14E-05	2,56E-05	3,01E-05	3,69E-05	4,48E-05
ACN	0,4	4,53E-05	5,48E-05	6,36E-05	8,05E-05	9,63E-05	4,37E-05	5,23E-05	6,24E-05	7,74E-05	9,46E-05
ACN	0,5	7,33E-05	8,42E-05	1,04E-04	1,25E-04	1,50E-04	7,00E-05	8,33E-05	1,00E-04	1,25E-04	1,53E-04
ACN	0,6	9,44E-05	1,11E-04	1,36E-04	1,66E-04	2,01E-04	9,30E-05	1,10E-04	1,34E-04	1,66E-04	2,02E-04
ACN	0,7	1,21E-04	1,42E-04	1,74E-04	2,11E-04	2,56E-04	1,08E-04	1,27E-04	1,55E-04	1,92E-04	2,33E-04
ACN	0,8	1,35E-04	1,58E-04	1,94E-04	2,33E-04	2,81E-04	1,13E-04	1,33E-04	1,63E-04	2,00E-04	2,43E-04
ACN	0,9	1,37E-04	1,56E-04	1,92E-04	2,30E-04	2,75E-04	1,11E-04	1,31E-04	1,60E-04	1,95E-04	2,36E-04
ACN	1	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04
<hr/>											
NMP	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMP	0,1	1,33E-05	1,55E-05	1,86E-05	2,31E-05	2,71E-05	1,19E-05	1,39E-05	1,63E-05	2,01E-05	2,36E-05
NMP	0,2	1,02E-04	1,19E-04	1,39E-04	1,66E-04	1,95E-04	1,13E-04	1,31E-04	1,48E-04	1,77E-04	2,05E-04
NMP	0,3	5,11E-04	5,96E-04	6,67E-04	7,82E-04	9,01E-04	5,61E-04	6,39E-04	7,07E-04	8,20E-04	9,29E-04
NMP	0,4	1,83E-03	2,06E-03	2,25E-03	2,59E-03	2,89E-03	1,74E-03	1,97E-03	2,16E-03	2,47E-03	2,77E-03
NMP	0,5	4,75E-03	5,17E-03	5,72E-03	6,37E-03	6,94E-03	4,00E-03	4,50E-03	4,94E-03	5,64E-03	6,27E-03
NMP	0,6	8,42E-03	9,63E-03	1,08E-02	1,23E-02	1,34E-02	7,48E-03	8,43E-03	9,30E-03	1,07E-02	1,18E-02
NMP	0,7	1,12E-02	1,31E-02	1,61E-02	1,91E-02	2,19E-02	1,22E-02	1,37E-02	1,53E-02	1,76E-02	1,95E-02
NMP	0,8	1,68E-02	1,94E-02	2,25E-02	2,73E-02	3,12E-02	1,79E-02	2,03E-02	2,28E-02	2,65E-02	2,93E-02
NMP	0,9	2,53E-02	2,89E-02	3,32E-02	3,79E-02	4,18E-02	2,46E-02	2,79E-02	3,16E-02	3,71E-02	4,11E-02
NMP	1	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02
<hr/>											
DMSO	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMSO	0,1	3,39E-06	3,50E-06	3,66E-06	3,80E-06	3,91E-06	2,27E-06	2,34E-06	2,40E-06	2,48E-06	2,54E-06
DMSO	0,2	7,88E-06	8,83E-06	9,86E-06	1,07E-05	1,18E-05	8,10E-06	8,85E-06	9,83E-06	1,07E-05	1,18E-05
DMSO	0,3	2,30E-05	2,70E-05	3,10E-05	3,78E-05	4,41E-05	2,88E-05	3,30E-05	3,87E-05	4,42E-05	5,13E-05
DMSO	0,4	9,68E-05	1,12E-04	1,35E-04	1,57E-04	1,89E-04	8,98E-05	1,06E-04	1,28E-04	1,51E-04	1,82E-04
DMSO	0,5	3,46E-04	3,97E-04	4,79E-04	5,51E-04	6,72E-04	2,42E-04	2,89E-04	3,53E-04	4,27E-04	5,22E-04
DMSO	0,6	7,75E-04	9,86E-04	1,30E-03	1,64E-03	2,01E-03	5,69E-04	6,86E-04	8,37E-04	1,02E-03	1,26E-03
DMSO	0,7	1,51E-03	1,88E-03	2,26E-03	2,88E-03	3,65E-03	1,19E-03	1,44E-03	1,75E-03	2,15E-03	2,66E-03
DMSO	0,8	2,74E-03	3,34E-03	3,95E-03	5,00E-03	6,23E-03	2,28E-03	2,75E-03	3,29E-03	4,06E-03	5,01E-03
DMSO	0,9	4,34E-03	5,30E-03	6,24E-03	7,74E-03	9,55E-03	4,02E-03	4,83E-03	5,69E-03	7,04E-03	8,63E-03
DMSO	1	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 182. Coeficientes calculados L_1 y L_2 del modelo Williams-Amidon para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a diversas temperaturas.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	L_1	L_2
ACN	293,15 K	-4,740	11,841
ACN	298,15 K	-4,321	11,517
ACN	303,15 K	-4,297	11,616
ACN	308,15 K	-4,223	11,910
ACN	313,15 K	-3,961	11,860
NMP	293,15 K	-8,002	6,102
NMP	298,15 K	-7,402	5,388
NMP	303,15 K	-6,631	4,283
NMP	308,15 K	-5,616	2,990
NMP	313,15 K	-4,989	2,314
DMSO	293,15 K	-8,753	-0,860
DMSO	298,15 K	-9,278	-0,028
DMSO	303,15 K	-9,915	1,309
DMSO	308,15 K	-10,517	2,116
DMSO	313,15 K	-11,190	3,232

La variación de los valores IPD (%), para la predicción de la solubilidad de MLX, con relación al cambio de composición de la mezcla binaria, a cada una de las temperaturas de estudio se detalla en la tabla 180. Los valores máximos de los valores IPD (%) para el sistema ACN+W se observan en las composiciones ricas en cosolvente, con un 19,20%. Los mejores niveles de predicción se logran en el rango de composición $0,6 \leq \Phi_1 \leq 0,80$ con valores IPD (%) entre 0,18% y 4,54%. En el rango de composición $0,0 \leq \Phi_1 \leq 0,60$, las tendencias son irregulares en cada una de las temperaturas en estudio, con valores del IPD (%) inferiores al 13,88%. Por otra parte, los valores MPD (%) varían entre 5,62% y 7,65% de forma inversamente proporcional al aumento de la temperatura (Figura 122). Para el sistema NMP+W el valor máximo de IPD (%) de 15,80% se observa en la composición $\Phi_1 = 0,83$. Los valores de predicción individual oscilan de manera irregular en todo el rango de composición para las diferentes temperaturas del estudio. Los valores de MPD (%) varían entre 5,90% y 7,37% aumentando de forma inversamente proporcional con el aumento del valor de la temperatura (Figura 123). Para el sistema DMSO+W se observa una tendencia de cambio de los valores IPD (%), con el cambio de la composición del sistema binario, con tres máximos en las composiciones $\Phi_1 = 0,30$, $\Phi_1 = 0,62$ y $\Phi_1 = 0,90$, con valores superiores al 25,00% en los tres casos. Se observan también valores mínimos de desviación en las composiciones $\Phi_1 = 0,50$ y $\Phi_1 = 0,70$. Los valores de MPD (%) varían entre 15,33% y 15,93%, sin existir una relación aparente con la variación en las temperaturas del estudio (Figura 124). Los valores de solubilidad experimentales, para las diferentes temperaturas, se comparan con los valores de solubilidad obtenidos a través del modelo matemático en la tabla 181. Y los

valores de las constantes L_1 y L_2 del modelo matemático para cada uno de los sistemas binarios, para las cinco temperaturas del estudio se presentan en la tabla 182.

4.7.6. Modelo Jouyban-Acree para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

Las constantes del modelo Jouyban-Acree a temperaturas fijas (ecuación 1-63), y en su forma general (ecuación 1-64) para obtener la solubilidad de MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, se obtuvieron mediante la aplicación de las ecuaciones respectivas. En la tabla 183 se registran los valores de los coeficientes del modelo que aplican para las diferentes composiciones de las mezclas binarias, aplicables a temperaturas fijas (modelo NIBS/R-K) y a diferentes temperaturas (modelo general).

Tabla 183. Coeficientes calculados S_0 , S_1 , S_2 y S_3 del modelo NIBS/R-K y J_0 , J_1 , J_2 y J_3 del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.

<i>Cosolvente</i>	<i>T (K)</i>	S_0	S_1	S_2	S_3
ACN	293,15 K	1,590	4,368	-0,368	5,423
ACN	298,15 K	1,849	4,205	-0,855	5,666
ACN	303,15 K	1,918	4,191	-0,648	5,752
ACN	308,15 K	2,183	4,327	-1,508	6,279
ACN	313,15 K	2,484	4,077	-2,340	7,463
NMP	293,15 K	-5,598	2,217	9,752	-8,799
NMP	298,15 K	-5,232	1,785	8,387	-6,955
NMP	303,15 K	-4,788	0,814	6,288	-3,148
NMP	308,15 K	-4,355	0,113	5,469	-2,001
NMP	313,15 K	-3,933	-0,281	3,909	-0,005
DMSO	293,15 K	-9,674	-2,343	10,116	-2,534
DMSO	298,15 K	-9,633	-2,348	9,002	-0,239
DMSO	303,15 K	-9,627	-1,858	9,401	-0,069
DMSO	308,15 K	-9,731	-1,692	8,749	1,282
DMSO	313,15 K	-9,796	-1,269	8,440	2,004
<i>Cosolvente</i>	J_0	J_1	J_2	J_3	%MPD
ACN	609,310	1283,785	-347,406	1854,485	4,490
NMP	-1445,904	275,087	2047,936	-1260,799	4,230
DMSO	-2938,813	-573,737	2771,635	32,662	6,210

Tabla 184. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)					
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	
ACN	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
ACN	0,1	0,244	0,245	0,246	0,247	0,248	1,97	1,60	1,51	1,27	0,87	
ACN	0,2	0,421	0,422	0,423	0,425	0,426	6,46	5,01	4,95	3,85	2,54	
ACN	0,3	0,555	0,556	0,557	0,559	0,560	5,47	3,34	4,33	2,11	1,07	
ACN	0,4	0,660	0,661	0,662	0,663	0,664	2,31	4,29	1,72	4,33	3,50	
ACN	0,5	0,744	0,745	0,746	0,747	0,748	0,86	1,02	0,79	0,97	0,48	
ACN	0,6	0,813	0,814	0,815	0,816	0,817	8,34	7,46	6,74	6,45	5,09	
ACN	0,7	0,871	0,872	0,873	0,873	0,874	2,56	1,34	1,94	1,31	0,89	
ACN	0,8	0,921	0,921	0,922	0,922	0,922	2,64	2,99	2,58	2,46	1,79	
ACN	0,9	0,963	0,963	0,964	0,964	0,964	10,23	7,65	7,60	7,03	5,36	
ACN	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
							MDP (%)=	3,71	3,16	2,92	2,71	1,96
NMP	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
NMP	0,1	0,363	0,363	0,362	0,361	0,361	0,75	0,56	0,43	0,29	0,13	
NMP	0,2	0,561	0,562	0,561	0,560	0,560	4,52	3,34	2,50	1,68	0,70	
NMP	0,3	0,687	0,687	0,687	0,685	0,686	8,61	6,01	4,19	2,76	0,97	
NMP	0,4	0,773	0,774	0,773	0,772	0,772	1,76	1,70	1,84	0,97	0,60	
NMP	0,5	0,837	0,837	0,836	0,836	0,836	9,51	6,25	4,88	2,48	0,64	
NMP	0,6	0,885	0,885	0,885	0,884	0,884	6,78	7,20	4,85	3,45	1,38	
NMP	0,7	0,923	0,923	0,923	0,922	0,922	10,91	8,50	3,42	1,36	1,12	
NMP	0,8	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	6,88	6,48	7,26	3,90	1,84	
NMP	0,9	0,979	0,979	0,979	0,979	0,979	3,28	2,85	1,76	1,44	2,91	
NMP	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
							MDP (%)=	4,82	3,90	2,83	1,67	0,93
DMSO	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
DMSO	0,1	0,302	0,303	0,303	0,303	0,303	1,86	1,65	1,93	1,32	1,23	
DMSO	0,2	0,494	0,494	0,495	0,495	0,495	8,44	7,39	8,43	5,54	5,18	
DMSO	0,3	0,626	0,626	0,627	0,627	0,627	14,62	12,01	13,48	7,01	6,66	
DMSO	0,4	0,722	0,723	0,723	0,723	0,723	1,14	1,60	1,77	3,63	2,95	
DMSO	0,5	0,796	0,796	0,797	0,797	0,797	12,45	8,82	6,86	2,15	1,60	
DMSO	0,6	0,854	0,854	0,855	0,855	0,855	1,91	5,77	11,70	13,52	12,26	
DMSO	0,7	0,901	0,901	0,901	0,901	0,901	5,08	4,56	6,86	4,79	3,29	
DMSO	0,8	0,940	0,940	0,940	0,940	0,940	3,99	5,63	8,19	7,59	7,44	
DMSO	0,9	0,972	0,972	0,972	0,972	0,972	4,87	4,96	5,90	6,81	6,83	
DMSO	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
							MDP (%)=	4,94	4,76	5,92	4,76	4,31

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 185. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo Jouyban-Acree para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
ACN	0,1	2,57E-06	2,88E-06	3,21E-06	3,49E-06	3,86E-06	2,52E-06	2,83E-06	3,17E-06	3,44E-06	3,83E-06
ACN	0,2	8,58E-06	1,03E-05	1,19E-05	1,44E-05	1,77E-05	9,14E-06	1,08E-05	1,25E-05	1,49E-05	1,82E-05
ACN	0,3	2,40E-05	2,81E-05	3,33E-05	4,01E-05	4,85E-05	2,27E-05	2,71E-05	3,18E-05	3,92E-05	4,80E-05
ACN	0,4	4,53E-05	5,48E-05	6,36E-05	8,05E-05	9,63E-05	4,43E-05	5,24E-05	6,25E-05	7,70E-05	9,29E-05
ACN	0,5	7,33E-05	8,42E-05	1,04E-04	1,25E-04	1,50E-04	7,26E-05	8,51E-05	1,03E-04	1,26E-04	1,51E-04
ACN	0,6	9,44E-05	1,11E-04	1,36E-04	1,66E-04	2,01E-04	1,02E-04	1,19E-04	1,45E-04	1,76E-04	2,12E-04
ACN	0,7	1,21E-04	1,42E-04	1,74E-04	2,11E-04	2,56E-04	1,24E-04	1,44E-04	1,77E-04	2,14E-04	2,58E-04
ACN	0,8	1,35E-04	1,58E-04	1,94E-04	2,33E-04	2,81E-04	1,32E-04	1,53E-04	1,89E-04	2,28E-04	2,76E-04
ACN	0,9	1,37E-04	1,56E-04	1,92E-04	2,30E-04	2,75E-04	1,23E-04	1,44E-04	1,77E-04	2,14E-04	2,60E-04
ACN	1	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMP	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMP	0,1	1,33E-05	1,55E-05	1,86E-05	2,31E-05	2,71E-05	1,34E-05	1,56E-05	1,87E-05	2,32E-05	2,71E-05
NMP	0,2	1,02E-04	1,19E-04	1,39E-04	1,66E-04	1,95E-04	9,74E-05	1,15E-04	1,35E-04	1,64E-04	1,94E-04
NMP	0,3	5,11E-04	5,96E-04	6,67E-04	7,82E-04	9,01E-04	5,55E-04	6,32E-04	6,95E-04	8,03E-04	9,10E-04
NMP	0,4	1,83E-03	2,06E-03	2,25E-03	2,59E-03	2,89E-03	1,86E-03	2,10E-03	2,30E-03	2,61E-03	2,91E-03
NMP	0,5	4,75E-03	5,17E-03	5,72E-03	6,37E-03	6,94E-03	4,29E-03	4,85E-03	5,44E-03	6,21E-03	6,90E-03
NMP	0,6	8,42E-03	9,63E-03	1,08E-02	1,23E-02	1,34E-02	7,85E-03	8,94E-03	1,03E-02	1,18E-02	1,32E-02
NMP	0,7	1,12E-02	1,31E-02	1,61E-02	1,91E-02	2,19E-02	1,24E-02	1,42E-02	1,66E-02	1,93E-02	2,17E-02
NMP	0,8	1,68E-02	1,94E-02	2,25E-02	2,73E-02	3,12E-02	1,80E-02	2,06E-02	2,42E-02	2,84E-02	3,18E-02
NMP	0,9	2,53E-02	2,89E-02	3,32E-02	3,79E-02	4,18E-02	2,45E-02	2,80E-02	3,26E-02	3,85E-02	4,30E-02
NMP	1	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMSO	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMSO	0,1	3,39E-06	3,50E-06	3,66E-06	3,80E-06	3,91E-06	3,46E-06	3,55E-06	3,73E-06	3,85E-06	3,96E-06
DMSO	0,2	7,88E-06	8,83E-06	9,86E-06	1,07E-05	1,18E-05	7,21E-06	8,18E-06	9,03E-06	1,01E-05	1,12E-05
DMSO	0,3	2,30E-05	2,70E-05	3,10E-05	3,78E-05	4,41E-05	2,64E-05	3,03E-05	3,52E-05	4,04E-05	4,70E-05
DMSO	0,4	9,68E-05	1,12E-04	1,35E-04	1,57E-04	1,89E-04	9,80E-05	1,14E-04	1,38E-04	1,62E-04	1,95E-04
DMSO	0,5	3,46E-04	3,97E-04	4,79E-04	5,51E-04	6,72E-04	3,03E-04	3,62E-04	4,46E-04	5,39E-04	6,61E-04
DMSO	0,6	7,75E-04	9,86E-04	1,30E-03	1,64E-03	2,01E-03	7,60E-04	9,29E-04	1,15E-03	1,42E-03	1,77E-03
DMSO	0,7	1,51E-03	1,88E-03	2,26E-03	2,88E-03	3,65E-03	1,59E-03	1,96E-03	2,42E-03	3,02E-03	3,78E-03
DMSO	0,8	2,74E-03	3,34E-03	3,95E-03	5,00E-03	6,23E-03	2,85E-03	3,53E-03	4,28E-03	5,37E-03	6,69E-03
DMSO	0,9	4,34E-03	5,30E-03	6,24E-03	7,74E-03	9,55E-03	4,55E-03	5,56E-03	6,61E-03	8,27E-03	1,02E-02
DMSO	1	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

La fracción volumétrica del cosolvente en función del valor IPD (%) se presenta en la tabla 184. Los valores de solubilidad experimental en comparación con los valores de solubilidad obtenidos a través del modelo, a cada una de las composiciones y temperaturas en estudio, para los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W se presentan en la tabla 185.

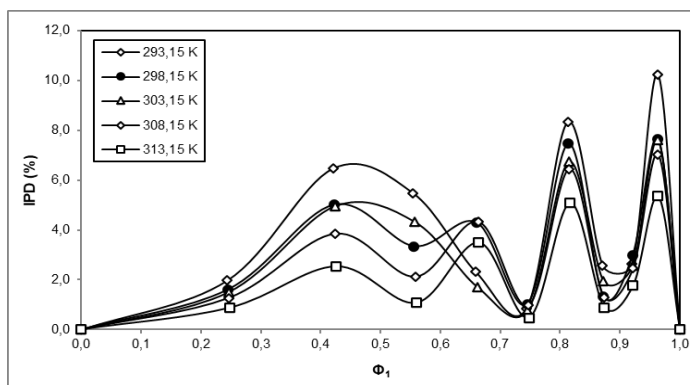


Figura 125. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.

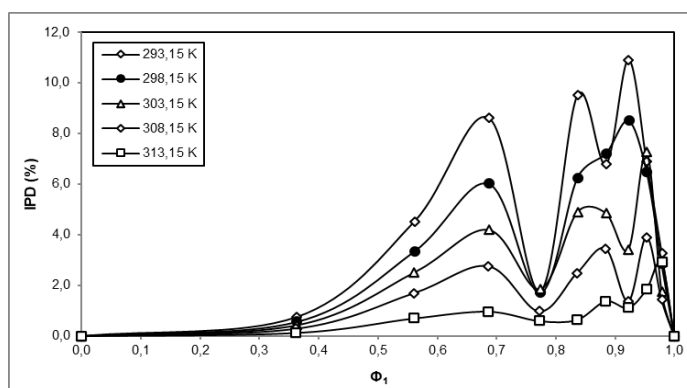


Figura 126. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.

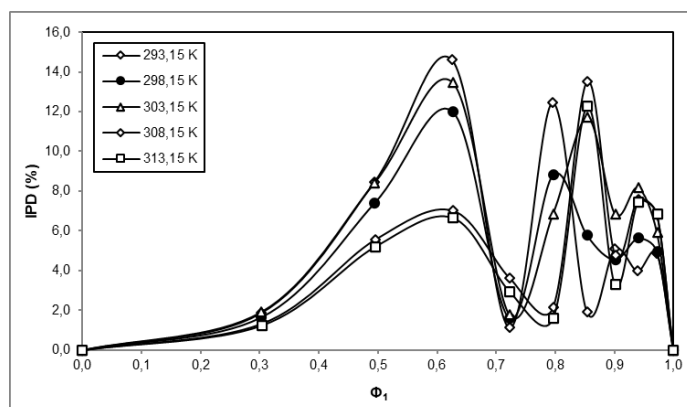


Figura 127. Desviaciones del modelo Jouyban-Acree en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.

Con el modelo de Jouyban-Acree, los valores MPD (%) para las predicciones de solubilidad de MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, en todas las composiciones, son inferiores al 5,92%. Para el sistema ACN+W se obtienen valores de MPD entre 1,96% y 3,71% independientemente de los valores de temperatura. Para el sistema NMP+W estos valores están entre 0,93% y 4,82% y para el sistema DMSO+W están entre 4,31% y 5,92% (Tabla 184). En el sistema ACN+W las desviaciones IPD (%) más altas se presentan en los rangos de composición $0,30 \leq \phi_1 \leq 0,70$ y $0,80 \leq \phi_1 \leq 1,00$ (Figura 125). Para el sistema NMP+W los valores extremos de IPD (%) se encuentran en el rango de composición $0,90 \leq \phi_1 \leq 1,00$, en las composiciones inferiores a este rango los valores de desviación son inferiores al 8,78% (Figura 126). El sistema DMSO+W presenta las desviaciones más altas en $\phi_1 \approx 0,61$ con un valor crítico de 14,62%. En las composiciones ricas en cosolvente se presentan valores de desviación inferiores al 8,00% mientras que en las composiciones ricas en agua las desviaciones son menores al 6,00% (Figura 127).

4.7.7. Modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

Mediante el desarrollo del modelo modificado de Wilson (ecuación 1-66), aplicado para determinar la solubilidad de MLX en los sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W se calcularon los valores de las constantes λ_{12} y λ_{21} , a través de algoritmos de optimización. Estos cálculos se realizaron mediante el uso de la herramienta Solver de MS Excel® (Fylstra, et al., 1998), para las diferentes composiciones de cada sistema binario en cada una de las temperaturas de estudio (Tabla 186).

Tabla 186. Coeficientes calculados λ_{12} y λ_{21} del modelo Modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a diversas temperaturas.

