

PARTE II: PARAMETRO DE SOLUBILIDAD DE LIQUIDOS.

1.- SELECCION DE LOS COMPONENTES DEL VEHICULO. CRITERIOS.

Una vez definido el perfil físico-químico del Naproxeno y establecidas las condiciones en lo referente a concentración de fármaco (5 % P/P) y sistema físico-químico, solución y no suspensión, se procede a la elección de los componentes que deben constituir el vehículo. De acuerdo con lo expuesto en el Capítulo 1º, la selección de las sustancias se iniciará con aquellas que fundamentalmente van a influir sobre la solubilidad del principio activo.

A este fin y de los diferentes recursos habitualmente utilizados para ello: empleo de codisolventes, adición de tensioactivos o uso de soluciones reguladoras, hemos optado y no solo por razones de simplicidad, por el primero de ellos.

En efecto, el uso de codisolventes presenta numerosas ventajas, si bien han de cumplir un conjunto de condiciones tales como: el encontrarse entre los usados habitualmente en la elaboración de sistemas destinados a uso tópico, que sean sustancias líquidas de alta presión de vapor a temperatura ambiente y que sus parámetros de solubilidad sean de valor similar o lo más próximo posible, al del principio activo usado. De esta forma y de acuerdo con la teoría de las soluciones regulares, se facilita una mejor solubilización del fármaco en el excipiente que lo debe vehicular.

Para ello y previa consulta en diferentes textos, se hizo una primera selección con aquellas sustancias que reunían las dos primeras condiciones anteriormente señaladas. Como quiera que los valores correspondientes al parámetro de solubilidad de ellas, no figuraba en la bibliografía revisada, se procedió a su

determinación por el método de contribución de grupos, seleccionando aquellas que presentaban valores para el parámetro de solubilidad próximo al del Naproxeno.

La Tabla II - 1, incluye la relación de las sustancias seleccionadas, número de identificación así como los nombres comerciales de los mismos.

TABLA II - 1

| <u>Nº</u> <u>Id.</u> | <u>Sustancia</u> | <u>Nombre comercial</u> |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 10 | Miristato de isopropilo (*) | --- |
| 11 | Adipato de di(2-etilhexilo) (***) | Cromadol DOA |
| 12 | Decil oleato (**) | Cetiol V |
| 13 | 2-Octil dodecanol (**) | Eutanol-G |
| 14 | Alcohol oléico (**) | Eutanol H-D |
| 15 | Dipelargolato de propilenglicol (*) | Glyco PR-827 |
| 16 | Palmitato de isopropilo (*) | Glyco I-309 |
| 17 | Oleil oleato (**) | Cetiol |
| 18 | Dibutil adipato (**) | Cetiol B |

Todos ellos recomendados en diferentes textos tales como: "Cosmetics Science and Technology."; "Handbook of Pharmaceutical Excipients." y por distintos autores: WILKINSON (1973), BARRY (1983), para la elaboración de formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel y en general calificados como "componentes líquidos, oleosos, con propiedades emolientes y disolventes de los componentes habituales de este tipo de preparaciones".

Son insolubles en el agua y solubles en disolventes orgánicos poco polares.

El miristato y palmitato de isopropilo, el alcohol oléico y oleato de oleilo, tienen monografía en la U.S.P. XXI y se recomiendan para aquellas preparaciones, donde el principio activo necesite absorberse por la piel.

Firmas suministradoras (*) Glyco Iberica.

(**) Henkel.

(***) Aldabo-Julia

Excepto el alcohol oléico y el oleato de oleílo, el resto de los componentes presentan la ventaja, frente a otros componentes oleosos, de no enranciarse ni oxidarse además de su baja viscosidad.

Se utilizaron tal como fueron suministrados, con riqueza superior al 96% , según las firmas suministradoras y calificados como productos de grado técnico.

2.- DETERMINACION DEL PARAMETRO DE SOLUBILIDAD (METODO DE FEDORS), DE LOS SELECCIONADOS.

Como en el caso del Naproxeno se procederá, a determinar dicho parámetro por el método por contribución de grupos de FEDORS (1974), a fin de excluir aquéllos cuyo parámetro se aleje del establecido para el fármaco.

De acuerdo con dicho método el valor del parámetro de solubilidad de un líquido queda definido por:

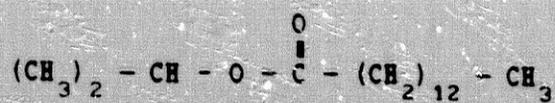
$$\delta_1 = \left(\frac{\Delta_1^g U}{V} \right)^{1/2} = \left(\frac{\sum_i U_i}{\sum_i V_i} \right)^{1/2}$$

donde: $\Delta_1^g U$: Energía de vaporización.

V : Volumen molar.

En las páginas siguientes, se muestra la fórmula química desarrollada, de cada una de las sustancias a ensayar y se incluye los valores correspondientes a la energía de vaporización y al volumen molar obtenido por aplicación de dicho método. Igualmente, se indican el sumatorio de las contribuciones respectivas ($\sum \Delta e_i$) y ($\sum \Delta v_i$) y finalmente el parámetro de solubilidad (δ) de cada una de ellas.

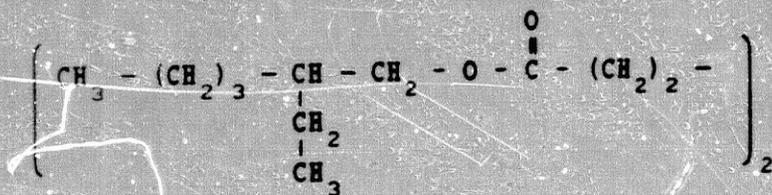
MIRISTATO DE ISOPROPILO (10)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|------------------------|---|--|
| 3 | $-\text{CH}_3 \dots$ | $3 \times 1125.0 = 3375.0 \dots\dots$ | $3 \times 33.5 = 100.5$ |
| 12 | $-\text{CH}_2 - \dots$ | $12 \times 1180.0 = 14160.0 \dots\dots$ | $12 \times 16.1 = 193.5$ |
| 1 | $>\text{CH} - \dots$ | $1 \times 820.0 = 820.0 \dots\dots$ | $1 \times -1.0 = -1.0$ |
| 1 | $-\text{COO} - \dots$ | $1 \times 4301.2 = 4301.2 \dots\dots$ | $1 \times 18.0 = 18.0$ |
| | | $\sum \Delta e_i = 22657.2 \text{ cal}$ | $\sum \Delta \nu_i = 310.7 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (22657.2 / 310.7)^{1/2} = 8.53 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$$

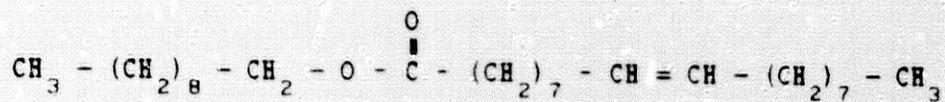
ADIPATO DE DI(2-ETIL HEXILO) (11)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|------------------------|---|--|
| 4 | $-\text{CH}_3 \dots$ | $4 \times 1125.0 = 4500.0 \dots\dots$ | $4 \times 33.5 = 134.0$ |
| 14 | $-\text{CH}_2 - \dots$ | $14 \times 1180.0 = 16520.0 \dots\dots$ | $14 \times 16.1 = 225.4$ |
| 2 | $>\text{CH} - \dots$ | $2 \times 820.0 = 820.0 \dots\dots$ | $2 \times -1.0 = -2.0$ |
| 2 | $-\text{COO} - \dots$ | $2 \times 4301.2 = 16602.4 \dots\dots$ | $2 \times 18.0 = 36.0$ |
| | | $\sum \Delta e_i = 31276.8 \text{ cal}$ | $\sum \Delta \nu_i = 393.4 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (31276.8 / 393.4)^{1/2} = 8.91 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$$

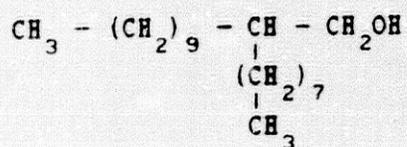
DECIL OLEATO (12)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|--------------------|---|-------|--|
| 2 | $-\text{CH}_3$... | $3 \times 1125.0 = 3375.0$ | | $2 \times 33.5 = 67.0$ |
| 23 | $-\text{CH}_2$... | $23 \times 1180.0 = 27140.0$ | | $23 \times 16.1 = 370.3$ |
| 2 | $-\text{CH} =$... | $2 \times 1030.0 = 2060.0$ | | $2 \times 13.5 = 27.0$ |
| 1 | $-\text{COO}-$... | $1 \times 4302.8 = 4302.8$ | | $1 \times 18.0 = 18.0$ |
| | | $\sum \Delta e_i = 35770.2 \text{ cal}$ | | $\sum \Delta \nu_i = 482.3 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (35770.2 / 482.3)^{1/2} = 8.61 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$$

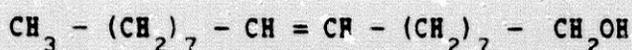
2-OCTIL DODECANOL (13)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|--------------------|---|-------|--|
| 2 | $-\text{CH}_3$... | $2 \times 1125.0 = 2250.0$ | | $2 \times 33.5 = 67.0$ |
| 17 | $-\text{CH}_2$... | $17 \times 1180.0 = 20060.0$ | | $17 \times 16.1 = 273.3$ |
| 1 | $>\text{CH}-$... | $1 \times 820.0 = 820.0$ | | $1 \times -1.0 = -1.0$ |
| 1 | $-\text{OH}$... | $1 \times 5520.0 = 5520.0$ | | $1 \times 13.0 = 13.0$ |
| | | $\sum \Delta e_i = 28650.0 \text{ cal}$ | | $\sum \Delta \nu_i = 352.7 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (28650.0 / 352.7)^{1/2} = 9.012 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$$

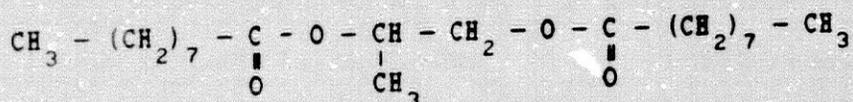
ALCOHOL OLEICO (14)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|--------------------------|---|--|
| 1 | $-\text{CH}_3$... | $1 \times 1125.0 = 1125.0$ | $1 \times 33.5 = 33.5$ |
| 15 | $-\text{CH}_2$... | $15 \times 1180.0 = 17700.0$ | $15 \times 16.1 = 241.5$ |
| 2 | $-\text{CH}=\text{}$... | $2 \times 1030.0 = 2060.0$ | $2 \times 13.5 = 27.0$ |
| 1 | $-\text{OH}$... | $1 \times 5220.0 = 5220.0$ | $1 \times 13.0 = 13.0$ |
| | | $\sum \Delta e_i = 26105.0 \text{ cal}$ | $\sum \Delta \nu_i = 315.0 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (26105.0 / 315.0)^{1/2} = 9.10 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$$

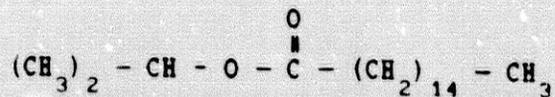
DIPELARGONATO DE PROPILENGLICOL (15)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|--------------------|---|--|
| 3 | $-\text{CH}_3$... | $3 \times 1125.0 = 3375.0$ | $3 \times 33.5 = 100.5$ |
| 15 | $-\text{CH}_2$... | $15 \times 1180.0 = 17700.0$ | $15 \times 16.1 = 241.5$ |
| 1 | $>\text{CH}-$... | $1 \times 820.0 = 820.0$ | $1 \times -1.0 = -1.0$ |
| 2 | $-\text{COO}-$... | $2 \times 4302.0 = 8604.0$ | $2 \times 18.0 = 36.0$ |
| | | $\sum \Delta e_i = 30497.0 \text{ cal}$ | $\sum \Delta \nu_i = 377.0 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (30497.0 / 377.3)^{1/2} = 8.99 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$$

PALMITATO DE ISOPROPILO (16)

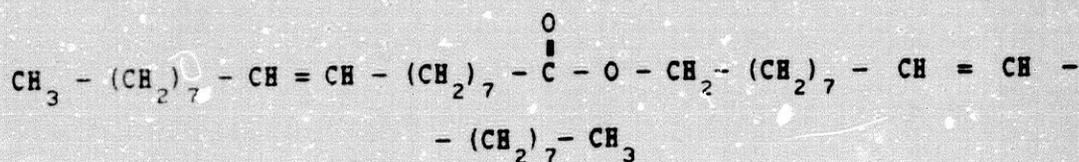


| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|------------------------|---|----------------------------------|
| 3 | $-\text{CH}_3 \dots$ | $3 \times 1125.0 = 3375.0 \dots\dots$ | $3 \times 33.5 = 100.5$ |
| 14 | $-\text{CH}_2 - \dots$ | $14 \times 1180.0 = 16520.0 \dots\dots$ | $14 \times 16.1 = 225.4$ |
| 1 | $>\text{CH} - \dots$ | $1 \times 820.0 = 820.0 \dots\dots$ | $1 \times -1.0 = -1.0$ |
| 1 | $-\text{COO} - \dots$ | $1 \times 4301.0 = 4301.0 \dots\dots$ | $1 \times 18.0 = 10.8$ |

$$\sum \Delta e_i = 25029.1 \text{ cal} \quad \sum \Delta \nu_i = 342.9 \text{ cm}^3$$

$$\delta = (25029.1 / 342.9) = 8.54 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$$

OLEATO DE OLFILO (17)

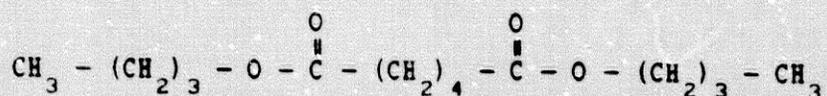


| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|------------------------|---|----------------------------------|
| 2 | $-\text{CH}_3 \dots$ | $2 \times 1125.0 = 2250.0 \dots\dots$ | $2 \times 33.5 = 67.0$ |
| 29 | $-\text{CH}_2 - \dots$ | $29 \times 1180.0 = 34220.0 \dots\dots$ | $29 \times 16.1 = 466.9$ |
| 4 | $-\text{CH} = \dots$ | $4 \times 1030.0 = 4120.0 \dots\dots$ | $4 \times 13.5 = 54.0$ |
| 1 | $-\text{COO} - \dots$ | $1 \times 4301.0 = 4301.0 \dots\dots$ | $1 \times 18.0 = 18.0$ |

$$\sum \Delta e_i = 44891.0 \text{ cal} \quad \sum \Delta \nu_i = 605.9 \text{ cm}^3$$

$$\delta = (44891.0 / 602.5)^{1/2} = 8.60 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$$

DIBUTIL-ADIPATO (18)



| <u>n</u> | | <u>Δe_i</u> | <u>$\Delta \nu_i$</u> |
|----------|------------------------|--|--|
| 2 | -CH ₃ ... | 2 × 1125.0 = 2250.0 | 2 × 33.5 = 67.0 |
| 10 | -CH ₂ - ... | 10 × 1180.0 = 11800.0 | 10 × 16.1 = 161.0 |
| 2 | -COO- ... | 1 × 4301.0 = 8602.0 | 2 × 18.0 = 21.6 |
| | | $\sum \Delta e_i = 22662.93 \text{ cal}$ | $\sum \Delta \nu_i = 264.6 \text{ cm}^3$ |

$$\delta = (22662.9 / 264.4)^{1/2} = 9.26 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$$

3.- DETERMINACION EXPERIMENTAL.

El parámetro de solubilidad de un líquido, definido por HILDEBRAND (HILDEBRAND y cols., 1970) puede expresarse por :

$$\delta = \left(\frac{\Delta_1^g H - R T}{V} \right)^{1/2}$$

donde : $\Delta_1^g H$: Entalpía de vaporización del líquido a la temperatura del ensayo, generalmente 25 °C.

V : Volumen molar del líquido a 25 °C.

R : Constante de los gases.

T : Temperatura experimental (K).

De donde puede deducirse, que para determinar el parámetro de solubilidad experimental de un líquido a 25 °C, es necesario

conocer el valor de la entalpía de vaporización y su volumen molar a la misma temperatura. Dado que estos valores, para los líquidos seleccionados no figuran en la bibliografía consultada, hubo de procederse a su determinación experimental.

Cabe señalar que todas las sustancias que se someten a ensayo y posteriormente se utilizan son productos técnicos y no reactivo análisis. Esto obedece al hecho de ser aquellos los que habitualmente se emplean, tanto en la Oficina de Farmacia como en la industria, para la elaboración de formas farmacéuticas semisólidas (cosméticas o terapéuticas). Las impurezas que presentan en todos los casos son inferiores al 4% según las diferentes firmas suministradoras.

Finalmente, como quiera que los parámetros que se obtengan pueden diferir algo de los que se obtendrían en el supuesto de emplear reactivos análisis o de una mayor pureza, pretendemos comprobar si las diferencias, entre los valores que se obtengan experimentalmente y los obtenidos por el método de contribución de grupos, son muy significativas.

3.1.- DETERMINACION DE LA ENTALPIA DE VAPORIZACION.

3.1.1.- Selección del método: Ensayos previos.

Los métodos empleados para la determinación del calor de vaporización de una sustancia líquida, quedaron descritos en el Capítulo 1º, 8. 1.

Con el fin de seleccionar, el método más adecuado, sometemos a cada una de las sustancias objeto de estudio a una serie de ensayos térmicos previos. Estos son :

a) D.S.C. a presión atmosférica (estudio del comportamiento térmico de las sustancias a dicha presión). En general, estos ensayos se realizan en intervalos de temperatura por encima de la ambiental.

En algunos casos la temperatura inicial es subambiental, lo que se consiguió manteniendo el horno de D.S.C., en equilibrio a la temperatura deseada, en el interior de un adecuado armario congelador y en este punto comenzar el programa de calentamiento, hasta la máxima temperatura programada en cada caso.

b) T.G. y D.T.G. a presión atmosférica (estudio de la variación de peso en función de la temperatura) y su correspondiente primera derivada.

Los materiales empleados en dichas determinaciones quedaron descritos en los apartados correspondientes; detallándose a continuación los resultados obtenidos.

MIRISTATO DE ISOPROPILO.

D.S.C. a presión atmosférica y en el intervalo de 25 a 400 °C (Fig. II - 1), se observa una línea base plana, ligeramente descendente hasta 160 °C, temperatura a partir de la cual se inicia un acusado efecto exotérmico, que se le identifica como temperatura de descomposición del compuesto, apreciándose sólo un efecto endotérmico muy pronunciado a 290 °C y otro menos acusado a 330 °C, ambos pueden deberse a la temperatura de ebullición de los compuestos procedentes de la descomposición.

T.G. y D.T.G.: A presión atmosférica, en el intervalo de 35 a 400 °C (Fig. II - 2), se observa el inicio de evaporación de sustancia a 66.5 °C, para alcanzar velocidades de evaporación de $-0.005 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 140 °C, $-0.034 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 200 °C y $-0.40 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 265 °C, temperatura a partir de la cual, la pérdida de muestra fué prácticamente total.

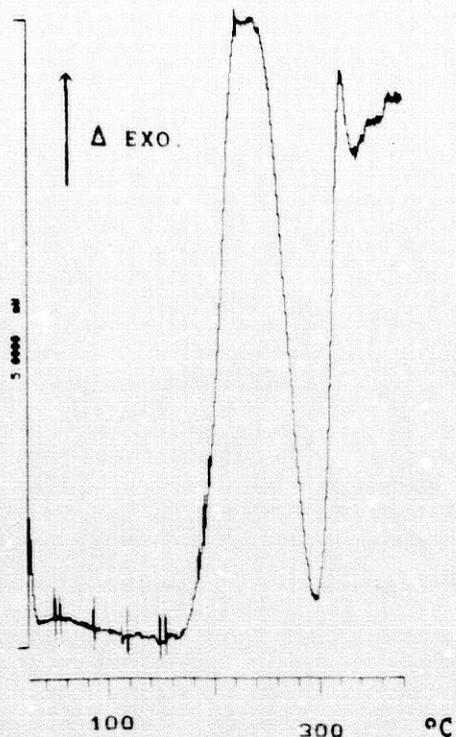


Fig. II - 1

MUESTRA: Miristato de Isopropilo.

T inicial: 25 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 10 °C·min⁻¹

Peso muestra: 5.06 mg

Fig. II - 2

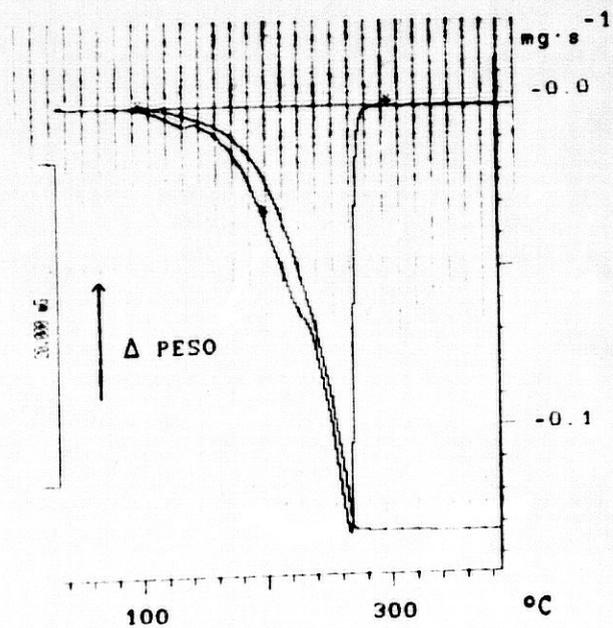
MUESTRA: Miristato de Isopropilo.

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 26.436 mg



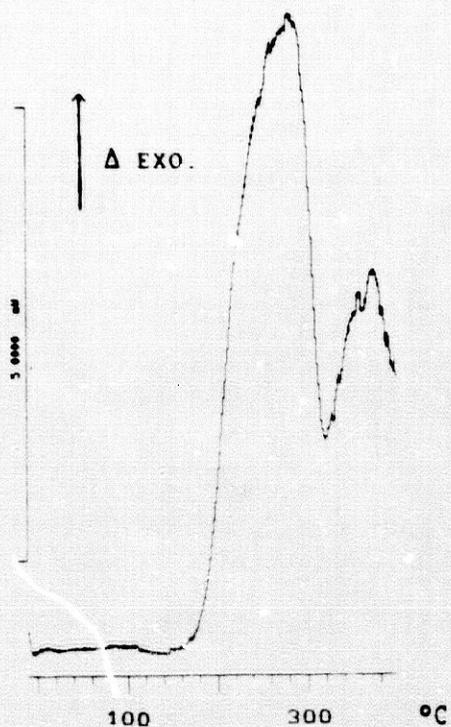


Fig. II - 3

MUESTRA: Adipato de
2-Etil Hexilo.

T inicial: -10 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 5 °C·min⁻¹

Peso muestra: 5.24 mg

Fig. II - 4

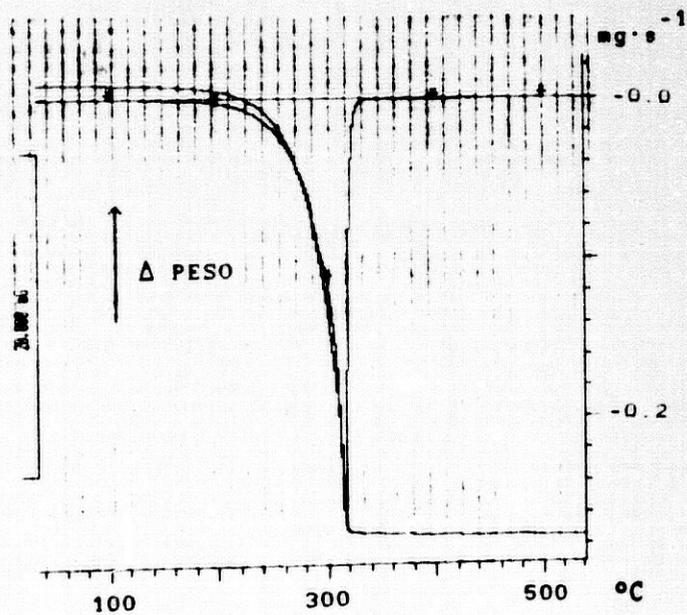
MUESTRA: Adipato de
2-Etil Hexilo.