Cosolvente	T (K)	λ_{12}	λ_{21}
ACN	293,15	4,368	0,471
	298,15	4,163	0,502
	303,15	4,187	0,515
	308,15	4,053	0,544
	313,15	3,861	0,585
NMP	293,15	6,100	0,512
	298,15	6,053	0,539
	303,15	6,893	0,541
	308,15	5,813	0,575
	313,15	6,108	0,592
DMSO	293,15	0,215	0,725
	298,15	0,274	0,676
	303,15	0,230	0,691
	308,15	0,193	0,682
	313,15	0,132	0,695

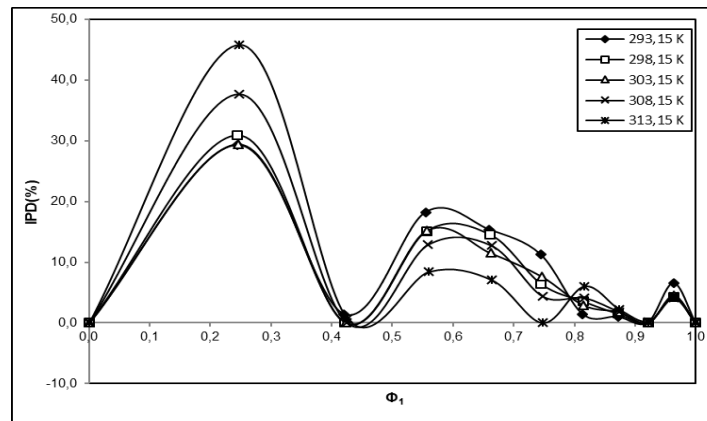


Figura 128. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.

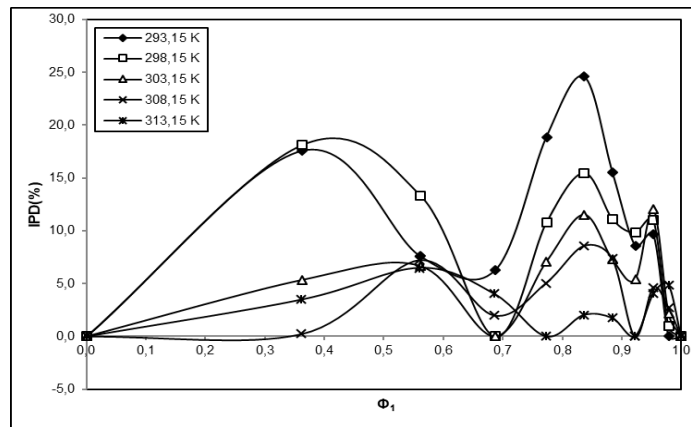


Figura 129. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.

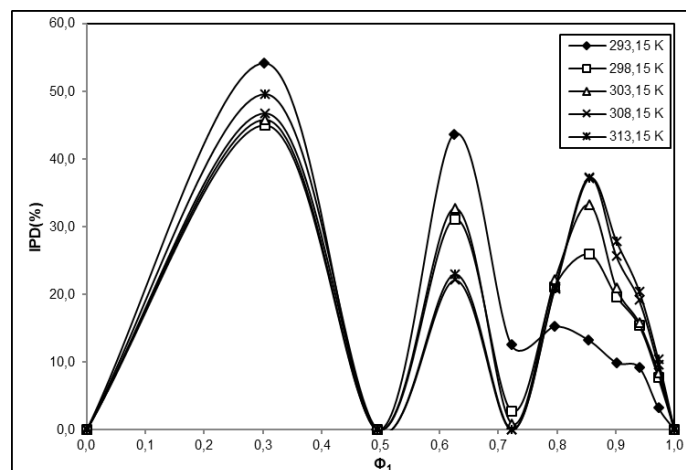


Figura 130. Desviaciones del modelo modificado de Wilson en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.

Tabla 187. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ACN	0,1	0,244	0,245	0,246	0,247	0,248	29,31	30,92	29,44	37,70	45,86
ACN	0,2	0,421	0,422	0,423	0,425	0,426	1,41	0,00	0,02	0,01	0,71
ACN	0,3	0,555	0,556	0,557	0,559	0,560	18,25	15,13	15,25	12,85	8,40
ACN	0,4	0,660	0,661	0,662	0,663	0,664	15,39	14,58	11,50	12,73	7,04
ACN	0,5	0,744	0,745	0,746	0,747	0,748	11,31	6,44	7,66	4,41	0,00
ACN	0,6	0,813	0,814	0,815	0,816	0,817	1,45	3,57	2,93	4,12	6,03
ACN	0,7	0,871	0,872	0,873	0,873	0,874	1,01	1,49	1,81	1,85	2,26
ACN	0,8	0,921	0,921	0,922	0,922	0,922	0,00	0,00	0,00	0,00	0,25
ACN	0,9	0,963	0,963	0,964	0,964	0,964	6,55	4,27	4,53	4,42	4,05
ACN	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							7,70	6,95	6,65	7,10	6,78
NMP	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NMP	0,1	0,363	0,363	0,362	0,361	0,361	17,58	18,13	5,34	0,23	3,47
NMP	0,2	0,561	0,562	0,561	0,560	0,560	7,59	13,33	6,66	7,23	6,47
NMP	0,3	0,687	0,687	0,687	0,685	0,686	6,25	0,00	0,00	2,00	4,02
NMP	0,4	0,773	0,774	0,773	0,772	0,772	18,88	10,80	7,04	5,04	0,02
NMP	0,5	0,837	0,837	0,836	0,836	0,836	24,61	15,48	11,52	8,57	2,01
NMP	0,6	0,885	0,885	0,885	0,884	0,884	15,49	11,09	7,26	7,39	1,74
NMP	0,7	0,923	0,923	0,923	0,922	0,922	8,60	9,81	5,38	0,00	0,02
NMP	0,8	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	9,66	11,01	12,05	4,64	4,02
NMP	0,9	0,979	0,979	0,979	0,979	0,979	0,00	0,95	2,17	2,74	4,85
NMP	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							9,88	8,24	5,22	3,44	2,42
DMSO	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMSO	0,1	0,302	0,303	0,303	0,303	0,303	54,17	45,00	45,87	46,83	49,62
DMSO	0,2	0,494	0,494	0,495	0,495	0,495	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
DMSO	0,3	0,626	0,626	0,627	0,627	0,627	43,68	31,15	32,76	22,16	22,99
DMSO	0,4	0,722	0,723	0,723	0,723	0,723	12,55	2,77	0,88	0,01	0,02
DMSO	0,5	0,796	0,796	0,797	0,797	0,797	15,24	21,17	22,17	21,05	20,82
DMSO	0,6	0,854	0,854	0,855	0,855	0,855	13,21	25,95	33,31	37,36	37,15
DMSO	0,7	0,901	0,901	0,901	0,901	0,901	9,91	19,67	20,91	25,67	27,86
DMSO	0,8	0,940	0,940	0,940	0,940	0,940	9,24	15,38	15,81	19,20	20,50
DMSO	0,9	0,972	0,972	0,972	0,972	0,972	3,30	7,79	8,45	9,59	10,42
DMSO	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MPD (%)=							14,66	15,35	16,38	16,53	17,22

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 188. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo modificado de Wilson para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	X_3^{Exp}					X_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
ACN	0,1	2,57E-06	2,88E-06	3,21E-06	3,49E-06	3,86E-06	3,33E-06	3,77E-06	4,16E-06	4,80E-06	5,63E-06
ACN	0,2	8,58E-06	1,03E-05	1,19E-05	1,44E-05	1,77E-05	8,70E-06	1,03E-05	1,19E-05	1,44E-05	1,79E-05
ACN	0,3	2,40E-05	2,81E-05	3,33E-05	4,01E-05	4,85E-05	1,96E-05	2,38E-05	2,82E-05	3,49E-05	4,44E-05
ACN	0,4	4,53E-05	5,48E-05	6,36E-05	8,05E-05	9,63E-05	3,83E-05	4,68E-05	5,63E-05	7,02E-05	8,95E-05
ACN	0,5	7,33E-05	8,42E-05	1,04E-04	1,25E-04	1,50E-04	6,50E-05	7,88E-05	9,59E-05	1,19E-04	1,50E-04
ACN	0,6	9,44E-05	1,11E-04	1,36E-04	1,66E-04	2,01E-04	9,57E-05	1,15E-04	1,40E-04	1,72E-04	2,14E-04
ACN	0,7	1,21E-04	1,42E-04	1,74E-04	2,11E-04	2,56E-04	1,22E-04	1,44E-04	1,77E-04	2,15E-04	2,62E-04
ACN	0,8	1,35E-04	1,58E-04	1,94E-04	2,33E-04	2,81E-04	1,35E-04	1,58E-04	1,94E-04	2,33E-04	2,80E-04
ACN	0,9	1,37E-04	1,56E-04	1,92E-04	2,30E-04	2,75E-04	1,28E-04	1,49E-04	1,83E-04	2,20E-04	2,63E-04
ACN	1	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMP	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
NMP	0,1	1,33E-05	1,55E-05	1,86E-05	2,31E-05	2,71E-05	1,56E-05	1,83E-05	1,96E-05	2,31E-05	2,62E-05
NMP	0,2	1,02E-04	1,19E-04	1,39E-04	1,66E-04	1,95E-04	1,10E-04	1,35E-04	1,48E-04	1,78E-04	2,08E-04
NMP	0,3	5,11E-04	5,96E-04	6,67E-04	7,82E-04	9,01E-04	4,79E-04	5,96E-04	6,67E-04	7,97E-04	9,37E-04
NMP	0,4	1,83E-03	2,06E-03	2,25E-03	2,59E-03	2,89E-03	1,48E-03	1,84E-03	2,10E-03	2,46E-03	2,89E-03
NMP	0,5	4,75E-03	5,17E-03	5,72E-03	6,37E-03	6,94E-03	3,58E-03	4,37E-03	5,06E-03	5,82E-03	6,80E-03
NMP	0,6	8,42E-03	9,63E-03	1,08E-02	1,23E-02	1,34E-02	7,12E-03	8,56E-03	1,00E-02	1,14E-02	1,32E-02
NMP	0,7	1,12E-02	1,31E-02	1,61E-02	1,91E-02	2,19E-02	1,22E-02	1,44E-02	1,69E-02	1,91E-02	2,19E-02
NMP	0,8	1,68E-02	1,94E-02	2,25E-02	2,73E-02	3,12E-02	1,84E-02	2,15E-02	2,53E-02	2,86E-02	3,25E-02
NMP	0,9	2,53E-02	2,89E-02	3,32E-02	3,79E-02	4,18E-02	2,53E-02	2,91E-02	3,39E-02	3,90E-02	4,38E-02
NMP	1	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMSO	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06
DMSO	0,1	3,39E-06	3,50E-06	3,66E-06	3,80E-06	3,91E-06	1,56E-06	1,92E-06	1,98E-06	2,02E-06	1,97E-06
DMSO	0,2	7,88E-06	8,83E-06	9,86E-06	1,07E-05	1,18E-05	7,88E-06	8,83E-06	9,86E-06	1,07E-05	1,18E-05
DMSO	0,3	2,30E-05	2,70E-05	3,10E-05	3,78E-05	4,41E-05	3,31E-05	3,55E-05	4,12E-05	4,61E-05	5,42E-05
DMSO	0,4	9,68E-05	1,12E-04	1,35E-04	1,57E-04	1,89E-04	1,09E-04	1,16E-04	1,37E-04	1,57E-04	1,89E-04
DMSO	0,5	3,46E-04	3,97E-04	4,79E-04	5,51E-04	6,72E-04	2,93E-04	3,13E-04	3,73E-04	4,35E-04	5,32E-04
DMSO	0,6	7,75E-04	9,86E-04	1,30E-03	1,64E-03	2,01E-03	6,73E-04	7,30E-04	8,69E-04	1,03E-03	1,26E-03
DMSO	0,7	1,51E-03	1,88E-03	2,26E-03	2,88E-03	3,65E-03	1,36E-03	1,51E-03	1,79E-03	2,14E-03	2,64E-03
DMSO	0,8	2,74E-03	3,34E-03	3,95E-03	5,00E-03	6,23E-03	2,49E-03	2,83E-03	3,33E-03	4,04E-03	4,95E-03
DMSO	0,9	4,34E-03	5,30E-03	6,24E-03	7,74E-03	9,55E-03	4,19E-03	4,89E-03	5,72E-03	7,00E-03	8,56E-03
DMSO	1	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

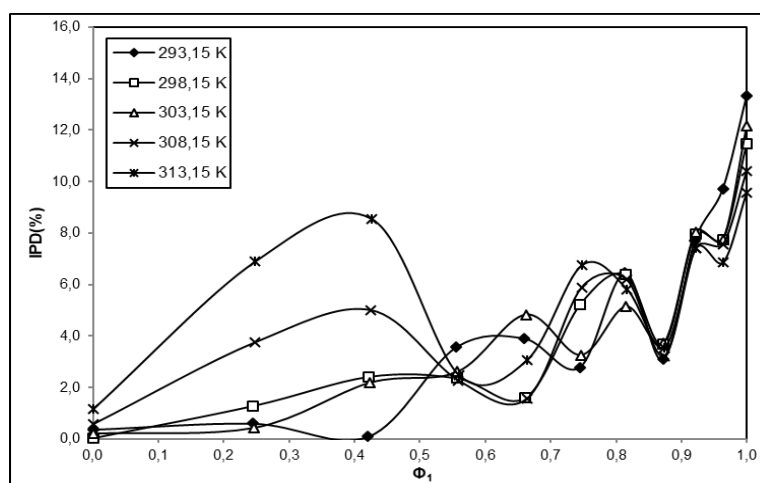
Con el modelo modificado de Wilson se obtienen valores de desviación MDP (%) para la predicción de solubilidad de MLX, para el rango de temperaturas del estudio, que varían entre 6,65% y 7,70% en el sistema ACN+W, mientras que para el sistema NMP+W están entre 2,42% y 9,88%, y para el sistema DMSO+W entre el 14,66% y el 17,22% (Tabla 187). Los valores de solubilidad experimental, y los obtenidos a partir del modelo, para las diferentes temperaturas del estudio se presentan en la tabla 188. En cuanto a los valores IPD (%) en el sistema ACN+W se obtienen los valores máximos superiores al 29,00% en las composiciones $\Phi_1 \approx 0,24$. Mientras que los valores mínimos de desviación se obtienen en $\Phi_1 \approx 0,42$ con valores de desviación tendientes a cero. En el rango de composición $0,50 \leq \Phi_1 \leq 0,80$ los valores IPD (%) son inferiores al 20,00% mientras que en el rango de composición $0,80 \leq \Phi_1 \leq 1,00$ son inferiores al 10% (Figura 128). Para el sistema NMP+W se observa un comportamiento irregular del IPD (%) con el cambio de la composición. Se observan valores extremos en $\Phi_1 \approx 0,42$ y $\Phi_1 \approx 0,85$ con porcentajes IPD (%) superiores al 15,00% (Figura 129). Para el sistema DMSO+W los valores IPD (%) muestran valores extremos en las composiciones $\Phi_1 \approx 0,22$, $\Phi_1 \approx 0,62$ y $\Phi_1 \approx 0,85$ con valores superiores al 20,00%, mientras que en las composiciones $\Phi_1 \approx 0,50$ y $\Phi_1 \approx 0,70$ los valores IPD (%) tienen tendencia a cero (Figura 130).

4.7.8. Modelo General Simple (GSM) para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W

El modelo General Simple se desarrolló a partir de los datos experimentales. Este modelo descrito por la ecuación (1-67), se obtiene de la correlación directa entre la solubilidad del soluto y la fracción volumétrica del cosolvente. Como resultado se obtienen los coeficientes de los polinomios de tercer orden, por medio de métodos de regresión polinómica, para cada sistema en cada una de las temperaturas del estudio, donde el coeficiente r^2 es mayor a 0,99 en todos los casos (Tabla 189). Los valores MDP (%) están entre 4,57% y 5,64% para el sistema ACN+W, 5,26% y 7,57% para el sistema NMP+W y entre 15,30% y 16,13% para el sistema DMSO+W. (Tabla 190). En el sistema ACN+W se evidencian valores de IPD (%), superiores al 8,00%, en el rango de composición $0,80 \leq \Phi_1 \leq 1,00$. Las mejores predicciones se observan en la composición $\Phi_1 \approx 0,55$ (Figura 131). Para el sistema NMP+W los valores de IPD (%) mínimos se observan en la composición $\Phi_1 \approx 0,78$, se observan valores máximos, superiores al 10,00%, en $\Phi_1 \approx 0,60$ y $\Phi_1 \approx 0,85$ (Figura 132). Para el sistema DMSO+W los valores IPD (%) varían de acuerdo al modelo polinómico, con valores máximos en las composiciones $\Phi_1 \approx 0,30$, $\Phi_1 \approx 0,60$, $\Phi_1 \approx 0,82$ y el cosolvente puro, mientras que los mínimos valores se evidencian en $\Phi_1 \approx 0,72$ y $\Phi_1 \approx 0,94$ (Figura 133). Los valores de solubilidad experimental, en comparación a los valores de solubilidad calculada por medio del modelo GSM, se presentan en la tabla 191.

Tabla 189. Coeficientes calculados A_0 , A_1 , A_2 y A_3 del modelo General Simple para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W, a diversas temperaturas.

Cosolvente	T (K)	A_0	A_1	A_2	A_3
ACN	293,15	-13,727	0,398	15,352	-11,074
	298,15	-13,688	0,880	14,735	-10,828
	303,15	-13,642	1,081	14,775	-10,905
	308,15	-13,589	1,248	15,074	-11,248
	313,15	-13,543	1,638	14,780	-11,210
NMP	293,15	-13,718	2,274	14,124	-6,114
	298,15	-13,675	3,014	12,703	-5,335
	303,15	-13,631	4,016	10,540	-4,055
	308,15	-13,569	5,158	8,193	-2,738
	313,15	-13,518	5,884	6,795	-2,004
DMSO	293,15	-13,675	0,467	6,846	1,505
	298,15	-13,633	0,157	8,035	0,776
	303,15	-13,587	-0,366	9,994	-0,551
	308,15	-13,526	-0,760	11,282	-1,284
	313,15	-13,474	-1,251	12,994	-2,352

**Figura 131.** Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas ACN+W a varias temperaturas.

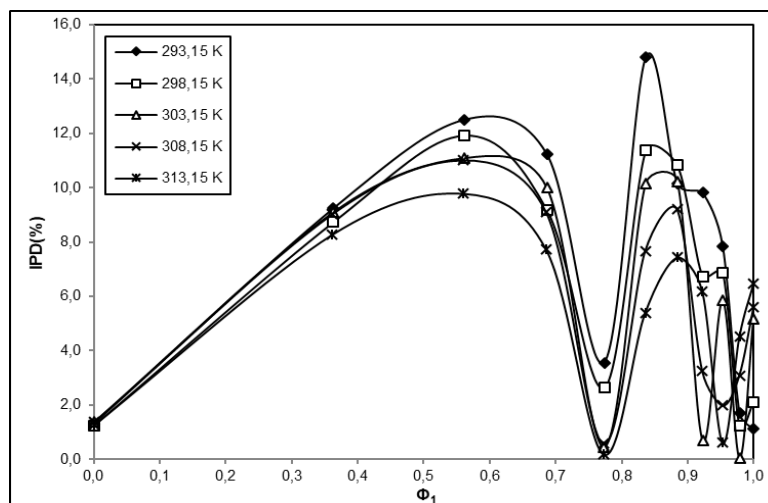


Figura 132. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas NMP+W a varias temperaturas.

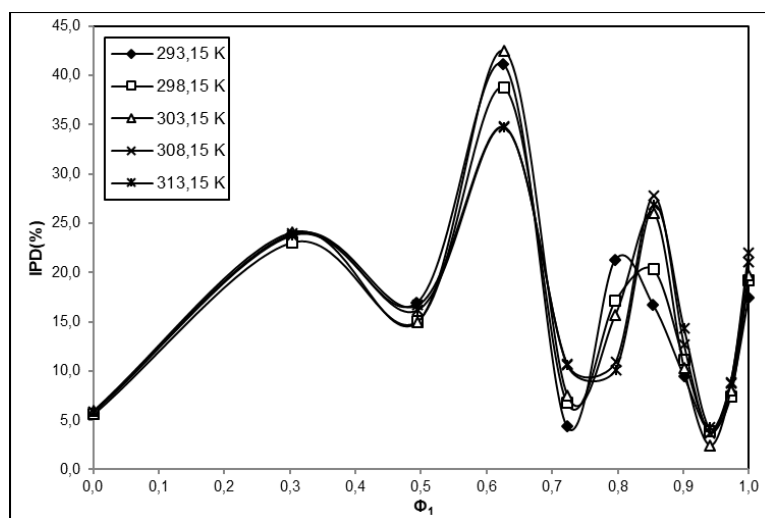


Figura 133. Desviaciones del modelo General Simple en términos de IPD (%) en función de la fracción volumétrica del cosolvente para MLX en mezclas DMSO+W a varias temperaturas.

Tabla 190. Fracción volumétrica y valores IPD (%) del modelo General Simple para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a varias temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	Φ_1^b					IPD (%)					
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	
ACN	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,38	0,04	0,21	0,57	1,17	
ACN	0,1	0,244	0,245	0,246	0,247	0,248	0,61	1,30	0,43	3,75	6,89	
ACN	0,2	0,421	0,422	0,423	0,425	0,426	0,11	2,43	2,19	5,01	8,54	
ACN	0,3	0,555	0,556	0,557	0,559	0,560	3,57	2,38	2,61	2,28	2,48	
ACN	0,4	0,660	0,661	0,662	0,663	0,664	3,92	1,60	4,83	1,55	3,08	
ACN	0,5	0,744	0,745	0,746	0,747	0,748	2,79	5,23	3,26	5,88	6,75	
ACN	0,6	0,813	0,814	0,815	0,816	0,817	6,46	6,39	5,15	6,21	5,82	
ACN	0,7	0,871	0,872	0,873	0,873	0,874	3,10	3,68	3,72	3,22	3,54	
ACN	0,8	0,921	0,921	0,922	0,922	0,922	7,72	7,96	8,02	7,43	7,41	
ACN	0,9	0,963	0,963	0,964	0,964	0,964	9,72	7,76	7,74	7,57	6,85	
ACN	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	13,35	11,48	12,15	10,41	9,56	
							MPD (%)=	4,70	4,57	4,57	4,90	5,64
NMP	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,32	1,25	1,37	1,37	1,27	
NMP	0,1	0,363	0,363	0,362	0,361	0,361	9,24	8,74	9,09	9,03	8,28	
NMP	0,2	0,561	0,562	0,561	0,560	0,560	12,51	11,93	11,09	11,02	9,79	
NMP	0,3	0,687	0,687	0,687	0,685	0,686	11,23	9,18	10,00	9,11	7,73	
NMP	0,4	0,773	0,774	0,773	0,772	0,772	3,56	2,64	0,45	0,57	0,19	
NMP	0,5	0,837	0,837	0,836	0,836	0,836	14,79	11,36	10,15	7,67	5,40	
NMP	0,6	0,885	0,885	0,885	0,884	0,884	10,16	10,82	10,24	9,21	7,44	
NMP	0,7	0,923	0,923	0,923	0,922	0,922	9,82	6,74	0,70	3,25	6,20	
NMP	0,8	0,953	0,953	0,953	0,953	0,953	7,85	6,88	5,85	1,98	0,61	
NMP	0,9	0,979	0,979	0,979	0,979	0,979	1,72	1,23	0,04	3,10	4,52	
NMP	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,12	2,12	5,16	5,59	6,47	
							MPD (%)=	7,57	6,63	5,83	5,63	5,26
DMSO	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	5,77	5,61	5,92	5,86	5,84	
DMSO	0,1	0,302	0,303	0,303	0,303	0,303	23,88	23,05	24,03	23,91	23,76	
DMSO	0,2	0,494	0,494	0,495	0,495	0,495	16,92	15,06	14,93	16,66	16,19	
DMSO	0,3	0,626	0,626	0,627	0,627	0,627	41,14	38,74	42,45	34,79	34,71	
DMSO	0,4	0,722	0,723	0,723	0,723	0,723	4,35	6,79	7,53	10,68	10,60	
DMSO	0,5	0,796	0,796	0,797	0,797	0,797	21,23	17,11	15,66	10,88	10,14	
DMSO	0,6	0,854	0,854	0,855	0,855	0,855	16,72	20,30	26,04	27,74	26,84	
DMSO	0,7	0,901	0,901	0,901	0,901	0,901	9,49	11,17	10,24	12,66	14,32	
DMSO	0,8	0,940	0,940	0,940	0,940	0,940	4,00	3,88	2,46	3,72	4,26	
DMSO	0,9	0,972	0,972	0,972	0,972	0,972	7,81	7,40	7,97	8,79	8,81	
DMSO	1	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	17,39	19,16	19,71	21,08	21,98	
							MPD (%)=	15,34	15,30	16,09	16,07	16,13

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

^b Φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 191. Solubilidad experimental versus solubilidad calculada por el modelo General Simple para MLX en sistemas ACN+W, NMP+W y DMSO+W a diversas temperaturas.

Cosolvente	x_1^a	x_3^{Exp}					x_3^{cal}				
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
ACN	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,25E-06	1,31E-06
ACN	0,1	2,57E-06	2,88E-06	3,21E-06	3,49E-06	3,86E-06	2,56E-06	2,91E-06	3,23E-06	3,62E-06	4,13E-06
ACN	0,2	8,58E-06	1,03E-05	1,19E-05	1,44E-05	1,77E-05	8,57E-06	1,01E-05	1,16E-05	1,37E-05	1,62E-05
ACN	0,3	2,40E-05	2,81E-05	3,33E-05	4,01E-05	4,85E-05	2,32E-05	2,74E-05	3,24E-05	3,92E-05	4,73E-05
ACN	0,4	4,53E-05	5,48E-05	6,36E-05	8,05E-05	9,63E-05	4,71E-05	5,56E-05	6,67E-05	8,17E-05	9,92E-05
ACN	0,5	7,33E-05	8,42E-05	1,04E-04	1,25E-04	1,50E-04	7,53E-05	8,86E-05	1,07E-04	1,32E-04	1,60E-04
ACN	0,6	9,44E-05	1,11E-04	1,36E-04	1,66E-04	2,01E-04	1,00E-04	1,18E-04	1,43E-04	1,76E-04	2,13E-04
ACN	0,7	1,21E-04	1,42E-04	1,74E-04	2,11E-04	2,56E-04	1,17E-04	1,37E-04	1,68E-04	2,05E-04	2,47E-04
ACN	0,8	1,35E-04	1,58E-04	1,94E-04	2,33E-04	2,81E-04	1,25E-04	1,45E-04	1,78E-04	2,16E-04	2,60E-04
ACN	0,9	1,37E-04	1,56E-04	1,92E-04	2,30E-04	2,75E-04	1,24E-04	1,44E-04	1,77E-04	2,13E-04	2,56E-04
ACN	1	1,04E-04	1,22E-04	1,50E-04	1,81E-04	2,19E-04	1,17E-04	1,36E-04	1,68E-04	2,00E-04	2,40E-04
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
NMP	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,10E-06	1,15E-06	1,20E-06	1,28E-06	1,35E-06
NMP	0,1	1,33E-05	1,55E-05	1,86E-05	2,31E-05	2,71E-05	1,20E-05	1,42E-05	1,69E-05	2,10E-05	2,49E-05
NMP	0,2	1,02E-04	1,19E-04	1,39E-04	1,66E-04	1,95E-04	1,15E-04	1,34E-04	1,54E-04	1,85E-04	2,15E-04
NMP	0,3	5,11E-04	5,96E-04	6,67E-04	7,82E-04	9,01E-04	5,68E-04	6,51E-04	7,34E-04	8,53E-04	9,71E-04
NMP	0,4	1,83E-03	2,06E-03	2,25E-03	2,59E-03	2,89E-03	1,76E-03	2,01E-03	2,24E-03	2,57E-03	2,89E-03
NMP	0,5	4,75E-03	5,17E-03	5,72E-03	6,37E-03	6,94E-03	4,04E-03	4,59E-03	5,14E-03	5,88E-03	6,57E-03
NMP	0,6	8,42E-03	9,63E-03	1,08E-02	1,23E-02	1,34E-02	7,57E-03	8,59E-03	9,69E-03	1,11E-02	1,24E-02
NMP	0,7	1,12E-02	1,31E-02	1,61E-02	1,91E-02	2,19E-02	1,23E-02	1,40E-02	1,60E-02	1,85E-02	2,06E-02
NMP	0,8	1,68E-02	1,94E-02	2,25E-02	2,73E-02	3,12E-02	1,81E-02	2,07E-02	2,39E-02	2,78E-02	3,10E-02
NMP	0,9	2,53E-02	2,89E-02	3,32E-02	3,79E-02	4,18E-02	2,49E-02	2,85E-02	3,32E-02	3,91E-02	4,36E-02
NMP	1	3,19E-02	3,64E-02	4,16E-02	4,92E-02	5,46E-02	3,23E-02	3,72E-02	4,37E-02	5,20E-02	5,82E-02
		293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
DMSO	0	1,09E-06	1,14E-06	1,19E-06	1,26E-06	1,33E-06	1,15E-06	1,20E-06	1,26E-06	1,34E-06	1,41E-06
DMSO	0,1	3,39E-06	3,50E-06	3,66E-06	3,80E-06	3,91E-06	2,58E-06	2,69E-06	2,78E-06	2,89E-06	2,98E-06
DMSO	0,2	7,88E-06	8,83E-06	9,86E-06	1,07E-05	1,18E-05	9,21E-06	1,02E-05	1,13E-05	1,24E-05	1,37E-05
DMSO	0,3	2,30E-05	2,70E-05	3,10E-05	3,78E-05	4,41E-05	3,25E-05	3,75E-05	4,42E-05	5,09E-05	5,94E-05
DMSO	0,4	9,68E-05	1,12E-04	1,35E-04	1,57E-04	1,89E-04	1,01E-04	1,20E-04	1,46E-04	1,73E-04	2,09E-04
DMSO	0,5	3,46E-04	3,97E-04	4,79E-04	5,51E-04	6,72E-04	2,73E-04	3,29E-04	4,04E-04	4,91E-04	6,04E-04
DMSO	0,6	7,75E-04	9,86E-04	1,30E-03	1,64E-03	2,01E-03	6,45E-04	7,86E-04	9,63E-04	1,19E-03	1,47E-03
DMSO	0,7	1,51E-03	1,88E-03	2,26E-03	2,88E-03	3,65E-03	1,37E-03	1,67E-03	2,03E-03	2,52E-03	3,13E-03
DMSO	0,8	2,74E-03	3,34E-03	3,95E-03	5,00E-03	6,23E-03	2,63E-03	3,21E-03	3,86E-03	4,81E-03	5,97E-03
DMSO	0,9	4,34E-03	5,30E-03	6,24E-03	7,74E-03	9,55E-03	4,68E-03	5,69E-03	6,74E-03	8,42E-03	1,04E-02
DMSO	1	6,62E-03	7,91E-03	9,19E-03	1,13E-02	1,38E-02	7,78E-03	9,42E-03	1,10E-02	1,37E-02	1,68E-02

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

4.8. Análisis de la fase sólida

4.8.1. Análisis DSC e IR del material de partida

El material de partida se analizó mediante calorimetría diferencial de barrido, y espectrofotometría de IR. En dicho análisis se evidenció que el material funde con descomposición de acuerdo a lo reportado por la literatura (Merck Research Laboratories, 2001).

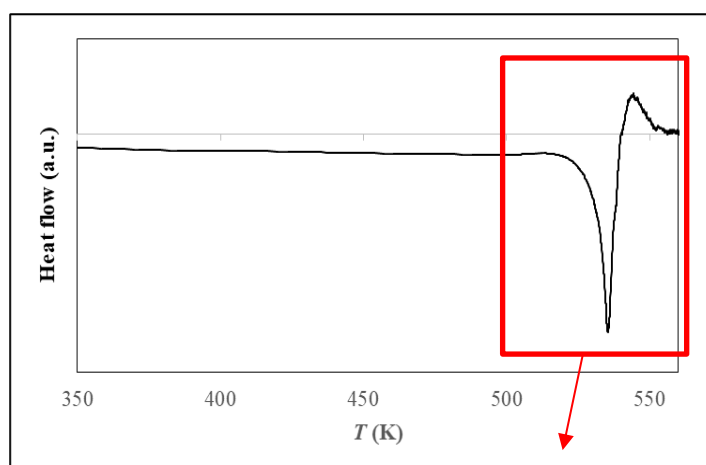


Figura 134. Termograma DSC de la muestra original de meloxicam (A).

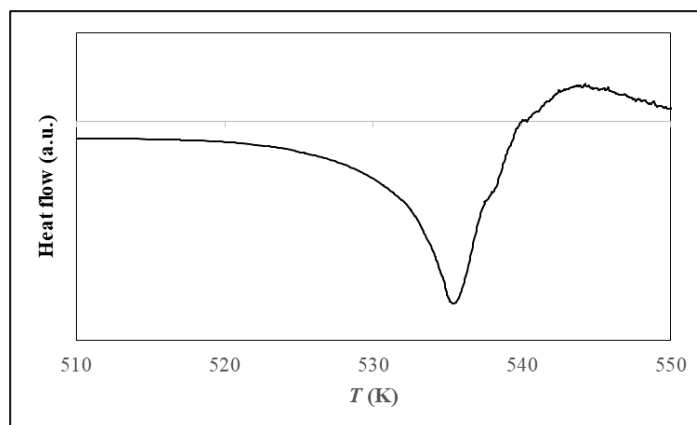


Figura 135. Termograma DSC de la muestra original de meloxicam (B)

En el termograma obtenido (Figuras 134 y 135) hay un pico endotérmico correspondiente a la fusión de MLX, y posteriormente un pico exotérmico que corresponde a la degradación térmica posterior a la fusión. Es importante resaltar que, de acuerdo a reportes precedentes, pueden registrarse la temperatura de fusión de dos maneras: la temperatura de fusión on-set y la temperatura de fusión en el pico del termograma. Para nuestro caso la temperatura on-set de fusión observada fue de $524,0 \pm 0,5$ K, la cual es

coincidente con datos reportados en la literatura (Freitas, et al., 2017), (Dias, et al., 2017), (Todoran, et al., 2018), (Rus L.M., et al., 2019). La temperatura observada en el pico de fusión corresponde a $535,5 \pm 0,5$ K la cual es similar a algunos valores previamente reportados, por ejemplo 536,7 K (Delgado, et al., 2011), 535,2 K (Dias, et al., 2017), 535,7 K (Shoormeiji, et al., 2017), 536,1 K (Rus L.M., et al., 2019).

Por otra parte, la entalpía de fusión obtenida a partir de la integración en el termograma para MLX fue $44,1 (\pm 1,0)$ kJ mol⁻¹, cuyo valor es similar al reportado previamente en otros estudios $43,9 (\pm 0,4)$ kJ mol⁻¹. (Delgado, et al., 2014). Sin embargo, en otras referencias se observan diferencias en este valor posiblemente porque dichos estudios pudieron haberse realizado con otros polimorfos del fármaco: 71,7 kJ mol⁻¹ (Satheshbabu, et al., 2007), 52,0 kJ mol⁻¹ (Rus L.M., et al., 2019), 36,6 kJ mol⁻¹ (Todoran, et al., 2018).

Por otra parte, el espectro de IR se muestra a continuación (Figura 136):

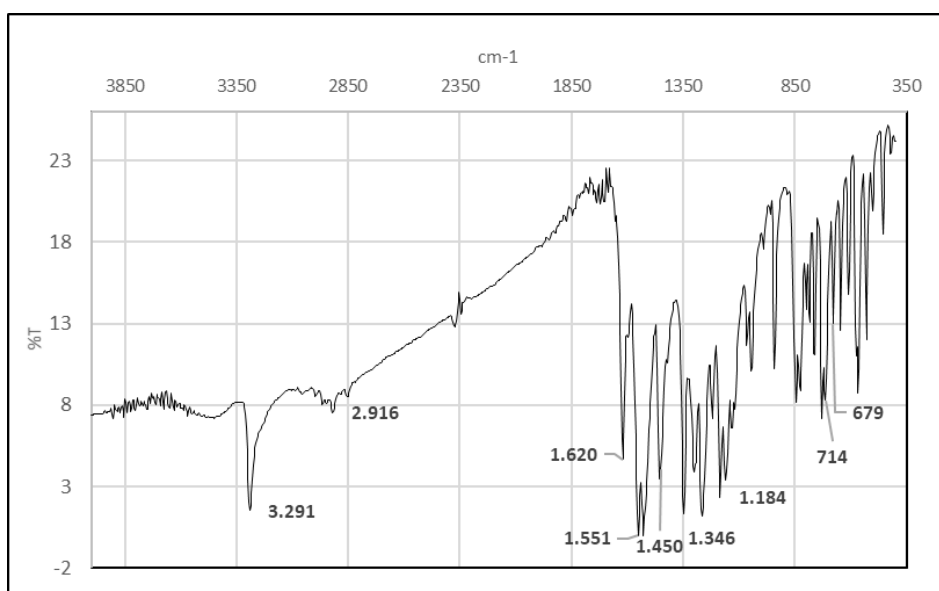


Figura 136. Espectro IR muestra original de MLX.

Con las siguientes bandas características (Fleming & Williams, 1973) (Tabla 192):

Tabla 192. Bandas características espectro IR muestra original de MLX.

Grupo Amida		Grupos azufre		Grupo Alcano	
Enlace C=O	1620 cm ⁻¹	Enlace O=S-N	1184 cm ⁻¹	Enlace C-H	2916 cm ⁻¹
			1346 cm ⁻¹		679 cm ⁻¹
Enlace N-H	3291 cm ⁻¹	Enlace S-C	714 cm ⁻¹	Enlace CH ₃	1551 cm ⁻¹
	1551 cm ⁻¹				

Este espectro es coincidente con otros reportados en la literatura previamente (Noolkar, et al., 2013), (Sirisolla, 2015), (Alnaief M., et al., 2019).

4.8.2. Análisis de la fase sólida obtenida después de la saturación de cada sistema cosolvente con MLX

Las fases sólidas obtenidas después de la saturación de la mezclas binarias de composición $x_1 = 0,5$, y en los cosolventes puros se analizaron mediante la técnica de difracción de rayos X, y paralelamente mediante espectrofotometría IR, para determinar que cada mezcla cosolvente y cada cosolvente puro no presenta reacciones químicas que alteren la estructura molecular del soluto o que afecten la solubilidad por medio de transiciones de fase sólida en las mezclas binarias, y los cosolventes puros. En este aparte no se efectuó el análisis DSC debido a la fusión con descomposición que se observó en el análisis del material de partida, lo cual restringió el uso del equipo disponible. En ningún caso se observaron diferencias significativas entre los espectros obtenidos para el MLX puro, y el residuo obtenido después de la saturación de las mezclas binarias y de cada uno de los cosolventes puros. Los espectros DR_X obtenidos son coincidentes con los reportados en la literatura correspondientes al polimorfo I (Luger, et al., 1996), (Banarjee & Sarkar, 2002), (Wu, et al., 2014).

A continuación se presentan los espectros de DRX e IR obtenidos en cada caso (Figuras 137 a 154):

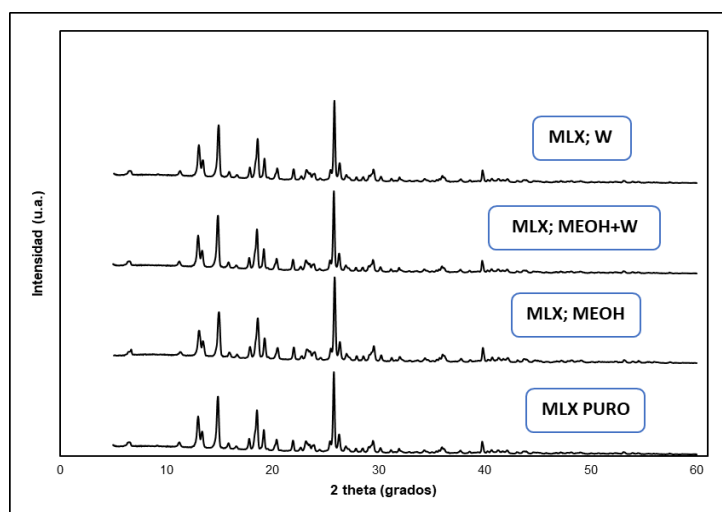


Figura 137. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de MEOH, MEOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.

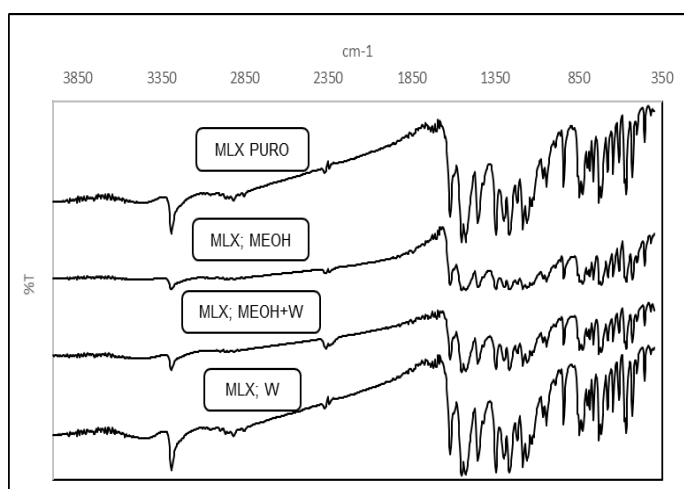


Figura 138. Espectro IR de MLX puro, obtenido de MEOH, MEOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.

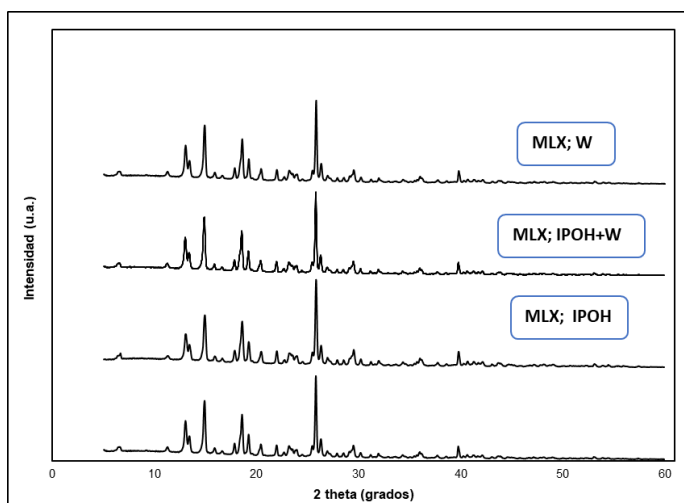


Figura 139. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de IPOH, IPOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.

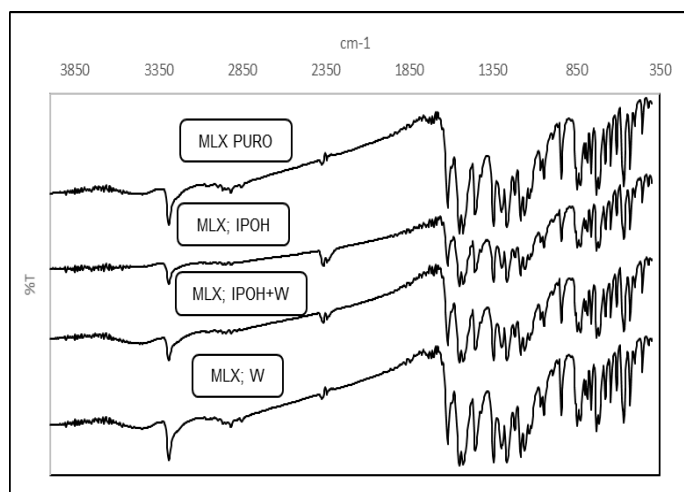


Figura 140. Espectro IR de MLX puro, obtenido de IPOH, IPOH+W ($x_1 = 0,5$) y W.

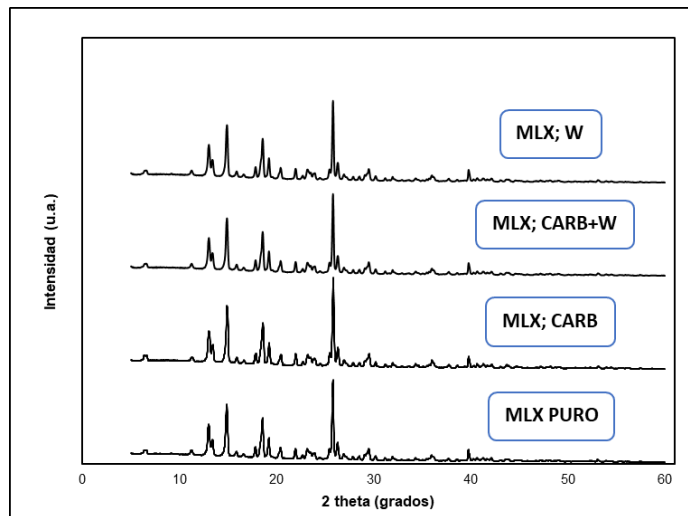


Figura 141. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de CARB, CARB+W ($x_1 = 0,5$) y W.

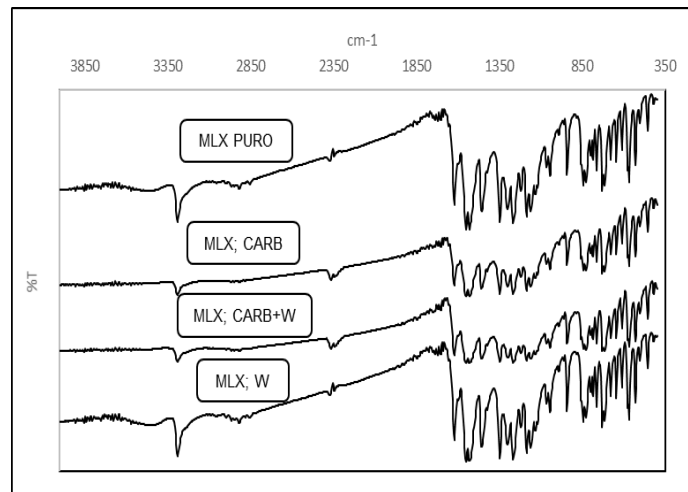


Figura 142. Espectro IR de MLX puro, obtenido de CARB, CARB+W ($x_1 = 0,5$) y W.

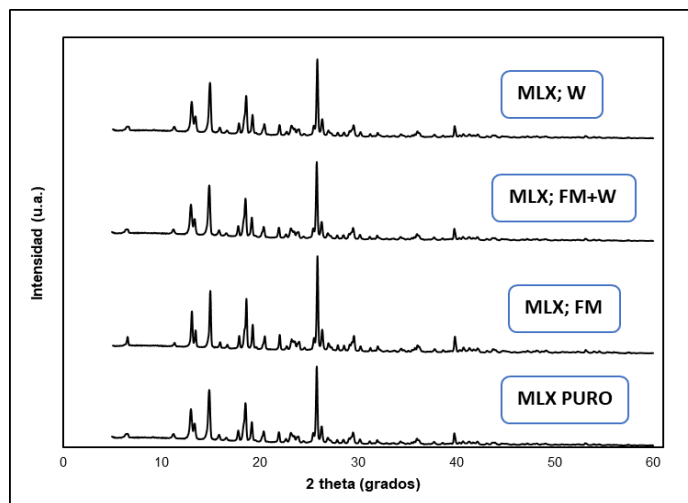


Figura 143. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de FM, FM+W ($x_1 = 0,5$) y W.

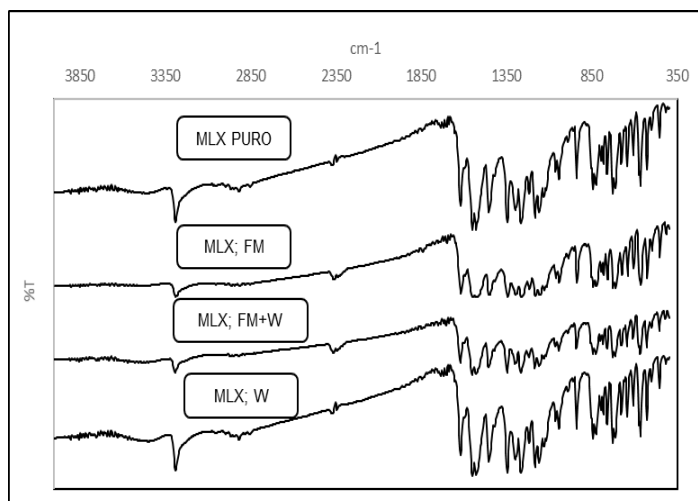


Figura 144. Espectro IR de MLX puro, obtenido de FM, FM+W ($x_1 = 0,5$) y W.