T inicial: 35 °C

T final: 550 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 28.320 mg



ADIPATO DE DI (2-ETIL-HEXILO).

D.S.C.: a presión atmosférica (Fig. II - 3), a 170 °C la sustancia se descompone. Se observa sólo un endotérmico a 320 °C, probablemente corresponde a la temperatura de ebullición de los productos de descomposición

T.G. y D.T.G. : en el intervalo de 35 a 550 °C, y a presión atmosférica (Fig. II - 4), se observa que sólo a partir de los 103 °C, la muestra inicia pérdida de sustancia, obteniendo velocidad de evaporación de $-0.010 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 200 °C y $-0.40 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 265 °C, temperatura a partir de la cual, la pérdida de muestra fué total.

DECIL OLEATO.

D.S.C. : en el intervalo de 0 a 400 °C y presión atmosférica (Fig. II - 5), se observa a 20 °C un efecto endotérmico (fusión), seguido de una zona recta hasta aproximadamente 175 °C, donde se inicia un amplio endotérmico, probablemente debido a la rápida descomposición y evaporación de los productos resultantes y otro muy agudo a 320 °C.

T.G. y D.T.G. : en el intervalo de 35 a 400 °C y presión atmosférica, (Fig. II - 6), sólo a 150 °C se inicia una ligera pérdida de sustancia, con velocidad de evaporación de $-0.008 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 200 °C, $-0.040 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 300 °C y $-0.20 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 320 °C .

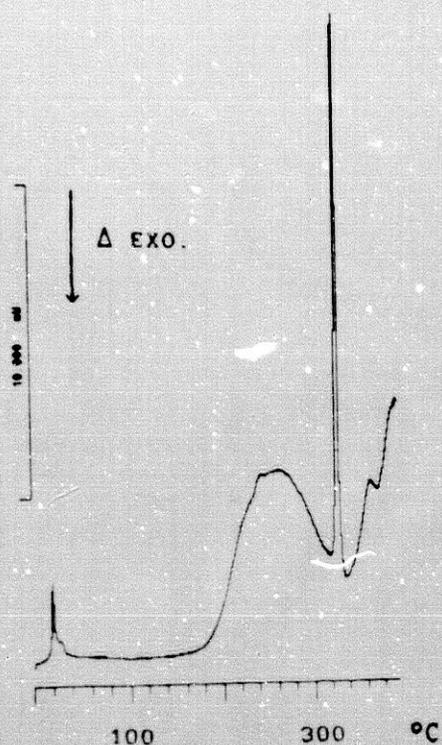


Fig. II - 5

MUESTRA: Decil Oleato

T inicial: 0 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 10 °C·min⁻¹

Peso muestra: 5.28 mg

Fig. II - 6

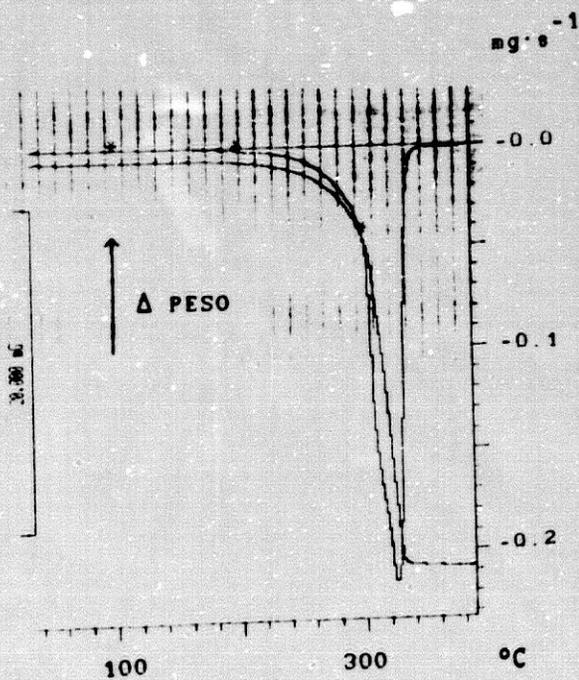
MUESTRA: Decil Oleato

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 25.822 mg



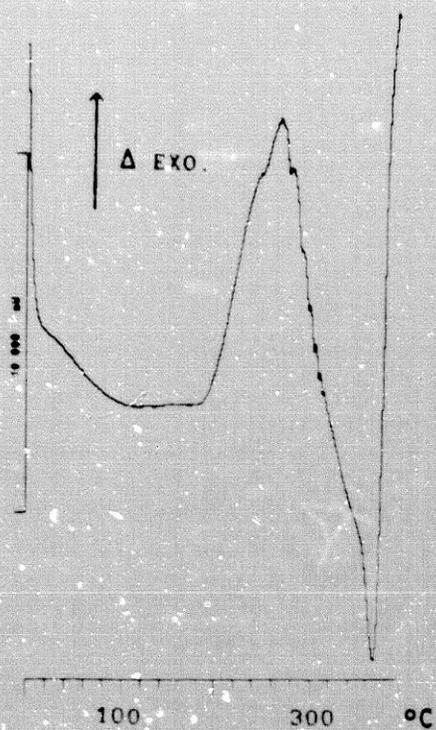


Fig. II - 7

MUESTRA: 2-Octil Dodecanol

T inicial: 0 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Fig. II - 8

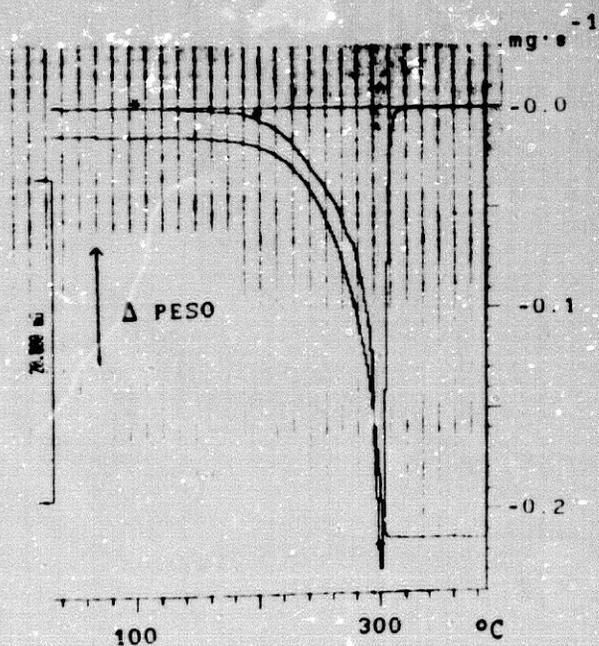
MUESTRA: 2-Octil Dodecanol

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 25.226 mg



2- OCTIL DODECANOL.

D.S.C. : a presión atmosférica e intervalo de 0 - 390 °C (Fig. II - 7); se observa una fuerte pendiente descendente desde los 20 °C hasta aproximadamente los 190 °C, para iniciar un acusado efecto exotérmico, característico de su descomposición. A partir de esta temperatura, sólo 370 °C se observa un efecto endotérmico, probablemente debido a la ebullición de los productos de descomposición.

T.G. y D.T.G. : a presión atmosférica en el intervalo de 35 a 400 °C (Fig. II - 8), sólo a 113 °C, se inicia la pérdida de sustancia, con velocidad de evaporación muy leve, a 200 °C alcanza una velocidad $-0.002 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$, a 300 °C se evaporó la muestra totalmente.

ALCOHOL OLEICO.

D.S.C. : a presión atmosférica, en el intervalo de 0 a 420 °C, (Fig. II - 9) se observa después de un periodo de estabilización, una descendente hasta aproximadamente 95 °C para seguir una pequeña zona plana, y a partir de los 118 °C prosigue la aparición de un exotérmico (descomposición de la sustancia) y sólo a 240, 320 y 360 °C, aparecen tres endotérmicos, probablemente debido a la ebullición de los diferentes compuestos formados en la descomposición de la sustancia.

T.G. y D.T.G. en el intervalo de 35 a 400 °C (Fig. II - 10), la pérdida de sustancia se inicia a 99.5 °C, con una velocidad de evaporación a 200 °C de $-0.01 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ y de $0.20 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 310 °C, temperatura a la que se evaporó completamente.

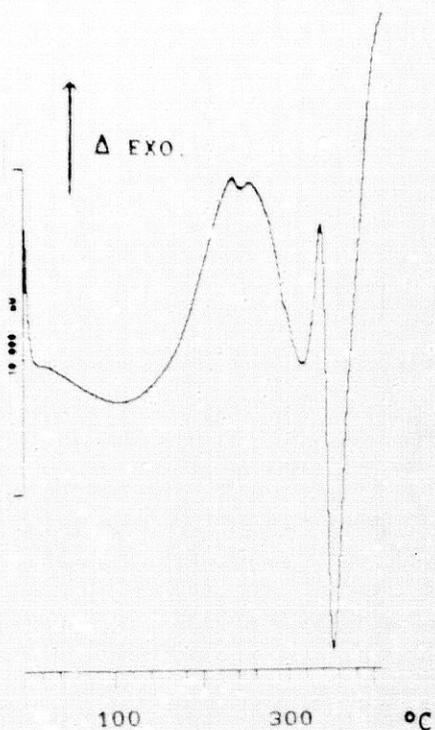


Fig. II - 9

MUESTRA: Alcohol Oleico

T inicial: 0 °C

T final: 420 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Fig. II - 10

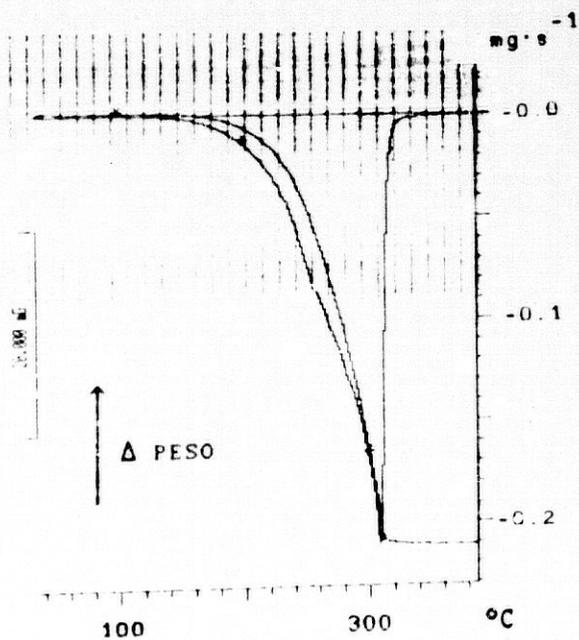
MUESTRA: Alcohol Oleico

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 42.605 mg



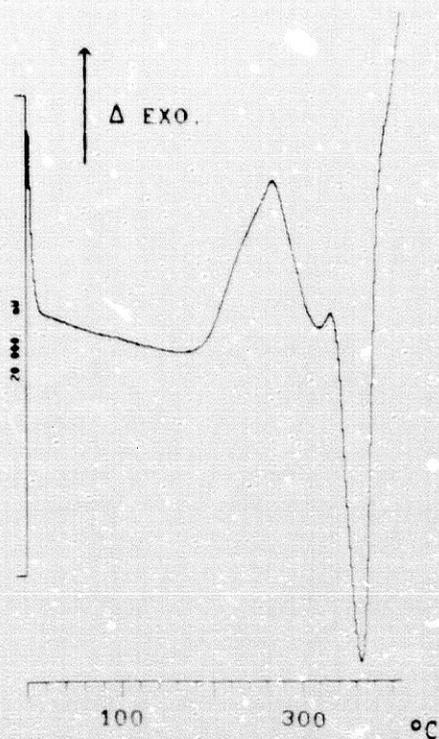


Fig. II - 11

MUESTRA: Dipelargonato de Propilenglicol.

T inicial: 0 °C

T final: 420 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Fig. II - 12

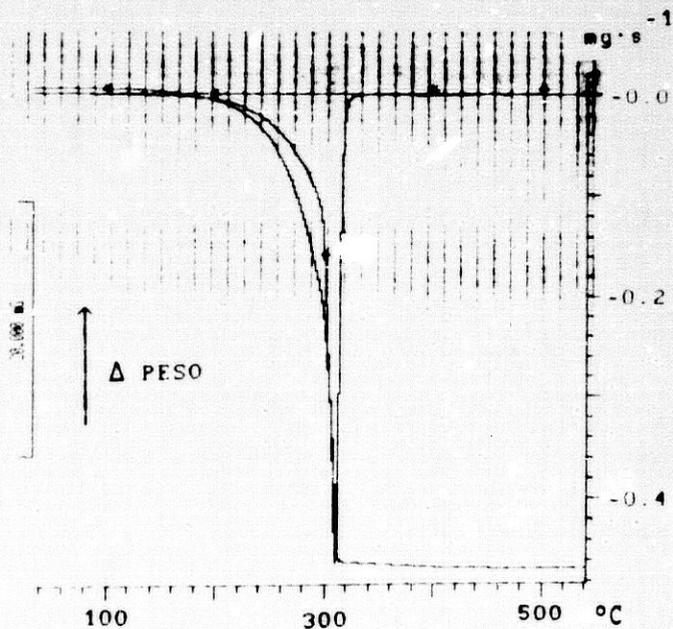
MUESTRA: Dipelargonato de Propilenglicol.

T inicial: 35 °C

T final: 550 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 37.317 mg



DIPELARGONATO DE PROPILENGLICOL.

D.S.C. : a presión atmosférica, en el intervalo entre 0 y 420 °C (Fig. II - 11), después de la estabilización de la muestra, se observa una zona lineal descendente que se prolonga hasta los 180 °C, para iniciarse un efecto exotérmico (descomposición) apareciendo dos endotérmicos a 310 y 370 °C, probablemente debido a la temperatura de ebullición de los productos de descomposición resultantes.

T.G. y D.T.G. : en el intervalo de 35 a 550 °C (Fig. II - 12), sólo la pérdida de sustancia se inicia a partir de los 144 °C, con velocidad de evaporación a 200 °C de $-0.01 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$, incrementándose hasta $-0.47 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 305 °C, temperatura a la que se evaporó toda la muestra inicial.

PALMITATO DE ISOPROPILO.

D.S.C. : a presión atmosférica, en el intervalo de temperatura de -5 a 475 °C (Fig. II - 13), se observa la existencia de un efecto endotérmico a 14 °C (temperatura de fusión del compuesto) para después de recuperar la línea base, obtener una zona plana y descendente hasta 200 °C donde se inicia un exotérmico (temperatura de descomposición de la sustancia), sólo se aprecia endotérmicos a 280 y 325 °C, probablemente debido a la ebullición de los productos de descomposición originados.

T.G. y D.T.G. : a presión atmosférica, en el intervalo de 35 a 400 °C (Fig. II - 14), a 82 °C se inicia la evaporación de la sustancia con una velocidad a 200 °C de $-0.01 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$, incrementándose hasta $-0.34 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 290 °C, temperatura a partir de la cual prácticamente se evaporó la sustancia totalmente.

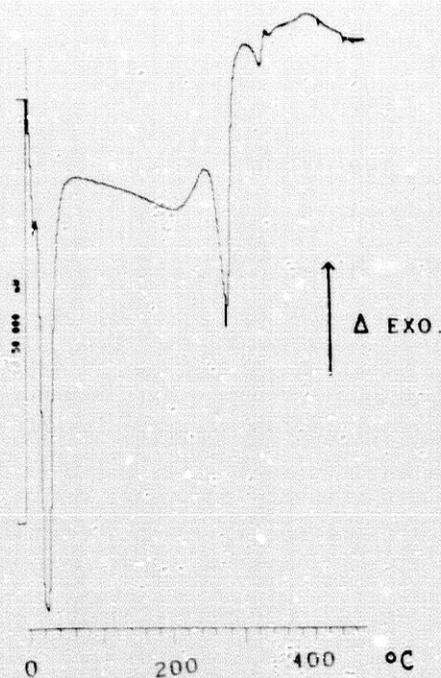


Fig. II - 13

MUESTRA: Palmitato de Isopropilo.

T inicial: -5 °C

T final: 480 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Fig. II - 14

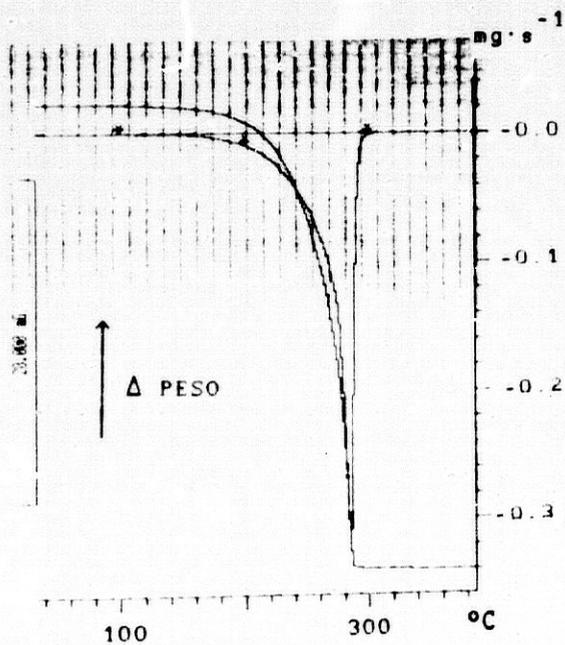
MUESTRA: Palmitato de Isopropilo.

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 28.802 mg



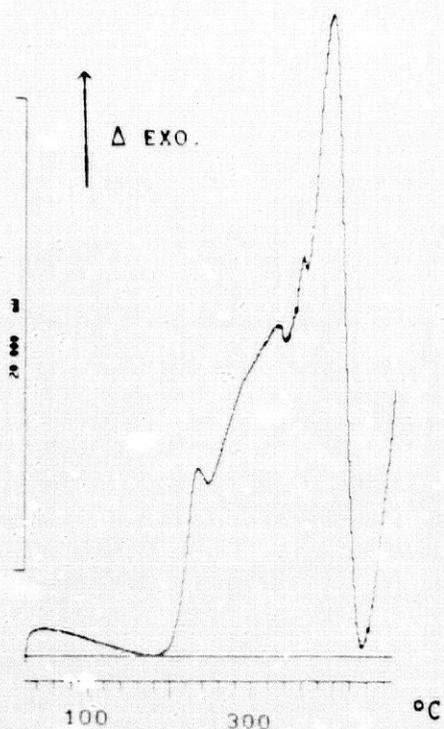


Fig. II - 15

MUESTRA: Oleato de Oleilo.

T inicial: 25 °C

T final: 480 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 7.57 mg

Fig. II - 16

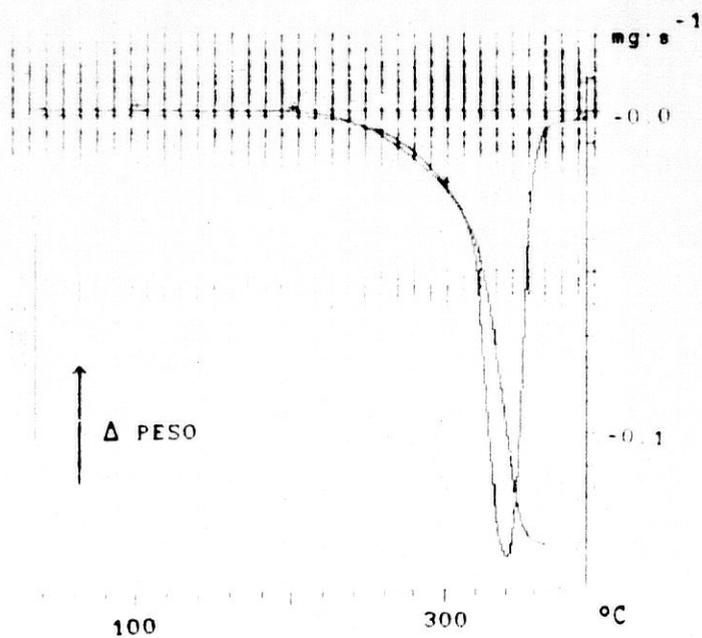
MUESTRA: Oleato de Oleilo.

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 23.601 mg



OLEIL OLEATO.

D.S.C.: a presión atmosférica, comprendida entre 25 y 480 °C (Fig. II - 15), se observa una línea base recta y descendente hasta 198 °C, para iniciarse bruscamente un efecto exotérmico (descomposición del compuesto). A partir de aquí, se observan tres endotérmicos a 250, 338 y muy pronunciado a 438 °C, todos ellos debidos probablemente a la temperatura de ebullición de los diferentes productos de descomposición formados.

T.G. y D.T.G. : a presión atmosférica en el intervalo de 35 a 400 °C (Fig. II - 16), sólo a partir de los 175 °C, se inicia la evaporación de la sustancia, para obtener una velocidad de evaporación a 300 °C de $-0.022 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$, alcanzando la de $-0.14 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 340 °C, a partir de la cual la sustancia se evaporó completamente.

DI-BUTIL ADIPATO.

D.S.C. : a presión atmosférica en el intervalo de 25 a 490 °C (Fig. II - 17), se observa un termograma con línea base descendente hasta los 198 °C para iniciarse un efecto exotérmico (descomposición del compuesto) apreciándose un efecto endotérmico a 300 °C, probablemente debido a la ebullición de los compuestos de descomposición formados.

T.G. y D.T.G. : a presión atmosférica en el intervalo de 35 a 400 °C (Fig. II - 18), sólo a partir de los 80 °C, se inicia la pérdida de sustancia, alcanzando una velocidad de evaporación de $-0.08 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$ a 200 °C para obtener la máxima velocidad de evaporación a 270 °C ($-0.148 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$), temperatura a la que prácticamente se ha evaporado toda la sustancia.

Del estudio por D.S.C. a presión atmosférica al que se someten todas las sustancias en estudio, se deduce, que a dicha presión todas ellas se descomponen antes de alcanzar su temperatura de ebullición, lo que impide la determinación del parámetro de solubilidad a partir de aquellos métodos directos, que empleen el calor de vaporización a la temperatura de ebullición, así como todos aquellos otros que utilicen el valor de la temperatura, volumen y presión crítica.

El estudio por T.G. de estas sustancias a presión atmosférica, nos indica, que en el intervalo de 25 a 100 °C en todos los casos la velocidad de evaporación es muy baja, característica de líquidos con baja presión de vapor, lo que dificulta la determinación de la entalpía de vaporización ($\Delta_1^g H$), directamente a 25 °C.

Condicionados por los dos factores anteriormente expuestos (descomposición de la sustancia antes de alcanzar la temperatura de ebullición y presión de vapor baja), decidimos determinar dicho valor a partir de estudios de la variación de la presión de vapor con la temperatura.