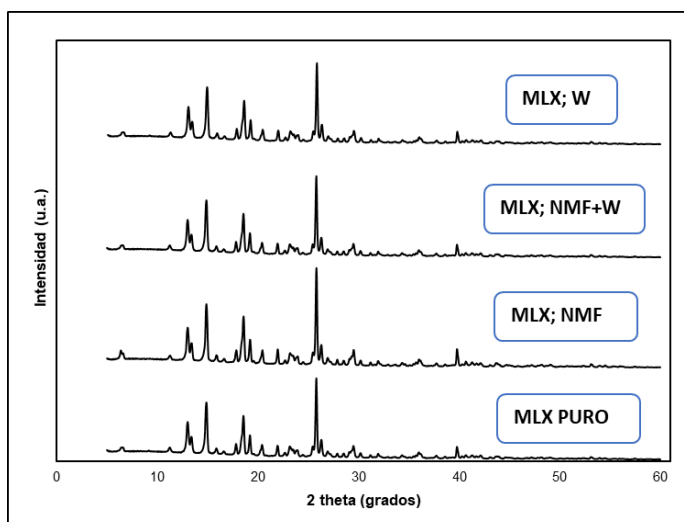


Figura 145. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de NMF, NMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.

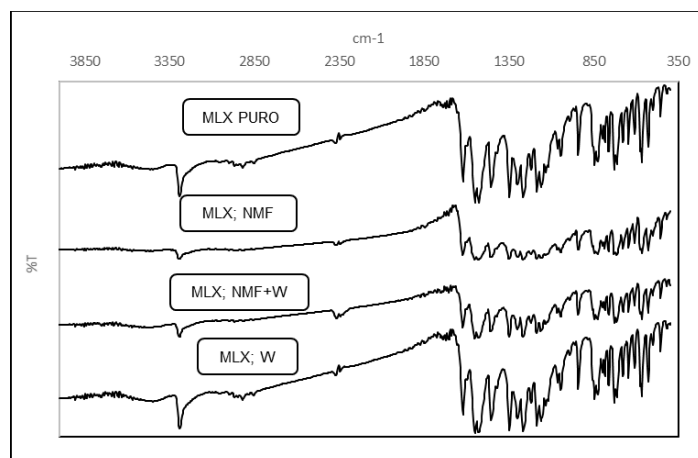


Figura 146. Espectro IR de MLX puro, obtenido de NMF, NMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.

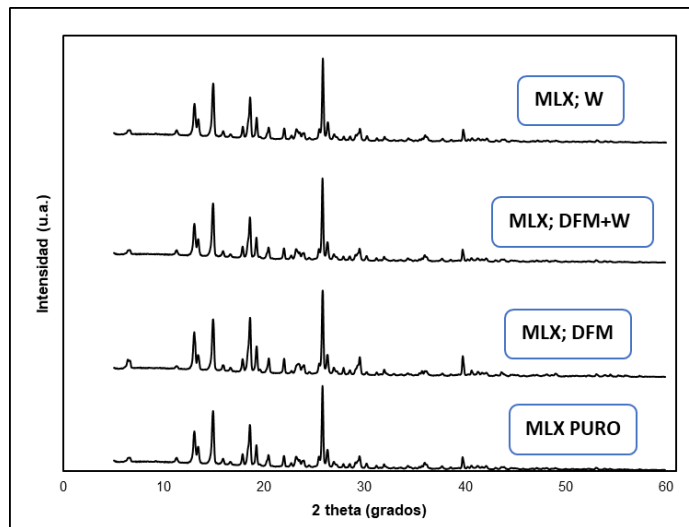


Figura 147. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de DMF, DMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.

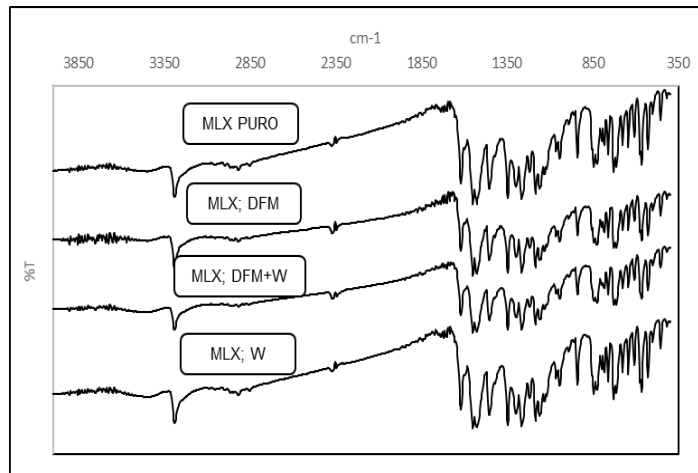


Figura 148. Espectro IR de MLX puro, obtenido de DMF, DMF+W ($x_1 = 0,5$) y W.

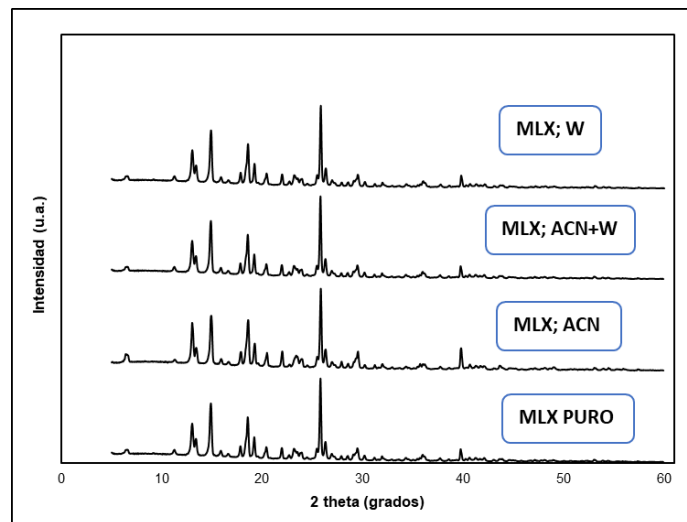


Figura 149. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de ACN, ACN+W ($x_1 = 0,5$) y W.

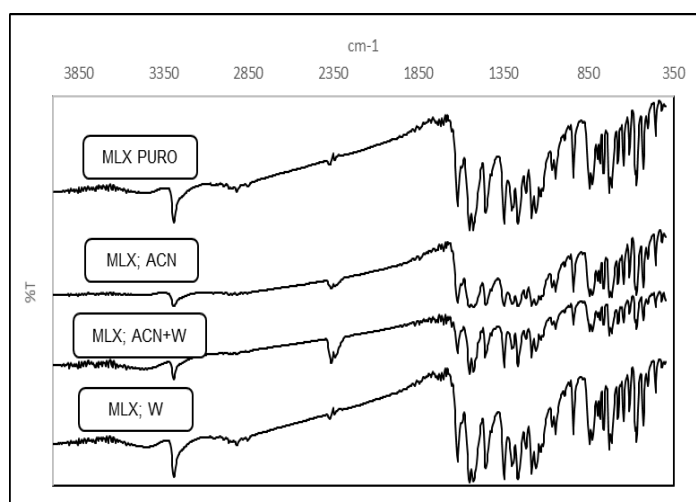


Figura 150. Espectro IR de MLX puro, obtenido de ACN, ACN+W ($x_1 = 0,5$) y W.

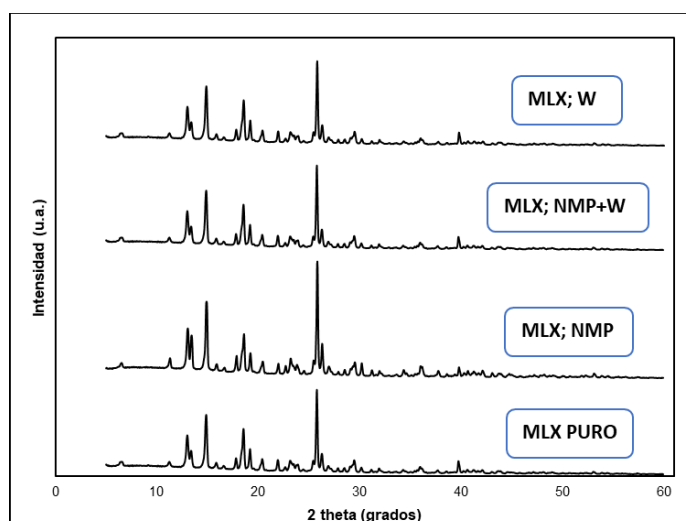


Figura 151. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de NMP, NMP+W ($x_1 = 0,5$) y W.

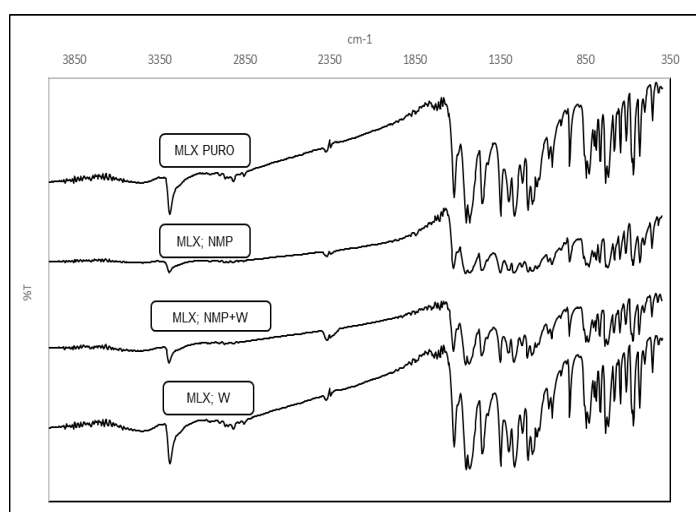


Figura 152. Espectro IR de MLX puro, obtenido de NMP, NMP+W ($x_1 = 0,5$) y W.

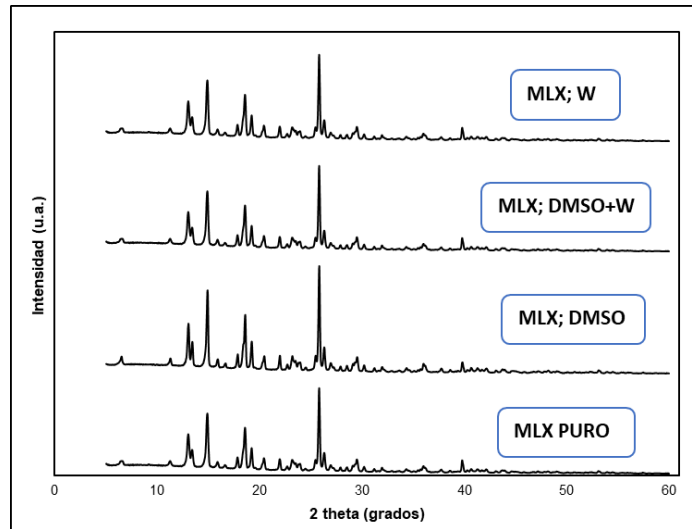


Figura 153. Difractograma de RX de MLX puro, obtenido de DMSO, DMSO+W ($x_1 = 0,5$) y W.

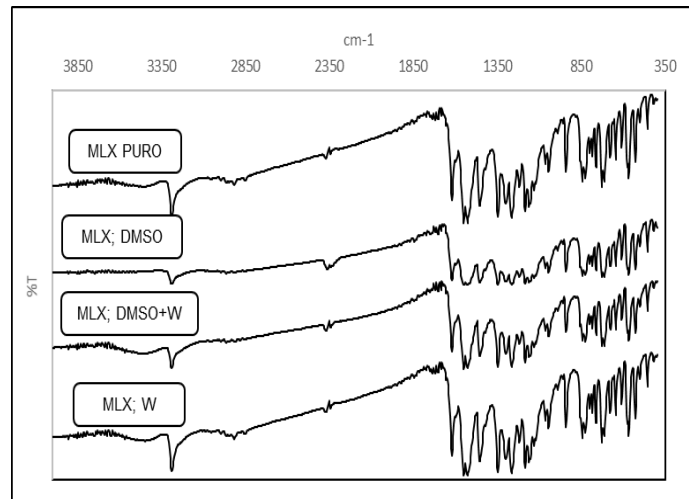


Figura 154. Espectro IR de MLX puro, obtenido de DMSO, DMSO+W ($x_1 = 0,5$) y W.

5. Conclusiones

A través de un enfoque termodinámico, se investigaron los mecanismos de disolución de meloxicam mediante el uso de cosolventes en mezclas binarias acuosas. La magnitud del aumento de solubilidad obtenida depende de la naturaleza y concentración del cosolvente empleado. La adición de cada cosolvente al agua induce cambios estructurales del medio líquido que afectan la solubilidad de meloxicam (MLX). En este estudio se emplearon parámetros termodinámicos como prueba de los cambios estructurales de cada sistema binario con el fin de explicar los mecanismos de disolución de meloxicam para cada uno de los cosolventes. A continuación, se detallan las principales conclusiones obtenidas a partir de este trabajo:

La solubilidad en equilibrio de MLX en los solventes puros disminuyó en el siguiente ordenamiento: NMP > DMF > DMSO > NMF > CARB > FM > ACN > MEOH > IPOH > AGUA. No hay una relación completamente directa entre las magnitudes de polaridad empíricas del disolvente (Tipo $E_T(30)$ de Dimroth-Reichardt) y la solubilidad en equilibrio del soluto, lo que demuestra que la habilidad de solvatación de los cosolventes no depende solo de su polaridad, sino que existen otros factores que afectan la habilidad de cada uno de ellos para interactuar de manera específica con el MLX. La solubilidad de MLX incrementa de manera exponencial con el incremento del contenido de cosolvente en cada una de las mezclas binarias y también se ve aumentada por el incremento en la temperatura del sistema. La solubilidad de MLX no comienza a incrementar de manera significativa sino hasta que se alcanza cierta fracción molar de cosolvente. La solubilidad en equilibrio, en general, alcanza valores máximos en los cosolventes puros, a la máxima temperatura de trabajo, salvo en el caso de los sistemas (isopropanol + agua) y (acetónitrilo + agua) donde este máximo se logra en una de las mezclas acuosas intermedias.

En las series de alcoholes estudiados la influencia de las sustituciones en el metanol, para obtener isopropanol y el alcohol etoxilado (Carbitol®) tienen un efecto favorable en la solubilidad en equilibrio, de la misma manera en grupo obtenido a partir de la formamida, con las respectivas sustituciones de sus protones asociados al nitrógeno con grupos metilo, para obtener *N*-metilformamida y *N,N*-dimetilformamida. Sin embargo, a partir de las magnitudes de solubilidad del soluto, se puede concluir que la polaridad del

cosolvente no es el factor determinante en este incremento, ya que cosolventes con parámetros de polaridad empíricos muy cercanos, por ejemplo: acetonitrilo y dimetilsulfóxido, dan lugar a magnitudes muy diferentes de solubilidad del soluto y, por consiguiente el incremento en cuestión se debe, entre otras variables, al efecto estructural que induce el cosolvente en el sistema solvente binario, debido a su capacidad de interactuar con las moléculas de agua y el soluto, por medio de interacciones que pueden ser del tipo puentes de hidrógeno, fuerzas de dispersión o interacciones del tipo ácido-base de Lewis, y que varían según su propia configuración espacial.

En todos los sistemas en estudio las energías libres de Gibbs de solución poseen valores positivos que tienden a disminuir en la medida que incrementa la proporción de cosolvente en el sistema, lo que implica que las mezclas ricas en agua, donde las moléculas están asociadas a través de interacciones cohesivas del tipo puentes de hidrógeno, sufren una disrupción en su organización en la medida que se adiciona el cosolvente al sistema. Esta ruptura y reorganización requiere energía, lo que se traduce en valores positivos de entalpía, la cual es mayor mientras exista mayor proporción de agua “estructurada” en el sistema, por efecto de las interacciones a través de puentes de hidrógeno con el propio cosolvente. De hecho, en todos los sistemas la entalpía de solución es el principal contribuyente a la energía libre de Gibbs de solución. Por otra parte, a partir de las mezclas cosolventes binarias donde se obtiene la máxima entalpía de solución, el cosolvente se torna en un disruptor de la estructura del agua (cuando ya ha empleado todas sus opciones de establecer puentes de hidrógeno) y consecuentemente la disrupción que ocasiona, a partir de este punto, favorece el aumento de la solubilidad de MLX en cada medio. La entropía de solución, en todos los casos, presenta el valor más bajo y con signo negativo en el agua pura, lo que corresponde a un sistema altamente ordenado, donde el efecto hidrofóbico explicaría el valor bajo de solubilidad en equilibrio de MLX. Dependiendo de las características propias de cada cosolvente este valor de entropía siempre incrementa con diversas tendencias, al aumentar la proporción de cosolvente en cada sistema, lo que es favorable para lograr el incremento de solubilidad de MLX en cada caso.

Tanto la energía libre de Gibbs de transferencia como la entropía de transferencia son parámetros adecuados para demostrar el cambio estructural del medio y la influencia en la solubilidad en equilibrio de MLX, en la medida que incrementa la proporción de cosolvente en la mezcla. Por ejemplo, la energía libre de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas cosolventes, disminuyó en proporción al aumento de la concentración de cosolvente, con la salvedad observada en los sistemas (isopropanol + agua) y (acetonitrilo + agua) donde la tendencia hacia la disminución alcanza valores mínimos en una composición intermedia, con un leve aumento posterior a dicho punto. En términos generales, esta disminución significa que la transferencia de MLX desde el agua hacia la mezcla cosolvente es favorable, como lo indican los valores de solubilidad

en equilibrio, en las mezclas ricas en cosolvente. La entropía de transferencia de MLX desde el agua hasta las mezclas cosolventes incrementa hasta un valor máximo el cual corresponde a la misma composición de cosolvente donde el valor de entalpía de solución es máximo. A partir de este punto la entropía de transferencia disminuye nuevamente alcanzando un valor menor en el cosolvente puro. Solo en las mezclas (metanol + agua) y (formamida + agua), la entropía de transferencia de MLX desde el agua hasta el respectivo cosolvente, en cada caso, aumentó hasta un valor máximo en el cosolvente puro. Esto significa que, en el primer caso, un aumento paulatino de cosolvente en la mezcla da lugar a diferentes estructuras cada vez más ordenadas del medio solvente binario hasta el punto donde se genera la máxima estructuración de la mezcla, la cual se manifiesta en el pico de valor máximo de entropía de transferencia, y a partir de este punto el cosolvente comienza a actuar como un disruptor en la organización, que incrementa la entropía individual de cada sistema -lo que disminuye los valores de entropía de transferencia por definición- y favorece el incremento de la solubilidad de MLX. Para el segundo caso la máxima estructuración la genera el cosolvente puro, debido de manera probable a la capacidad de auto-asociación a través de puentes de hidrógeno de los dos cosolventes que poseen este comportamiento.

El análisis de compensación entálpica-entrópica indica que la disolución de MLX en cada uno de los sistemas estudiados presenta mecanismos diferentes dependiendo de la composición cosolvente. Las gráficas de energía libre contra la entalpía, a la temperatura armónica media, no mostraron en ningún caso relaciones de carácter lineal. De acuerdo con esto, en los sistemas en estudio hay dos mecanismos que dependen de la composición de la mezcla acuosa cosolvente que se manifiestan con el cambio de signo de la pendiente de la gráfica de entalpía contra la energía libre a la temperatura armónica media y que indican la fuerza de conducción ya sea entálpica o entrópica del proceso.

El análisis de solvatación preferencial por medio del método IKBI, es consecuente con los resultados termodinámicos precedentes; en todos los casos las mezclas binarias ricas en agua muestran hidratación preferencial; es decir, la fracción molar local del agua, en torno a las moléculas del fármaco, es más alta a la fracción molar en el seno de la solución. Esta condición aumenta con el aumento de la temperatura, mientras que en mezclas intermedias y en mezclas ricas en cosolvente, se evidencia que la fracción molar del cosolvente es mayor que la fracción molar del cosolvente en el seno de la solución, en la mayoría de los casos. Los perfiles de solvatación preferencial difieren de cosolvente a cosolvente, lo que confirma que los mecanismos de interacción cosolvente-agua y cosolvente-fármaco varían según la composición de cada sistema binario.

Hasta este punto las conclusiones de este estudio se han enfocado en la evaluación e interpretación termodinámica de un método para incrementar la solubilidad de MLX, como lo es la cosolvencia. Como alternativa, los estudios de cosolvencia son una elección costosa y que implican tiempo de experimentación, por ello parte de este trabajo

se dedicó a la evaluación de algunos modelos para la predicción de la solubilidad en los sistemas binarios ya mencionados. Se desafiaron modelos de carácter teórico, semi-empírico y empírico, y su objeto es suministrar información de utilidad para aquellos investigadores que deseen continuar con estudios relativos a meloxicam que requieran información acerca de su solubilidad en cualquiera de los sistemas binarios aquí contemplados, o para aquellos que deseen conocer el uso práctico de los modelos desafiados y poderlos aplicar en otros sistemas y fármacos. Los modelos teóricos suministran algunas evidencias que nos permiten una mejor comprensión de la solubilidad de meloxicam en los sistemas binarios, mientras que los modelos semi-empíricos o empíricos son muy útiles para correlacionar las solubilidades obtenidas de manera experimental a variables independientes tales como la fracción volumétrica del cosolvente. En todo caso es necesario ser cuidadoso con la interpretación de los resultados, en el caso particular del modelo log-lineal la hipótesis planteada estaba enfocada a comprobar una posible relación entre la baja polaridad del cosolvente y su poder disolutor, aunque para algunos sistemas el modelo mostró esta tendencia, el estudio de las variables termodinámicas demuestra que la polaridad no es un factor trazable determinante para definir el poder disolutor de un cosolvente.

Anexos

A. Anexo: Validación de la metodología analítica para la cuantificación de meloxicam por espectrofotometría U.V.

La validación de la metodología analítica para la cuantificación de meloxicam por espectrofotometría U.V. se desarrolló con base en los lineamientos de la *ICH Harmonised Tripartite Guideline – Q2 (R1)* (ICH Expert Working Group, 2005).

A.1 Descripción del método

A partir de una solución de meloxicam, de concentración de $12 \mu\text{g g}^{-1}$ en Hidróxido de sodio 0,1 N, se determinó la longitud de onda de máxima absorción λ de 361 nm.

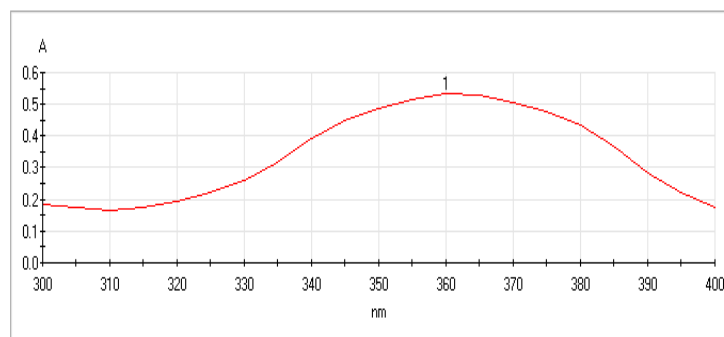


Figura 155. Espectro UV Meloxicam en hidróxido de sodio 0,1 N

De acuerdo con lo anterior el método analítico para la cuantificación de meloxicam en los diversos medios cosolventes se definió con los siguientes parámetros:

- Longitud de onda λ : 361 nm
- Medio de disolución: Hidróxido de sodio 0,1 N – Solución Volumétrica.
- Espectrofotómetro UV/VIS Biomete 3 Electrón Corporation (celda de cuarzo 1 cm).
- Patrón de referencia: Meloxicam BP lote TD/ML/002/06/15-16 (99,56% en Base Seca) equivalente a 99,38% en Base Húmeda.

A.2 Validación del método

A.2.1 Especificidad

Se evaluó la capacidad del método analítico para obtener una respuesta debida de forma única al analito de interés, y no a otros componentes de la muestra. En la longitud de onda de máxima absorción λ : 361 nm no se encontró ninguna señal interferente para la cuantificación del fármaco ni hubo corrimientos en la longitud de onda de máxima absorción en las diferentes soluciones saturadas una vez se diluyeron con solución de hidróxido de sodio 0,1 N. Se realizó un barrido entre 200 nm a 400 nm para cada cosolvente puro y no se encontró absorción significativa de ninguno de ellos en la longitud de onda de trabajo:

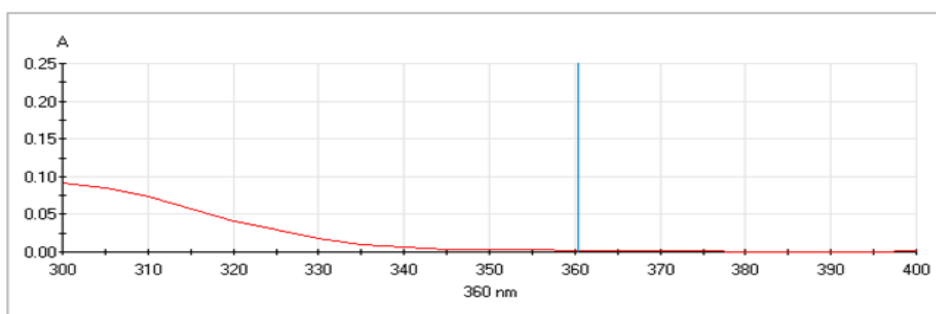


Figura 156. Espectro UV IPOH puro.

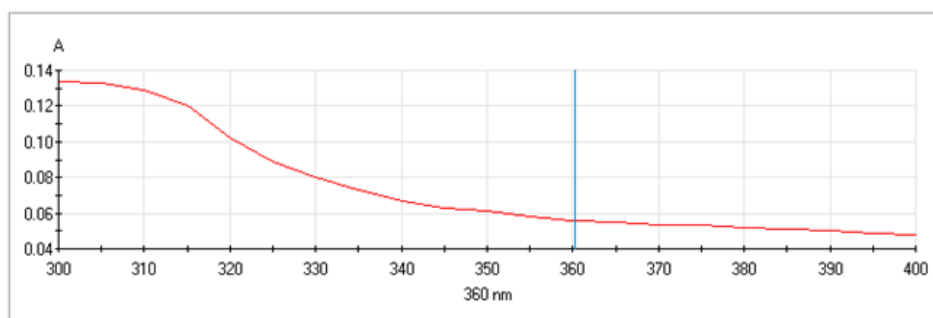


Figura 157. Espectro UV MEOH puro.

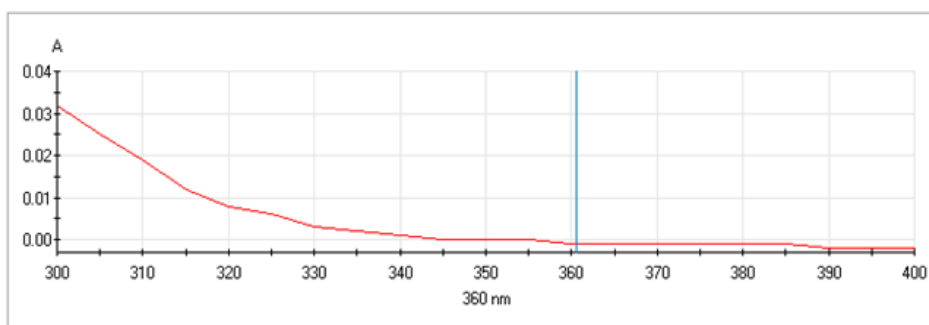


Figura 158. Espectro UV CARB puro.

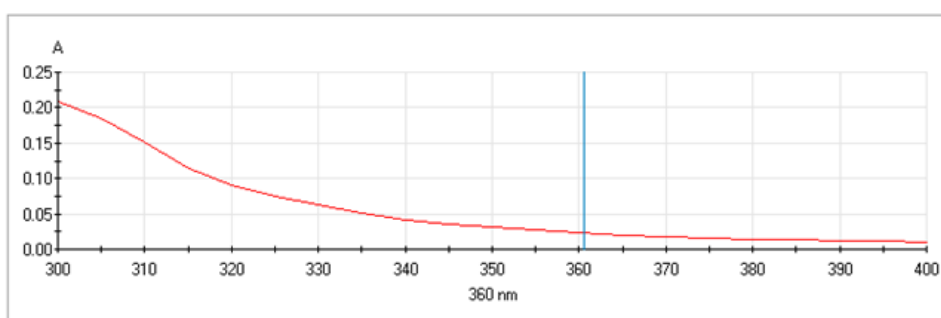


Figura 159. Espectro UV NMP puro.

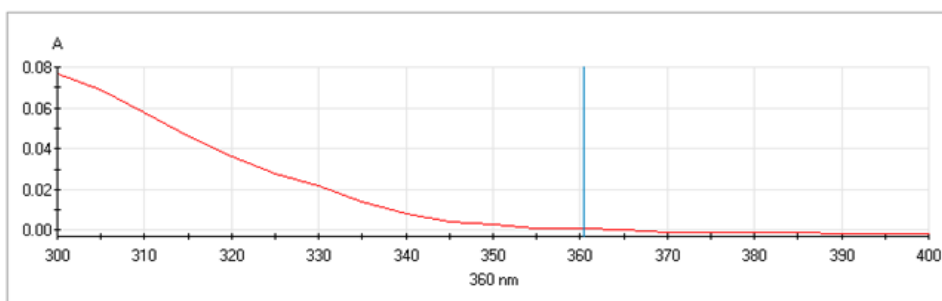


Figura 160. Espectro UV DMSO puro.

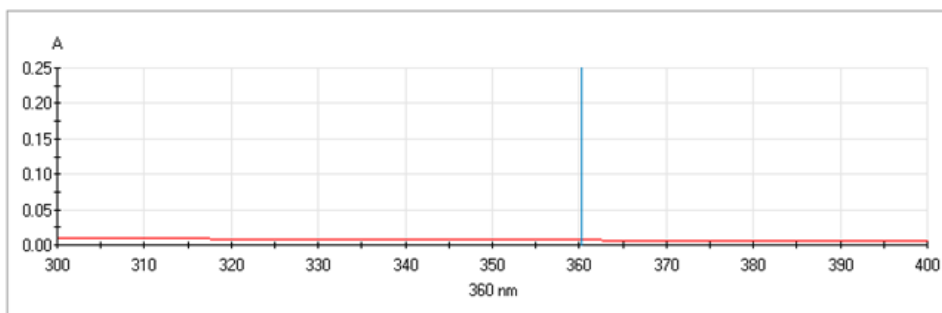


Figura 161. Espectro UV ACN puro.

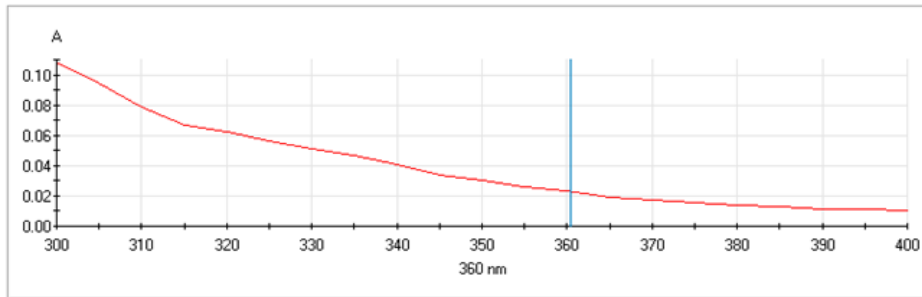


Figura 162. Espectro UV FM puro.

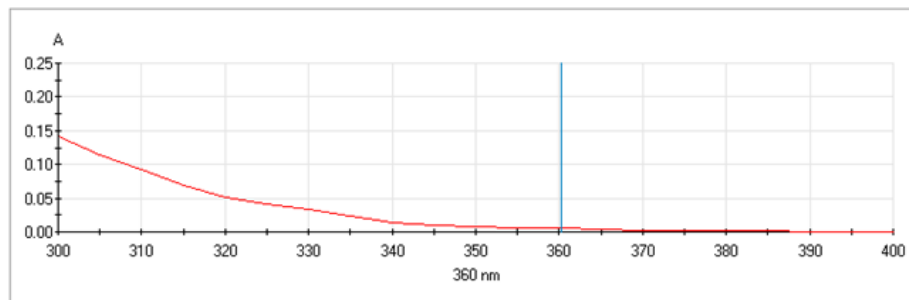


Figura 163. Espectro UV NMF puro.

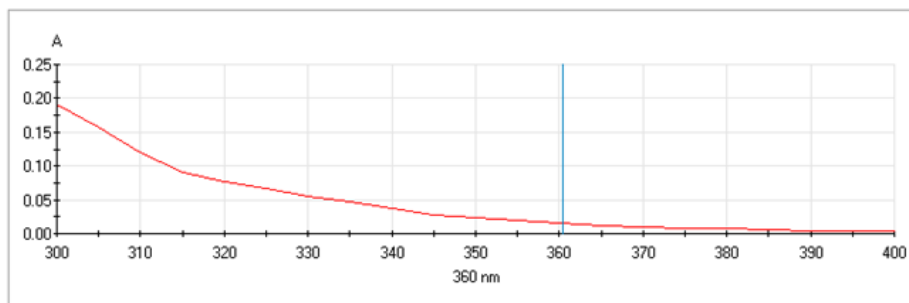


Figura 164. Espectro UV DMF puro.

- Resultado: Los cosolventes de las mezclas no interfieren con la cuantificación de meloxicam en cada una de las soluciones saturadas. El método es específico.

A.2.2 Exactitud

Se evaluó la concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia. Para este fin se prepararon nueve (9) muestras con adiciones conocidas de analito (MLX) y se procedió a realizar las diluciones respectivas para realizar la medición instrumental, con el objeto de conocer el porcentaje de recuperación respecto a la cantidad adicionada al inicio:

Tabla 193. Exactitud del método - Porcentaje de recuperación

Cantidad adicionada de MLX ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Cantidad recuperada de MLX ($\mu\text{g g}^{-1}$)	% Recuperación
4,9958	4,9078	98,2
5,0238	5,1173	101,8
5,0198	5,0792	101,1
9,9796	9,8023	98,2
10,0197	9,9356	99,1
10,0122	9,9356	99,2
15,0271	14,8301	98,6
14,9989	14,8682	99,1
14,9890	15,1158	100,8

Promedio (% Recuperación):	99,6
Desviación estándar (DS):	1,260
Numero de datos (n):	9
Coefficiente de variación (%CV):	1,265

Evaluación por medio del modelo probabilístico t-student (Marques de Cantú, 1991):

t-exp (%rec)	0,904
t-tab (g.l.=8; p=0,05)	2,306
t-exp<t-tab	No se rechaza Ho, El valor de % de recuperación no es significativamente diferente del 100%.

- Resultado: El CV del porcentaje de recuperación no es mayor al 2% y la prueba de hipótesis a través del modelo t-student indica que no hay diferencia significativa entre el porcentaje de recobro obtenido y el esperado. El método es exacto.

A.2.3. Precisión

Se evaluó la capacidad del método analítico, para mostrar concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica de manera repetida a diferentes porciones de una muestra homogénea, se evaluó en este caso: la repetibilidad instrumental, repetibilidad del método y precisión intermedia.

- Repetibilidad instrumental: Esta prueba se efectuó realizando 12 mediciones consecutivas en el instrumento a una misma muestra, correspondiente a una solución de MLX (concentración: $9 \mu\text{g g}^{-1}$) en Hidróxido de sodio 0,1 N.

Tabla 194. Repetibilidad instrumental

Lectura	A
1	0,492
2	0,492
3	0,492
4	0,492
5	0,492
6	0,492
7	0,492
8	0,492
9	0,492
10	0,491
11	0,491
12	0,491
Promedio	0,492
DS	0,00043
%C.V.	0,08806

- Resultado: el C.V. es menor al 2%, por lo que la prueba cumple con la especificación.
- Repetibilidad del método: En este caso se realizó la medición tres veces consecutivas a tres muestras independientes de diferente concentración.

Tabla 195. Repetibilidad del método

Concentración ($\mu\text{g g}^{-1}$)	Rta1 (A)	Rta2 (A)	Rta3 (A)	Promedio	Desviación estándar	%C.V.
5	0,270	0,270	0,269	0,270	0,000471	0,175
10	0,533	0,532	0,532	0,532	0,000471	0,089
15	0,795	0,795	0,794	0,795	0,000471	0,059

- Resultado: el C.V. es menor al 2%, en todos los casos, por lo que la prueba cumple con la especificación.

- Precisión intermedia: Se evaluó la concordancia relativa del método obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo instrumento, por diferentes analistas (2), en distintos días (3). La prueba se efectuó con soluciones de MLX en hidróxido de sodio 0,1 N de concentración $10 \mu\text{g g}^{-1}$.

Tabla 196. Precisión intermedia (*)

Analista	Día 1	Día 2	Día 3
A	0,528	0,531	0,532
	0,531	0,531	0,529
	0,528	0,530	0,531
Promedio	0,529	0,531	0,531
DS	0,00141	0,00047	0,00125
%C.V.	0,26734	0,08883	0,23503
B	0,531	0,530	0,530
	0,529	0,531	0,530
	0,530	0,529	0,530
Promedio	0,530	0,530	0,530
DS	0,00082	0,00082	0,00000
%C.V.	0,15406	0,15406	0,00000
Promedio total	0,530		
DS total	0,0011		
%C.V. Total	0,2035		

(*) Los datos corresponden a la respuesta instrumental en términos de Absorbancia.

Tabla 197. Anova - precisión intermedia

Factor	g.l.	S.C.	S.C.M.	F calculado	Pr(>F)	F tabular, $\alpha=0,05$
Día	2	2,78E-03	1,39E-03	1,087	0,368	3,885
Analista	1	5,60E-05	5,56E-05	0,044	0,838	4,747
Día: Analista	2	2,78E-03	1,39E-03	1,087	0,368	3,885
Residuales	12	1,53E-02	1,28E-03			

- Resultado: el C.V. es menor al 2%, en todos los casos; el ANOVA muestra que los valores F calculados son menores a los F tabulares con un 95% de confianza para los factores: día, analista e interacción día-analista, lo que significa que no se rechaza la Hipótesis nula indicando que no hay diferencia significativa, a este nivel de confianza, entre las respuestas obtenidas al considerar los diversos factores.

Considerando los resultados relativos a repetibilidad instrumental, repetibilidad del método y precisión intermedia, se puede decir que el método es preciso.

A.2.4 Linealidad y rango

Se evaluó la habilidad del método para asegurar que los resultados obtenidos de forma directa son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado. Para ello se realizaron (8) ocho soluciones por triplicado correspondientes a (8) ocho niveles de concentración que en teoría se sitúan a lo largo del rango de absorbancia donde mejor se cumple la ley de Beer.

Tabla 198. Linealidad - concentración MLX vs absorbancia

Concentración MLX ($\mu\text{g g}^{-1}$)	A
2,23	0,120
4,49	0,248
6,70	0,353
8,98	0,467
11,37	0,593
13,42	0,703
15,71	0,816
17,91	0,929
2,23	0,129
4,49	0,246
6,71	0,363
8,94	0,489
11,33	0,612
13,45	0,725
15,66	0,844
17,89	0,964
2,23	0,123
4,51	0,250
6,72	0,360
8,94	0,475
11,25	0,598
13,45	0,712
15,71	0,831
17,92	0,950

A continuación, se muestran las pruebas estadísticas t-student de linealidad para comprobar: correlación de los datos, test de convergencia al origen, y test para la pendiente.

Tabla 199. Linealidad - coeficiente de correlación

Estadísticas de la regresión	
Coeficiente de correlación múltiple	0,99949092
Coeficiente de determinación R ²	0,998982099
R ² ajustado	0,998937842
Error típico	0,009448669
Observaciones	24

- Prueba t-student para el coeficiente de correlación:

t-exp 147,0781

t-tab gl:22 p:0,05 2,0739

Esta prueba t-student se aplica al coeficiente de correlación para determinar si hubo o no correlación entre las variables concentración y absorbancia. La hipótesis nula establece que no hay correlación entre las variables. Con base en los resultados obtenidos el t-exp es mucho mayor que el t-tab para un nivel de confianza del 95% y 22 grados de libertad lo que indica que se rechaza la hipótesis nula y por lo tanto hay correlación entre la variable concentración y la variable absorbancia.

- Prueba t-student para el intercepto y la pendiente de la recta:

Tabla 200. Linealidad curva concentración ($\mu\text{g g}^{-1}$) vs Absorbancia - evaluación de pendiente e intercepto

	Coeficiente	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción	0,0073	0,0039	1,8773	0,0732	-0,0007	0,0153
Pendiente	52,5077	0,3495	150,2415	0,0000	51,7848	53,2307
t tab gl:22 p:0,05= 2,0739						

La hipótesis nula para el intercepto indica que no hay diferencia significativa con respecto a cero, dado que el valor calculado es menor al valor tabulado con un 95% de confianza y 22 grados de libertad, la hipótesis no se rechaza, es decir el intercepto no es significativamente diferente de cero, y por lo tanto hay convergencia al origen de la recta.

Por otra parte, la hipótesis nula para la pendiente establece que su valor no es significativamente diferente de cero, en este caso el valor calculado es mucho mayor que el valor tabulado, por ello con un 95% de confianza y 22 grados de libertad se puede decir que la hipótesis se rechaza y por lo tanto la pendiente tiene un valor significativamente diferente de cero.

- Análisis de varianza para determinar regresión y desvío de la linealidad.

Tabla 201. Anova - regresión y desvío de la linealidad

Causa de variación	gl	SC	SCM	F-exp	F-tab p:0,05
regresión	1	2,508202	2,50820	25044,91	5,98
desvió linealidad	7	0,000329	4,7142E-05	0,470723	3,10
Error puro	18	0,001802	0,00010		

Este análisis de varianza evalúa dos hipótesis: la primera corresponde a la hipótesis nula que establece que no hay diferencia entre respuestas (No hay regresión) en este caso el valor F-exp es mucho mayor que el valor F-tab con un 95% de confianza, por lo que la hipótesis se rechaza indicando que hay regresión entre las variables, y que la misma es significativa. La segunda hipótesis nula establece que no hay diferencia dentro de las respuestas con relación a un valor medio (desvío de la linealidad), en este caso el valor F-exp es menor que el F-tab, y con un 95% de confianza se puede decir que la hipótesis nula no se rechaza, luego en el intervalo evaluado, no hay desvío de la linealidad.

- Resultado: Luego de las evaluaciones a través de la prueba t-student y ANOVA se puede considerar que el método cumple con todas las pruebas necesarias para el parámetro de linealidad.

A.2.5 Estabilidad analítica de la muestra

Con el fin de demostrar que la muestra no se descompone una vez se ha puesto en contacto con el medio de disolución, y que durante el tiempo normal del análisis permanece estable, se prepararon tres muestras de concentración conocida $10 \mu\text{g g}^{-1}$, las cuales se analizaron durante cuatro días consecutivos con el objeto de determinar el porcentaje de recuperación del analito. Durante el tiempo entre análisis las muestras fueron almacenadas en frascos ámbar, con tapa de polipropileno, en condiciones de temperatura ambiente.

Tabla 202. Estabilidad analítica de la muestra - % recuperación

Muestra	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
1,0	99,1	99,1	98,9	99,1
2,0	99,2	98,2	99,2	98,7
3,0	101,9	98,2	101,2	100,1
Sumatoria	300,1	295,5	299,3	297,9
n	3,0	3,0	3,0	3,0
Media	100,0	98,5	99,8	99,3
Diferencia	0,0	1,5	0,3	0,7

Resultado: En ningún caso la respuesta posee una variación mayor al 2% con relación al análisis inicial, por lo que puede considerarse que en un periodo de cuatro días luego de prepararse la muestra, la misma permanece estable desde el punto de vista analítico.

A.2 Curva de calibración

A partir de los datos experimentales se definió la curva de calibración con los respectivos límites de confianza, la cual se empleó en las mediciones de cada una de las muestras implicadas en el estudio de solubilidad de MLX en los diferentes sistemas binarios:

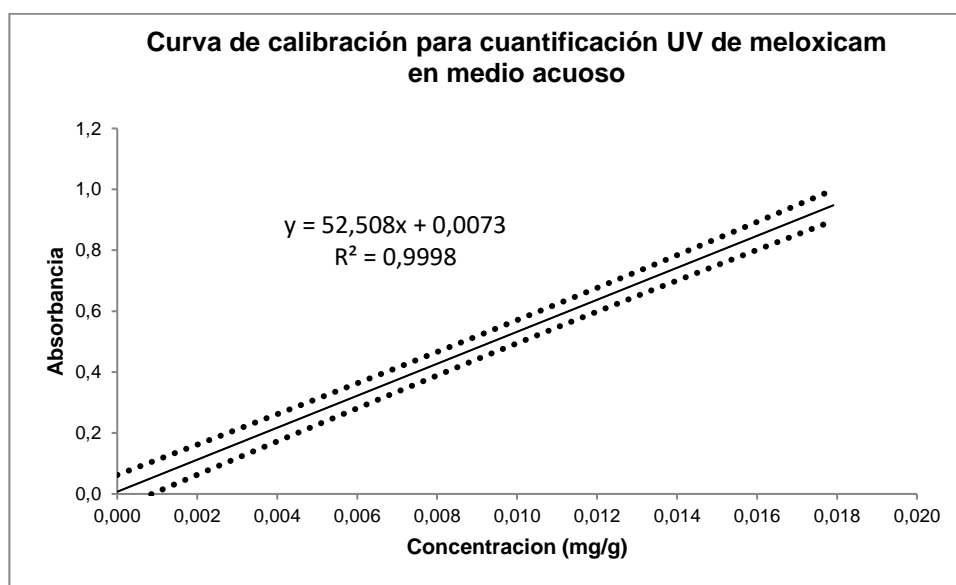


Figura 165. Curva de calibración para la cuantificación de MLX.

B. Anexo: Densidad de las soluciones saturadas de MLX en los diversos sistemas binarios

A continuación, se reportan las densidades de las soluciones saturadas en cada sistema cosolvente a cada una de las temperaturas en estudio.