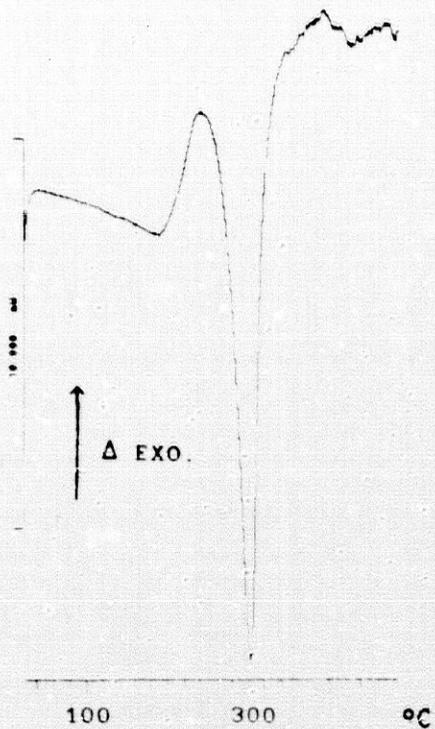


Fig. II - 17

MUESTRA: Dibutil Adipato

T inicial: 25 °C

T final: 490 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 7.13 mg

Fig. II - 18

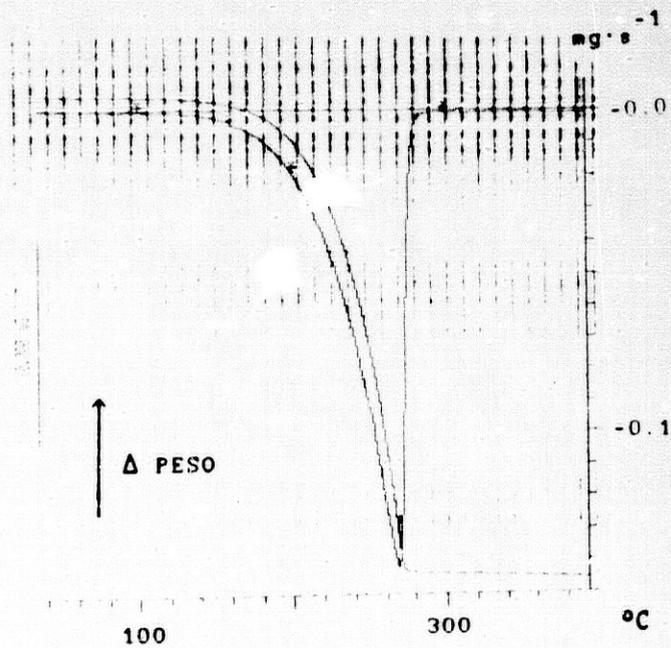
MUESTRA: Dibutil Adipato.

T inicial: 35 °C

T final: 400 °C

Velocidad: 15 °C·min⁻¹

Peso muestra: 23.520 mg



De las diferentes técnicas empleadas para la realización de dicho estudio elegimos el método térmico, ya que éste presenta las siguientes ventajas: necesita poca cantidad de sustancia, rapidez en las determinaciones y sencillez de montaje.

3.1.2.- Estudio de la función presión de vapor/temperatura.

3.1.2.1.- Condiciones experimentales.

El montaje del dispositivo térmico, así como las condiciones experimentales generales quedaron descritas en el Capítulo 4º, 1.2.

Como portamuestras, se utiliza cápsula de aluminio (6 mm de diámetro, 40 μ l de capacidad). En la tapa se practica un orificio de 0.4 mm, (broca y alta velocidad), con el fin de conseguir una buena relación superficie/área de evaporación.

Antes de proceder al montaje definitivo de las cápsulas, se eliminan las pequeñas barbas de aluminio del orificio y las cápsulas son lavadas repetidas veces con agua bidestilada en baño de ultrasonidos, secadas posteriormente en estufa de aire caliente.

Cantidad de muestra: La capacidad en volumen de las cápsulas empleadas es de 40 μ l. Se comprobó que una cantidad de 4 a 5 μ l era suficiente para cubrir completamente su superficie, mientras que cantidades superiores, en el transcurso del ensayo y como consecuencia de la dilatación del líquido al incrementarse la temperatura, parte de la muestra, salía al exterior por el orificio de la cápsula, lo que en ocasiones producía en los termogramas correspondientes, endotérmicos múltiples dificultando la apreciación de la temperatura real de ebullición del líquido.

El aparato ha sido calibrado con respecto a la temperatura de fusión del Indio, ya que ni la casa METTLER, ni en la bibliografía se recomienda el empleo de ninguna sustancia de

referencia, para la calibración de aparatos térmicos con respecto a la temperatura de ebullición.

El proceso térmico, se realiza en condiciones dinámicas (incrementando la temperatura del dispositivo y de la muestra de forma constante y lineal), sin embargo cuando la muestra alcanza el punto de ebullición, la temperatura de la muestra permanece constante hasta agotarse.

BARRALL (1973) y SEYLER (1976) entre otros, proponen tomar como temperatura de ebullición, la obtenida desde la extrapolación del isotérmico a la línea base, ya que el punto máximo del termograma sólo refleja el momento en el que la muestra se evapora totalmente, siendo la temperatura de ebullición cualquiera anterior, es decir algunos grados antes de dicho máximo.

Para determinar la desviación entre ambos puntos (temperatura de ebullición y máximo registrado en el termograma), se determina la temperatura de ebullición de 5 mg de algunos líquidos (glicerina y propilenglicol), a presión atmosférica y en el mismo tipo de cápsulas que van a emplearse posteriormente (aluminio y orificio de 0.4 mm de \varnothing), observándose que en ambos casos, la temperatura máxima en los termogramas coincide con los datos aportados en la bibliografía sobre sus temperaturas de ebullición. Por lo que se considera que el aparato calibrado con Indio y muestras aproximadas de 5 mg de peso, la temperatura máxima del endotérmico, coincide con la de ebullición del líquido, tomando en todos los casos esta temperatura como característica de él.

Fijada la cantidad de muestra, se procede a la determinación de la velocidad de calentamiento más apropiada. Para ello se realizan una serie de experiencias que consisten en determinar a diferentes presiones, la temperatura de ebullición de uno de los líquidos motivo de estudio (palmitato de isopropilo), sometiendo a diferentes velocidades de calentamiento: 5, 10 y 15 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. Con el fin de que el tiempo del ensayo en todos los casos sea semejante e influya lo mínimo posible en la temperatura de ebullición, se inician las determinaciones a 100 $^{\circ}\text{C}$ para la

velocidad de $5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ para $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ y $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ para $15\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

La Tabla II - 2, incluye los resultados obtenidos. Las diferentes columnas expresan: Presión de la experiencia (mm Hg), velocidad de calentamiento ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$), peso de la muestra (mg) y temperatura de ebullición ($^{\circ}\text{C}$).

TABLA II - 2

| <u>P</u> <u>(mm Hg)</u> | <u>$^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$</u> | <u>mg</u> | <u>Tb</u> <u>$^{\circ}\text{C}$</u> |
|----------------------------|--|-----------|---|
| 5 | 15 | 4.86 | 193.4 |
| | 10 | 5.57 | 191.0 |
| | 5 | 5.06 | 182.3 |
| 10 | 15 | 5.46 | 204.8 |
| | 10 | 5.38 | 202.9 |
| | 5 | 5.15 | 193.8 |
| 15 | 15 | 4.99 | 213.3 |
| | 10 | 5.14 | 210.7 |
| | 5 | 5.07 | 201.4 |
| 20 | 15 | 4.80 | 218.6 |
| | 10 | 4.45 | 215.2 |
| | 5 | 4.90 | 205.1 |
| 24.25 | 15 | 5.42 | 223.4 |
| | 10 | 4.55 | 221.1 |
| | 5 | 5.03 | 208.3 |

Se observa que cuando se trabaja con la velocidad más baja ($5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$) y para cada presión, se obtienen temperaturas de ebullición que difieren aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a las obtenidas con velocidades más elevadas (10 o $15\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$), y en sus termogramas (Figs. 19 y 20) no se aprecian claramente endotérmicos agudos de ebullición, lo que sugiere la falta de muestra, para obtener la de ebullición, como consecuencia de su prolongado tiempo de exposición a temperaturas elevadas.

Para velocidades elevadas, los termogramas (Figs. 19 y 20), reflejan agudos endotérmicos de ebullición, diferenciándose los resultados obtenidos en 1 o 2 °C. Lo que demuestra que la cantidad de muestra es la idónea para obtener temperaturas de ebullición, siempre que se trabaje con cualquiera de estas velocidades de calentamiento. Se decide emplear $15\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ como velocidad de calentamiento.

Para cada líquido, las sucesivas determinaciones de presión de vapor, se realizan siempre en la misma cápsula, introduciendo el líquido de estudio por el orificio de la cápsula, con una microjeringa de $10\text{ }\mu\text{l}$, a la que se le adoptó una aguja especial de diámetro externo de 0.3 mm . La microjeringa permite controlar el volumen de líquido introducido en la cápsula ($4\text{ a }5\text{ }\mu\text{l}$).

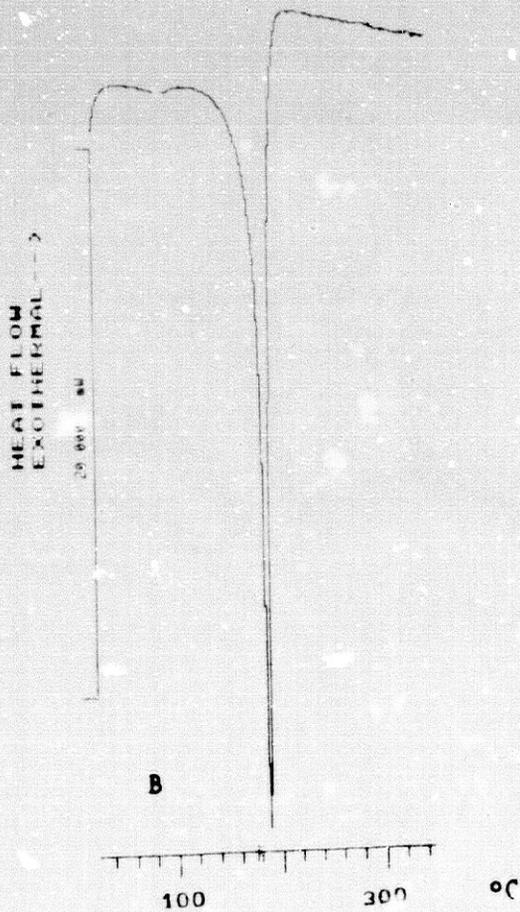
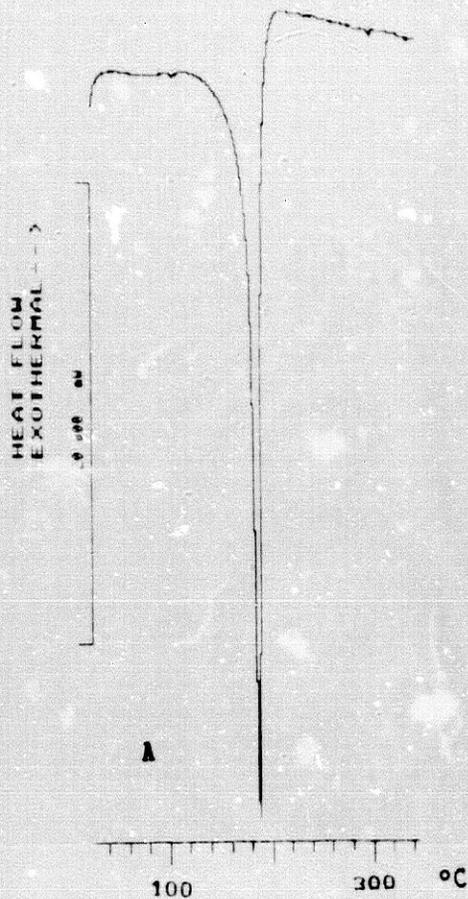
Antes y después de cada ensayo, se pesa la cápsula vacía en una balanza semimicroanalítica, para comprobar su constancia de peso y la ausencia de restos de líquido después de cada ensayo.

La cantidad exacta de sustancia que interviene en cada ensayo, se determina por pesada (balanza semimicroanalítica), no superando en ningún caso los $5\pm 0.5\text{ mg}$.

Preparada la muestra, se introduce en el horno a la temperatura inicial, generalmente $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, ajustando a continuación lentamente la presión. Con el fin de estabilizar el sistema, se mantiene el dispositivo en estas condiciones iniciales durante 10 minutos, procediéndose, posteriormente, a la realización del ensayo.

En todos los casos, se observan endotérmicos agudos, típicos de ebullición isotérmica, tomando como temperatura de ebullición la del máximo del termograma, por las razones anteriormente expuestas.

A
P = 5 mm Hg
T inicial: 25 °C .
T final : 250 °C .
velocidad: 15 °C·min⁻¹
Peso : 4.86 mg



B
P = 5 mm Hg
T inicial: 75 °C .
T final : 300 °C .
velocidad: 10 °C·min⁻¹
Peso : 5.57 mg .

Fig. II - 19
MUESTRA: Palmitato de Isopropilo.

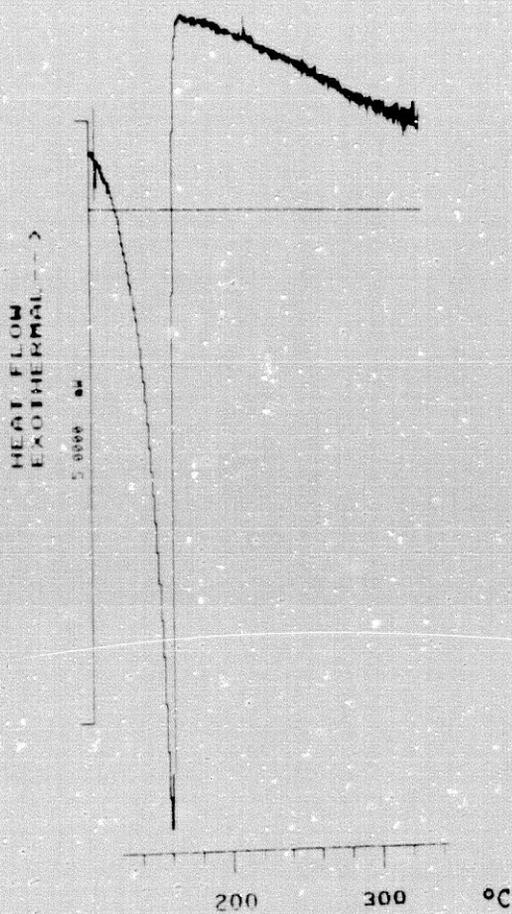


Fig. II - 20

MUESTRA: Palmitato de Isopropilo.

P = 5 mm Hg

T inicial: 100 °C .

T final : 250 °C .

velocidad: 5 °C·min⁻¹

Peso : 5.06 mg .

3.1.2.2.- Resultados experimentales.

MIRISTATO DE ISOPROPILO (10)

En el estudio de la variación de la temperatura de ebullición en función de la presión, en el intervalo comprendido entre 5 mm Hg y 120 mm Hg, se observa en todos los casos un termograma sencillo con un acusado efecto endotérmico, coincidiendo con la temperatura de ebullición del compuesto, a esa presión, y que varía de 152 °C a 255.1 °C.

ADIPATO DE DI(2 ETIL HEXILO) (11).

En el estudio de la variación de la presión de vapor con la temperatura, se determina en el intervalo de 5.5 mm Hg a 27.5 mm Hg (208.9 °C - 259.3 °C), ya que a presiones superiores, se inicia un exotérmico a 200 °C, para dar posteriormente un endotérmico a 200 °C. Al incrementar la presión, ambos efectos se acentúan. La aparición del exotérmico probablemente se deba a la descomposición del compuesto. En el intervalo de 5.5 a 7.75 mm Hg y a 100 °C, se visualiza un pequeño efecto a 100 °C, antes del endotérmico de ebullición, para desaparecer a presiones superiores. Quizá este efecto se deba, a la presencia de una pequeña cantidad de un isómero diferente al componente principal, ya que la sustancia presenta dos Carbonos asimétricos.

Para la aplicación de la Ecuación de Clausius-Clapeyron se determina la temperatura de ebullición en el intervalo comprendido entre 208 - 259,3 °C como veremos más adelante.

DECIL OLEATO (12)

Respecto a la variación de la temperatura de ebullición con la presión, en el intervalo de 251 a 331 °C (357.5 mm Hg) en todos los termogramas sólo se registra un efecto endotérmico, a la temperatura correspondiente, debido a la ebullición de la sustancia.

2 OCTIL DODECANOL (13)

Respecto a la variación de la temperatura de ebullición con la variación de la presión, se realizó en el intervalo comprendido entre 4 y 43.5 mm Hg, para una variación de temperatura comprendido entre 200 y 274.5 °C. En todos los casos se observa un termograma plano hasta la aparición de un efecto endotérmico característico de un proceso de ebullición, excepto en el intervalo de presión de 7.5 a 10.75 mm Hg, donde se observa la aparición de un pequeño efecto endotérmico a la temperatura de 105 y 120 °C respectivamente. Termograma que se repite en ensayos diferentes. Dicho efecto desaparece a presiones superiores; quizás sea debido a la presencia de una pequeña cantidad de un isómero diferente al componente principal. El compuesto tiene un Carbono asimétrico.

ALCOHOL OLEICO (14)

El estudio por D.S.C., sobre la variación de la temperatura de ebullición con respecto a la variación de presión, se observa en el intervalo comprendido entre 3 y 20 mm Hg y en todos los casos, termogramas planos y un acusado efecto endotérmico que varía desde los 186 a 255.5 °C, temperaturas de ebullición del compuesto para las diferentes presiones.

DIPELARGONATO DE PROPILENGLICOL (15)

Con respecto al estudio de la variación de la temperatura de ebullición con la presión por D.S.C., en el intervalo de presión comprendido entre 4 y 57.2 mm Hg, se observa en todos los casos la aparición de un efecto endotérmico que coincide con la temperatura de ebullición para la presión estudiada, variando dicha temperatura entre 204.7 a 272 °C. Sólo a la presión de 11.5 mm Hg se observa un pequeño efecto endotérmico a 110 °C, antes del principal de ebullición (234 °C), probablemente debido a la presencia de una pequeña cantidad de un isómero diferente del componente principal, el compuesto tiene dos Carbonos asimétricos. Dicho efecto se repite en ensayos diferentes, realizados en las mismas condiciones.

PALMITATO DE ISOPROPILO (16)

Con respecto al estudio sobre la variación de la temperatura de ebullición con la variación de la presión, por D.S.C., se ha obtenido en el intervalo de 4.75 a 107.60 mm Hg. En todos los casos los termogramas correspondientes sólo aparece un efecto endotérmico en la temperatura de ebullición del compuesto que varía entre 179 y 258 °C.

OLEIL OLEATO (18)

En el estudio de la variación de la temperatura de ebullición del compuesto con respecto a la variación de la presión, en el intervalo de 3 a 60 mm Hg, en todos los casos se ha observado la aparición de un acusado efecto endotérmico, coincidiendo con la temperatura de ebullición del compuesto; dicha temperatura varía de 305.7 a 380.1 °C.

DI-BUTIL ADIPATO (19)

En el estudio por D.S.C. de la variación de la temperatura de ebullición del compuesto con la variación de la presión, en el intervalo comprendido entre 4.5 a 73.50 mm Hg, en todos los casos se obtienen termogramas planos con un efecto endotérmico correspondiente a la temperatura de ebullición del compuesto, variando esta desde 152.5 a 226.4 °C.

Para determinar la entalpía de vaporización, se aplica la Ecuación de Clausius-Clapeyron siguiendo los criterios expuestos en el Capítulo 1º, 8.1, es decir, en el intervalo de presión de vapor/temperatura en el que exista una elevada correlación lineal y la variación de presión de vapor no sea superior a 50 mm Hg. Para ello en un sistema de coordenadas se representa el valor de la presión de vapor (P_v), expresada en mm Hg y en forma logarítmica

($\log P_v$) frente a la inversa de la temperatura absoluta (K^{-1}), seleccionando posteriormente el margen de presión/temperatura en el que, aplicando el método de los mínimos cuadrados, se obtenga un coeficiente de correlación lineal más próximo a la unidad. De él, y aplicando el mismo método, se deduce la ecuación de la recta.

La energía de vaporización media en $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, dentro del intervalo de temperatura seleccionado, se obtiene a partir de la pendiente de dicha recta multiplicada por la constante de los gases ($R = 1.987 \text{ cal } K^{-1} \text{ mol}^{-1}$) y por 2.303 ($\ln 10$).

En las Tablas II - 3 a 11, y para cada una de las sustancias estudiadas, se expresa el valor de la temperatura de ebullición (T_b) en $^{\circ}\text{C}$, presión de vapor (P_v) en mm Hg, la inversa de la temperatura absoluta de ebullición (K^{-1}) y logaritmo de la presión de vapor ($\log P_v$). La ecuación de la recta definida por los valores seleccionados y obtenida por mínimos cuadrados y los coeficientes de correlación lineal, determinación, regresión etc. así como el valor de la entalpía de vaporización ($\Delta_1^g H_v$) en $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, del compuesto en el intervalo de temperatura estudiado.