Tabla 203. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes MEOH+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	0,9717(0,0001)	0,9700(0,0001)	0,9681(0,0001)	0,9660(0,0001)	0,9637(0,0001)
0,2	0,9505(0,0003)	0,9480(0,0006)	0,9452(0,0003)	0,9424(0,0003)	0,9391(0,0004)
0,3	0,9291(0,0005)	0,9258(0,0001)	0,9224(0,0002)	0,9189(0,0001)	0,9150(0,0002)
0,4	0,9071(0,0004)	0,9038(0,0002)	0,9000(0,0003)	0,8946(0,0031)	0,8921(0,0001)
0,5	0,8867(0,0003)	0,8829(0,0005)	0,8789(0,0012)	0,8744(0,0004)	0,8701(0,0002)
0,6	0,8660(0,0001)	0,8622(0,0003)	0,8577(0,0001)	0,8535(0,0001)	0,8437(0,0084)
0,7	0,8468(0,0003)	0,8423(0,0003)	0,8377(0,0006)	0,8338(0,0016)	0,8290(0,0003)
0,8	0,8276(0,0003)	0,8234(0,0005)	0,8189(0,0006)	0,8144(0,0008)	0,8097(0,0002)
0,9	0,8091(0,0005)	0,8045(0,0005)	0,7999(0,0004)	0,7954(0,0004)	0,7908(0,0004)
1,0	0,7919(0,0003)	0,7874(0,0002)	0,7830(0,0005)	0,7778(0,0001)	0,7730(0,0001)

^a x_1 es la fracción molar de MEOH en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 204. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes IPOH+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	0,9581(0,0001)	0,9548(0,0002)	0,9515(0,0001)	0,9479(0,0001)	0,9442(0,0002)
0,2	0,9187(0,0003)	0,9144(0,0007)	0,9105(0,0007)	0,9058(0,0001)	0,9015(0,0002)
0,3	0,8880(0,0008)	0,8833(0,0007)	0,8784(0,0003)	0,8739(0,0003)	0,8693(0,0001)
0,4	0,8626(0,0025)	0,8588(0,0028)	0,8538(0,0027)	0,8495(0,0027)	0,8450(0,0026)
0,5	0,8437(0,0005)	0,8395(0,0006)	0,8347(0,0002)	0,8303(0,0002)	0,8258(0,0001)
0,6	0,8285(0,0044)	0,8237(0,0042)	0,8193(0,0041)	0,8148(0,0039)	0,8103(0,0042)
0,7	0,8151(0,0026)	0,8107(0,0024)	0,8062(0,0025)	0,8018(0,0026)	0,7972(0,0026)
0,8	0,8041(0,0022)	0,7998(0,0025)	0,7952(0,0025)	0,7909(0,0025)	0,7864(0,0025)
0,9	0,7948(0,0025)	0,7903(0,0029)	0,7858(0,0029)	0,7848(0,0030)	0,7770(0,0028)
1,0	0,7860(0,0003)	0,7820(0,0004)	0,7772(0,0001)	0,7731(0,0002)	0,7687(0,0001)

^a x_1 es la fracción molar de IPOH en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 205. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes CARB+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	1,0242(0,0001)	1,0205(0,0001)	1,0169(0,0001)	1,0132(0,0001)	1,0091(0,0006)
0,2	1,0226(0,0001)	1,0184(0,0001)	1,014(0,0001)	1,0099(0,0001)	1,0055(0,0001)
0,3	1,0164(0,0002)	1,0119(0,0002)	1,0075(0,0002)	1,0034(0,0001)	0,9974(0,0019)
0,4	1,0105(0,0002)	1,0060(0,0001)	1,0018(0,0001)	0,9974(0,0001)	0,9926(0,0002)
0,5	1,0054(0,0001)	1,0011(0,0003)	0,9968(0,0003)	0,9925(0,0002)	0,9872(0,0007)
0,6	1,0017(0,0002)	0,997(0,0002)	0,9925(0,0002)	0,9882(0,0001)	0,9827(0,0013)
0,7	0,9981(0,0002)	0,9937(0,0001)	0,9891(0,0004)	0,9848(0,0001)	0,9798(0,0002)
0,8	0,9952(0,0003)	0,9908(0,0003)	0,9862(0,0001)	0,9823(0,0005)	0,9772(0,0001)
0,9	0,9929(0,0003)	0,9885(0,0003)	0,9842(0,0003)	0,9799(0,0002)	0,9747(0,0001)
1,0	0,9907(0,0005)	0,9863(0,0004)	0,9817(0,0003)	0,9774(0,0003)	0,9716(0,0009)

^a x_1 es la fracción molar de CARB en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 206. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes FM+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	1,0317(0,0002)	1,0294(0,0001)	1,027(0,0001)	1,0247(0,0001)	1,0216(0,0001)
0,2	1,0553(0,0001)	1,0525(0,0001)	1,0495(0,0004)	1,0464(0,0001)	1,0430(0,0003)
0,3	1,0729(0,0003)	1,0698(0,0001)	1,0665(0,0001)	1,0602(0,0005)	1,0592(0,0001)
0,4	1,0867(0,0005)	1,0833(0,0001)	1,0798(0,0001)	1,0762(0,0001)	1,0719(0,0002)
0,5	1,0981(0,0002)	1,0943(0,0001)	1,0907(0,0001)	1,0868(0,0001)	1,0827(0,0002)
0,6	1,1070(0,0005)	1,1030(0,0006)	1,0997(0,0001)	1,0957(0,0001)	1,0914(0,0002)
0,7	1,1143(0,0005)	1,1106(0,0002)	1,1074(0,0002)	1,1031(0,0002)	1,0995(0,0001)
0,8	1,1219(0,0002)	1,1174(0,0005)	1,1138(0,0003)	1,1103(0,0001)	1,1061(0,0002)
0,9	1,1278(0,0005)	1,1224(0,0002)	1,1200(0,0004)	1,1154(0,0006)	1,1118(0,0001)
1,0	1,1317(0,0006)	1,1264(0,0004)	1,1229(0,0010)	1,1198(0,0007)	1,1163(0,0004)

^a x_1 es la fracción molar de FM en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 207. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes NMF+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	1,0114(0,0001)	1,0092(0,0001)	1,0067(0,0001)	1,0043(0,0001)	1,0015(0,0001)
0,2	1,0182(0,0001)	1,0152(0,0001)	1,0121(0,0001)	1,0089(0,0001)	1,0056(0,0001)
0,3	1,0200(0,0001)	1,0166(0,0001)	1,0131(0,0002)	1,0096(0,0001)	1,0060(0,0001)
0,4	1,0192(0,0001)	1,0156(0,0001)	1,0119(0,0001)	1,0083(0,0004)	1,0048(0,0001)
0,5	1,0173(0,0001)	1,0137(0,0001)	1,0100(0,0001)	1,0063(0,0001)	1,0030(0,0001)
0,6	1,0151(0,0001)	1,0113(0,0001)	1,0075(0,0001)	1,0038(0,0001)	1,0002(0,0001)
0,7	1,0129(0,0001)	1,0090(0,0001)	1,0051(0,0001)	1,0010(0,0003)	0,9974(0,0001)
0,8	1,0107(0,0001)	1,0068(0,0002)	1,0027(0,0001)	0,9987(0,0001)	0,9947(0,0001)
0,9	1,0087(0,0002)	1,0047(0,0002)	1,0005(0,0001)	0,9964(0,0002)	0,9925(0,0001)
1,0	1,0064(0,0003)	1,0026(0,0005)	0,9981(0,0004)	0,9941(0,0002)	0,9903(0,0004)

^a x_1 es la fracción molar de NMF en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 208. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes DMF+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	0,9994(0,0003)	0,9969(0,0001)	0,9940(0,0001)	0,9910(0,0001)	0,9880(0,0001)
0,2	0,9998(0,0001)	0,9959(0,0003)	0,9923(0,0001)	0,9882(0,0004)	0,9846(0,0001)
0,3	0,9963(0,0002)	0,9921(0,0001)	0,9879(0,0002)	0,9833(0,0002)	0,9790(0,0002)
0,4	0,9913(0,0002)	0,9869(0,0001)	0,9824(0,0005)	0,9779(0,0004)	0,9734(0,0002)
0,5	0,9855(0,0001)	0,9812(0,0001)	0,9769(0,0002)	0,9722(0,0001)	0,9675(0,0002)
0,6	0,9805(0,0004)	0,9759(0,0004)	0,9719(0,0006)	0,9674(0,0003)	0,9628(0,0004)
0,7	0,9760(0,0003)	0,9718(0,0002)	0,9677(0,0002)	0,9634(0,0001)	0,9592(0,0009)
0,8	0,9729(0,0003)	0,9691(0,0004)	0,9650(0,0005)	0,9613(0,0002)	0,9574(0,0008)
0,9	0,9705(0,0004)	0,9668(0,0004)	0,9635(0,0004)	0,9604(0,0003)	0,9570(0,0001)
1,0	0,9702(0,0009)	0,9676(0,0008)	0,9644(0,0015)	0,9619(0,0012)	0,9584(0,0003)

^a x_1 es la fracción molar de DMF en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 209. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes NMP+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	1,0304(0,0001)	1,0275(0,0002)	1,0242(0,0001)	1,0207(0,0001)	1,0175(0,0002)
0,2	1,0475(0,0001)	1,0434(0,0001)	1,0393(0,0001)	1,0351(0,0004)	1,0310(0,0001)
0,3	1,0537(0,0001)	1,0493(0,0001)	1,0450(0,0001)	1,0406(0,0001)	1,0363(0,0001)
0,4	1,0558(0,0001)	1,0516(0,0001)	1,0474(0,0001)	1,0433(0,0001)	1,0394(0,0002)
0,5	1,0575(0,0008)	1,0541(0,0001)	1,0502(0,0001)	1,0466(0,0001)	1,0430(0,0001)
0,6	1,0585(0,0002)	1,0570(0,0004)	1,0540(0,0001)	1,0513(0,0001)	1,0482(0,0001)
0,7	1,0593(0,0001)	1,0572(0,0002)	1,0556(0,0001)	1,0569(0,0001)	1,0545(0,0001)
0,8	1,0620(0,0002)	1,0606(0,0003)	1,0593(0,0004)	1,0618(0,0001)	1,061(0,0001)
0,9	1,0665(0,0014)	1,0656(0,0012)	1,0653(0,0013)	1,0694(0,0012)	1,0674(0,0013)
1,0	1,0727(0,0029)	1,0708(0,0008)	1,0716(0,0003)	1,0760(0,0003)	1,0735(0,0002)

^a x_1 es la fracción molar de NMP en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 210. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes DMSO+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g cm^{-3})				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9980	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	1,0444(0,0001)	1,0421(0,0005)	1,0396(0,0001)	1,0372(0,0001)	1,0344(0,0001)
0,2	1,0746(0,0006)	1,0711(0,0001)	1,0682(0,0001)	1,0646(0,0001)	1,0614(0,0001)
0,3	1,0903(0,0009)	1,0870(0,0009)	1,0838(0,0001)	1,0794(0,0013)	1,0761(0,0001)
0,4	1,0974(0,0012)	1,0944(0,0001)	1,0914(0,0001)	1,0869(0,0009)	1,0831(0,0001)
0,5	1,1012(0,0016)	1,0961(0,0011)	1,0945(0,0002)	1,0902(0,0006)	1,0863(0,0002)
0,6	1,1038(0,0004)	1,0987(0,0013)	1,0963(0,0001)	1,0923(0,0001)	1,0885(0,0001)
0,7	1,1044(0,0012)	1,1010(0,0001)	1,0970(0,0001)	1,0934(0,0002)	1,0914(0,0001)
0,8	1,1064(0,0005)	1,1016(0,0003)	1,0983(0,0001)	1,0948(0,0004)	1,0923(0,0001)
0,9	1,1077(0,0005)	1,1032(0,0004)	1,0997(0,0002)	1,0972(0,0001)	1,0944(0,0005)
1,0	1,1098(0,0002)	1,1051(0,0006)	1,1019(0,0003)	1,0999(0,0001)	1,0980(0,0002)

^a x_1 es la fracción molar de DMSO en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

Tabla 211. Densidad experimental de las soluciones de MLX en mezclas cosolventes ACN+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Densidad (g/mL)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0,0	0,9982	0,9970	0,9954	0,9941	0,9924
0,1	0,9653(0,0003)	0,9624(0,0002)	0,9591(0,0002)	0,9561(0,0004)	0,9527(0,0004)
0,2	0,9289(0,0010)	0,9251(0,0008)	0,9210(0,0010)	0,9173(0,0010)	0,9128(0,0005)
0,3	0,8981(0,0014)	0,8941(0,0014)	0,8894(0,0017)	0,8850(0,0018)	0,8805(0,0015)
0,4	0,8730(0,0013)	0,8682(0,0016)	0,8639(0,0020)	0,8586(0,0016)	0,8538(0,0015)
0,5	0,8510(0,0002)	0,8462(0,0001)	0,8413(0,0001)	0,8367(0,0002)	0,8317(0,0002)
0,6	0,8327(0,0001)	0,8278(0,0001)	0,8228(0,0001)	0,8179(0,0001)	0,8127(0,0001)
0,7	0,8174(0,0033)	0,8123(0,0034)	0,8071(0,0036)	0,8022(0,0035)	0,7972(0,0036)
0,8	0,8034(0,0002)	0,7984(0,0002)	0,7931(0,0002)	0,7880(0,0002)	0,7829(0,0003)
0,9	0,7919(0,0010)	0,7868(0,0010)	0,7815(0,0010)	0,7763(0,0010)	0,7713(0,0008)
1,0	0,7826(0,0002)	0,7775(0,0002)	0,7720(0,0001)	0,7668(0,0001)	0,7616(0,0004)

^a x_1 es la fracción molar de ACN en la mezcla cosolvente libre de soluto; los datos corresponden al valor promedio de tres determinaciones, el valor entre paréntesis corresponde a la desviación estándar.

C. Anexo: Cálculo del parámetro de solubilidad de Hildebrand para las mezclas binarias y meloxicam

Los cálculos de los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes se realizan de acuerdo con la ecuación (1-52), las fracciones volumétricas se obtienen a partir de las fracciones molares de cada mezcla libre de soluto y de los datos de densidad experimental obtenidos para el agua pura y los solventes puros a 298,15 K. Para el caso del soluto el cálculo se efectúa de acuerdo con el método de Fedors de contribución de grupos.

Tabla 212. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes

<i>Cosolvente</i>	x_1^a	φ_1^b	δ_{1+2}^c	<i>Cosolvente</i>	x_1^a	φ_1^b	δ_{1+2}^c	<i>Cosolvente</i>	x_1^a	φ_1^b	δ_{1+2}^c
ACN	0	0,000	47,9	MEOH	0	0,000	47,9	FM	0	0,000	47,9
ACN	0,1	0,245	42,1	MEOH	0,1	0,200	44,2	FM	0,1	0,197	45,7
ACN	0,2	0,422	37,9	MEOH	0,2	0,360	41,3	FM	0,2	0,356	43,9
ACN	0,3	0,556	34,7	MEOH	0,3	0,491	38,9	FM	0,3	0,487	42,4
ACN	0,4	0,661	32,3	MEOH	0,4	0,600	36,9	FM	0,4	0,596	41,2
ACN	0,5	0,745	30,3	MEOH	0,5	0,692	35,2	FM	0,5	0,689	40,2
ACN	0,6	0,814	28,7	MEOH	0,6	0,772	33,8	FM	0,6	0,769	39,3
ACN	0,7	0,872	27,3	MEOH	0,7	0,840	32,5	FM	0,7	0,838	38,5
ACN	0,8	0,921	26,2	MEOH	0,8	0,900	31,4	FM	0,8	0,899	37,8
ACN	0,9	0,963	25,2	MEOH	0,9	0,953	30,5	FM	0,9	0,952	37,2
ACN	1	1,000	24,3	MEOH	1	1,000	29,6	FM	1	1,000	36,7
NMP	0	0,000	47,9	IPOH	0	0,000	47,9	NMF	0	0,000	47,9
NMP	0,1	0,363	38,9	IPOH	0,1	0,321	40,1	NMF	0,1	0,266	43,0
NMP	0,2	0,562	34,0	IPOH	0,2	0,515	35,3	NMF	0,2	0,449	39,7
NMP	0,3	0,687	30,9	IPOH	0,3	0,646	32,1	NMF	0,3	0,583	37,2
NMP	0,4	0,774	28,7	IPOH	0,4	0,739	29,9	NMF	0,4	0,685	35,4
NMP	0,5	0,837	27,1	IPOH	0,5	0,810	28,1	NMF	0,5	0,765	33,9
NMP	0,6	0,885	26,0	IPOH	0,6	0,864	26,8	NMF	0,6	0,830	32,7
NMP	0,7	0,923	25,0	IPOH	0,7	0,908	25,7	NMF	0,7	0,884	31,7
NMP	0,8	0,953	24,3	IPOH	0,8	0,944	24,9	NMF	0,8	0,929	30,9
NMP	0,9	0,979	23,6	IPOH	0,9	0,975	24,1	NMF	0,9	0,967	30,2
NMP	1	1,000	23,1	IPOH	1	1,000	23,5	NMF	1	1,000	29,6
DMSO	0	0,000	47,9	CARB	0	0,000	47,9	DMF	0	0,000	47,9
DMSO	0,1	0,303	41,5	CARB	0,1	0,455	36,3	DMF	0,1	0,317	40,6
DMSO	0,2	0,494	37,4	CARB	0,2	0,653	31,3	DMF	0,2	0,511	36,1
DMSO	0,3	0,626	34,6	CARB	0,3	0,763	28,5	DMF	0,3	0,642	33,1
DMSO	0,4	0,723	32,6	CARB	0,4	0,834	26,7	DMF	0,4	0,736	30,9
DMSO	0,5	0,796	31,0	CARB	0,5	0,883	25,5	DMF	0,5	0,807	29,3
DMSO	0,6	0,854	29,8	CARB	0,6	0,919	24,6	DMF	0,6	0,862	28,0
DMSO	0,7	0,901	28,8	CARB	0,7	0,946	23,9	DMF	0,7	0,907	26,9
DMSO	0,8	0,940	28,0	CARB	0,8	0,968	23,3	DMF	0,8	0,944	26,1
DMSO	0,9	0,972	27,3	CARB	0,9	0,985	22,9	DMF	0,9	0,974	25,4
DMSO	1	1,000	26,7	CARB	1	1,000	22,5	DMF	1	1,000	24,8

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en las mezclas acuosas binarias libres de soluto.

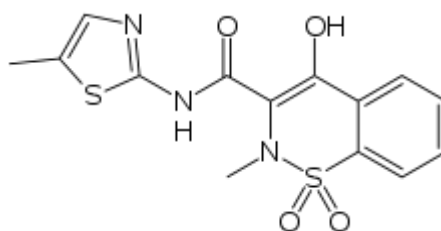
^b φ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en las mezclas acuosas binarias libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas acuosas binarias libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

Tabla 213. Determinación del parámetro de solubilidad de Hildebrand de meloxicam a través del método de contribución de grupos propuesto por Fedors.

Grupo	No. grupos	E (kJ mol ⁻¹) por grupo	E (kJ mol ⁻¹) total	V (cm ³ mol ⁻¹) por grupo	V (cm ³ mol ⁻¹) total
-CO-NH	1	33,50	33,50	9,5	9,5
-CH=	1	4,31	4,31	13,5	13,5
C=	4	4,31	17,24	-5,5	-22,0
-CH ₃	2	4,71	9,42	33,5	67,0
N	1	4,20	4,20	-9,0	-9,0
-N=	1	11,70	11,70	5,0	5,0
-OH	1	29,80	29,80	10,0	10,0
-S-	1	14,15	14,15	12,0	12,0
-SO ₂ -	1	25,60	25,60	19,5	19,5
Grupo fenileno	1	31,90	31,90	52,4	52,4
Anillo cerrado 5 o más átomos	2	1,05	2,10	16,0	32,0
Conjugaciones en cada anillo	3	1,67	5,01	-2,2	-6,6
		Total=	188,93	Total=	183,3

δ_{MLX} (MPa ^{1/2})	32,10
--------------------------------------	-------



D. Anexo: Coeficientes de las ecuaciones de van 't Hoff

Los coeficientes a , b y r^2 se obtienen a partir del análisis de regresión lineal de las variables $\ln x_3$ vs $1/T - 1/T_{hm}$, de donde se obtiene una relación del tipo $y = a + bx$

Tabla 214. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van 't Hoff para MLX en mezclas MEOH+W, IPOH+W y CARB+W.

x_1^A	MEOH+W			IPOH+W			CARB+W		
	b	a	r^2	b	a	r^2	b	a	r^2
0	-924,97	-13,6353	0,993	-924,97	-13,6353	0,993	-924,97	-13,6353	0,993
0,1	-739,64	-13,2610	0,997	-3026,40	-12,0058	0,998	-3881,64	-11,6227	0,994
0,2	-2186,06	-12,9391	0,995	-3331,97	-10,9971	0,998	-2528,62	-9,3859	0,994
0,3	-2708,42	-12,2629	0,997	-3758,80	-10,4491	0,997	-1896,45	-8,3428	0,995
0,4	-3436,23	-11,7783	0,995	-3714,01	-10,0702	0,996	-1784,99	-7,7514	0,994
0,5	-3208,57	-11,0820	0,996	-3887,78	-9,8712	0,996	-1658,56	-7,3631	0,995
0,6	-3452,77	-10,6331	0,997	-3734,28	-9,6916	0,996	-1538,74	-7,0975	0,996
0,7	-3393,84	-10,3654	0,998	-3749,53	-9,6627	0,997	-1378,08	-6,9054	0,996
0,8	-3118,52	-10,0888	0,996	-3586,57	-9,7079	0,996	-1423,88	-6,7696	0,996
0,9	-3432,50	-9,9134	0,998	-3566,22	-9,7643	0,995	-1393,63	-6,6587	0,998
1	-3407,32	-9,7462	1,000	-3225,48	-9,9323	0,997	-1426,56	-6,5691	0,997
ideal	-2980,09	-5,6225	1,000	-2980,09	-5,6225	1,000	-2980,09	-5,6225	1,000

^A x_1 es la fracción molar del cosolvente en las mezclas binarias libres de soluto.

Tabla 215. Coeficientes a, b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para MLX en mezclas FM+W, NMF+W y DMF+W.

x_1^A	FM+W			NMF+W			DMF+W		
	b	a	r^2	b	a	r^2	b	a	r^2
0	-924,97	-13,6353	0,993	-924,97	-13,6353	0,993	-924,97	-13,6353	0,993
0,1	-236,03	-13,2337	0,995	-1248,60	-12,8614	0,995	-712,77	-11,1308	0,995
0,2	-1269,11	-11,8809	0,995	-3707,94	-11,1009	0,997	-1157,52	-9,2541	0,996
0,3	-3176,51	-10,9997	0,997	-3553,89	-9,5577	0,998	-459,60	-7,9071	0,997
0,4	-2718,98	-10,1964	0,996	-4751,19	-8,4984	0,998	-315,36	-7,0152	0,997
0,5	-2754,14	-9,5036	0,998	-3597,07	-7,6532	0,997	-488,98	-6,3747	0,994
0,6	-2689,70	-8,9468	0,998	-2125,61	-7,1610	0,998	-802,05	-5,8550	0,997
0,7	-2327,13	-8,4729	0,999	-1325,27	-6,8118	0,996	-1006,94	-5,3809	0,999
0,8	-1722,33	-8,1224	0,996	-942,90	-6,5903	0,995	-1415,12	-5,0021	0,997
0,9	-1316,44	-7,9572	0,995	-861,47	-6,4500	0,998	-1510,31	-4,5728	1,000
1	-1906,39	-6,9475	0,997	-1141,77	-6,3819	0,997	-1549,02	-4,2766	0,997
ideal	-2980,09	-5,6225	1,000	-2980,09	-5,6225	1,000	-2980,09	-5,6225	1,000

^A x_1 es la fracción molar del cosolvente en las mezclas binarias libres de soluto.

Tabla 216. Coeficientes a, b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para MLX en mezclas ACN+W, NMP+W y DMSO+W.

x_1^A	ACN+W			NMP+W			DMSO+W		
	b	a	r^2	b	a	r^2	b	a	r^2
0	-924,97	-13,6353	0,993	-924,97	-13,6353	0,993	-924,97	-13,6353	0,993
0,1	-1845,63	-12,6617	0,998	-3357,79	-10,8769	0,996	-671,72	-12,5218	0,995
0,2	-3269,62	-11,3152	0,994	-2993,58	-8,8693	0,998	-1836,98	-11,5418	0,998
0,3	-3229,22	-10,2976	0,996	-2581,60	-7,2967	0,997	-2994,05	-10,3581	0,996
0,4	-3471,51	-9,6306	0,995	-2092,42	-6,0774	0,996	-3065,41	-8,9153	0,997
0,5	-3347,55	-9,1742	0,995	-1777,02	-5,1611	0,998	-3034,23	-7,6507	0,995
0,6	-3522,21	-8,8989	0,997	-2148,98	-4,5327	0,998	-4443,65	-6,6695	0,998
0,7	-3475,69	-8,6529	0,997	-3150,58	-4,1469	0,997	-4032,36	-6,0652	0,996
0,8	-3402,77	-8,5508	0,997	-2898,51	-3,7778	0,996	-3753,02	-5,5025	0,995
0,9	-3259,95	-8,5587	0,994	-2344,03	-3,4153	0,998	-3593,00	-5,0538	0,997
1	-3475,89	-8,8065	0,998	-2531,34	-3,1714	0,996	-3356,37	-4,6616	0,995
ideal	-2980,09	-5,6225	1,000	-2980,09	-5,6225	1,000	-2980,09	-5,6225	1,000

^A x_1 es la fracción molar del cosolvente en las mezclas binarias libres de soluto.

E. Anexo: Volúmenes molares y volúmenes molares parciales de las mezclas cosolventes a diversas temperaturas

Tabla 217. Propiedades volumétricas para mezclas MEOH+W a diferentes temperaturas.

Volumen molar de la mezcla (cm ³ mol ⁻¹)					
x_1^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	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	19,98	20,02	20,06	20,10	20,15
0,2	21,90	21,96	22,03	22,09	22,17
0,3	23,92	24,00	24,09	24,18	24,29
0,4	26,04	26,14	26,25	26,41	26,48
0,5	28,23	28,35	28,48	28,62	28,76
0,6	30,52	30,65	30,81	30,97	31,33
0,7	32,87	33,04	33,22	33,38	33,57
0,8	35,33	35,50	35,70	35,90	36,11
0,9	37,87	38,08	38,30	38,52	38,74
1	40,46	40,69	40,92	41,19	41,45
Volumen molar parcial del cosolvente (cm ³ mol ⁻¹)					
x_1^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	36,30	36,51	36,77	37,00	37,46
0,1	37,15	37,36	37,61	37,82	38,24
0,2	37,83	38,05	38,29	38,47	38,89
0,3	38,43	38,66	38,90	39,06	39,47
0,4	38,98	39,20	39,44	39,58	39,97
0,5	39,42	39,65	39,88	39,99	40,40
0,6	39,81	40,02	40,27	40,36	40,95
0,7	40,08	40,32	40,56	40,63	41,03
0,8	40,30	40,52	40,76	40,80	41,24
0,9	40,44	40,67	40,92	40,94	41,39
1	40,46	40,69	40,92	40,92	41,45
Volumen molar parcial del agua (cm ³ mol ⁻¹)					
x_1^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	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	18,08	18,09	18,11	18,13	18,14
0,2	17,92	17,94	17,96	17,98	17,99
0,3	17,70	17,72	17,74	17,77	17,78
0,4	17,42	17,43	17,46	17,53	17,49
0,5	17,03	17,05	17,07	17,10	17,12
0,6	16,59	16,60	16,63	16,65	16,88
0,7	16,04	16,06	16,10	16,10	16,17
0,8	15,43	15,43	15,47	15,49	15,58
0,9	14,74	14,75	14,79	14,81	14,94
1	13,94	13,94	13,97	14,02	14,20

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 218. Propiedades volumétricas para mezclas IPOH+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	23,19	23,27	23,36	23,44	23,54
0,2	28,77	28,90	29,03	29,18	29,32
0,3	34,50	34,68	34,88	35,06	35,24
0,4	40,40	40,58	40,81	41,02	41,24
0,5	46,29	46,52	46,78	47,03	47,29
0,6	52,21	52,52	52,80	53,09	53,39
0,7	58,24	58,55	58,88	59,20	59,54
0,8	64,26	64,61	64,98	65,33	65,71
0,9	70,31	70,71	71,12	71,20	71,92
1	76,45	76,84	77,32	77,72	78,17
x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	72,98	73,51	74,02	74,65	75,05
0,1	73,32	73,83	74,34	74,91	75,36
0,2	73,93	74,43	74,92	75,45	75,93
0,3	74,56	75,04	75,55	76,00	76,51
0,4	75,19	75,61	76,10	76,51	77,02
0,5	75,66	76,08	76,56	76,94	77,45
0,6	76,02	76,47	76,91	77,28	77,79
0,7	76,32	76,73	77,18	77,53	78,05
0,8	76,47	76,88	77,32	77,69	78,19
0,9	76,49	76,92	77,36	77,45	78,23
1	76,45	76,84	77,32	77,72	78,17
x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,62	17,66	17,69	17,73	17,78
0,2	17,48	17,52	17,55	17,61	17,67
0,3	17,34	17,39	17,45	17,51	17,56
0,4	17,20	17,22	17,29	17,36	17,38
0,5	16,91	16,95	17,01	17,13	17,13
0,6	16,51	16,60	16,64	16,82	16,78
0,7	16,04	16,13	16,19	16,42	16,35
0,8	15,43	15,53	15,61	15,92	15,81
0,9	14,69	14,84	14,92	15,02	15,16
1	13,89	14,03	14,15	14,64	14,42

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 219. Propiedades volumétricas para mezclas CARB+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	28,93	29,04	29,14	29,25	29,36
0,2	40,33	40,50	40,68	40,84	41,02
0,3	52,01	52,24	52,47	52,68	53,00
0,4	63,81	64,09	64,36	64,65	64,96
0,5	75,68	76,01	76,33	76,67	77,08
0,6	87,56	87,97	88,37	88,76	89,25
0,7	99,51	99,95	100,42	100,86	101,37
0,8	111,47	111,97	112,49	112,93	113,53
0,9	123,43	123,98	124,52	125,07	125,74
1	135,43	136,03	136,68	137,27	138,09

x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	131,73	132,43	133,07	133,72	134,43
0,1	132,00	132,70	133,35	134,01	134,75
0,2	132,63	133,31	133,96	134,60	135,34
0,3	133,36	134,02	134,67	135,29	136,10
0,4	134,05	134,69	135,31	135,93	136,67
0,5	134,64	135,25	135,87	136,47	137,25
0,6	135,07	135,69	136,32	136,92	137,71
0,7	135,39	135,99	136,63	137,22	137,96
0,8	135,57	136,16	136,79	137,34	138,09
0,9	135,56	136,16	136,75	137,35	138,10
1	135,43	136,03	136,68	137,27	138,09

x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,48	17,52	17,56	17,61	17,65
0,2	17,26	17,30	17,35	17,40	17,44
0,3	17,14	17,19	17,24	17,28	17,38
0,4	16,98	17,03	17,06	17,12	17,15
0,5	16,72	16,76	16,80	16,86	16,91
0,6	16,30	16,38	16,44	16,51	16,56
0,7	15,78	15,85	15,92	16,01	16,00
0,8	15,11	15,20	15,27	15,32	15,32
0,9	14,26	14,37	14,41	14,53	14,52
1	13,28	13,42	13,51	13,65	13,70

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 220. Propiedades volumétricas para mezclas FM+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	20,08	20,13	20,17	20,22	20,28
0,2	22,20	22,25	22,32	22,38	22,46
0,3	24,35	24,42	24,50	24,64	24,67
0,4	26,53	26,61	26,70	26,79	26,90
0,5	28,72	28,82	28,91	29,01	29,12
0,6	30,93	31,04	31,13	31,25	31,37
0,7	33,15	33,26	33,36	33,49	33,60
0,8	35,34	35,48	35,59	35,70	35,84
0,9	37,55	37,73	37,81	37,96	38,09
1	39,81	39,99	40,12	40,23	40,36
x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	39,07	39,21	39,39	39,68	39,89
0,1	39,15	39,30	39,48	39,73	39,94
0,2	39,27	39,44	39,60	39,82	40,01
0,3	39,40	39,57	39,72	39,98	40,10
0,4	39,53	39,70	39,84	40,01	40,18
0,5	39,63	39,81	39,94	40,09	40,25
0,6	39,72	39,90	40,02	40,15	40,31
0,7	39,79	39,96	40,07	40,20	40,33
0,8	39,80	39,98	40,10	40,21	40,35
0,9	39,79	40,00	40,08	40,23	40,36
1	39,81	39,99	40,12	40,23	40,36
x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,96	18,00	18,03	18,05	18,10
0,2	17,93	17,96	18,00	18,02	18,07
0,3	17,90	17,93	17,97	18,07	18,05
0,4	17,86	17,89	17,94	17,98	18,04
0,5	17,80	17,82	17,88	17,94	18,00
0,6	17,74	17,75	17,81	17,89	17,96
0,7	17,65	17,64	17,70	17,82	17,88
0,8	17,49	17,49	17,58	17,70	17,80
0,9	17,33	17,34	17,41	17,61	17,70
1	17,18	17,17	17,30	17,49	17,60

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 221. Propiedades volumétricas para mezclas NMF+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	21,87	21,92	21,97	22,03	22,09
0,2	25,76	25,83	25,91	25,99	26,08
0,3	29,74	29,84	29,94	30,04	30,15
0,4	33,79	33,91	34,03	34,15	34,27
0,5	37,89	38,02	38,16	38,30	38,43
0,6	42,01	42,17	42,33	42,49	42,64
0,7	46,16	46,33	46,51	46,71	46,88
0,8	50,32	50,52	50,72	50,92	51,13
0,9	54,49	54,71	54,94	55,16	55,38
1	58,70	58,92	59,18	59,42	59,65
x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	56,86	57,15	57,38	57,66	57,89
0,1	57,15	57,43	57,67	57,95	58,19
0,2	57,43	57,70	57,95	58,22	58,47
0,3	57,73	57,99	58,24	58,50	58,75
0,4	58,02	58,26	58,52	58,77	59,01
0,5	58,27	58,51	58,76	59,00	59,23
0,6	58,48	58,71	58,96	59,20	59,43
0,7	58,62	58,85	59,10	59,35	59,58
0,8	58,71	58,94	59,19	59,43	59,67
0,9	58,73	58,95	59,21	59,45	59,69
1	58,70	58,92	59,18	59,42	59,65
x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,95	17,97	18,01	18,04	18,08
0,2	17,84	17,87	17,90	17,94	17,98
0,3	17,74	17,77	17,81	17,84	17,89
0,4	17,64	17,67	17,71	17,74	17,78
0,5	17,50	17,54	17,56	17,60	17,63
0,6	17,31	17,36	17,38	17,42	17,46
0,7	17,07	17,12	17,14	17,20	17,23
0,8	16,76	16,83	16,85	16,90	16,95
0,9	16,38	16,46	16,49	16,55	16,60
1	15,96	16,05	16,07	16,14	16,18

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 222. Propiedades volumétricas para mezclas DMF+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	23,54	23,60	23,66	23,74	23,81
0,2	29,04	29,15	29,26	29,38	29,49
0,3	34,66	34,81	34,96	35,13	35,28
0,4	40,40	40,58	40,76	40,95	41,14
0,5	46,22	46,43	46,63	46,86	47,08
0,6	52,07	52,32	52,53	52,78	53,03
0,7	57,96	58,21	58,46	58,72	58,97
0,8	63,80	64,05	64,32	64,57	64,84
0,9	69,64	69,90	70,14	70,37	70,62
1	75,33	75,53	75,79	75,98	76,26
x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	73,67	74,31	74,83	75,53	76,09
0,1	73,95	74,49	74,96	75,55	76,05
0,2	74,16	74,64	75,06	75,56	76,00
0,3	74,42	74,83	75,22	75,66	76,06
0,4	74,71	75,07	75,43	75,78	76,16
0,5	75,01	75,33	75,65	75,97	76,31
0,6	75,26	75,57	75,85	76,13	76,46
0,7	75,47	75,74	76,02	76,28	76,58
0,8	75,55	75,80	76,09	76,31	76,59
0,9	75,55	75,81	76,05	76,25	76,51
1	75,33	75,53	75,79	75,98	76,26
x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,05	18,10	18,12	18,15
0,1	17,93	17,88	17,97	17,98	18,00
0,2	17,75	17,66	17,80	17,83	17,86
0,3	17,62	17,51	17,70	17,76	17,80
0,4	17,52	17,40	17,65	17,73	17,80
0,5	17,43	17,32	17,61	17,75	17,85
0,6	17,29	17,21	17,56	17,75	17,89
0,7	17,11	17,06	17,47	17,74	17,90
0,8	16,80	16,81	17,28	17,61	17,81
0,9	16,40	16,49	16,98	17,38	17,62
1	15,79	15,97	16,46	16,95	17,26

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 223. Propiedades volumétricas para mezclas ACN+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	21,33	21,25	21,18	21,11	21,05
0,2	24,78	24,66	24,56	24,45	24,35
0,3	28,31	28,16	28,02	27,88	27,75
0,4	31,89	31,71	31,52	31,36	31,19
0,5	35,51	35,30	35,10	34,90	34,70
0,6	39,17	38,92	38,69	38,46	38,23
0,7	42,83	42,56	42,30	42,03	41,77
0,8	46,55	46,25	45,95	45,64	45,36
0,9	50,23	49,91	49,58	49,24	48,93
1	52,46	52,80	53,17	53,53	53,90
x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	54,11	52,73	51,32	49,94	48,57
0,1	53,66	52,57	51,47	50,38	49,30
0,2	53,41	52,62	51,82	51,03	50,25
0,3	53,27	52,72	52,17	51,62	51,10
0,4	53,20	52,85	52,47	52,13	51,78
0,5	53,20	52,98	52,78	52,56	52,36
0,6	53,27	53,13	53,00	52,87	52,75
0,7	53,36	53,25	53,16	53,04	52,94
0,8	53,54	53,41	53,27	53,13	53,01
0,9	53,72	53,50	53,28	53,06	52,85
1	52,46	52,80	53,17	53,53	53,90
x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,74	17,77	17,82	17,86	17,91
0,2	17,62	17,67	17,75	17,81	17,88
0,3	17,61	17,64	17,67	17,70	17,75
0,4	17,68	17,62	17,55	17,51	17,46
0,5	17,81	17,61	17,43	17,24	17,05
0,6	18,02	17,62	17,23	16,85	16,47
0,7	18,24	17,61	16,96	16,32	15,69
0,8	18,56	17,62	16,65	15,70	14,77
0,9	18,87	17,57	16,23	14,93	13,64
1	17,74	16,73	15,69	14,71	13,71

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 224. Propiedades volumétricas para mezclas NMP+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	25,36	25,43	25,51	25,60	25,68
0,2	32,68	32,81	32,94	33,08	33,21
0,3	40,19	40,36	40,53	40,70	40,87
0,4	47,79	47,98	48,18	48,37	48,55
0,5	55,39	55,57	55,77	55,96	56,16
0,6	63,00	63,09	63,27	63,43	63,62
0,7	70,61	70,75	70,86	70,77	70,93
0,8	78,07	78,17	78,27	78,08	78,14
0,9	85,35	85,42	85,44	85,11	85,27
1	92,41	92,58	92,51	92,13	92,34

x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	93,59	93,97	94,76	95,76	96,14
0,1	93,22	93,57	94,18	94,88	95,24
0,2	92,91	93,23	93,70	94,15	94,48
0,3	92,80	93,09	93,43	93,68	93,99
0,4	92,81	93,07	93,31	93,39	93,66
0,5	92,84	93,04	93,20	93,16	93,40
0,6	92,91	92,99	93,07	92,93	93,13
0,7	93,00	93,12	93,10	92,70	92,86
0,8	92,97	93,05	93,02	92,57	92,62
0,9	92,79	92,83	92,78	92,29	92,44
1	92,41	92,58	92,51	92,13	92,34

x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,81	17,86	17,88	17,90	17,95
0,2	17,63	17,71	17,75	17,81	17,89
0,3	17,64	17,76	17,85	17,99	18,10
0,4	17,78	17,93	18,09	18,35	18,47
0,5	17,94	18,09	18,34	18,77	18,92
0,6	18,13	18,23	18,56	19,19	19,35
0,7	18,35	18,55	18,96	19,61	19,77
0,8	18,45	18,67	19,24	20,13	20,24
0,9	18,38	18,65	19,36	20,49	20,76
1	18,14	18,58	19,45	20,98	21,36

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto.

Tabla 225. Propiedades volumétricas para mezclas DMSO+W a diferentes temperaturas.

x_1^a	Volumen molar de la mezcla ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	23,01	23,06	23,11	23,16	23,23
0,2	27,95	28,04	28,12	28,22	28,30
0,3	33,06	33,17	33,26	33,40	33,50
0,4	38,33	38,43	38,54	38,70	38,83
0,5	43,66	43,86	43,92	44,10	44,25
0,6	49,00	49,22	49,33	49,51	49,69
0,7	54,42	54,58	54,78	54,96	55,06
0,8	59,75	60,01	60,19	60,38	60,52
0,9	65,10	65,37	65,58	65,73	65,90
1	70,40	70,70	70,90	71,03	71,16
x_1^a	Volumen molar parcial del cosolvente ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	68,30	68,64	68,79	69,34	69,71
0,1	68,66	68,99	69,16	69,62	69,94
0,2	68,92	69,25	69,44	69,82	70,11
0,3	69,24	69,54	69,75	70,09	70,32
0,4	69,62	69,89	70,10	70,38	70,60
0,5	69,97	70,31	70,46	70,70	70,90
0,6	70,24	70,57	70,76	70,96	71,15
0,7	70,49	70,73	71,00	71,16	71,26
0,8	70,56	70,87	71,10	71,26	71,39
0,9	70,56	70,85	71,08	71,21	71,37
1	70,40	70,70	70,90	71,03	71,16
x_1^a	Volumen molar parcial del agua ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$)				
	$T = 293,15 \text{ K}$	$T = 298,15 \text{ K}$	$T = 303,15 \text{ K}$	$T = 308,15 \text{ K}$	$T = 313,15 \text{ K}$
0	18,05	18,07	18,10	18,12	18,15
0,1	17,93	17,95	17,99	18,00	18,04
0,2	17,71	17,74	17,79	17,81	17,85
0,3	17,56	17,57	17,62	17,68	17,72
0,4	17,47	17,46	17,50	17,58	17,65
0,5	17,34	17,41	17,38	17,49	17,61
0,6	17,13	17,20	17,19	17,35	17,50
0,7	16,91	16,90	16,95	17,16	17,27
0,8	16,51	16,57	16,57	16,86	17,05
0,9	16,03	16,08	16,08	16,41	16,68
1	15,40	15,46	15,42	15,84	16,12

^a x_1 es la fracción molar del cosolvente en la mezcla libre de soluto

F. Anexo: Artículos publicados a partir del desarrollo de esta investigación

1. Tinjacá, D.A., Martínez, F., Almanza, O., Jouyban, A., Acree W.E. Jr., Solubility of meloxicam in (Carbitol® + water) mixtures: Determination, correlation, dissolution thermodynamics and preferential solvation. *Journal of Molecular Liquids*, 324, 114671 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114671>.
2. Tinjacá, D.A., Martínez, F., Almanza, O., Jouyban, A., Acree W.E. Jr., Solubility of meloxicam in aqueous binary mixtures of formamide, N-methylformamide and N,N-dimethylformamide: Determination, correlation, thermodynamics, and preferential solvation. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 154, 106332 (2021), <https://doi.org/10.1016/j.jct.2020.106332>.
3. Tinjacá, D.A., Martínez, F., Almanza, O., Jouyban, A., Acree W.E. Jr., Dissolution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in (acetonitrile + water) mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids, An International Journal* (2020), <https://doi.org/10.1080/00319104.2020.1808658>.
4. Tinjacá, D.A., Martínez, F., Almanza, O., Jouyban, A., Acree W.E. Jr., Solubility, Dissolution Thermodynamics and Preferential Solvation of Meloxicam in (Methanol + Water) Mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 50(5), 667-689 (2021), <https://doi.org/10.1007/s10953-021-01084-5>.

Bibliografía

Acree, W. J., Mccargar, J., Zvaigzne, A. & Teng, I., 1991. Mathematical representation of thermodynamic properties. Carbazole solubilities in binary alkane+dibutyl ether and alkane + tetrahydropyran solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 23(1), pp. 27-35.

Alnaief M., Obaidat, R. & Mashaqbeh, H., 2019. Loading and evaluation of meloxicam and atorvastatin in carrageenan microspherical aerogels particles. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Issue 9, pp. 83-88.

Alshehri, S. & Shakeel, F., 2020. Solubility Determination, various solubility parameters and solution thermodynamics of sunitinib malate in some cosolvents, water and various (transcutol + water) mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, Issue 307, p. 112970.

Ambrus, R., Szabo-Revesz, P., Kocbek P., Kristl J. & Sibanc R., Rajko R., 2009. Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, Volumen 381, pp. 153-159.

Aulton, M., 2004. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. Madrid, España: Elsevier España S.A.

Banarjee, R. & Sarkar, M., 2002. Spectroscopic studies of microenvironment dictated structural forms of piroxicam and meloxicam. *Journal of Luminescence*, Issue 99, pp. 255-263.

Barrante, J., 1998. *Applied mathematics for Physical Chemistry*. 2nd ed. Upper Saddle River (NJ): Prentice-Hall. Inc.

Barton, A., 1991. *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*. 2nd ed. New York: CRC Press.

Barzegar-Jalali, M., Agha., Mirfeydary, SN., Adibkia K., & Martinez F., Joyban A., 2020. Measurement and modeling of the solubility for ketoconazole in {acetonitrile+water} mixtures at T= (293.2 to 312.2) K. *Physics and Chemistry of Liquids*, Issue DOI: 10.1080/00319104.2019.1706178.

Barzegar-Jalali, M., Mazaher Haji Agha, E., Adibkia, K. & Martinez F., Jouyban A., 2020. The solubility of ketokonazole in binary carbitol+water mixtures at T= (293.2 to 313.2) K. *Journal of Molecular Liquids*, Volumen 297, p. 111756.

Barzegar-Jalali, M. & Jouyban-Gharamaleki, A., 1997. A general model from theoretical cosolvency models. *International Journal of Pharmaceutics*, 152(2), pp. 247-250.

Barzegar-Jalali, M., Rahimpour, E., Martinez, F. & Jouyban, A., 2019. Solubility and thermodynamics of lamotrigine in carbitol + water mixtures from T=(293.2 to 313.2) K. *Chemical Engineering Communications*, Volumen 206, pp. 182-192.

Ben-Naim, A., 1990. Preferential solvation in two and in three component systems. *Pure and Applied Chemistry*, 62(1), pp. 25-34.

Ben-Naim, A., 2006. Inversion of the Kirkwood-Buff theory. En: *Molecular theory of solutions*. New York: Oxford University Press, pp. 124-127.

Bernal, J. & Fowler, R., 1933. A theory of water and ionic solution, with particular reference to hydrogen and hydroxyl ions. *Journal of Chemistry and Physics*, Volumen 1, pp. 5515-548.

Bevington, P. & Robinson, D., 2003. *Data reduction and error analysis for the physical sciences*. Third ed. New York: McGraw-Hill Higher Education.

Blanco-Marquez, J., Ortiz, C., Martínez F, Jouyban A. & Cerquera NE, Delgado DR., 2019. Thermodynamic analysis of the solubility and preferential solvation of sulfamerazine in (acetonitrile+water) cosolvent mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, Issue 293, p. 111507.

Bobylev, M. & Bobyleva, L., 2006. *Formamide as a green solvent*. Washinton D.C: The 10th Annual Green Chemistry and Engineering Conference.

Bose, K. & Kundu, K., 2011. Thermodynamics of transfer of p-nitroaniline from water to alcohol + water mixtures at 25 °C and the structure of water in these media. *Canadian Journal of Chemistry*, 55(23), pp. 3961-3966.

Brooks, P. & Day, R., 1991. Non steroidal anti-inflammatory drugs-differences and similarities. *The New England Journal of Medicine*, Volumen 324, pp. 1716-1725.

Bustamante, P., Escalera, B., Martín, A. & Selles, E., 1993. A Modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 45(4), pp. 253-257.

Bustamante, P., Romero, S., Peña, A. & Escalera B., Reillo A., 1998. Enthalpy-Entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(12), pp. 1590-1596.

Cárdenas, Z., Jimenez, D. & Martínez, F., 2015. Solubility and solution thermodynamics of meloxicam in polyethylene glycol 400 + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, Volumen 211, pp. 233-238.

Chapra, S. & Canale, R., 2003. Optimización Restringida No Lineal. En: *Métodos numéricos para ingenieros*. cuarta ed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana, pp. 405-413.

Chertkoff, M. & Martín, A., 1960. The solubility of benzoic acid in mixed solvents. *Journal of American Pharmaceutical Association*, Volumen 49, pp. 444-447.

Commor, J. & Kopečni, M., 1990. Prediction of gas chromatography solute activity coefficients in mixed stationary phases based on the Wilson equation. *Analytical Chemistry*, Volumen 62, pp. 991-994.

Connors, K. A., 2002. *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An introduction for Students of Pharmacy*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons. Inc.

Cristancho Bautista, D. M., 2015. *Estudio termodinámico de la solubilidad y solvatación preferencial de meloxicam y piroxicam en mezclas acetato de etilo + etanol*. Bogotá D.C.: Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas - Universidad Nacional de Colombia.

Cristancho, D. & Martínez, F., 2014. Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethyl acetate + ethanol mixtures at several temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 200(1), pp. 122-128.