TABLA II - 3

MUESTRA: Miristato de Isopropilo (10).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 152.0 | 4.75 | 2.352 | 0.677 |
| 153.3 | 5.50 | 2.345 | 0.740 |
| 161.7 | 6.50 | 2.300 | 0.813 |
| 165.7 | 7.57 | 2.278 | 0.889 |
| 181.1 | 13.25 | 2.201 | 1.122 |
| 188.1 | 18.50 | 2.166 | 1.267 |

$$\log P_v = 7.789 - 3021.67 K^{-1} \quad N = 6$$

$$r = 0.9940$$

$$r^2 = 0.9881$$

$$s^2 = 0.00079$$

$$s = 0.02912$$

$$sb = 165.973$$

$$t = 18.205 \text{ para } 4 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^{\circ} H = 13872.03 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 4

MUESTRA: Adipato de 2 (Etil-hexilo) (11)

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 208.9 | 5.50 | 2.074 | 0.740 |
| 221.1 | 7.75 | 2.023 | 0.889 |
| 222.4 | 8.50 | 2.018 | 0.929 |
| 237.5 | 12.75 | 1.958 | 1.105 |
| 247.2 | 18.50 | 1.922 | 1.267 |
| 255.5 | 22.50 | 1.891 | 1.352 |

$$\log P_v = 7.788 - 3402.27 K^{-1} \quad N = 6$$

$$r = 0.9981$$

$$r^2 = 0.9961$$

$$s^2 = 0.00027$$

$$s = 0.01647$$

$$sb = 106.510$$

$$t = 31.932 \text{ para } 4 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^{\circ} H = 15568.6 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 5

MUESTRA: Decil Oleato (12).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 254.5 | 3.00 | 1.895 | 0.477 |
| 257.3 | 4.50 | 1.885 | 0.653 |
| 268.3 | 5.50 | 1.846 | 0.740 |
| 279.8 | 8.50 | 1.808 | 0.929 |
| 283.0 | 10.70 | 1.798 | 1.029 |
| 289.7 | 13.50 | 1.777 | 1.130 |
| 296.2 | 17.25 | 1.756 | 1.237 |
| 300.9 | 20.50 | 1.742 | 1.312 |
| 306.7 | 24.50 | 1.725 | 1.389 |

$$\log P_v = 10.179 - 5095.57 K^{-1} \quad N = 9$$

$$r = 0.9930$$

$$r^2 = 0.9861$$

$$s^2 = 0.00157$$

$$s = 0.03961$$

$$sb = 229.033$$

$$t = 22.248 \text{ para } 7 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 23315.03 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 6

MUESTRA: 2-Octil Dodecanol (13).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 200.1 | 4.00 | 2.113 | 0.602 |
| 205.7 | 4.50 | 2.089 | 0.653 |
| 209.9 | 5.50 | 2.070 | 0.740 |
| 215.3 | 7.50 | 2.047 | 0.875 |
| 223.8 | 10.75 | 2.012 | 1.031 |
| 230.2 | 13.50 | 1.987 | 1.130 |
| 235.2 | 18.50 | 1.967 | 1.267 |
| 245.1 | 23.50 | 1.930 | 1.371 |
| 248.7 | 28.50 | 1.916 | 1.455 |
| 255.8 | 33.50 | 1.890 | 1.525 |
| 257.7 | 38.75 | 1.884 | 1.588 |
| 260.3 | 43.50 | 1.875 | 1.638 |
| 264.2 | 47.75 | 1.861 | 1.679 |
| 267.7 | 52.50 | 1.849 | 1.720 |
| 271.2 | 58.50 | 1.837 | 1.767 |
| 274.0 | 63.50 | 1.828 | 1.803 |

$$\log P_v = 9.751 - 4338.82 K^{-1} \quad N = 16$$

$$r = 0.9986$$

$$r^2 = 0.9972$$

$$s^2 = 0.00053$$

$$s = 0.02292$$

$$sb = 62.118$$

$$t = 69.8473 \text{ para } 14 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 19854.6 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 7

MUESTRA: Alcohol Oleico (14).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 186.8 | 3.00 | 2.174 | 0.477 |
| 193.9 | 5.00 | 2.141 | 0.669 |
| 209.7 | 10.00 | 2.071 | 1.000 |
| 219.4 | 15.00 | 2.030 | 1.176 |
| 225.3 | 20.00 | 2.006 | 1.301 |
| 230.8 | 25.00 | 1.984 | 1.398 |
| 235.6 | 30.00 | 1.966 | 1.477 |
| 240.7 | 35.00 | 1.946 | 1.544 |
| 242.7 | 40.00 | 1.938 | 1.602 |
| 247.0 | 44.50 | 1.922 | 1.648 |
| 249.7 | 50.00 | 1.913 | 1.699 |
| 253.5 | 55.00 | 1.899 | 1.740 |
| 255.4 | 60.00 | 1.892 | 1.778 |
| 322.2 | 63.50 | 1.680 | 1.638 |

$$\log P_v = 10.310 - 4500.57 K^{-1} \quad N = 13$$

$$r = 0.9987$$

$$r^2 = 0.9974$$

$$s^2 = 0.00048$$

$$s = 0.02191$$

$$sb = 69.684$$

$$t = 64.5858 \text{ para } 11 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 20594.889 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 8

MUESTRA: Dipelargonato de Propolenglicol (15).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 204.9 | 4.00 | 2.092 | 0.602 |
| 210.7 | 4.50 | 2.067 | 0.653 |
| 211.6 | 4.75 | 2.063 | 0.677 |
| 218.5 | 6.50 | 2.034 | 0.813 |
| 226.5 | 8.50 | 2.001 | 0.929 |
| 234.0 | 11.50 | 1.972 | 1.061 |
| 236.1 | 13.50 | 1.964 | 1.130 |

$$\log P_v = 9.279 - 4163.47 K^{-1} \quad N = 7$$

$$r = 0.9947$$

$$r^2 = 0.9894$$

$$s^2 = 0.00055$$

$$s = 0.02348$$

$$sb = 192.789$$

$$t = 21.596 \text{ para } 5 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 19050.14 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 9

MUESTRA: Palmitato de Isopropilo (16).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 179.8 | 4.75 | 1.208 | 0.677 |
| 193.4 | 8.50 | 2.143 | 0.929 |
| 204.8 | 12.75 | 2.092 | 1.105 |
| 213.3 | 19.50 | 2.056 | 1.290 |
| 218.6 | 23.50 | 2.034 | 1.371 |
| 223.4 | 27.25 | 2.014 | 1.435 |
| 242.9 | 32.59 | 1.938 | 1.513 |

$$\log P_v = 8.065 - 3323.37 K^{-1} \quad N = 7$$

$$r = 0.9752$$

$$r^2 = 0.9511$$

$$s^2 = 0.00534$$

$$s = 0.07308$$

$$sb = 337.069$$

$$t = 9.859 \text{ para } 5 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 15207.6 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 10

MUESTRA: Oleato de Oleilo (17).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 305.7 | 3.00 | 1.728 | 0.477 |
| 321.9 | 6.00 | 1.680 | 0.778 |
| 336.6 | 10.00 | 1.640 | 1.000 |
| 348.6 | 15.00 | 1.608 | 1.176 |
| 355.5 | 20.25 | 1.591 | 1.306 |

$$\log P_v = 10.738 - 5935.47 K^{-1} \quad N = 5$$

$$r = 0.9993 \quad r^2 = 0.9986$$

$$s^2 = 0.00021 \quad s = 0.01444$$

$$sb = 130.221 \quad t = 45.579 \text{ para } 3 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 27160.75 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II-11

MUESTRA: Dibutil Adipato (18).

| <u>T (°C)</u> | <u>P_v (mm Hg)</u> | <u>10⁻³K⁻¹</u> | <u>log P_v</u> |
|---------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 152.5 | 4.50 | 2.349 | 0.653 |
| 154.2 | 5.50 | 2.340 | 0.740 |
| 163.6 | 7.50 | 2.290 | 0.875 |
| 175.4 | 10.75 | 2.229 | 1.031 |
| 178.6 | 13.50 | 2.214 | 1.130 |
| 186.5 | 17.50 | 2.176 | 1.243 |
| 194.2 | 23.50 | 2.140 | 1.371 |

$$\log P_v = 8.339 - 3261.53 K^{-1} \quad N = 7$$

$$r = 0.9961 \quad r^2 = 0.9923$$

$$s^2 = 0.00065 \quad s = 0.02542$$

$$sb = 128.764 \quad t = 25.328 \text{ para } 5 \text{ g.l.}$$

$$\Delta_1^g H = 14924.82 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

3.2.- CAPACIDAD CALORIFICA DE LIQUIDOS.

3.2.1. - Selección del método.

El valor de la entalpia de vaporización de cada una de las sustancias estudiadas, y según quedó reflejado en el apartado anterior, ha sido obtenido a temperaturas superiores a 25 °C, para extrapolarla a dicha temperatura, puede utilizarse cualquiera de los métodos incluidos en el Capítulo 1º, 8.1.

Desde los ensayos previos por D.S.C., sabemos que todas las sustancias se descomponen antes de alcanzar su temperatura de ebullición normal, lo que impide la determinación de los valores de temperatura crítica y presión crítica de ellos. El valor de la entalpia de vaporización sólo ha sido determinado en un estrecho intervalo de temperatura, debido a la práctica imposibilidad de alcanzar presiones más bajas, por la propia configuración del equipo de D.S.C., lo que aconseja la no aplicación de la extrapolación por el método logarítmico, que conduciría a resultados no demasiado fiables, dado el amplio intervalo de temperatura.

Por todo ello, seleccionamos el método, recogido entre otros por KLOTZ y ROSENBERG (1977) y GLASSTONE (1979), en el que interviene la capacidad calorífica del compuesto dentro del intervalo de temperaturas incluido en la extrapolación, y expresado por la siguiente ecuación:

$$\Delta_1^g H_2 = \Delta_1^g H_1 - \int_{T_1}^{T_2} \left((C_v)_p - (C_l)_p \right) dT$$

donde: $\Delta_1^g H$: Energía de vaporización del compuesto.

T : Temperatura.

$(C_v)_p$: Capacidad calorífica del vapor en contacto con el líquido a presión constante.

$(C_l)_p$: Capacidad calorífica del líquido a presión constante.

Subíndices 2 > 1.

La capacidad calorífica del vapor en contacto con el líquido a presión constante y estimando que el intervalo de temperaturas implicado, se encuentra alejadas de la hipotética temperatura crítica de los compuestos, puede admitirse, siguiendo a KLOTZ y ROSENBERG (1977) y GLASSTONE (1979), que el vapor se comporta como un gas ideal, y en tal caso su capacidad calorífica a presión constante, puede ser expresada por la siguiente ecuación:

$$(C_v)_p = \frac{5}{2} R$$

donde R es la constante universal de los gases.

Respecto a la capacidad calorífica del líquido a presión constante, $(C_l)_p$, aunque en algunos casos se considera un valor constante, ésta realmente es función de la temperatura. En el caso de los líquidos estudiados es necesario conocer dicha función, $(C_l)_p = f(t)$, en el intervalo de temperaturas comprendido entre 25 °C y la temperatura a la que fue obtenida experimentalmente, la energía de vaporización ($\Delta_1^g H_2$).

Excepto para el miristato y palmitato de isopropilo y dibutil adipato, para el resto de las sustancias dicho valor y por los motivos anteriormente expuestos, se ha obtenido a temperatura superior a la de descomposición del compuesto a presión atmosférica. En estos casos, se adopta el criterio expuesto por diferentes autores, entre ellos , el cual considera que el valor de la entalpía de vaporización se puede considerar constante en un intervalo de temperatura aproximado de 50 °C, el cual coincide con el orden de diferencia de temperaturas para dichos líquidos, excepto para el decil oleato y el oleato de oleilo, donde a pesar de adoptar el mismo criterio, la diferencia de temperaturas es de orden superior.

Para todos los líquidos motivo de estudio, la función $(C_l)_p = f(t)$, es desconocida, por lo que se procede a su determinación experimental.

De acuerdo con los ensayos previos realizados, y por T.G, sabemos que todos los líquidos estudiados a partir de los 70 °C,

aunque lenta, la vaporización es constante, lo que impide mantener fija, en cápsulas abiertas, la cantidad de masa inicial y la determinación de la capacidad calorífica a presión constante, lo que obliga a emplear cápsulas especiales de alta presión, que impidan una fase de vaporización del líquido con la subsiguiente pérdida de masa.

La utilización de dichas cápsulas condiciona el valor de la función obtenida, a volumen constante, en vez de a presión constante, aunque entre ambas existe la siguiente relación:

$$(C_1)_p - (C_1)_v = T V \left(\frac{\alpha^2}{\gamma} \right)$$

donde: $(C_1)_p$: Capacidad calorífica del líquido, a presión constante.

$(C_1)_v$: Capacidad calorífica del líquido, a volumen constante.

T : Temperatura absoluta.

V : Volumen molar.

α : Coeficiente de dilatación del líquido.

γ : Coeficiente de compresión del líquido.

Por lo tanto determinamos inicialmente, el valor de la capacidad calorífica de los diferentes líquidos a volumen constante y dentro de un intervalo de temperatura comprendido entre 25 °C y la máxima a partir de la cual el compuesto inicia su descomposición a presión atmosférica deducida anteriormente por D.S.C. y variable según el caso, pero siempre superior a 100 °C.

2.2.3.2.- Condiciones experimentales.

Se realiza por D.S.C. en cápsulas de alta presión y tal como quedó especificado en el Capítulo 4º, 1.3.

Después de las primeras experiencias, se observó que conseguir un cierre totalmente hermético con los tres elementos

(receptáculo, tapa y membrana de oro), tal y como preconiza la firma METTLER, proveedora de tales cápsulas, es dificultoso, no garantizándose en todos los ensayos, y perdiendo sustancia en la mayoría de los casos, por lo que para obtener un dato, en la gran número de ocasiones era necesario repetir la experiencia varias veces, prolongando el ensayo excesivamente.

Además la "membrana de oro", debido a su gran maleabilidad, es deformada fácilmente por el borde de la cápsula como consecuencia de la elevada presión que ejerce éste sobre aquella, siendo necesario utilizar una membrana diferente para cada ensayo, lo que encarece las determinaciones de la capacidad calorífica.

Para paliar estos inconvenientes, se decidió introducir una segunda membrana, entre el borde de la cápsula y la de oro, de algún material más elástico, y económico que asegurara con mayor facilidad su cierre hermético.

Con el fin de que este nuevo material influya lo menos posible en las determinaciones experimentales, debe reunir las siguientes condiciones: no presentar ninguna transformación térmica en el intervalo de temperatura utilizado, y ser químicamente inerte para los diferentes disolventes.

Para la selección de dicha membrana, materiales químicamente inertes como diversos tipos de plásticos, siliconas, polipropilenos etc., se sometieron a un ensayo de D.S.C., eligiendo aquél que presentaba el termograma más idóneo para los fines que se pretenden.

El teflón (Film PTFE), suministrado por la firma SIPEM, S.A. y disponible en láminas de 0.25 mm de grosor, fué el único de los ensayados que en el intervalo de 4 a 450 °C (Fig. II - 21), sólo presenta una pequeña transición endotérmica, característica de una transformación polimórfica a 20 °C, recuperándose la línea base antes de los 25 °C, siendo el resto del termograma plano hasta los 260 °C, donde se inicia una nueva transición endotérmica característica de un proceso de fusión que se visualiza a 330 °C .

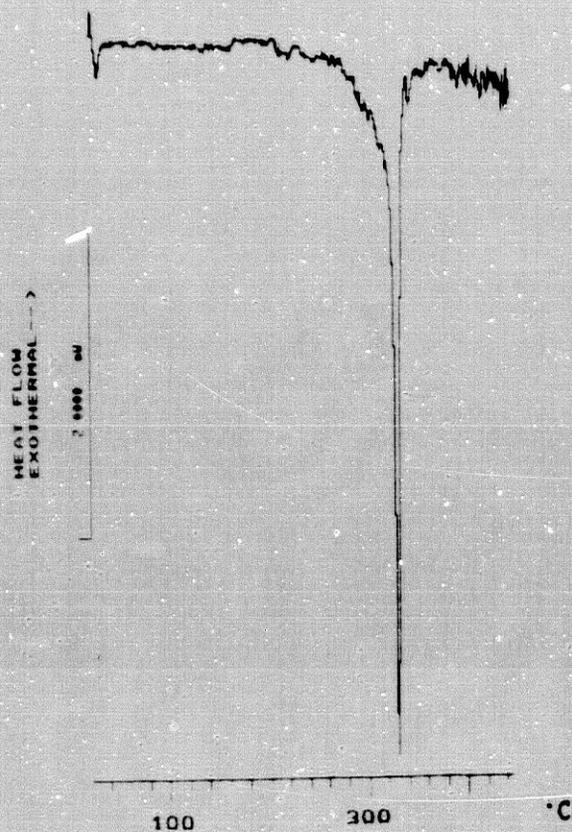


Figura II - 21

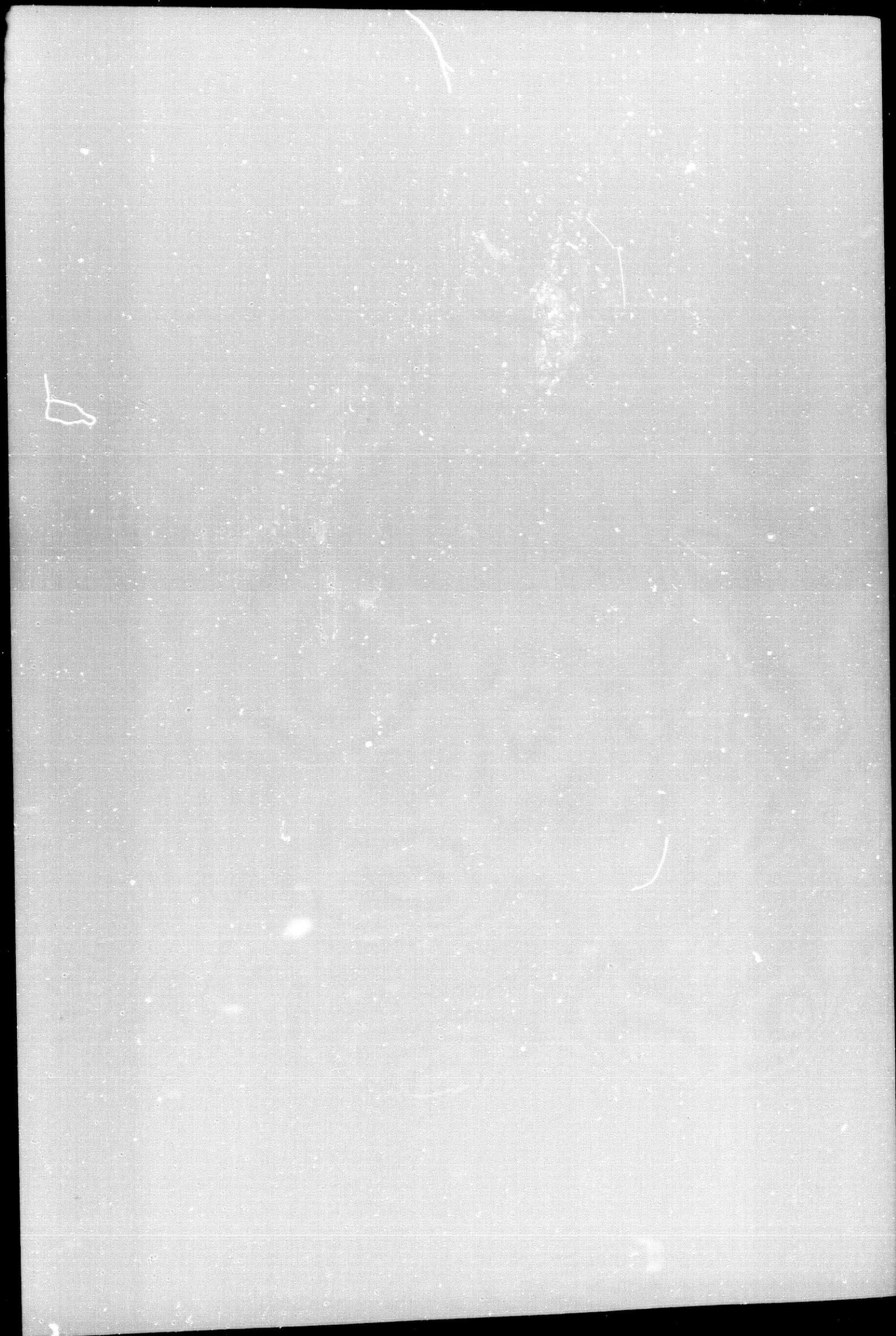
MUESTRA: Teflon.

T inicial: 22 °C

T final: 450 °C

Velocidad: 10 °C·min⁻¹

Peso muestra: 5.78 mg



Teniendo en cuenta que el valor más bajo de capacidad calorífica que interesa determinar es de 25 °C y el más elevado, nunca sobrepasa los 220 °C, se considera este material, térmicamente, apropiado para dichos ensayos.

Seleccionado el material, se procedió a la comprobación de la influencia que la nueva membrana, tiene sobre los valores experimentales obtenidos. Para ello, en el nuevo montaje, se determina la capacidad calorífica de una serie de sustancias de las cuales, sus valores se recogen en la bibliografía, al menos a 25 °C. Tales sustancias son agua, metanol, i-propanol, n-hexano, tolueno y dimetilsulfóxido.

Los ensayos correspondientes, se realizan en todos los casos, empleando el método de determinación de capacidad calórica tal y como quedó descrito en el Capítulo 4º, 1.3.

En todas las determinaciones, se han mantenido las siguientes condiciones generales:

1. Ambas cápsulas (referencia y portadora de la muestra), contienen una membrana de teflón, de peso similar, no variando la diferencia entre ambas y en ningún caso en ± 0.5 mg.
2. La temperatura de iniciación del ensayo, en general es de aproximadamente 4 o 5 °C. (20 °C antes de la lectura del primer valor). Para obtener temperaturas subambientales, el horno se ha de introducir en un arcón congelador. Las sustancias cuya temperatura de fusión sea superior, se inicia el calentamiento algunos grados por encima de aquella (dimetilsulfóxido).
3. El ensayo de capacidad calorífica, es posterior a uno isotérmico a la temperatura inicial, y durante el período de tiempo necesario para conseguir una línea base plana, indicadora de la igualdad de la temperatura en ambas cápsulas (referencia y porta-muestra).

La razón de esta precaución extra viene condicionada, por el hecho de que las cápsulas de alta presión, son bastantes más voluminosas y pesadas que las de aluminio, habitualmente usadas en otros ensayos y por ende, se precisa asegurar un flujo constante de calor a las mismas, por parte del horno.

4. La velocidad de calentamiento ha sido, en la mayoría de los ensayos, inferior a $2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, compatible con la capacidad de adquisición de datos por parte del dispositivo electrónico del D.S.C., función del intervalo de temperatura en el que se registran los datos y la capacidad de memoria RAM, no inferior a unos a 70 minutos.

5. En todos los casos, la cantidad de muestra es la necesaria para llenar completamente la cápsula a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (aproximadamente $500\text{ }\mu\text{l}$).

6. La constancia de la masa de la muestra, se comprueba mediante pesada en balanza semimicroanalítica a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes y después del ensayo correspondiente, asegurándose de esta forma la no existencia de pérdidas de material por falta de estanqueidad en el cierre oro-teflón.

7. La limpieza de las cápsulas es fundamental. Para ello, se limpian antes de cada ensayo con Al_2O_3 de tamaño de grano $< 0.8\text{ }\mu$, enjuagándose posteriormente con agua bidestilada y ultrasonidos, hasta quedar completamente limpias, y secándolas posteriormente en estufa de aire caliente. Las mismas precauciones se tienen con ambos tipos de membranas. La presencia de partículas extrañas se detecta en los ensayos en blanco realizados periódicamente como contraste, por la obtención de termogramas no planos.

De cada sustancia estudiada, se realizan al menos tres ensayos diferentes, obteniendo en cada caso, valores de capacidad calorífica para cada variación de temperatura de un grado. Por el método de los mínimos cuadrados, se determina la ecuación que mejor correlaciona la temperatura y la media de los valores de capacidad calorífica, de los tres ensayos.

Los datos experimentales obtenidos para las sustancias inicialmente seleccionadas (agua, metanol, i-propanol, n-hexano, tolueno y dimetilsulfóxido), se incluyen en las Tablas II - 12 a 17. En cada una de ellas además de las condiciones del ensayo y en la parte superior, se expresa en diferentes columnas, la temperatura (K), capacidad calorífica (C_p)_v, ($\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) para cada uno de los ensayos realizados, valor medio de ellas, varianza y desviación estándar. Debido al elevado número de datos tratados,

TABLA II - 12

MUESTRA: Agua.

T_{inicial}: 3 °C

T_{final}: 100 °C

Velocidad: 1.2 K·min⁻¹

C_v = cal·mol⁻¹·k⁻¹

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | C _{v4} | \bar{C}_v | s ² | s |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|--------|
| 298.15 | 16.78 | 16.61 | 17.85 | 18.50 | 17.43 | 0.8086 | 0.8992 |
| 308.15 | 16.99 | 17.04 | 17.94 | 16.56 | 17.13 | 0.3348 | 0.5787 |
| 318.15 | 17.90 | 17.51 | 17.68 | 16.39 | 17.37 | 0.4508 | 0.6714 |
| 328.15 | 18.20 | 17.21 | 17.94 | 17.47 | 17.50 | 0.2005 | 0.7408 |
| 338.15 | 17.68 | 17.25 | 18.15 | 17.25 | 17.58 | 0.1855 | 0.4307 |
| 348.15 | 17.60 | 17.25 | 19.53 | 16.43 | 17.71 | 1.7106 | 1.3079 |
| 358.15 | 17.81 | 16.25 | 19.19 | 16.78 | 17.51 | 1.6657 | 1.2906 |
| 367.15 | 17.81 | 19.10 | 18.46 | 18.63 | 18.39 | 0.5287 | 0.7271 |

$$C_v = 22.0456 - 2.974 \cdot 10^{-2} K + 5.057 \cdot 10^{-5} K^2$$

N = 66

$$r = 0.21366$$

$$r^2 = 4.5651 \cdot 10^{-2}$$

$$s = 0.33895$$

$$s^2 = 0.11489$$

$$g.l. = 63$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 0.81854$$

$$g.l. = 262$$

$$F = 0.140 \text{ para } (63, 264) \text{ g.l.}$$

TABLA II - 13

MUESTRA: Tolueno.

T_{inicial}: 1 °C

T_{final}: 80 °C

Velocidad: 1.2 K·min⁻¹

C_v = cal·mol⁻¹·k⁻¹

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | \bar{C}_v | s ² | s |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|--------|
| 298.15 | 40.97 | 41.19 | 40.30 | 40.82 | 0.2102 | 0.4585 |
| 308.15 | 39.86 | 39.42 | 39.20 | 39.50 | 0.1132 | 0.3364 |
| 318.15 | 40.30 | 41.63 | 39.20 | 40.38 | 1.4714 | 1.2130 |
| 328.15 | 40.97 | 41.41 | 40.75 | 41.04 | 0.1132 | 0.3364 |
| 338.15 | 40.08 | 41.41 | 40.52 | 40.67 | 0.4527 | 0.6729 |
| 348.15 | 42.07 | 41.19 | 41.41 | 41.55 | 0.2102 | 0.4585 |
| 358.15 | 40.30 | 42.73 | 41.38 | 41.63 | 1.5037 | 1.2263 |

$$C_v = 55.271 - 0.117 K + 2.302 \cdot 10^{-4} K^2$$

$$N = 61$$

$$r = 0.73597$$

$$r^2 = 0.54165$$

$$s = 0.57386$$

$$s^2 = 0.32932$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 1.2552$$

$$g.l. = 58$$

$$g.l. = 122$$

$$F = 0.262 \text{ para } (58, 122) \text{ g.l.}$$

TABLA II - 14

MUESTRA: nHexano.

T inicial: 1 °C

T final: 80 °C

Velocidad: 1.2 K·min⁻¹

C_v = cal·mol⁻¹·K⁻¹

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | \bar{C}_v | s ² | s |
|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|--------|
| 298.15 | 48.40 | 48.81 | 49.64 | 48.95 | 0.3960 | 0.6292 |
| 308.15 | 47.79 | 51.08 | 49.43 | 49.43 | 2.7151 | 1.6478 |
| 318.15 | 50.46 | 51.70 | 51.49 | 51.22 | 0.4384 | 0.6621 |
| 328.15 | 52.32 | 54.17 | 52.11 | 52.87 | 1.2869 | 1.1344 |
| 338.15 | 52.93 | 53.55 | 54.79 | 53.76 | 0.8909 | 0.9339 |
| 347.15 | 53.55 | 55.20 | 52.52 | 53.76 | 1.8242 | 1.3506 |

$$C_v = -346.766 + 2.455 K - 3.785 \cdot 10^{-3} K^2$$

$$N = 26$$

$$r = 0.77957$$

$$r^2 = 0.60772$$

$$s = 0.68326$$

$$s^2 = 0.46685$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 1.3790$$

$$\text{g.l.} = 23$$

$$\text{g.l.} = 52$$

$$F = 0.338 \text{ para } (23, 52) \text{ g.l.}$$

TABLA II - 15

MUESTRA: 1-Propanol.

T_{inicial}: 1 °C

T_{final}: 100 °C

Velocidad: 1.2 K·min⁻¹

C_v = cal·mol⁻¹·K⁻¹

| <u>T (K)</u> | <u>C_{v1}</u> | <u>C_{v2}</u> | <u>C_{v3}</u> | <u>\bar{C}_v</u> | <u>s²</u> | <u>s</u> |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|----------|
| 298.15 | 34.77 | 35.63 | 36.06 | 35.49 | 0.4334 | 0.6584 |
| 308.15 | 34.19 | 35.49 | 36.35 | 35.34 | 1.1765 | 1.0847 |
| 318.15 | 37.50 | 36.35 | 38.36 | 37.40 | 1.0182 | 1.0091 |
| 328.15 | 37.78 | 38.22 | 40.94 | 38.98 | 2.9378 | 1.7140 |
| 338.15 | 40.51 | 40.94 | 41.52 | 40.99 | 0.2546 | 0.5045 |
| 348.15 | 41.23 | 41.81 | 42.67 | 41.90 | 0.5229 | 0.7231 |
| 358.15 | 43.10 | 43.24 | 45.40 | 43.91 | 1.6581 | 1.2877 |
| 367.15 | 45.69 | 46.55 | 46.26 | 46.16 | 0.1926 | 0.4389 |

$$C_v = 71.837 - 0.368 K + 8.181 \cdot 10^{-4} K^2$$

N = 56

$$r = 0.9814$$

$$r^2 = 0.96317$$

$$s = 0.53527$$

$$s^2 = 0.28652$$

Varianza dentro de grupos = 1.4615

g.l. = 53

g.l. = 112

F = 0.196 para (53, 112) g.l.

TABLA II - 16

MUESTRA: Metanol.

T_{inicial}: 1 °C

T_{final}: 100 °C

Velocidad: 1.2 K·min⁻¹

C_v = cal·mol⁻¹·K⁻¹

| <u>T (K)</u> | <u>C_{v1}</u> | <u>C_{v2}</u> | <u>C_{v3}</u> | <u>\bar{C}_v</u> | <u>s²</u> | <u>s</u> |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|----------|
| 298.15 | 19.79 | 20.25 | 20.78 | 20.27 | 0.2490 | 0.4990 |
| 308.15 | 20.86 | 20.48 | 20.55 | 20.63 | 0.0412 | 0.2029 |
| 318.15 | 21.15 | 20.94 | 21.40 | 21.19 | 0.0549 | 0.2343 |
| 318.15 | 21.25 | 20.94 | 21.40 | 21.19 | 0.0549 | 0.0234 |
| 328.15 | 20.71 | 21.32 | 21.78 | 21.27 | 0.2902 | 0.5388 |
| 338.15 | 21.86 | 22.24 | 22.40 | 22.17 | 0.0765 | 0.2765 |

$$C_v = -10.936 + 0.161 K - 1.894 \cdot 10^{-4} K^2 \quad N = 31$$

$$r = 0.73427 \quad r^2 = 0.5391$$

$$s = 0.3658 \quad s^2 = 0.13387 \quad \text{g.l.} = 28$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 0.4464 \quad \text{g.l.} = 62$$

$$F = 0.300 \text{ para } (28, 62) \text{ g.l.}$$

TABLA II - 17

MUESTRA: Dimetilsulfóxido.

T_{inicial}: 15 °C

T_{final}: 100 °C

Velocidad: 1.2 K·min⁻¹

C_v = cal·mol⁻¹·K⁻¹

| <u>T (K)</u> | <u>C_{v1}</u> | <u>C_{v2}</u> | <u>C_{v3}</u> | <u>\bar{C}_v</u> | <u>s²</u> | <u>s</u> |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------|----------|
| 298.15 | 39.21 | 38.47 | 38.65 | 38.79 | 0.1511 | 0.3887 |
| 308.15 | 38.28 | 37.72 | 36.79 | 37.60 | 0.5695 | 0.7547 |
| 318.15 | 40.33 | 37.35 | 37.16 | 38.28 | 3.1732 | 1.7813 |
| 328.15 | 39.96 | 37.35 | 39.96 | 39.09 | 2.2782 | 1.5994 |
| 338.15 | 39.96 | 39.59 | 38.28 | 39.28 | 0.7788 | 0.8825 |
| 348.15 | 37.72 | 38.47 | 38.09 | 38.09 | 0.1395 | 0.3735 |
| 358.15 | 39.40 | 39.40 | 38.65 | 39.15 | 0.1860 | 0.4312 |
| 368.15 | 39.96 | 39.03 | 38.65 | 39.21 | 0.4333 | 0.6733 |

$$.C_v = -22.424 + 0.348 K - 4.926 \cdot 10^{-4} K^2$$

N = 58

$$r = 0.65159$$

$$r^2 = 0.42457$$

$$s = 0.44823$$

$$s^2 = 0.20091$$

Varianza dentro de grupos = 1.1270

g.l. = 55

g.l. = 116

F = 0.178 para (55, 116) g.l.

las tablas sólo incluyen los valores para cada 10° de variación de temperatura.

En la parte inferior incluye la ecuación polinómica obtenida a partir del número total de valores (N), que intervienen en el margen seleccionado de temperaturas. Ya que cada valor de $(C_p)_v$ corresponde a la media de tres ensayos diferentes, se incluye una prueba de F para determinar el grado de significación sobre la ecuación ajustada.

A partir de la ecuación obtenida y en cada uno de los casos, se deduce el valor de la capacidad calorífica a 25 °C, para su comparación con los correspondientes valores teóricos recogidos en bibliografía.

En la Tabla II - 18, se incluye un resumen de los resultados obtenidos.

TABLA II - 18

| Sustancia | $(C_p)_p$ | $(C_p)_v$ | $(C_p)_p - (C_p)_v$ | |
|------------|-------------|----------------|--|------------------------------------|
| | (teórico *) | (experiment 1) | cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹ | J·g ⁻¹ ·K ⁻¹ |
| Agua | 17.98 | 17.70 | -0.28 | -0.06 |
| Tolueno | 37.30 | 40.15 | +2.85 | 0.13 |
| n-Hexano | 46.60 | 49.11 | +2.51 | 0.12 |
| 1-Propanol | 34.30 | 34.61 | +0.31 | 0.02 |
| Metanol | 19.50 | 20.19 | +0.69 | 0.15 |
| DMSO | 36.70 | 36.63 | +0.07 | 0.01 |

Del análisis de dicha Tabla, puede deducirse la elevada concordancia que existe entre ambos resultados individuales, incluso a pesar de que los teóricos, han sido obtenidos a presión constante y los experimentales a volumen constante. Las diferencias obtenidas son del orden de 0.1 J·g⁻¹·K⁻¹. El en el caso del agua, se observo la misma concordancia de valores teóricos y experimentales, en el intervalo de 25 a 90 °C . Debido a todo ello, el método se considera aceptable para los fines que se pretenden.

(*) "Hanbook of Chemistry and Physics."; 63rd ed., 1982-1983; Sección D.

La membrana en ningún caso, sufrió alteración por reacción con ninguna de las sustancias ensayadas, al menos visualmente. Ya que las sustancias estudiadas en esta memoria, son menos reactivas que algunas de las anteriores, se prevee que dicho fenómeno, no sucedera, por lo que se considera aceptable.

3.2.2.- Resultados experimentales.

Puesto a punto el método de determinación de la función capacidad calorífica de un líquido a volumen constante/temperatura, se procede a la determinación de dicha función para cada una de las sustancias estudiadas, en el intervalo entre 25 °C y la temperatura de descomposición de ellas a presión atmosférica, determinada por ensayos previos de D.S.C.

Para ello, y siguiendo el mismo método descrito anteriormente, de cada una de ellas, se realizan tres experiencias diferentes, cuyos resultados experimentales se incluyen en las Tablas II - 19 a 27.

Debido al elevado número de datos tratados, en la expresión de dichos resultados, se sigue el mismo criterio que en el caso anterior, sólo se reflejan los obtenidos para 10° de variación de temperatura. En cada uno de ellas, se especifica en diferentes columnas, la temperatura (K), capacidad calorífica (C_p) en $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ para cada uno de los ensayos realizados, media, varianza y desviación estandar. Ecuación polinómica ajustada para el número total de datos (N), parámetros estadísticos y prueba de significación. Energía total implicada en el proceso de calentamiento de un gramo y un mol de sustancia en el intervalo de temperatura seleccionado, y obtenido a partir de la ecuación deducida por aplicación del método de integración de Simpson.

En todos los casos, las ecuaciones deducidas, son de segundo grado.

las tablas sólo incluyen los valores para cada 10° de variación de temperatura.

En la parte inferior incluye la ecuación polinómica obtenida a partir del número total de valores (N), que intervienen en el margen seleccionado de temperaturas. Ya que cada valor de $(C_p)_v$ corresponde a la media de tres ensayos diferentes, se incluye una prueba de F para determinar el grado de significación sobre la ecuación ajustada.

A partir de la ecuación obtenida y en cada uno de los casos, se deduce el valor de la capacidad calorífica a 25 °C, para su comparación con los correspondientes valores teóricos recogidos en bibliografía.

En la Tabla II - 18, se incluye un resumen de los resultados obtenidos.

TABLA II - 18

| Sustancia | $(C_p)_p$ (teórico *) | $(C_p)_v$ (experimental) | $(C_p)_p - (C_p)_v$ | |
|------------|--|--|--|------------------------------------|
| | cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹ | cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹ | cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹ | J·g ⁻¹ ·K ⁻¹ |
| Agua | 17.98 | 17.70 | -0.28 | -0.06 |
| Tolueno | 37.30 | 40.15 | +2.85 | 0.13 |
| n-Hexano | 46.60 | 49.11 | +2.51 | 0.12 |
| 1-Propanol | 34.30 | 34.61 | +0.31 | 0.02 |
| Metanol | 19.50 | 20.19 | +0.69 | 0.15 |
| DMSO | 36.70 | 36.63 | +0.07 | 0.01 |

Del análisis de dicha Tabla, puede deducirse la elevada concordancia que existe entre ambos resultados individuales, incluso a pesar de que los teóricos, han sido obtenidos a presión constante y los experimentales a volumen constante. Las diferencias obtenidas son del orden de 0.1 J·g⁻¹·K⁻¹. El en el caso del agua, se observo la misma concordancia de valores teóricos y experimentales, en el intervalo de 25 a 90 °C . Debido a todo ello, el método se considera aceptable para los fines que se pretenden.

(*) "Handbook of Chemistry and Physics."; 63rd ed., 1982-1983; Sección D.

TABLA II -19

MUESTRA: Miristato de isopropilo (10).

T_{inicial}: 3 °C

T_{final}: 160 °C

Velocidad: 1.8 K·min⁻¹

C_v = J·g⁻¹·K⁻¹

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | C _{v4} | \bar{C}_v | s ² | s |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|-------|
| 297.5 | 2.05 | 1.96 | 2.05 | 2.04 | 2.02 | 0.002 | 0.044 |
| 307.5 | 2.03 | 2.05 | 2.01 | 1.94 | 2.01 | 0.003 | 0.050 |
| 317.5 | 2.09 | 2.05 | 2.08 | 2.03 | 2.06 | 0.001 | 0.027 |
| 327.5 | 2.10 | 2.00 | 2.09 | 2.09 | 2.04 | 0.003 | 0.055 |
| 337.5 | 2.10 | 2.07 | 2.07 | 2.12 | 2.09 | 0.001 | 0.024 |
| 347.5 | 2.16 | 2.06 | 2.08 | 2.15 | 2.11 | 0.002 | 0.050 |
| 357.5 | 2.21 | 2.13 | 2.06 | 2.13 | 2.13 | 0.004 | 0.061 |
| 367.5 | 2.23 | 2.14 | 2.12 | 2.11 | 2.15 | 0.003 | 0.055 |
| 377.5 | 2.22 | 2.22 | 2.15 | 2.28 | 2.22 | 0.003 | 0.053 |
| 387.5 | 2.18 | 2.36 | 2.20 | 2.25 | 2.25 | 0.006 | 0.081 |
| 397.5 | 2.23 | 2.11 | 2.03 | 2.21 | 2.24 | 0.002 | 0.044 |
| 407.5 | 2.22 | 2.31 | 2.24 | 2.20 | 2.29 | 0.009 | 0.096 |
| 417.5 | 2.33 | 2.32 | 2.23 | 2.23 | 2.28 | 0.003 | 0.055 |

$$C_v = 1.434 + 1.492 \cdot 10^{-3} K + 1.343 \cdot 10^{-6} K^2 \quad N = 122$$

$$r = 0.97228$$

$$r^2 = 0.94534$$

$$s = 2.1288 \cdot 10^{-2}$$

$$s^2 = 4.5324 \cdot 10^{-4}$$

$$g.l. = 119$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 2.649 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 375$$

$$F = 0.171 \text{ para } (119, 366) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{426.45} C_v = 262.38 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} = 16976.86 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 20

MUESTRA: Adipato de 2-etil hexilo (11).

T_{inicial}: 3 °C
 T_{final}: 160 °C
 Velocidad: 1.8 K·min⁻¹
 C_v = J·g⁻¹·K⁻¹

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | \bar{C}_v | s ² | s |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|-------|
| 297.5 | 1.88 | 1.89 | 1.99 | 1.92 | 0.004 | 0.061 |
| 307.5 | 1.88 | 1.84 | 1.99 | 1.91 | 0.006 | 0.078 |
| 317.5 | 1.89 | 1.91 | 2.01 | 1.94 | 0.004 | 0.064 |
| 327.5 | 1.91 | 1.90 | 1.99 | 0.93 | 0.002 | 0.049 |
| 337.5 | 1.93 | 1.92 | 2.03 | 1.96 | 0.004 | 0.061 |
| 347.5 | 1.94 | 1.97 | 2.03 | 1.98 | 0.002 | 0.046 |
| 357.5 | 2.02 | 2.02 | 2.07 | 2.04 | 0.001 | 0.029 |
| 367.5 | 1.95 | 2.03 | 2.07 | 2.02 | 0.004 | 0.061 |
| 377.5 | 2.08 | 2.12 | 2.15 | 2.12 | 0.001 | 0.035 |
| 387.5 | 2.05 | 2.12 | 2.12 | 2.10 | 0.002 | 0.040 |
| 397.5 | 2.10 | 2.11 | 2.11 | 2.11 | 0.001 | 0.006 |
| 407.5 | 2.14 | 2.16 | 2.04 | 2.11 | 0.004 | 0.064 |
| 417.5 | 2.16 | 2.14 | 2.09 | 2.13 | 0.001 | 0.036 |

$$C_v = 0.625 + 5.386 \cdot 10^{-3} K - 4.145 \cdot 10^{-6} K^2 \quad N = 129$$

$$r = 0.97361 \quad r^2 = 0.94791$$

$$s = 2.1065 \cdot 10^{-2} \quad s^2 = 4.4376 \cdot 10^{-4} \quad \text{g.l.} = 126$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 2.072 \cdot 10^{-3} \quad \text{g.l.} = 258$$

$$F = 0.214 \text{ para } (126, 258) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{426.45} C_v = 259.41 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} = 22993.16 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 21

MUESTRA: Decil Oleato (12).

T_{inicial}: 3 °C
 T_{final}: 160 °C
 Velocidad: 1.8 K·min⁻¹
 $C_v = J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$

| T (K) | C_{v1} | C_{v2} | C_{v3} | \bar{C}_v | s^2 | s |
|-------|----------|----------|----------|-------------|-------|-------|
| 297.5 | 1.92 | 1.93 | 1.88 | 1.91 | 0.001 | 0.026 |
| 307.5 | 1.87 | 1.88 | 1.92 | 1.89 | 0.001 | 0.026 |
| 317.5 | 1.89 | 1.96 | 1.97 | 1.94 | 0.001 | 0.044 |
| 327.5 | 1.93 | 1.98 | 1.95 | 1.95 | 0.001 | 0.025 |
| 337.5 | 1.98 | 1.94 | 2.01 | 1.97 | 0.001 | 0.035 |
| 347.5 | 2.06 | 2.05 | 2.01 | 2.04 | 0.001 | 0.026 |
| 357.5 | 1.98 | 2.10 | 2.06 | 2.04 | 0.001 | 0.061 |
| 367.5 | 2.10 | 2.08 | 2.20 | 2.13 | 0.004 | 0.064 |
| 377.5 | 2.10 | 2.10 | 2.15 | 2.12 | 0.001 | 0.030 |
| 387.5 | 2.10 | 2.18 | 2.25 | 2.18 | 0.006 | 0.075 |
| 397.5 | 2.16 | 2.22 | 2.11 | 2.16 | 0.003 | 0.055 |
| 407.5 | 2.27 | 2.23 | 2.33 | 2.28 | 0.002 | 0.050 |
| 417.5 | 2.20 | 2.37 | 2.30 | 2.29 | 0.007 | 0.085 |

$$C_v = 1.450 + 2.723 \cdot 10^{-4} K + 4.009 \cdot 10^{-6} K^2 \quad N = 129$$

$$r = 0.97200$$

$$r^2 = 0.94478$$

$$s = 2.8979 \cdot 10^{-2}$$

$$s^2 = 8.3980 \cdot 10^{-4}$$

$$g.l. = 126$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 1.906 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 258$$

$$F = 0.440 \text{ para } (126, 258) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{426.45} C_v = 266.39 J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1} = 26941.71 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot K^{-1}$$

TABLA II - 22

MUESTRA: 2-Octil Dodecanol (13).

T_{inicial}: 3 °C

T_{final}: 180 °C

Velocidad: 2 K·min⁻¹

$$C_v = J \cdot g^{-1} \cdot k^{-1}$$

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | \bar{C}_v | s ² | s |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|-------|
| 299.2 | 2.18 | 2.03 | 2.07 | 2.09 | 0.006 | 0.077 |
| 309.2 | 2.15 | 2.08 | 2.23 | 2.15 | 0.006 | 0.075 |
| 319.2 | 2.21 | 2.14 | 2.18 | 2.18 | 0.001 | 0.035 |
| 329.2 | 2.34 | 2.21 | 2.39 | 2.31 | 0.009 | 0.093 |
| 339.2 | 2.40 | 2.28 | 2.41 | 2.36 | 0.005 | 0.072 |
| 349.2 | 2.39 | 2.34 | 2.40 | 2.34 | 0.001 | 0.032 |
| 359.2 | 2.53 | 2.48 | 2.40 | 2.47 | 0.004 | 0.066 |
| 369.2 | 2.57 | 2.51 | 2.40 | 2.49 | 0.007 | 0.086 |
| 379.2 | 2.60 | 2.56 | 2.65 | 2.60 | 0.002 | 0.045 |
| 389.2 | 2.53 | 2.59 | 2.51 | 2.54 | 0.002 | 0.042 |
| 399.2 | 2.71 | 2.56 | 2.64 | 2.64 | 0.006 | 0.075 |
| 409.2 | 2.67 | 2.57 | 2.43 | 2.56 | 0.014 | 0.121 |
| 419.2 | 2.62 | 2.61 | 2.44 | 2.56 | 0.010 | 0.101 |
| 429.2 | 2.59 | 2.43 | 2.43 | 2.48 | 0.008 | 0.092 |
| 439.2 | 2.77 | 2.42 | 2.81 | 2.67 | 0.046 | 0.215 |

$$C_v = - 4.670 + 3.498 \cdot 10^{-2} K - 4.210 \cdot 10^{-5} K^2 \quad N = 143$$

$$r = 0.96472$$

$$r^2 = 0.93070$$

$$s = 4.7814 \cdot 10^{-2}$$

$$s^2 = 2.2862 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 140$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 6.971 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 286$$

$$F = 0.328 \text{ para } (140, 286) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{440.15} C_v = 346.03 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} = 24715.26 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 23

MUESTRA: Alcohol Oleico (14).

T_{inicial}: 3 °C

T_{final}: 110 °C

Velocidad: 1.3 K·min⁻¹

C_v = J·g⁻¹·K⁻¹

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | \bar{C}_v | s ² | s |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|-------|
| 299.2 | 2.15 | 2.09 | 2.25 | 2.16 | 0.006 | 0.080 |
| 309.2 | 2.29 | 2.26 | 2.25 | 2.27 | 0.001 | 0.021 |
| 319.2 | 2.16 | 2.17 | 2.18 | 2.17 | 0.001 | 0.010 |
| 329.2 | 2.21 | 2.20 | 2.19 | 2.20 | 0.001 | 0.010 |
| 339.2 | 2.19 | 2.26 | 2.29 | 2.25 | 0.002 | 0.051 |
| 349.2 | 2.26 | 2.30 | 2.33 | 2.30 | 0.001 | 0.035 |
| 359.2 | 2.37 | 2.39 | 2.46 | 2.41 | 0.002 | 0.047 |
| 369.2 | 2.39 | 2.44 | 2.48 | 2.44 | 0.002 | 0.045 |

$$C_v = 3.093 - 9.686 \cdot 10^{-3} K + 2.135 \cdot 10^{-5} K^2 \quad N = 73$$

$$r = 0.94556$$

$$r^2 = 0.89408$$

$$s = 3.4073 \cdot 10^{-3}$$

$$s^2 = 1.1609 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 70$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 2.623 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 146$$

$$F = 0.443 \text{ para } (70, 146) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{370.15} C_v = 161.94 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} = 10402.35 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 24

MUESTRA: Dipelargonato de propilenglicol (15).