Dali, I., Aydi, A., Alberto, C. & Wust ZA., Manef A., 2016. Correlation and semi-empirical modeling of solubility of gallic acid in different pure solvents and in binary solvent mixtures of propan-1-ol + water, propan-2-ol + water and acetonitrile+water (293,2 to 318,2) K. *Journal of Molecular Liquids*, Issue 222, pp. 503-519.

Das, K., Das, A. K., Bose, K. & Kundu, K., 1978. Thermodynamics of transfers of benzoic acid from water to aqueous mixtures of urea and of some alcohols. *The Journal of Physical Chemistry*, 82(11), pp. 1242-1245.

Day, R., Graham, G., Williams, K. & Brooks, P., 1988. Variability in response to NSAIDs. Fact or Fiction?. *Drugs*, Volumen 36, pp. 643-651.

Delgado, D., 2014. *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes*. Bogotá D.C.: Tesis Doctoral en Ciencias Farmacéuticas - Universidad Nacional de Colombia.

Delgado, D., Holguin, A., Almanza, O. & Martínez F., Marcus Y., 2011. Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol - water mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, Volumen 305, pp. 88-95.

Delgado, D., Jouyban, A. & Martínez, F., 2014. Solubility and preferential solvation of meloxicam in metanol+water mixtures at 298.15K. *Journal of Molecular Liquids*, 197(1), pp. 368-373.

Dias, R., Ranjan, S., Mali, K. & Ghorpade V.S., Havladar V.D., 2017. Liquid-solid compacts of meloxicam: in-vitro and in-vivo evaluation. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, Issue 16, pp. 112-120.

- Eberling, C., 1980. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 3th ed. New York: Wiley-Interscience.
- Ellis, G. & Blake, D., 1993. Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. *Annals of the Rheumatic Diseases*, Volumen 52, pp. 241-243.
- EMA & Committee for Veterinary Medical Products, 1998. *1-methyl-2-pyrrolidone Summary Report*, London, UK.: The European Agency for the Evaluation of Medical Products.
- Engelhardt, G., 1994. *Meloxicam, a potent inhibitor of COX 2 - Abstract presented at the 9th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds*. Florencia, Italia, 6-10 junio 1994, s.n.
- Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K. & Utzmann R., Schnitzler C., 1995. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*, 44(10), pp. 423-433.
- EURACHEM/CITAC Working Group, 2012. Uncertainty. En: *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*. Third ed. LGC, UK: S.L.R. Ellison, A. Williams, pp. 16-25.
- Fedors, R., 1974. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Engineering and Science*, 14(2), pp. 147-154.
- Fleming, I. & Williams, D. H., 1973. *Spectroscopic methods in organic chemistry*. London: McGraw Hill.
- Frank, H. & Evans, M., 1945. Free Volume and Entropy en Condensed Systems III. *The Journal of Chemical Physics*, 13(507), p. 478.
- Frank, H. & Wen, W., 1957. Structural aspects of ion-solvent interactions in aqueous solutions. A suggested picture of water structure. *Discussions of the Faraday Society*, Issue 24, pp. 133-140.
- Franks, F., 2000. *Water: A matrix of life*. 2th ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry.
- Freitas, J., Santos-Viana, O., Bonfilio, R. & Doriguetto A.C., Benjamin de Araujo M., 2017. Analysis of polymorphic contamination in meloxicam raw materials and its effects on the physicochemical quality of drug product. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Issue 109, pp. 347-358.
- Fylstra, D., Lasdon, L., Watson, J. & Waren, A., 1998. Design and use of Microsoft Excel Solver. *Interfaces*, 28(5), pp. 29-55.
- Ganbavale, G., Marcolli, C., Krieger, U. & Zuend A., Stratmann G., Peter T., 2014. Experimental determination of the temperature dependence of water activities for a selection of aqueous organic solutions.. *Atmospheric Chemistry and Physics*, Issue 14, pp. 9993-10012.
- Gekko, K., Ohmae, E., Kameyama, K. & Takagi, T., 1998. Acetonitrile-protein interactions: amino acid solubility and preferential solvation. *Biochimica et Biophysica Acta*, Issue 1387, pp. 195-205.
- Gemperline, P., 2006. *Practical Guide to Chemometrics*. Second ed. Boca Raton, FL.: CRC Press.
- Grunwald, E. & Steel, C., 1995. Solvent reorganization and thermodynamic enthalpy-entropy compensation. *Journal of the American Chemical Society*, Volumen 117, pp. 5687-5692.
- Gurney, R., 1962. *Ionic Processes in Solution*. New York: Dover Publications.
- Hefter, G. & Tomkins, R., 2003. *The experimental determination of solubilities*. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd..
- Higuchi, T. & Connors, K., 1965. Phase solubility techniques. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, Volumen 4, pp. 117-212.
- Hildebrand, J., Prausnitz, J. & Scott, R., 1970. *Regular and Related Solutions*. New York: van Nostrand Reinhold.
- Hildebrand, J. & Scott, R., 1964. *The Solubility of Nonelectrolytes*. 3rd ed. New York: Dover.

- Holguin, A., Delgado, D., Martinez, F. & Marcus, Y., 2011. Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol + water mixtures.. *Journal of Solution Chemistry*, Volumen 40, pp. 1987-1999.
- Hwang, C., Holste, J., Hall, K. & Mansoori, G., 1991. A simple relation to predict or to correlate the excess functions of multicomponent mixtures.. *Fluid Phase Equilibria*, Volumen 62, pp. 173-189.
- ICH Expert Working Group, 2005. *ICH Harmonised Tripartite Guideline - Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*, European Union, Japan and USA: International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use..
- Israelachvili, J., 2011. Special Interactions: Hydrogen Bonding and Hydrophobic and Hydrophilic Interactions. En: *Intermolecular and Surface Forces*. MA, USA: Elsevier Inc., pp. 151-165.
- IUPAC, 2006. *Compendium of chemical terminology. (The Gold Book)*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- IUPAC-NIST, 2015. *IUPAC-NIST Solubility Database, Version 1.1*. [En línea] Available at: <https://srdata.nist.gov/solubility/index.aspx> [Último acceso: 19 04 2018].
- Jacob, S. & De la Torre, J., 2015. *Dimethyl Sulfoxide (DMSO) in Trauma and Disease*. Boca Raton. FL: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Jacob, S. & Herschler, R., 1983. Introductory remarks: dimethyl sulfoxide after twenty years. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 411(1), pp. 13-16.
- Jansson, M. & Roeraade, J., 1995. N-methylformamide as a separation medium in capillary electrophoresis. *Chromatographia*, Issue 40, pp. 163-169.
- JCGM 100:2008, 2008. *Evaluation of measurement data - Guide to the expression of uncertainty in measurement*. First ed. s.l.:(BIPM) Bureau International des Poids et Mesures - Working Group 1 of the Joint Commite for Guides in Metrology (JCGM/WG1).
- Jeffrey, G. & Saenger, W., 1991. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
- Jimenez, D., Cárdenas, Z., Delgado, D. & Jouyban A., Martinez F., 2014. Solubility and solution thermodynamics of meloxicam in 1,4-dioxane and water mixtures.. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Volumen 53, pp. 16550-16558.
- Jorgensen, W. & Swenson, C., 1985. Optimized intermolecular potential functions for amides and peptides. Hydration of amides. *Journal of the American Chemical Society*, Issue 107, pp. 1489-1496.
- Jouyban, A., 2010. *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press.
- Jouyban, A. & Acree, W. J., 2003. Comments concerning "solubility of anthracene in two binary solvents containing toluene". *Fluid Phase Equilibria*, Volumen 209, pp. 155-159.
- Jouyban, A., Barzegar, M. & Acree, W. J., 1998. Solubility correlation of structurally related drugs in binary solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, Volumen 166, pp. 205-209.
- Jouyban, A. & Hanaee, J., 1997. A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R-K equation.. *International Journal of Pharmaceutics*, 154(2), pp. 245-247.
- Jouyban-Gharamaleki, A., 1998. The Modified Wilson Model and Predicting Drug Solubility in Water-Cosolvent Mixtures. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 46(6), pp. 1058-1061.
- Jouyban, K., Agha, E., Hemmati, S. & Martinez F., Kuentz F., Jouyban A., 2020. Solubility of 5-aminosalicylic acid in N-methyl-2-pyrrolidone + water mixtures at various temperatures. *Journal of molecular liquids*, Issue 310, p. 113143.
- Kamlet, M. & Taft, R., 1976. The Solvatochromic Comparison Method.. *Journal of the American Chemical Society*, 98(2), pp. 377-383.

- Khossravi, D. & Connors, K., 1992. Solvent effects on chemical processes. I: solubility of aromatic and heterocyclic compounds in binary aqueous-organic solvents. *Journal of Pharmaceutica Sciences*, Issue 81, pp. 371-379.
- Khoubnasabjafari, M., Shayanfar, F., Martinez, F. & Acree Jr WE., Jouyban A., 2016. Generally trained models to predict solubility of drugs in carbitol + water mixtures at various temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, Issue 219, pp. 435-438.
- Kibbe, A., 2000. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3th ed. London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.
- Koga, Y., 2007. *Solution thermodynamics and its application to aqueous solutions. A differential approach*. New York: Elsevier.
- Kratky, O., Leopold, H. & Stabinger, H., 1980. *DMA45 Calculating Digital Density Meter, Instruction Manual*. Graz, Austria: Anton Paar, K.G.
- Krug, R., Hunter, W. & Grieger, R., 1976. Statistical interpretation of enthalpy-entropy compensation. *Nature*, 17 Junio, Volumen 261, pp. 566-567.
- Krug, R., Hunter, W. & Grieger, R., 1976a. Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van 'T Hoff and Arrhenius data. *The Journal of Physical Chemistry*, 80(21), pp. 2335-2341.
- Krug, R., Hunter, W. & Grieger, R., 1976b. Enthalpy-Entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect.. *The Journal of Physical Chemistry*, 80(21), pp. 2341-2351.
- Kundu, K., 1994. Transfer entropies and structuredness of solvents. *Pure and Applied Chemistry*, 66(3), pp. 411-417.
- Lattes, A., Perez, E. & Rico-Lattes, I., 2009. Organized molecular systems in structured non-aqueous solvents. Is formamide a water like solvent?. *Comptes Rendus Chimie*, Volumen 12, pp. 45-53.
- Lewis, G. & Randall, M., 1923. *Thermodynamics and the free energy of chemical substances*. New York: MGH.
- Li, X., Xu, G., Wang, Y. & Hu, Y., 2009. Density, viscosity, and excess properties for binary mixture of Diethylene Glycol Monoethyl Ether + Water from 293.15 to 333.15 K at atmospheric pressure. *Thermodynamics and Chemical Engineering Data - Chinese Journal of Chemical Engineering*, 17(6), pp. 1009-1013.
- Loeser, E., Delacruz, M. & Madappalli, V., 2011. Solubility of urea in acetonitrile-water mixtures and liquid-liquid phase separation of urea-satures acetonitrile-water mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, Issue 56, pp. 2909-2913.
- Lorimer, J. & Cohen-Adad, R., 2003. Thermodynamics of solubility. En: *The experimental determination of solubilities*. s.l.:John Wiley & Sons, Ltd, pp. 19-21.
- Luger, P., Daneck, K., Engel, W. & Trummlitz G., Wagner K., 1996. Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *European Journal of Pharmaceutica Sciences*, Issue 4, pp. 175-187.
- Malenkov, G., 2006. Structure and Dynamics of Liquid Water. *Journal of Structural Chemistry*, 47(Supplement), pp. S1-S31.
- Marcus, Y., 1990. Solubility and solvation in mixed solvent systems. *Pure and Applied Chemistry*, 62(11), pp. 2069-2076.
- Marcus, Y., 1993. The properties of organic liquids that are relevant to their use as solvating solvents. *Chemical Society Reviews*, Volumen 22, pp. 409-416.
- Marcus, Y., 1998. *The properties of solvents*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Marcus, Y., 2002a. Preferential solvation in mixed solvents. Part 11. *Physical Chemistry Chemical Physics*, Volumen 4, pp. 4462-4471.
- Marcus, Y., 2002b. *Solvent Mixtures. Properties and Selective Solvation*. New york: Marcel Dekker.

- Marcus, Y., 2008. On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, Volumen 140, pp. 61-67.
- Marcus, Y., 2017. Preferential solvation of drugs in binary solvent mixtures. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 8(1), pp. 1-6.
- Maréchal, Y., 2007. *The hydrogen bond and the water molecule. The physics and chemistry of water, aqueous and bio media*. 1th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier B.V.
- Marques de Cantú, M., 1991. *Probabilidad y estadística para ciencias químico biológicas*. México: McGraw-Hill Interamericana México S.A. de C.V.
- Martin , A., Newburger, J. & Adjei, A., 1980. Extended Hildebrand Approach. Solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volumen 69, pp. 659-661.
- Martin, A. & Bustamante, P., 1989. El Parámetro de Solubilidad en las Ciencias Farmacéuticas. *Anales de La Real Academia de Farmacia*, Volumen 55, pp. 175-202.
- Martin, A., Bustamante, P. & Chun, A., 1993. *Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 4th ed. Philadelphia, Pensilvania: Lippincott Williams & Wilkins.
- Martinez , F. & Gómez, A., 2001. Thermodynamic Study of the Solubility of Some Sulfonamides in Octanol, Water, and the Mutually Saturated Solvents. *Journal of Solution Chemistry*, Octubre, 30(10), pp. 909-923.
- Martínez, F., Jouyban, A. & Acree Jr., W., 2015. Some numerical analyses on the solubility of vanillin in Carbitol + water solvent mixtures. *Revista Colombiana de Química*, 44(2), pp. 34-39.
- Merck Research Laboratories, 2001. *The Index Merck, An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. 13th ed. NJ: Merck & Co. Inc.
- Mirheydari, S., Berzegar-Jalali, M., Martinez, F. & Jouyban, A., 2020. Solubility of lamotrigine in acetonitrile+water mixtures at various temperatures. *Physics and Chemistry of Liquids*, Issue DOI: 10.1080/00319104.2019.1636380.
- Mora, C. & Martinez F., 2006. Thermodynamic quantities relative to solution processes of naproxene on aqueous media at pH 1.2 and 7.4. *Physical Chemical Liquids*, Issue 44, pp. 585-596.
- Mozo, I., Garcia de la Fuente, I., Gonzalez, J. & Cobos, J., 2007. Thermodynamics of mixtures containing alkoxyethanols. XXIV. Densities, excess molar volumes, and speeds of sound at (293.15, 298.15, and 303.15)K and isothermal compressibilities at 298.15K for 2-(2-Alkoxyethoxy)ethanol + 1-Butanol systems. *Journal of Chemical & Engineering Data*, Volumen 52, pp. 2086-2090.
- Muñoz, M., Martinez F., Echeverry L.C., Peña M.A., Rahimpour E., Jouyban A., Acree W. & Romdhani A., Tinjacá D.A., 2020. Equilibrium solubility and apparent specific volume at saturation of sodium diclofenac in {formamide (1) / N-methylformamide (1) / or N,N-dimethylformamide (1) + water (2)} mixtures at 298,2 K. *Physics and Chemistry of Liquids*, Issue 58, pp. 446-455.
- Nakayama, H. & Shinoda, K., 1971. Enthalpies of mixing of water with some cyclic and lineal ethers. *Journal of Chemical Thermodynamics*, Issue 3, pp. 401-405.
- Narayanan, C. & Dias, C., 2013. Hydrophobic Interactions and Hydrogen Bonds in Beta-sheet Formation. *The Journal of Chemical Physics*, 139(11), p. 5103.
- Navidi , W., 2015. *Statistics for Engineers and Scientists*. Fourth ed. New York: McGraw-Hill Education.
- Neau, S. H. & Flynn, G. L., 1990. Solid and Liquid Heat Capacities of n-Alkyl Para-aminobenzoates Near the Melting Point. *Pharmaceutical Research*, 7(11), pp. 1157-1162.
- Noolkar, S., Jadhav, N., Bhende, S. & Killedar, S., 2013. Solid-state characterization and dissolution properties of meloxicam-moringa coagulant-PVP ternary solid dispersions. *AAPS PharmSciTech*, Issue 14, pp. 569-577.
- Norouzi, F., Barzegar-Jalali, M., Rahimpour, E. & Martinez F., Jouyban A., 2019. Solubility of celecoxib in carbitol+water mixtures at various temperatures. *Physics and Chemistry of Liquids*, Issue 57, pp. 755-767.

- Osborne, D., 2011. Diethylene glycol monoethyl ether: an emerging solvent in topical dermatology products. *Journal of Cosmetic Dermatology*, Volumen 10, pp. 324-329.
- Perlovich, G., Bauer-Brandl, A. & Kurkov, S., 2003. Thermodynamics of solutions II: Flurbiprofen and diflusal as models for studying solvation of drug substances. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volumen 19, pp. 423-432.
- R. Core Team, 2020. R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*.
- Robson Wright, M., 2007. *An introduction to Aqueous Electrolyte Solutions*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.
- Rorabacher, D., 1991. Statistical Treatment for Rejection of Deviant Values: Critical Values of Dixon's "Q" Parameter and Related Subrange Ratios at the 95% Confidence Level. *Analytical Chemistry*, 63(2), pp. 139-146.
- Rus L.M., P. S., Luga C., T. I., Iurian S., H. S. & Kacso I., B. G., 2019. Development of meloxicam oral lyophilisates: Role of thermal analysis and complementary techniques. *Farmacia*, Volumen 67, pp. 56-67.
- Salgado, G., Gerli, L., Martinez, J. & Ramirez R., Glossman D., 2013. Oxicams: Computational thermochemical parameters and solubility. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2), pp. 374-382.
- Sanli, S., Altun, Y., Sanli, N. & Alsancak G., Beltran JL., 2009. Solvent effects on pKa values of some substituted sulfonamides in acetonitrile-water binary mixtures by UV-spectroscopy method. *Journal of Chemistry & Engineering Data*, Issue 54, pp. 3014-3021.
- Santa Cruz Biotechnology INC., 2018. *Santa Cruz Biotechnology INC.; N-methylformamide*. [En línea] Available at: <https://www.scbt.com/scbt/product/n-methylformamide-123-39-7>
- Sanz-Nebot, V., Valls, I., Barbero, D. & Barbosa, J., 1997. Acid-base behavior of quinolones in aqueous acetonitrile mixtures. *Acta Chemica Scandinavica*, Issue 5, pp. 896-903.
- Satheshbabu, P., Subrahmanyam, J., Thimmasetty, J. & Manavalan R., Valliappan K., 2007. Extended Hansen's solubility approach: Meloxicam in individual solvents. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(4), pp. 311-316.
- Shakeel, F., Alshehri, S., Haq, N. & Elzayat, E., 2018. Solubility determination and thermodynamic data of apigenin in binary (Transcutol + water) mixtures. *Industrial Crops and Products*, Issue 116, pp. 56-63.
- Shakeel, F., Haq, N., Alanazi, F. & Alsarra, I., 2017. Solubility and thermodynamic function of apremilast in different (Transcutol+water) cosolvent mixtures: measurement, correlation and molecular interactions. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, Issue 56, pp. 99-107.
- Shakeel, F., Haq, N., Alanazi, F. & Alsarra, I., 2020. Solubility of sinapic acid in various (carbitol+water) systems: computational modelling and solution thermodynamics. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*.
- Shakeel, F., Haq, N. & Alshehri, S., 2020. Solubility data of the bioactive compound piperine in (transcutol+water) mixtures: Computational modelling, Hansen solubility parameters and mixing thermodynamic parameters. *Molecules*, Issue 25, p. 2743.
- Shakeel, F., Imran, M., Haq, N. & Alanazi F.K., Alsarra I.A., 2017. Solubility and thermodynamics/solvation behavior of 6-phenyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one in different (Transcutol+water) mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, Issue 230, pp. 511-517.
- Shao, D., Yang, Z. & Zhou, G., 2018. Improving the solubility of acipimox by cosolvents and the study of thermodynamic properties on salvation process. *Journal of Molecular Liquids*, Issue 262, pp. 389-395.
- Shirley, S., Stewart, B. & Mirelman, S., 1978. Dimethyl Sulfoxide in Treatment of Inflammatory Genitourinary Disorders. *Urology*, XI(3), pp. 215-220.
- Shoormeiji, Z., Taheri, A. & Homayouni, A., 2017. Preparation and physicochemical characterization of meloxicam orally fast disintegration tablet using its solid dispersion. *Brazilian Journal of Pharmaceutical sciences*, 53(4).

- Shulgin, I. & Ruckenstein, E., 2006. The Kirkwood-Buff theory of solutions and local composition of liquid mixtures. *The Journal of Physical Chemistry B*, Volumen 110, pp. 12707-12713.
- Sirisolla, J., 2015. Solubility enhancement of meloxicam by liquisolid technique and its characterization. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Issue 6, pp. 835-840.
- Stein, P., Kruss, B., Wiegand, J. & Trach, V., 1996. Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID: Indications for parenteral, dermal and mucosal administration. *British Journal of Rheumatology*, Volumen 35 (Suppl. 1), pp. 44-50.
- Sullivan Jr., D., Gad, S. & Julien, M., 2014. A review of the nonclinical safety of Transcutol, a highly purified form of diethylene glycol monoethyl ether (DEGEE) used as a pharmaceutical excipient. *Food and Chemical Toxicology*, Volumen 72, pp. 40-50.
- Swamy, P., Tyagi, N., Shirsand, S. & Raju, S., 2010. Design and characterization of a parenteral formulation of meloxicam. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 3(1), pp. 844-850.
- Tanford, C., 1980. *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*. Second ed. Durham, North Carolina, USA: John Wiley & Sons. Inc.
- Todoran, N., Antoaneta, P., Rusu, A. & Ciurba, A., 2018. DSC and FT-IR analysis for the formulation of dermal films with meloxicam in bioadhesive polymeric matrices. *Revista de Chimie (Bucharest)*, Issue 69, pp. 3692-3697.
- Tooski, H., Jabbari, M. & Farajtabar, A., 2016. Solubility and preferential solvation of the flavonoid naringenin in some aqueous/organic solvent mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, Issue 45, pp. 1701-1714.
- Türk, D., Roth, W. & Busch, U., 1996. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British Journal of Rheumatology*, Volumen 35, pp. (suppl.1); 13-16.
- Valsaraj, K. T. & Melvin, E. M., 2018. *Principles of Environmental Thermodynamics and Kinetics*. 4th ed. Boca Raton, FL.: CRC Press.
- Wang, G., Wang, Y. & Ma, Y., 2014. Determination and correlation of cefuroxime acid solubility in (acetonitrile+water) mixtures. *Journal of Chemical Thermodynamics*, Issue 77, pp. 144-150.
- Weiss, A., Hofer, T., Bhattacharjee, B. & Randolph B.R., Rode B.M., 2011. Hydrogen bond formation of formamide and N-methylformamide in aqueous solution studied by quantum mechanical charge field-molecular dynamics (QMCF-MD). *Physical Chemistry Chemical Physics*, Issue 13, pp. 12173-12185.
- Williams, N. & Amidon, G., 1984. Excess free energy approach to the estimation of solubility in mixed solvent system. II. Ethanol-water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(1), pp. 14-18.
- Winkelmeyer, W., Waikar, S., Mogun, H. & Solomon, D., 2008. Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury. *The American Journal of Medicine*, p. 121.
- World Health Organization, 1986. *Cancer pain relief*, Geneva: WHO, World Health Organization.
- Wu, X., Tang, P., Li, S. & Zhang L.L., Li H., 2014. X-ray powder diffraction data for meloxicam, C14H13N3O4S2. *Powder Diffraction*, Issue 29, pp. 196-198.
- Yalkowsky, S., 1999. *Solubility and solubilization in aqueous media*. New York: Oxford University Press.
- Yalkowsky, S. & Roseman, T., 1981. Solubilization of drugs by cosolvents. En: *Techniques of solubilization of drugs*. New York: Dekker, pp. 91-134.
- Zarzycki, P., Wódcarczyk, E., Lou, D.-W. & Kiyokatsu, J., 2006. Evaluation of methanol-water and acetonitrile-water binary mixtures as eluents for temperature-dependent inclusion chromatography. *Analytical Sciences*, Issue 22, pp. 453-456.