T_{inicial}: 3 °C
 T_{final}: 160 °C
 Velocidad: 1.9 K·min⁻¹
 $C_v = J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$

| T (K) | C_{v1} | C_{v2} | C_{v3} | \bar{C}_v | s^2 | s |
|-------|----------|----------|----------|-------------|-------|-------|
| 298.2 | 1.71 | 1.69 | 1.78 | 1.73 | 0.002 | 0.047 |
| 308.2 | 1.86 | 1.90 | 1.76 | 1.84 | 0.005 | 0.072 |
| 318.2 | 1.82 | 1.82 | 1.83 | 1.82 | 0.001 | 0.006 |
| 328.2 | 1.94 | 1.91 | 1.80 | 1.88 | 0.005 | 0.074 |
| 338.2 | 1.88 | 1.83 | 1.87 | 1.86 | 0.001 | 0.026 |
| 348.2 | 1.92 | 1.96 | 1.87 | 1.92 | 0.002 | 0.045 |
| 358.2 | 2.05 | 2.02 | 1.96 | 2.01 | 0.002 | 0.046 |
| 368.2 | 2.01 | 2.07 | 2.00 | 2.03 | 0.001 | 0.038 |
| 378.2 | 2.01 | 2.06 | 2.07 | 2.05 | 0.001 | 0.032 |
| 388.2 | 2.29 | 2.21 | 2.13 | 2.21 | 0.006 | 0.080 |
| 398.2 | 2.09 | 2.31 | 2.12 | 2.17 | 0.014 | 0.119 |
| 408.2 | 2.02 | 2.07 | 2.08 | 2.05 | 0.001 | 0.032 |
| 418.2 | 2.27 | 2.21 | 2.19 | 2.22 | 0.017 | 0.041 |
| 428.2 | 2.39 | 2.20 | 2.22 | 2.26 | 0.097 | 0.099 |

$$C_v = -0.125 + 7.569 \cdot 10^{-3} K - 6.331 \cdot 10^{-6} K^2 \quad N = 123$$

$$r = 0.89297$$

$$r^2 = 0.79740$$

$$s = 5.4866 \cdot 10^{-2}$$

$$s^2 = 3.0103 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 120$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 7.382 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 246$$

$$F = 0.408 \text{ para } (120, 246) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{428.15} C_v = 246.29 J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1} = 21008.30 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot K^{-1}$$

TABLA II - 25

MUESTRA: Palmitato de Isopropilo (16).

T_{inicial}: 28 °C
 T_{final}: 190 °C
 Velocidad: 2 K·min⁻¹
 $C_v = J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$

| T (K) | C_{v1} | C_{v2} | C_{v3} | \bar{C}_v | s^2 | s |
|-------|----------|----------|----------|-------------|-------|-------|
| 334.2 | 1.41 | 1.36 | 1.31 | 1.36 | 0.002 | 0.050 |
| 344.2 | 1.44 | 1.38 | 1.35 | 1.39 | 0.002 | 0.046 |
| 354.2 | 1.44 | 1.49 | 1.34 | 1.42 | 0.006 | 0.076 |
| 364.2 | 1.47 | 1.42 | 1.39 | 1.43 | 0.002 | 0.040 |
| 374.2 | 1.49 | 1.44 | 1.44 | 1.46 | 0.001 | 0.029 |
| 384.2 | 1.56 | 1.47 | 1.47 | 1.50 | 0.003 | 0.052 |
| 394.2 | 1.55 | 1.50 | 1.48 | 1.51 | 0.001 | 0.036 |
| 404.2 | 1.59 | 1.55 | 1.51 | 1.55 | 0.002 | 0.040 |
| 414.2 | 1.56 | 1.55 | 1.52 | 1.54 | 0.001 | 0.021 |
| 424.2 | 1.60 | 1.56 | 1.54 | 1.57 | 0.001 | 0.031 |
| 434.2 | 1.68 | 1.61 | 1.54 | 1.61 | 0.005 | 0.070 |
| 444.2 | 1.70 | 1.66 | 1.63 | 1.66 | 0.001 | 0.035 |

$$C_v = -0.782 + 9.201 \cdot 10^{-3} K - 8.522 \cdot 10^{-6} K^2 \quad N = 137$$

$$r = 0.98001$$

$$r^2 = 0.96043$$

$$s = 2.1956 \cdot 10^{-2}$$

$$s^2 = 4.8206 \cdot 10^{-4}$$

$$g.l. = 134$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 1.796 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 274$$

$$F = 2.683 \cdot 10^{-1} \text{ para } (134, 274) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{450.15} C_v = 200.73 J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1} = 14335.38 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot K^{-1}$$

TABLA II - 26

MUESTRA: Oleato de Oleilo (17).

T_{inicial}: 14 °C
 T_{final}: 185 °C
 Velocidad: 2 K·min⁻¹
 $C_v = J \cdot g^{-1} \cdot k^{-1}$

| T (K) | C _{v1} | C _{v2} | C _{v3} | \bar{C}_v | s ² | s |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|-------|
| 298.2 | 1.62 | 1.59 | 1.78 | 1.63 | 0.001 | 0.028 |
| 309.2 | 1.75 | 1.68 | 1.86 | 1.76 | 0.008 | 0.091 |
| 319.2 | 1.77 | 1.74 | 1.82 | 1.82 | 0.014 | 0.070 |
| 329.2 | 1.79 | 1.78 | 1.95 | 1.84 | 0.009 | 0.095 |
| 339.2 | 1.84 | 2.12 | 2.02 | 1.99 | 0.020 | 0.142 |
| 349.2 | 1.87 | 1.96 | 2.06 | 1.96 | 0.009 | 0.095 |
| 359.2 | 1.89 | 1.83 | 2.02 | 1.91 | 0.009 | 0.097 |
| 369.2 | 1.94 | 1.87 | 2.02 | 1.94 | 0.006 | 0.075 |
| 379.2 | 1.93 | 1.96 | 2.11 | 2.00 | 0.009 | 0.096 |
| 389.2 | 2.01 | 2.06 | 2.12 | 2.06 | 0.003 | 0.055 |
| 399.2 | 2.08 | 2.05 | 2.19 | 2.11 | 0.005 | 0.074 |
| 409.2 | 2.11 | 2.09 | 2.23 | 2.14 | 0.006 | 0.076 |
| 419.2 | 2.06 | 2.03 | 2.20 | 2.09 | 0.008 | 0.091 |
| 429.2 | 2.19 | 2.00 | 2.25 | 2.14 | 0.017 | 0.130 |

$$C_v = - 5.058 + 3.635 \cdot 10^{-2} K - 4.648 \cdot 10^{-5} K^2 \quad N = 141$$

$$r = 0.66256$$

$$r^2 = 0.43899$$

$$s = 1.2650 \cdot 10^{-1}$$

$$s^2 = 1.6003 \cdot 10^{-2}$$

$$g.l. = 138$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 6.216 \cdot 10^{-2}$$

$$g.l. = 282$$

$$F = 0.257 \text{ para } (138, 282) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{438.15} C_v = 272.94 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} = 34212.18 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

TABLA II - 27

MUESTRA: Dibutil Adipato (18).

T inicial: 3 °C

T final: 160 °C

Velocidad: 1.8 K·min⁻¹

$C_v = J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$

| T (K) | C_{v1} | C_{v2} | C_{v3} | \bar{C}_v | s^2 | s |
|-------|----------|----------|----------|-------------|-------|-------|
| 299.2 | 1.79 | 1.77 | 1.76 | 1.77 | 0.001 | 0.015 |
| 309.2 | 1.84 | 1.81 | 1.88 | 1.84 | 0.001 | 0.035 |
| 319.2 | 1.92 | 1.86 | 1.78 | 1.85 | 0.005 | 0.070 |
| 329.2 | 1.88 | 1.82 | 1.88 | 1.86 | 0.001 | 0.035 |
| 339.2 | 1.96 | 1.93 | 1.88 | 1.92 | 0.002 | 0.040 |
| 349.2 | 1.93 | 1.95 | 1.90 | 1.93 | 0.001 | 0.025 |
| 359.2 | 1.96 | 1.94 | 1.91 | 1.94 | 0.001 | 0.025 |
| 369.2 | 2.00 | 1.96 | 1.99 | 1.98 | 0.001 | 0.021 |
| 379.2 | 2.04 | 2.00 | 1.94 | 1.99 | 0.002 | 0.050 |
| 389.2 | 2.06 | 2.00 | 2.03 | 2.03 | 0.001 | 0.030 |
| 399.2 | 2.08 | 2.05 | 1.98 | 2.04 | 0.002 | 0.051 |
| 409.2 | 2.10 | 2.06 | 2.05 | 2.07 | 0.001 | 0.026 |
| 419.2 | 2.09 | 2.05 | 2.09 | 2.08 | 0.001 | 0.023 |
| 429.2 | 2.11 | 2.14 | 2.00 | 2.08 | 0.005 | 0.074 |

$$C_v = 0.170 + 7.325 \cdot 10^{-3} K - 6.604 \cdot 10^{-6} K^2 \quad N = 136$$

$$r = 0.98329$$

$$r^2 = 0.96687$$

$$s = 1.8424 \cdot 10^{-2}$$

$$s^2 = 3.3943 \cdot 10^{-4}$$

$$g.l. = 133$$

$$\text{Varianza dentro de grupos} = 1.618 \cdot 10^{-3}$$

$$g.l. = 272$$

$$F = 0.210 \text{ para } (133, 272) \text{ g.l.}$$

$$\Delta_{298.15}^{433.15} C_v = 264.03 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} = 16317.93 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

3.3.- ENTALPIA DE VAPORIZACION A 25 °C .

Los valores de la entalpía de vaporización de un líquido, a temperaturas diferentes, entre otras y como se especificó anteriormente, se encuentran relacionados por la función capacidad calorífica entre ambos valores, mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta_1^g H_2 = \Delta_1^g H_1 - \int_{T_1}^{T_2} \left[(C_v)_p - (C_l)_p \right] dT$$

Por lo que aplicando dicha ecuación puede extrapolarse el valor de la entalpía de vaporización desde cualquier temperatura (T_2) a la de interés ($T_1 = 25 \text{ °C}$).

En la Tabla II - 28. se especifican los valores de la entalpía de vaporización obtenidos a elevada temperatura ($\Delta_1^g H_2$), el valor de la función capacidad calorífica desde 25 °C (T_1) a la temperatura elevada (T_2) y la entalpía de vaporización de cada una de las sustancias estudiadas, a 25 °C ($\Delta_1^g H_1$), todos ellos expresados en $\text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$.

TABLA II - 28

| Sustancia | $\Delta_1^g H_2$ | $(C_v)_p - (C_l)_p$ | $\Delta_1^g H_1$ |
|------------------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Miristato de Isopropilo | 13872.03 | 16355.93 | 30227.95 |
| Adipato de di(2-Etil Hexilo) | 15568.60 | 22475.89 | 38044.49 |
| Decil Oleato | 23315.05 | 26141.71 | 49456.74 |
| 2-Octil Dodecanol | 19854.68 | 24015.26 | 43869.95 |
| Alcohol Oleico | 20594.88 | 9902.35 | 30497.24 |
| Dipelargonato Propilenglicol | 19050.14 | 20308.30 | 44883.23 |
| Palmitato de Isopropilo | 15207.60 | 13571.38 | 28778.98 |
| Oleato de Oleilo | 27160.75 | 33512.18 | 60672.18 |
| Dibutil Adipato | 14924.82 | 15617.93 | 30542.75 |

3.4.- DETERMINACION DEL VOLUMEN MOLAR.

De cada uno de los líquidos estudiados, se determina la densidad a 25 °C , mediante el método del picnómetro.

Cada uno de los resultados obtenidos es la media de diferentes determinaciones (Tabla II - 29).

TABLA II - 29

| Sustancia | Peso g | ρ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ | $\bar{\rho}$ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ | \bar{V} $\text{cm}^{-3}\cdot\text{mol}$ |
|------------------------------------|-----------|---|---|--|
| Miristato de Isopropilo | 23.3506 | 0.8511 | 0.8520 | 317.44 |
| | 23.4072 | 0.8532 | | |
| | 23.3846 | 0.8523 | $s^2 = 0.540 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 23.3803 | 0.8522 | $s = 7.348 \cdot 10^{-5}$ | |
| | 23.3791 | 0.8522 | | |
| Adipato de 2-Etil hexilo | 25.3830 | 0.9252 | 0.9254 | 400.34 |
| | 25.3788 | 0.9251 | | |
| | 25.3852 | 0.9253 | $s^2 = 2.691 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 25.4103 | 0.9262 | $s = 0.518 \cdot 10^{-5}$ | |
| | | | | |
| Decil Oleato | 23.6534 | 0.8622 | 0.8622 | 490.30 |
| | 23.6462 | 0.8619 | | |
| | 23.6574 | 0.8623 | $s^2 = 0.523 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 23.6608 | 0.8624 | $s = 2.282 \cdot 10^{-4}$ | |
| | | | | |
| 2-Octil Dodecanol | 23.0713 | 0.8409 | 0.8410 | 355.01 |
| | 23.0660 | 0.8407 | | |
| | 23.0762 | 0.8411 | $s^2 = 0.269 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 23.0746 | 0.8411 | $s = 1.641 \cdot 10^{-4}$ | |
| | | | | |
| Alcohol Oléico | 23.3008 | 0.8493 | 0.8512 | |
| | 23.3764 | 0.8521 | | |
| | 23.3485 | 0.8511 | $s^2 = 0.188 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 23.3829 | 0.8523 | $s = 1.371 \cdot 10^{-3}$ | |
| | | | | |
| Dipelargonato de Propilenglicol | 25.2623 | 0.9208 | 0.9197 | 387.66 |
| | 25.2237 | 0.9194 | | |
| | 25.2158 | 0.9191 | $s^2 = 4.147 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 25.2328 | 0.9191 | $s = 6.440 \cdot 10^{-4}$ | |
| | 25.2302 | 0.9196 | | |
| | | | | |
| Palmitato de Isopropilo | 23.3852 | 0.8523 | 0.8520 | 350.34 |
| | 23.3910 | 0.8526 | | |
| | 23.3607 | 0.8515 | $s^2 = 2.550 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 23.3702 | 0.8518 | $s = 0.506 \cdot 10^{-5}$ | |
| | | | | |
| Oleato de Oleílo | 23.7640 | 0.8662 | 0.8676 | 614.28 |
| | 23.7801 | 0.8668 | | |
| | 23.7627 | 0.8662 | $s^2 = 2.781 \cdot 10^{-6}$ | |
| | 23.8070 | 0.8677 | $s = 1.668 \cdot 10^{-3}$ | |
| | 23.8824 | 0.8705 | | |
| | 23.8249 | 0.8684 | | |
| Dibutil Adipato | 26.3432 | 0.9602 | 0.9594 | 262.25 |
| | 26.3236 | 0.9595 | | |
| | 26.3134 | 0.9591 | $s^2 = 2.552 \cdot 10^{-7}$ | |
| | 26.3070 | 0.9588 | $s = 5.051 \cdot 10^{-4}$ | |
| | 26.3265 | 0.9596 | | |
| | | | | |

3.5.- PARAMETRO DE SOLUBILIDAD DE LOS LIQUIDOS:

DISCUSION DE RESULTADOS.

Se determina aplicando la Ec. de Hildebrand y según quedó especificado en el apartado II - 3.

$$\delta_1 = \left(\frac{\Delta_1^g H - R T}{V} \right)^{1/2}$$

En la siguiente Tabla (II - 30), se incluyen los valores de los parámetros de solubilidad (δ_1) de las sustancias estudiadas a 25 °C, expresados en $\text{cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$, así como los valores experimentales de las constantes físicas a partir de las cuales se han obtenido dichos valores.

TABLA II - 30

| Sustancia | $\Delta_1^g H_2$ cal ^{1/2} ·mol ⁻¹ | V_1 cm ³ ·mol ⁻¹ | δ_1 cal ^{1/2} ·cm ^{-3/2} |
|---------------------------------|---|---|--|
| Miristato de Isopropilo | 30227.95 | 317.44 | 9.66 |
| Adipato de Di(2-Etil Hexilo) | 38044.49 | 400.34 | 9.67 |
| Decil Oleato | 49456.79 | 490.30 | 9.98 |
| 2-Octil Dodecanol | 43869.95 | 355.43 | 11.04 |
| Alcohol Oléico | 30497.24 | 315.43 | 9.73 |
| Dipelargonato de Propilenglicol | 39358.44 | 387.66 | 10.00 |
| Palmitato de Isopropilo | 28778.98 | 350.34 | 8.96 |
| Oleato de Oleilo | 60672.18 | 614.28 | 9.88 |
| Dibutil Adipato | 30542.75 | 262.25 | 10.68 |

En los valores de los parámetros de solubilidad obtenidos hay que distinguir dos casos: aquéllos para los que la función capacidad calorífica obtenida, cubre todo el intervalo de temperatura para la extrapolación de la energía de vaporización del líquido desde la temperatura de ebullición a 25 °C : miristato y palmitato de isopropilo y dibutil adipato y el resto de los líquidos, que por los motivos antes alegados (imposibilidad de

obtener presiones inferiores en el dispositivo térmico y descomposición de la sustancia), dicha función, se ha determinado para un intervalo de temperatura inferior al necesario. Esta diferencia no sobrepasa los cincuenta grados, por lo que el valor de la energía de vaporización, determinada a temperatura superior puede considerarse muy próxima a la obtenida a esta temperatura. Excepto para el oleato de oleilo y decil oleato en los que la diferencia de dicho intervalo es próxima a 100 °C, dichos valores de parámetros, sólo pueden considerarse orientativos.

BARTON (1985), recoge el valor del parámetro de solubilidad del alcohol oléico, 9.10 y del palmitato de isopropilo, 7.76, aunque este último lo califica de incierto. El valor experimental obtenido del parámetro del alcohol oléico, sólo difiere de este valor en 0.6 unidades ($\text{cal}^{-1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$). Variaciones de hasta una unidad, según JAMES y cols. (1976) son aceptables debido a la influencia que el método utilizado tiene sobre dicho valor. De donde puede deducirse que el método empleado, es aceptable para la determinación del parámetro de solubilidad de un líquido. Con respecto al valor experimental del palmitato de isopropilo, se considera aceptable por la baja polaridad que se prevee del compuesto.

En la Tabla II - 31, se incluyen los valores de los volúmenes molares y parámetros de solubilidad, obtenidas ambas constantes físicas experimentalmente ($V_{\text{Exp.}}$, $\delta_{\text{Exp.}}$) y los deducidos a partir del método de contribución de grupos de Fedors ($V_{\text{Teor.}}$, $\delta_{\text{Teor.}}$), expresados en $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$ y $\text{cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$ respectivamente.

TABLA II - 31

| Sustancia | V_{Exp} | V_{Teor} | δ_{Exp} | δ_{Teor} |
|------------------------------|-----------|------------|----------------|-----------------|
| Miristato de Isopropilo | 317.4 | 307.3 | 9.66 | 8.70 |
| Adipato de Di(2-Etil Hexilo) | 400.3 | 393.4 | 9.67 | 8.98 |
| Decil Oleato | 490.3 | 478.9 | 9.98 | 8.85 |
| 2-Octil Dodecanol | 355.4 | 352.7 | 11.04 | 9.01 |
| Alcohol Oléico | 315.4 | 315.0 | 9.73 | 9.10 |
| D. P. P. | 387.6 | 370.3 | 10.00 | 9.26 |
| Palmitato de Isopropilo | 350.3 | 342.9 | 8.96 | 8.64 |
| Oleato de Oleilo | 614.3 | 602.5 | 9.88 | 8.69 |
| Dibutil Adipato | 262.2 | 257.2 | 10.68 | 9.60 |

En dicha Tabla y con respecto al volumen molar, puede observarse cómo los valores deducidos por el método de contribución de grupos de Fedors, aunque sólo pueden considerarse con carácter orientativo, presentan una elevada analogía con los valores obtenidos experimentalmente, aunque estos últimos son ligeramente superiores.

Respecto a los valores de los parámetros de solubilidad experimentales, el del palmitato de isopropilo sólo se diferencia en algunas décimas del teórico, lo que confirma las observaciones anteriores expuestas. El resto, excepto en el caso del 2-octil dodecanol, las diferencias nunca son superiores a una unidad de los teóricos, sin embargo estos últimos, igual que en el caso de los volúmenes molares, sólo pueden tomarse como valores orientativos y de un compuesto químico definido.

En los valores de parámetros de solubilidad obtenidos experimentalmente, hay que tener en cuenta que los productos utilizados, calificados como técnicos y que responden al nombre de un compuesto químico concreto, generalmente son mezclas de diferentes tipos de sustancias y como tales describe la U.S.P. XXI alguna de ellas. Dado el carácter de componente del excipiente de éste tipo de productos, su composición cuantitativa puede variar según el lote de fabricación, siendo difícil conocerla y fijarla exactamente. La presencia de estos compuestos adicionales, pueden

incrementar la temperatura de ebullición y el calor molar de vaporización con respecto a la sustancia pura, alterando el valor de su parámetro.

Dado que la mayoría de los productos analizados son éteres y ésteres de ácidos grasos de elevado peso molecular y alcoholes, quizá entre sus componentes totales, exista una pequeña proporción de algún componente polar, que realmente incremente la polaridad del producto en general.

De todas formas, no hay que olvidar que la función capacidad calorífica/temperatura, ha sido determinada a volumen constante, y la función realmente implicado en el proceso de extrapolación del calor de vaporización a diferentes temperaturas, es a presión constante. En la relación de ambas constantes intervienen el coeficiente de dilatación (α) y compresión de los líquidos (β), que a su vez son función de la temperatura. Para algunos líquidos, la influencia de ambos coeficientes sobre dicha constante, es despreciable, por lo que a nivel práctico se consideran ambos valores de capacidad calorífica semejantes. En los líquidos estudiados, la dilatación, al menos en intervalos próximos a la temperatura ambiente, es elevado, aunque la función en el intervalo completo de temperatura y el coeficiente de compresión, son desconocidos. Probablemente la influencia de ambos valores sea lo suficientemente elevado como para permitir la corrección de los valores de parámetros obtenidos y alterar estos en algunas décimas de $\text{cal}^{1/2} \text{mol}^{-3/2}$.

Las determinaciones experimentales de la $\alpha = f(T)$, aunque laboriosa es asequible y la de la $\beta = f(T)$, generalmente desde estudios de P, V, y T, compleja. Dicha determinación se apartaría excesivamente de los objetivos iniciales de esta memoria. Por todo ello se postergan y se selecciona como método de confirmación de la polaridad de los líquidos estudiados, la comparación de las medidas de solubilidad del Naproxeno obtenidas experimentalmente, con las deducidas aplicando la teoría de las soluciones regulares, y empleando como valores de parámetros de solubilidad de los disolventes, el determinado experimentalmente y el deducido desde el método de contribución de grupo de Fedors.

PARTE III -DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DEL NAPROXENO.

Con la doble finalidad de elegir entre los disolventes seleccionados el más adecuado para solubilizar el fármaco en la proporción del 5 % (P/P), y definir la polaridad de dichos disolventes, se procede a la determinación de su solubilidad en cada uno de ellos.

Dada la baja polaridad de los líquidos a emplear, resulta lógico suponer que al disolver el Naproxeno en cada uno de ellos, se originan soluciones regulares, por lo que podrá aplicarse directamente la Ecuación de SCARTCHARD y HILDEBRAND para predecir su solubilidad. la cual, desde el punto de vista teórico, responde a la fórmula:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_F}{2.303 R T} \left(\frac{T_F - T}{T_F} \right) + \frac{V_2 \phi_1^2}{2.303 R T} (\delta_1 - \delta_2)^2$$

como quedó descrita en el Capítulo 1º, 6.

El primer término de la parte derecha de dicha ecuación, representa la solubilidad ideal del soluto a la temperatura de la experiencia, en este caso 25 °C . Dicho valor, deducido por técnicas calorimétricas de forma análoga a la incluida en este mismo capítulo, I- 2.2.4.3 y expresada en fracción molar, es 0.02122.

El segundo término, responde al valor del coeficiente de actividad del soluto en la solución, respecto al soluto líquido sobreenfriado. Su determinación se ha realizado tomando como fracción del disolvente (ϕ_1) la unidad, y como volumen molar (V_2) y parámetro de solubilidad (δ_2) del soluto, los valores obtenidos anteriormente (apartados I- 2.2.4.3. y I-3.) , $179 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ y $9.7 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$, respectivamente.

Con respecto al parámetro del disolvente (δ_1) en cada caso, se utilizará el obtenido experimentalmente y el deducido en función del método de contribución de grupos de Fedors.

1.- DETERMINACION EXPERIMENTAL.

Para la determinación de la solubilidad, se siguió el método especificado en el Capítulo 4º, 2., con una ligera modificación debido a que, por la elevada viscosidad de los disolventes, el tiempo de saturación puede resultar excesivamente elevado y con el fin de reducirlo, se procedió de la siguiente forma:

En el disolvente, a temperatura próxima a 35 °C y agitando, se adicionan cantidades sucesivas de Naproxeno, hasta la aparición de el precipitado. Las muestras cerradas y selladas con silicona, se someten a ensayos de saturación a 25 °C, siguiendo el procedimiento general.

En dos alícuotas de la misma muestra y con no menos de una semana de intervalo entre ambas, se realizó la correspondiente valoración espectrofotométrica, previa dilución de la solución saturada con alcohol isopropílico (Quimon, Q. P.).

Antes de proceder a la valoración de cada solución, se determina la longitud de onda de máxima absorción del Naproxeno, en la que no interfiera el disolvente no polar. Estas fueron 271 o 316 nm, según los casos. Para cada una de ellas y mediante el procedimiento de mínimos cuadrados se acota el intervalo de concentración, en el que se cumple la Ley de Lambert-Beer .

1.2.- RESULTADOS Y DISCUSION.

En la Tabla III-1, se incluyen, para las dos longitudes de onda seleccionadas para la valoración de las muestras ensayadas,

los intervalos de concentraciones y las absorbancias correspondientes de soluciones de concentraciones conocidas de Naproxeno en isopropanol, donde se cumple la Ley de Lambert-Beer, así como las ecuaciones de las rectas por ellas definidas.

Los datos correspondientes a la solubilidad del Naproxeno en los distintos disolventes, figuran en las Tablas III - 2 a 10. Cada una de ellas incluye, el peso molecular del disolvente, longitud de onda, dilución y absorbancia media de todas las muestras ensayadas y las diferentes columnas expresan: Volumen de la solución saturada analizada, peso de ella, gramos de soluto en la solución saturada, solubilidad expresada en fracción molar y en tanto por ciento (P/P); el valor medio de la solubilidad, así como el tanto por ciento de desviación estandar con respecto a la media de la fracción molar.

Del análisis de dichos datos, se deduce que las solubilidades en todos los casos son muy pequeñas, no excediéndose el 1.8 % (P/P) en ningún caso. Sorprenden los resultados obtenidos con el miristato y palmitato de isopropilo, ya que son los menores de los obtenidos. Dichos compuestos son frecuentemente recomendados para preparaciones tópicas, como agentes solubilizantes de fármacos.

Tal y como expusimos al principio del capítulo, para poder profundizar sobre la polaridad de los líquidos empleados, se compara la solubilidad del Naproxeno obtenida experimentalmente, con la teórica deducida aplicando la ecuación de Scartchard y Hildebrand, y empleando como valores para los parámetros de solubilidad del disolvente, el deducido desde el método de Fedors y el obtenido experimentalmente.

En la Tabla III - 11, se expresan los resultados obtenidos. Para ello y en sucesivas columnas, se indican, el nombre del compuesto, solubilidad expresada en fracción molar, teórica y experimental (EXP.). La teórica deducida tomando como parámetros de solubilidad del disolvente, el obtenido por el método de contribución de grupos ($\delta_{\text{Teor.}}$), y el valor experimental ($\delta_{\text{Exp.}}$). En la última columna, el parámetro de puentes de hidrógeno de cada uno de los disolventes y obtenidos por el método de contribución de

TABLA III - 1

Disolvente: Alcohol Isopropílico.

| λ (nm) | $10^{-2} \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | N | Ley Lambert-Beer |
|----------------|--|-------|---|--------------------------------------|
| | 1.1565 | 0.240 | | $Y = 2.23 \cdot 10^{-2} + 19.7933 X$ |
| 271 | 4.2405 | 0.854 | 9 | $r = 0.99907$ (P < 0.001) |

Disolvente: Alcohol Isopropílico.

| λ (nm) | $10^{-2} \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | N | Ley Lambert-Beer |
|----------------|--|-------|---|-------------------------------------|
| | 0.180 | 0.120 | | $Y = 2.01 \cdot 10^{-2} + 5.8407 X$ |
| 315 | 1.620 | 0.958 | 9 | $r = 0.99986$ (P < 0.001) |

Disolvente: Etanol.

| λ (nm) | $10^{-1} \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | N | Ley Lambert-Beer |
|----------------|--|-------|---|-------------------------------------|
| | 0.200 | 0.122 | | $Y = 8.56 \cdot 10^{-3} + 6.0137 X$ |
| 316 | 1.590 | 0.958 | 9 | $r = 0.99993$ (P < 0.001) |

TABLA III - 2

MUESTRA: Miristato de Isopropilo (10) - Naproxeno.

$PM_1 = 270.96 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 271 \text{ nm}$ Dilución $\approx 4 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.438$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-3} g_2 | 10^{-3} g_2 | % (P/P) |
| - | 1 | 0.85668 | 4.99749 | 6.87 | 0.58 |
| A | 1 | 0.85326 | 5.12379 | 7.04 | 0.61 |
| | 1 | 0.85530 | 5.25010 | 7.20 | 0.62 |
| B | 1 | 0.85431 | 5.25010 | 7.20 | 0.62 |

$N = 4$ $\bar{x}_2 = 7.07 \cdot 10^{-2}$ $\bar{\%} (P/P) = 0.60$
 $s = 0.1575$ $\% s = 2.22$

TABLA III - 3

MUESTRA: Adipato de 2-Etil-Hexilo (11) - Naproxeno.

$PM_1 = 370.5 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 271 \text{ nm}$ Dilución $\approx 3.6 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.730$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-2} g_2 | 10^{-2} g_2 | % (P/P) |
| - | 1 | 0.92141 | 0.98223 | 1.70 | 1.08 |
| A | 1 | 0.92599 | 0.99033 | 1.70 | 1.07 |
| | 1 | 0.92583 | 1.00437 | 1.74 | 1.10 |
| B | 1 | 0.91998 | 1.00716 | 1.74 | 1.10 |

$N = 4$ $\bar{x}_2 = 1.72 \cdot 10^{-2}$ $\bar{\%} (P/P) = 1.09$
 $s = 2.3094 \cdot 10^{-4}$ $\% s = 1.34$

TABLA III - 4

MUESTRA: Decil Oleato (12) - Naproxeno.

PM = 422.75 g

Diluyente: Alcohol Isopropilico.

$\lambda = 315 \text{ nm}$ Dilución $\approx 1 \cdot 10^{-2} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ A ≈ 0.230

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | m | g | 10^{-3} g_2 | 10^{-3} g_2 | % (P/P) |
| - | - | - | - | - | - |
| | 1 | 0.86301 | 3.59353 | 7.61 | 0.42 |
| A | 1 | 0.86522 | 3.66202 | 7.60 | 0.42 |
| | 1 | 0.86327 | 3.68006 | 7.79 | 0.42 |
| B | 1 | 0.86578 | 3.83418 | 8.10 | 0.44 |

N = 4 $\bar{x}_2 = 7.77 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\%} \text{ (P/P)} = 0.42$
 $s = 0.2335$ $\% s = 3.01$

TABLA III - 5

MUESTRA: 2-Octil Dodecanol (13) - Naproxeno.

PM₁ = 289.56 g

Diluyente: Alcohol Isopropilico.

$\lambda = 300 \text{ nm}$ Dilución $\approx 1 \cdot 10^{-2} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ A ≈ 0.650

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-2} g_2 | 10^{-2} g_2 | % (P/P) |
| - | - | - | - | - | - |
| | 1 | 0.84118 | 1.07501 | 1.65 | 1.28 |
| A | 1 | 0.84648 | 1.07844 | 1.64 | 1.27 |
| | 1 | 0.84448 | 1.05789 | 1.63 | 1.25 |
| B | 1 | 0.84576 | 1.06816 | 1.63 | 1.26 |

N = 4 $\bar{x}_2 = 1.64 \cdot 10^{-2}$ $\bar{\%} \text{ (P/P)} = 1.09$
 $s = 9.5742 \cdot 10^{-5}$ $\% s = 0.58$

TABLA III - 6

MUESTRA: Alcohol Oléico (14) - Naproxeno.

$PM_1 = 268.49 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 315 \text{ nm}$ Dilución $\approx 4 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.360$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-2} g_2 | 10^{-2} g_2 | % (P/P) |
| | 1 | 0.85375 | 1.51147 | 2.06 | 1.76 |
| A | 1 | 0.85511 | 1.53186 | 2.08 | 1.80 |
| | 1 | 0.85397 | 1.43906 | 2.02 | 1.75 |
| B | 1 | 0.84761 | 1.46338 | 2.01 | 1.73 |

$N = 4$ $\bar{X}_2 = 2.04 \cdot 10^{-2}$ $\bar{\%} (P/P) = 1.76$
 $s = 3.304 \cdot 10^{-4}$ $\% s = 1.61$

TABLA III - 7

MUESTRA: Dipelargonato de Propilenglicol (15) - Naproxeno.

$PM_1 = 356.55 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 271 \text{ nm}$ Dilución $\approx 2 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.650$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-2} g_2 | 10^{-2} g_2 | % (P/P) |
| | 1 | 0.91590 | 1.47945 | 2.47 | 1.64 |
| A | 1 | 0.92055 | 1.47945 | 2.46 | 1.63 |
| | 1 | 0.92139 | 1.50472 | 2.50 | 1.66 |
| B | 1 | 0.92188 | 1.50720 | 2.50 | 1.66 |

$N = 4$ $\bar{X}_2 = 2.48 \cdot 10^{-2}$ $\bar{\%} (P/P) = 1.65$
 $s = 2.06 \cdot 10^{-4}$ $\% s = 0.83$

TABLA III - 8

MUESTRA: Palmitato de Isopropilo (16) - Naproxeno.

$PM_1 = 298.52 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 271 \text{ nm}$ Dilución $\approx 4 \cdot 10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.350$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-3} g_2 | 10^{-3} g_2 | % (P/P) |
| - | 1 | 0.81316 | 4.08807 | 6.50 | 0.50 |
| A | 1 | 0.88865 | 4.13860 | 6.03 | 0.50 |
| - | 1 | 0.85130 | 4.36595 | 6.65 | 0.53 |
| B | 1 | 0.84963 | 4.49227 | 6.82 | 0.52 |

$N = 4$ $\bar{X}_2 = 6.50 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\%} (P/P) = 0.51$
 $s = 3.39 \cdot 10^{-4}$ $\% s = 5.22$

TABLA III - 9

MUESTRA: Oleato de Oleilo (17) - Naproxeno.

$PM_1 = 532.95 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 315 \text{ nm}$ Dilución $\approx 2 \cdot 10^{-2} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.450$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. | Solubilidad | |
|---|------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | 10^{-3} g_2 | 10^{-3} g_2 | % (P/P) |
| - | 1 | 0.86670 | 3.62777 | 9.63 | 0.42 |
| A | 1 | 0.86990 | 3.64585 | 9.64 | 0.42 |
| - | 1 | 0.86586 | 3.52600 | 9.34 | 0.41 |
| B | 1 | 0.86520 | 3.61160 | 9.60 | 0.42 |

$N = 4$ $\bar{X}_2 = 9.55 \cdot 10^{-3}$ $\bar{\%} (P/P) = 0.42$
 $s = 1.42 \cdot 10^{-4}$ $\% s = 1.49$

TABLA III - 10

MUESTRA: Adipato de Dibutilo (18) - Naproxeno.

$PM_1 = 258.34 \text{ g}$

Diluyente: Alcohol Isopropílico.

$\lambda = 271 \text{ nm}$ Dilución $\approx 8 \cdot 10^{-4} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ $A \approx 0.450$

| I | Sol. | | Soluto/Sol. 10^{-2} g_2 | Solubilidad | |
|---|------|---------|--------------------------------------|-----------------------|---------|
| | ml | g | | 10^{-2} g_2 | % (P/P) |
| - | 1 | 0.95717 | 2.65031 | 3.09 | 2.86 |
| A | 1 | 0.96005 | 2.65031 | 3.08 | 2.84 |
| | 1 | 0.95745 | 2.65031 | 3.09 | 2.85 |
| B | 1 | 0.96662 | 2.65031 | 3.06 | 2.82 |

$N = 4$ $\bar{X}_2 = 3.08 \cdot 10^{-2}$ $\bar{\%} (P/P) = 2.84$
 $s = 1.41 \cdot 10^{-4}$ $\% s = 0.45$

grupos, de forma análoga a la empleada para la determinación de este parámetro para el Naproxeno.

TABLA III - 11

| Disolvente | Solubilidad ($10^{-2}X_2$) | | | δ_h cal ^{1/2} .cm ^{-3/2} |
|------------------------------|------------------------------|-----------------|------|--|
| | Teórica | | EXP. | |
| | $\delta_{Teor.}$ | $\delta_{Exp.}$ | | |
| Miristato de Isopropilo | 1.45 | 2.12 | 0.72 | 2.09 |
| Adipato de di(2-Etil Hexilo) | 1.72 | 2.12 | 1.72 | 2.67 |
| Decil Oleato | 1.48 | 2.07 | 0.78 | 1.70 |
| 2-Octil Dodecanol | 1.83 | 1.23 | 1.64 | 3.77 |
| Alcohol Oléico | 1.90 | 2.12 | 2.04 | 4.00 |
| Dipelargonato Propilenglicol | 1.82 | 2.06 | 2.48 | 2.67 |
| Palmitato de Isopropilo | 1.40 | 1.79 | 0.65 | 1.98 |
| Oleato de Oleilo | 1.56 | 2.10 | 0.96 | 1.50 |
| Dibutil Adipato | 2.01 | 1.58 | 3.08 | 3.35 |

En ella puede observarse, cómo sólo en el adipato de 2-etil hexilo, alcohol oléico y 2-octil dodecanol, el Naproxeno parece constituir soluciones regulares ya que con el primero de ellos, su solubilidad experimental, coincide con la teórica y obtenida empleando como parámetro del disolvente, el deducido por el método de contribución de grupos; en los otros dos disolventes, la solubilidad experimental es intermedia entre ambos valores teóricos, aunque próximos a ellas. En el resto de los disolventes, la solubilidad experimental, se distancia de la deducida teóricamente por aplicación de la teoría de las soluciones regulares, tanto si se emplean como valores del parámetro de los disolventes, el teórico o el obtenido experimentalmente.

La molécula del Naproxeno, como se especificó anteriormente (Capítulo 5º, I-1), tiene un parámetro de puentes de hidrógeno de $5.8 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$, debido a la presencia en su molécula de dos grupos funcionales con capacidad de aceptar protones y otro carboxílico que puede aceptar o cederlos, dependiendo de la naturaleza del disolvente. Según NELSON y cols. (1980) las solubilidades de solutos con características semejantes a él, pueden presentar desviaciones positivas o negativas con respecto a los valores deducidos teóricamente, debido a la alta repercusión

que sobre el calor de mezcla total, tiene el calor de mezcla parcial como consecuencia de las interacciones específicas que se establecen entre el soluto y el disolvente.

Los líquidos empleados presentan funciones éster o alcohol. La primera con capacidad de aceptar y la segunda de aceptar o donar protones. Algunos de ellos y debido a su elevado volumen molar, presentan bajos valores de parámetros de solubilidad parciales de puentes de hidrógeno.

En el miristato y palmitato de isopropilo, decil oleato y oleato de oleilo, la solubilidad experimental del Naproxeno es la mitad o la tercera parte de la deducida teóricamente y para cualquier valor de parámetro de solubilidad empleado. En la solubilidad experimental, parece tener gran repercusión el valor de los parámetros de solubilidad parcial, especialmente el de puentes de hidrógeno. Todos estos disolventes presentan el menor valor de parámetro de puentes de hidrógeno de los ensayados. El calor de disolución parcial del Naproxeno en cada uno de ellos, parece ser positivo, y como consecuencia de él, la solubilidad total menor que la deducida teóricamente.

La solubilidad experimental en el dipelargonato de propilenglicol y dibutil adipato, es más elevada que cualquiera de las teóricas establecidas. Igual que en el caso anterior, sobre la solubilidad experimental del Naproxeno en cada uno de ellos, parece tener gran repercusión las interacciones específicas entre soluto y disolvente. Aunque en este caso y a diferencia de aquél, el calor de mezcla debido a dichas interacciones sería negativo, favoreciendo la solubilidad de ambos. Dichos disolventes, presentan valores de parámetros de puentes de hidrógeno, superiores a los anteriores.

De todo ello, puede deducirse la elevada repercusión tanto positiva como negativa, que las interacciones específicas entre el soluto y el disolvente tienen sobre la solubilidad del Naproxeno. Aunque no solo este factor parece ser el responsable de las de dichas desviaciones, especialmente las positivas, como demuestra la solubilidad del Naproxeno en el 2-octil dodecanol y en el alcohol oléico. Ambos presentan la mayor capacidad de formación de puentes

de hidrógeno de los líquidos ensayados, y su solubilidad debería ser superior a la observada.

Esta disparidad de resultados, debido fundamentalmente a las propias características moleculares del soluto dificulta el estudio de la polaridad de los disolventes y nos induce a determinar el tipo de correlación lineal que existe entre la solubilidad experimental del Naproxeno en cada uno de los líquidos y sus respectivos valores del parámetro de solubilidad absolutos, tanto el deducido teóricamente ($\delta_{\text{Teor.}}$) como el obtenido experimentalmente ($\delta_{\text{Exp.}}$) (Tabla III - 12).

TABLA III - 12

| Disolvente | $\delta_{\text{Teor.}}$ | $\delta_{\text{Exp.}}$ | Solb. (X_2) 10^{-2} |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| Miristato de Isopropilo | 8.70 | 9.66 | 0.72 |
| Adipato de di(2-Etil Hexilo) | 8.98 | 9.67 | 1.72 |
| Decil Oleato | 8.85 | 9.98 | 0.78 |
| 2-Octil Dodecanol | 9.01 | 11.04 | 1.64 |
| Alcohol Oléico | 9.10 | 9.73 | 2.04 |
| Dipelargonato Propilenglicol | 9.26 | 10.00 | 2.48 |
| Palmitato de Isopropilo | 8.64 | 8.96 | 0.65 |
| Oleato de Oleilo | 8.69 | 9.88 | 0.96 |
| Dibutil Adipato | 9.60 | 10.68 | 3.08 |

N = 9

$$r(x_2, \delta_{\text{Teor.}}) = 0.97216$$

$$r(x_2, \delta_{\text{Exp.}}) = 0.54239$$

En el primer caso, se obtiene entre ambos valores un coeficiente de correlación lineal de 0.97, y en el segundo de 0.54. Aunque el tipo de correlación entre ambas variables quizá no sea el más apropiado, ya que el valor del parámetro de solubilidad absoluto no refleja la posible interacción que existe entre soluto y disolvente. Sin embargo de ella, puede concluirse, con respecto a la solubilidad del Naproxeno, como estos líquidos de calidad técnica, parecen comportarse, como constituido por un solo componente, el que se considera en proporción mayoritaria y da denominación al producto en general, si asumimos que el valor del

parámetro de solubilidad deducido teóricamente, es una aproximación al valor de dicho componente puro.

Desde este punto de vista, el Naproxeno parece formar soluciones regulares con disolventes de las características de los ensayados, aunque pueden presentar desviaciones positivas o negativas. Las primeras parecen originarse cuando ambos parámetros absolutos son muy próximos y el disolvente presenta capacidad de formación de puentes de hidrógeno. Las segundas, podrían atribuirse al distanciamiento de ambos parámetros y ausencia de capacidad de interacciones específicas entre ambos.

La baja solubilidad del Naproxeno en cada uno de los líquidos seleccionados, la influencia que los puentes de hidrógeno del disolvente tienen sobre su solubilidad en dicho medio y ya que nuestro objetivo es elaborar sistemas donde el fármaco se encuentre en solución y en concentración del 5% (P/P), intentaremos incrementar la solubilidad del Naproxeno en cada líquido, mediante la mezcla de estos con otros.

2.- SOLUBILIDAD EN MEZCLAS.

La teoría de las soluciones regulares, predice que la solubilidad máxima en un disolvente, se obtiene cuando soluto y disolvente, presentan el mismo valor de parámetro de solubilidad y además, que en la mezcla de dos líquidos de parámetros diferentes, uno superior y otro inferior al del soluto, la solubilidad en la mezcla, se incrementa con respecto a los disolventes individuales.

Con el fin de incrementar la solubilidad del Naproxeno, en cada uno de los líquidos iniciales, se procede a su mezcla con otros de mayor polaridad y que sean aceptables como componentes de preparaciones dermatológicas. Además, dichos líquidos polares, deben tener un parámetro de solubilidad que permita su dilución con los ya seleccionados y el Naproxeno; para ello, nos basaremos en el criterio ya expuesto en el Capítulo 1º, 7.1, y que resumidamente se expresa como:

$$|\delta_1 - \delta_2| < 2.5 \text{ cal}^{1/2} \text{ mol}^{-3/2} > |\delta_3 - \delta_2|$$

Debido a que el parámetro de solubilidad es una propiedad aditiva, la mezcla de ambos grupos de disolventes se hará en las proporciones adecuadas, para que la resultante tenga un valor de parámetro de solubilidad, igual al del fármaco ($9.7 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$).

Con respecto a los valores de los parámetros de solubilidad utilizados, los experimentales parecen estar incrementados en algunas décimas de unidad ($\text{cal}^{1/2} \text{ mol}^{-3/2}$) respecto a las sustancias químicas puras, debido probablemente a su carácter de productos "técnicos". Por ello y considerando que al determinar la solubilidad experimental del Naproxeno apreciamos una mejor correlación cuando se adopta como valor aproximado del parámetro el deducido por el método de contribución de grupos, serán los valores deducidos por este método, los que empleemos para la obtención de las diferentes mezclas a utilizar.

En la Tabla III - 13, se incluyen los disolventes seleccionados entre los de carácter eminentemente polar, especificando junto al número de identificación los valores correspondientes a su parámetro de solubilidad según BARTON (1973).

TABLA III - 13

| Nº | Disolvente | δ $\text{cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$ |
|----|----------------------|--|
| 1 | Etanol | 12.78 |
| 2 | Dimetilsulfóxido | 12.0 |
| 3 | Dimetilformamida | 12.1 |
| 4 | Alcohol Isopropílico | 11.5 |

La selección de todos ellos, responde a los criterios anteriormente expuestos. Los elegidos, no sobrepasan en lo referente a sus parámetros de solubilidad, el límite de $2.5 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$ con respecto al del oluto, excepto el etanol. En su elección influyó, la elevada solubilidad del Naproxeno en el disolvente puro.

La solubilidad del Naproxeno en dimetilformamida o dimetilsulfóxido, es elevada, debido a la transformación polimórfica que experimenta en dichos disolventes. Aunque es difícil prever el comportamiento del soluto en las diluciones de cualquiera de ellos con otros menos polares, sin embargo es posible que incrementen la solubilidad sin aparición de polimorfos, máxime que, por su mecanismo de acción sobre el estrato córneo, son catalogados como aceleradores de la absorción percutánea que los diferencia de los alcoholes, codisolventes habituales en este tipo de preparados, lo cual los hace altamente apropiados para los fines perseguidos.

Debido a la elevada diferencia en los volúmenes molares de los disolventes polares y no polares, para determinar la proporción en que deben mezclarse ambos y obtener el valor prefijado del parámetro, se utiliza la fórmula que para tal fin propone BARTON (1983):

$$\delta = \left(\frac{X_1}{m X_2 + X_1} \right) \delta_1 + \left(\frac{m X_2}{m X_2 + X_1} \right) \delta_2$$

donde: X = fracción molar.

δ = parámetro de solubilidad.

m = relación de volúmenes molares.

Subíndice 1 y 2, disolventes.

En la Tabla III - 14, expresamos en la primera columna, el número de identificación del disolvente considerado no polar y en la primera fila, el número de identificación del disolvente considerado polar. El resto expresa los gramos del disolvente no polar, que hay que adicionar a 1 g del disolvente polar, para obtener una mezcla de parámetro $9.7 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$ y deducidos de acuerdo con la fórmula de Barton.

TABLA III - 14

| N° Id. | | | | | |
|--------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| | <u>Polar</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>3</u> | <u>4</u> |
| | <u>No polar</u> | | | | |
| 10 | | 2.975 | 1.923 | 1.606 | 2.042 |
| 11 | | 4.581 | 2.962 | 2.473 | 3.144 |
| 12 | | 3.094 | 2.001 | 1.670 | 2.123 |
| 13 | | 4.781 | 3.091 | 2.580 | 3.280 |
| 14 | | 5.548 | 3.587 | 2.994 | 3.807 |
| 15 | | 5.066 | 3.275 | 2.734 | 3.476 |
| 16 | | 2.848 | 1.841 | 1.537 | 1.895 |
| 17 | | 3.303 | 2.135 | 1.783 | 2.266 |
| 18 | | 8.756 | 5.661 | 4.725 | 6.008 |

2.1.- PREPARACION DE LAS MUESTRAS.

En primer lugar, se mezclan los líquidos, en las proporciones determinadas teóricamente (P/P) y recogidas en la Tabla III - 14.

En algunos casos, los líquidos eran inmiscibles a dichas concentraciones, por lo que el número de muestras iniciales queda reducido a las mostradas en la Tabla III - 15. Siguiendo igual criterio que para la Tabla anterior, en la 1ª columna se indica el n° de identificación del líquido no polar y en la primera fila el del líquido polar; los restantes contienen, el n° de identificación de la mezcla a la que dan lugar. Las mezclas que físicamente no fueron posibles, están representadas por líneas discontinuas.

TABLA III - 15

| N° Id. | | | | | |
|--------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| | <u>Polar</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>3</u> | <u>4</u> |
| | <u>No polar</u> | | | | |
| 10 | | 101 | 102 | --- | 104 |
| 11 | | 111 | 112 | --- | 114 |
| 12 | | --- | --- | --- | 124 |
| 13 | | 131 | 132 | --- | 134 |
| 14 | | 141 | 141 | 143 | 144 |
| 15 | | 151 | 152 | --- | 154 |
| 16 | | 161 | 162 | --- | 164 |
| 17 | | --- | --- | --- | 174 |
| 18 | | 181 | 182 | 183 | 184 |

El grado de pureza de los disolventes polares es: etanol, grado medicinal. Isopropanol, dimetilsulfóxido y dimetilformamida, de la Casa Quimon, catalogados como Químicamente Puros (Q. P).

El isopropanol al ser menos polar que el etanol, permite su mezcla, con líquidos de menor polaridad que lo que permitió el etanol.

Durante la preparación de las muestras saturadas, se observaron las siguientes anomalías:

Las muestras identificadas como 102 y 172 (constituídas por miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, respectivamente con dimetilformamida), se separan dos fase antes de obtener soluciones saturadas. La inferior, con partículas en suspensión y aspecto oleoso y la otra, en la parte superior (dimetilformamida) transparente, que debe contener gran cantidad del Naproxeno disuelto. Estas mezclas se desecharon.

El resto de las muestras obtenidas con dimetilformamida como disolvente común, admiten cantidades elevadas de Naproxeno. Así, a la temperatura a la que se preparan, aproximadamente 23 °C, obtenemos soluciones transparentes, cuando se adicionan cantidades de soluto que se aproximan a la de la columna en ± 10 mg.

| <u>Nº</u> <u>Id.</u> | <u>V1</u> <u>(ml)</u> | <u>Naproxeno</u> <u>(mg)</u> |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 112 | 3 | 700 |
| 132 | " | 400 |
| 152 | " | 650 |
| 142 | " | 400 |
| 192 | " | 500 |

Cabe hacer notar que inmediatamente despues, de adicionar dichas cantidades tiene lugar la aparición de un abundante precipitado de aspecto esponjoso, tomando la solución un color rojizo, lo que indica cualitativamente, la posible transformación de la molécula de Naproxeno. Un fenómeno semejante sucedió con la dimetilformamida, como disolvente único con la salvedad de que no

aparece color alguno y el precipitado difiere de los anteriores por su morfología que lo es en forma de agujas.

En las soluciones en las que interviene el dimetilsulfóxido, el comportamiento con respecto a la solubilidad, es similar pero sin que las anomalías a las que antes se aludió, fuesen tan ostensibles.

Los estudios de solubilidad del Naproxeno en cada mezcla ensayada, se realizan a 25 °C, siguiendo el método general, descrito en el Capítulo 4º, 2.

El número de ensayos sobre cada una de las muestras, fué de dos, con un intervalo de siete días entre ambas valoraciones. Tales ensayos se inician una semana después del comienzo de la saturación de cada líquido.

La valoración de cada muestra saturada, se realiza espectrofotométricamente, previa dilución con etanol, en todas las muestras, excepto las que entre sus componentes contengan isopropanol debido a la inmiscibilidad de algunas de estas muestras con el etanol; en estos casos se emplea como diluyente el isopropanol.

Para cada solución, se selecciona la longitud de onda de máxima absorción del Naproxeno, en la que no interfieran el resto de los componentes.

2.2.- RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSION.

La Tabla III - 1, incluye para cada uno de los diluyentes empleados y para cada longitud de onda seleccionada, el margen de concentración y absorbancias donde se cumple la Ley de Lambert-Beer, así como la ecuación de la recta por ellos definida, obtenida aplicando el método de los mínimos cuadrados.

Las Tablas. III - 16 a 38, expresan en diferentes columnas, el volumen de solución saturada ensayada, peso de ella, absorbancia previa dilución que presenta ésta a la longitud de onda

seleccionada; gramos de soluto en el peso de la solución saturada y solubilidad expresada en tanto por ciento (P/P). Media y desviación estandar de ésta y tanto por ciento de desviación de la media según se definió como criterio de saturación. Cada valor de solubilidad expresada en cada una de las Tablas, corresponde al valor medio de dos diluciones diferentes, procedentes de la misma alícuota saturada.

De forma orientativa, se determina la temperatura de fusión de los precipitados de cada muestra, después de eliminar el disolvente con ayuda de vacío. Dicha determinación se realiza por el método del capilar, obteniendo valores para su temperatura de fusión iguales al del Naproxeno, en las muestras en las que interviene como segundo disolvente el etanol o el isopropanol. Sin embargo, en las muestras en las que interviene como segundo disolvente dimetilformamida o el dimetilsulfóxido, se obtienen temperaturas de fusión de aproximadamente 120 °C y 140 °C respectivamente, lo que confirma la posible aparición de polimorfos en ambos casos.

TABLA III - 16

MUESTRA: 101 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| A | 1 | 0.85000 | 1.6 | 0.452 | 4.60862 | 5.42 |
| B | 1 | 0.85500 | 2.0 | 0.568 | 4.65137 | 5.61 |

$N = 2$

$\bar{x} = 5.51$

$s = 4.4485 \cdot 10^{-4}$

$\% s = 1.93$

TABLA III - 17

MUESTRA: 111 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| A | 1 | 0.91278 | 2.0 | 0.690 | 5.66572 | 6.21 |
| | 1 | 0.90294 | 2.0 | 0.682 | 5.59920 | 6.20 |
| B | 1 | 0.91523 | 2.0 | 0.710 | 5.83320 | 6.37 |
| | 1 | 0.90881 | 2.0 | 0.698 | 5.73222 | 6.28 |

$N = 2$

$\bar{x} = 5.51$

$s = 4.4485 \cdot 10^{-4}$

$\% s = 1.93$

TABLA III - 18

MUESTRA: 131 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.83964 | 0.8 | 0.575 | 2.35478 | 2.81 |
| A | 1 | 0.84139 | 0.8 | 0.572 | 2.34231 | 2.78 |
| | 1 | 0.83873 | 0.8 | 0.603 | 2.47118 | 2.95 |
| B | 1 | 0.83345 | 0.8 | 0.573 | 2.34231 | 2.81 |

$N = 4$ $\bar{x} = 2.84$

$s = 0.07$

$\% s = 2.68$

TABLA III - 19

MUESTRA: 141 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.84620 | 2.0 | 0.328 | 2.65592 | 3.14 |
| A | 1 | 0.83253 | 2.0 | 0.320 | 2.58940 | 3.11 |
| | 1 | 0.84526 | 2.0 | 0.330 | 2.67254 | 3.16 |
| B | 1 | 0.85503 | 2.0 | 0.332 | 2.68917 | 3.14 |

$N = 4$ $\bar{x} = 3.14$

$s = 0.02$

$\% s = 0.66$

TABLA III - 20

MUESTRA: 151 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| - | - | - | - | - | - | - |
| | 1 | 0.89514 | 2.0 | 0.648 | 5.31652 | 5.94 |
| A | 1 | 0.89862 | 2.0 | 0.648 | 5.31652 | 5.92 |
| | 1 | 0.90779 | 2.0 | 0.662 | 5.43291 | 5.98 |
| B | 1 | 0.90753 | 2.0 | 0.662 | 5.43291 | 5.99 |

$N = 4$ $\bar{x} = 5.96$

$s = 0.03$

$\% s = 0.55$

TABLA III - 21

MUESTRA: 161 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| - | - | - | - | - | - | - |
| A | 1 | 0.84967 | 0.8 | 0.42 | 4.29683 | 5.06 |
| B | 1 | 0.85043 | 0.8 | 0.422 | 4.29683 | 5.05 |

$N = 2$ $\bar{x} = 5.07$

TABLA III - 22

MUESTRA: 181 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.95106 | 0.8 | 0.350 | 7.09708 | 7.46 |
| A | 1 | 0.95558 | 0.8 | 0.352 | 7.13865 | 7.49 |
| | 1 | 0.95031 | 0.8 | 0.358 | 7.26337 | 7.64 |
| B | 1 | 0.95526 | 0.8 | 0.358 | 7.26337 | 7.60 |

$N = 4$ $\bar{x} = 7.55$

$s = 0.09$

$\% s = 1.14$

TABLA III - 23

MUESTRA: 112 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.98231 | 0.4 | 0.614 | 25.16913 | 25.62 |
| A | 1 | 0.98172 | 0.4 | 0.602 | 24.67027 | 25.13 |
| | 1 | 0.98326 | 0.4 | 0.572 | 23.42311 | 23.82 |
| B | 1 | 0.97980 | 0.4 | 0.572 | 23.42311 | 23.91 |

$N = 4$ $\bar{x} = 24.62$

$s = 0.89$

$\% s = 3.63$

TABLA III - 24

MUESTRA: 132 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| A | 1 | 0.90919 | 0.4 | 0.438 | 17.85248 | 19.63 |
| | 1 | 0.89767 | 0.4 | 0.326 | 13.27957 | 14.79 |
| B | 1 | 0.90338 | 0.4 | 0.332 | 13.27957 | 14.88 |

N = 4

$\bar{x} = 17.21$

TABLA III - 25

MUESTRA: 142 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.90600 | 0.4 | 0.428 | 17.43676 | 19.25 |
| A | 1 | 0.90952 | 0.4 | 0.428 | 17.43673 | 19.17 |
| | 1 | 0.90152 | 0.4 | 0.382 | 15.52446 | 17.22 |
| B | 1 | 0.91534 | 0.4 | 0.388 | 15.77388 | 17.23 |

N = 4

$\bar{x} = 17.21$

s = 1.66

$s = 9.67$

TABLA III - 26

MUESTRA: 152 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| - | - | - | - | - | - | - |
| | 1 | 0.97309 | 0.4 | 0.562 | 23.00739 | 23.64 |
| A | 1 | 0.98061 | 0.4 | 0.562 | 23.00739 | 23.46 |
| | 1 | 0.97881 | 0.4 | 0.550 | 22.50853 | 22.99 |
| B | 1 | 0.97937 | 0.4 | 0.548 | 22.42538 | 22.89 |

$N = 4$ $\bar{x} = 23.24$

$s = 0.36$ $\% s = 1.55$

TABLA III - 27

MUESTRA: 182 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| - | - | - | - | - | - | - |
| | 1 | 0.98461 | 0.4 | 0.432 | 17.60305 | 17.88 |
| A | 1 | 0.98991 | 0.4 | 0.438 | 17.85248 | 18.03 |

$N = 2$ $\bar{x} = 17.95$

TABLA III - 28

MUESTRA: 143 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.90185 | 1.0 | 0.378 | 6.17653 | 6.83 |
| A | 1 | 0.91799 | 1.0 | 0.378 | 6.14327 | 6.70 |
| | 1 | 0.91510 | 1.0 | 0.378 | 6.14327 | 6.71 |
| B | 1 | 0.90863 | 1.0 | 0.376 | 6.09327 | 6.67 |

$N = 4$ $\bar{\%} = 6.74$

$s = 0.06$ $\% s = 0.91$

TABLA III - 29

MUESTRA: 183 - Naproxeno.

Diluyente: Etanol $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.99152 | 0.8 | 0.542 | 11.08797 | 11.18 |
| A | 1 | 0.99912 | 0.8 | 0.538 | 11.00483 | 11.02 |
| | 1 | 1.00080 | 0.8 | 0.548 | 11.21269 | 11.20 |
| B | 1 | 0.99776 | 0.8 | 0.542 | 11.08798 | 11.11 |

$N = 4$ $\bar{\%} = 11.13$

$s = 0.08$ $\% s = 0.73$

TABLA III - 30

MUESTRA: 104 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 271 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.84003 | 0.4 | 0.352 | 4.16387 | 5.22 |
| A | 1 | 0.84142 | 0.4 | 0.352 | 4.16387 | 5.21 |
| | 1 | 0.84243 | 0.4 | 0.358 | 4.23965 | 5.30 |
| B | 1 | 0.84345 | 0.4 | 0.362 | 4.29018 | 5.30 |

$N = 4$ $\bar{x} = 5.26$
 $s = 0.05$ $\% s = 0.94$

TABLA III - 31

MUESTRA: 114 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 271 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| A | 1 | 0.89829 | 1.0 | 0.732 | 3.58539 | 4.16 |
| B | 1 | 0.89986 | 1.0 | 0.738 | 3.61570 | 4.19 |

$N = 2$ $\bar{x} = 4.17$

TABLA III - 32

MUESTRA: 124 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.84864 | 3.6 | 0.770 | 3.56637 | 4.20 |
| A | 1 | 0.83977 | 3.6 | 0.750 | 3.47125 | 4.13 |
| | 1 | 0.84002 | 3.6 | 0.740 | 3.42369 | 4.08 |
| B | 1 | 0.84378 | 3.6 | 0.742 | 3.43321 | 4.07 |

N = 4

$\bar{\%} = 4.12$

s = 0.06

$\% s = 1.44$

TABLA III - 33

MUESTRA: 134 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.82999 | 0.4 | 0.502 | 2.06262 | 2.48 |
| A | 1 | 0.82506 | 0.4 | 0.498 | 2.04550 | 2.48 |
| | 1 | 0.82611 | 0.4 | 0.508 | 2.08830 | 2.53 |
| B | 1 | 0.83292 | 0.4 | 0.512 | 2.10542 | 2.53 |

N = 4

$\bar{\%} = 2.50$

s = 0.03

$\% s = 1.15$

TABLA III - 34

MUESTRA: 144 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.84260 | 2.0 | 0.318 | 2.55010 | 3.03 |
| A | 1 | 0.84486 | 2.0 | 0.308 | 2.46449 | 2.92 |
| | 1 | 0.84227 | 2.0 | 0.302 | 2.46449 | 2.93 |
| B | 1 | 0.83916 | 2.0 | 0.308 | 2.41313 | 2.87 |

N = 4

$\bar{x} = 2.94$

s = 0.06

$\% s = 2.28$

TABLA III - 35

MUESTRA: 154 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 271 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.89096 | 0.4 | 0.430 | 5.14905 | 6.13 |
| A | 1 | 0.89594 | 0.4 | 0.436 | 5.22484 | 6.20 |
| | 1 | 0.89900 | 0.4 | 0.428 | 5.12379 | 6.05 |
| B | 1 | 0.90201 | 0.4 | 0.428 | 5.12379 | 6.02 |

N = 4

$\bar{x} = 6.10$

s = 0.08

$\% s = 1.33$

TABLA III - 36

MUESTRA: 164 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 271 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.83677 | 0.8 | 0.672 | 4.10282 | 5.15 |
| A | 1 | 0.84047 | 0.8 | 0.678 | 4.14071 | 5.18 |
| | 1 | 0.83110 | 0.8 | 0.662 | 4.03967 | 5.11 |
| B | 1 | 0.83711 | 0.8 | 0.668 | 4.07756 | 5.12 |

N = 4

$\bar{\%} = 5.14$

s = 0.03

$\% s = 0.61$

TABLA III - 37

MUESTRA: 174 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 316 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.84598 | 3.2 | 0.610 | 3.15611 | 3.73 |
| A | 1 | 0.84420 | 3.2 | 0.610 | 3.15611 | 3.74 |
| | 1 | 0.84396 | 2.8 | 0.572 | 3.36240 | 3.98 |
| B | 1 | 0.84558 | 2.8 | 0.568 | 3.35017 | 3.96 |

N = 4

$\bar{\%} = 3.85$

s = 0.14

$\% s = 3.53$

TABLA III - 38

MUESTRA: 184 - Naproxeno.

Diluyente: Alcohol Isopropílico $\lambda = 271 \text{ nm}$

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|---|-----------|---------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | λ | 10^{-2} g | % |
| | 1 | 0.93570 | 0.4 | 0.528 | 6.66891 | 7.32 |
| A | 1 | 0.94334 | 0.4 | 0.538 | 6.51315 | 7.41 |
| | 1 | 0.93244 | 0.4 | 0.538 | 6.51315 | 7.51 |
| B | 1 | 0.94333 | 0.4 | 0.538 | 6.51315 | 7.42 |

$N = 4$

$\bar{\%} = 7.42$

$s = 0.07$

$\% s = 0.91$

En la Tabla III- 39, se resumen los resultados de solubilidad del Naproxeno en % (P/P), en cada una de las mezclas de disolventes ensayados. La primera columna, identificada como 0, expresa los valores de solubilidad del Naproxeno en los respectivos líquidos no polares utilizados como disolventes únicos. Las restantes columnas muestran los valores de solubilidad en las mezclas ensayadas.

TABLA III - 39

| N° Id. | <u>polar</u> | <u>0</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>3</u> | <u>4</u> |
|--------|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | no polar | | | | | |
| 10 | | 0.60 | 5.51 | ---- | --- | 5.26 |
| 11 | | 1.10 | 6.21 | 23 | --- | 4.17 |
| 12 | | 0.44 | --- | ---- | --- | 4.12 |
| 13 | | 1.29 | 2.84 | 19.6 | --- | 2.50 |
| 14 | | 1.87 | 3.14 | 19.2 | 6.5 | 2.94 |
| 15 | | 1.66 | 5.96 | 23.4 | --- | 6.10 |
| 16 | | 0.53 | 5.07 | ---- | --- | 5.14 |
| 17 | | 0.42 | --- | ---- | --- | 3.85 |
| 18 | | 2.81 | 7.55 | 17.9 | 11 | 7.42 |

En ella se observa, el elevado incremento de la solubilidad del Naproxeno en cada mezcla, con respecto a su solubilidad en cada líquido o ceoso, de menor polaridad.

Con respecto a su solubilidad en los líquidos polares puros empleados, de acuerdo con los resultados obtenidos en el apartado I- 2.1.3:

| <u>Disolvente</u> | <u>P/P</u> |
|---------------------------|------------|
| Etanol..... | 7 % |
| N-N Dimetilformamida..... | 181 % |
| Dimetilsulfóxido..... | 38 % |
| Isopropanol..... | 4 % |

A pesar de que estos resultados fueron obtenidos a 20 °C y con productos de calidad superior (grado espectrofotométrico), no repercute ostensiblemente, para tomarlos como base de las comparaciones con los resultados obtenidos.

La solubilidad del Naproxeno en las diluciones con dimetilformamida es la más alta de las que se realizaron. Si bien, e igual que en las diluciones con dimetilsulfoxido, son netamente inferiores a las solubilidades obtenidas, empleando dichos disolventes puros. En ellos, la molécula inicial de Naproxeno se transformaba en un polimorfo. Es posible que las respectivas diluciones de cada uno de ellos con los disolventes no polares, sucedan fenomenos semejantes, como de forma orientativa se ha comprobado. Dicho extremo, sería necesario comprobarlo más exhaustivamente.

En las diluciones con etanol, en todos los casos, excepto la solución identificada con el n° 182, se obtienen solubilidades menores que con etanol puro. En el caso de las mezclas de Isopropanol, en un elevado porcentaje de ellas, se obtienen solubilidades más elevadas que con el disolvente puro.

El incremento de la solubilidad del Naproxeno en cualquiera de las mezclas, en las que uno de sus componentes es etanol o isopropanol, con respecto a los disolventes no polares, puede ser debido a la conjunción de dos factores: analogía del parámetro de solubilidad de la mezcla con el del soluto y a la mayor capacidad de formación de puentes de hidrógeno, de ella.

Teóricamente, todos las mezclas presentan igual valor de parámetro de solubilidad, e igual al del soluto ($9.7 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$). Ambos disolventes, etanol e isopropanol, en estado puro, presentan gran capacidad de formación de puentes de hidrógeno y a ellos se atribuye la elevada solubilidad del Naproxeno en cada uno de ellos. Cuando cualquiera de ellos, se diluye con un disolvente no-polar, parte de estos puentes son destruidos, reduciendo la capacidad total de formación de puentes de hidrógeno de la mezcla, con respecto al disolvente puro.

Para comprobar si el porcentaje de cada uno de dichos alcoholes en la dilución, es el responsable del incremento de la

solubilidad del soluto, con respecto al disolvente no polar puro, se determinó la correlación lineal existente entre dichos parámetros. En la Tabla III - 40, se expresa en las primeras columnas, el tanto por ciento de etanol adicionado e incremento de la solubilidad del Naproxeno con respecto a la que presentó en el disolvente no-polar puro. Y en las columnas sucesivas, se expresa de forma análoga a la anterior, los resultados obtenidos cuando el diluyente fué el isopropanol. Dicha Tabla, incluye el número de datos que interviene en cada correlación y el valor del coeficiente de correlación lineal.

TABLA III - 40

| Disolvente | Etanol | | Isopropanol | |
|------------------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | % Etanol | % Δ Solb. | % Isop. | % Δ Solb. |
| Dibutil Adipato | 10.2 | 165.8 | 14.0 | 163.7 |
| Alcohol Oléico | 15.3 | 69.0 | 20.8 | 58.5 |
| Dipelargonato Propilenglicol | 16.5 | 255.4 | 22.4 | 269.3 |
| 2-Octil Dodecanol | 17.3 | 109.0 | 23.4 | 88.4 |
| Adipato de di(2-Etil Hexilo) | 17.9 | 463.0 | 24.1 | 427.3 |
| Oleato de Oleilo | ---- | ----- | 30.0 | 785.7 |
| Decil Oleato | ---- | ----- | 32.1 | 838.6 |
| Miristato de Isopropilo | 25.0 | 816.0 | 32.9 | 766.7 |
| Palmitato de Isopropilo | 26.0 | 881.0 | 34.6 | 877.6 |
| | N = 7 | | N = 9 | |
| | r = 0.89015 | | r = 0.89512 | |
| | P (< 0.01) | | P (< 0.01) | |

En ambos casos se obtienen coeficientes de correlación lineal con probabilidad del 95 %. Si analizamos dicha Tabla detenidamente observamos cómo para porcentajes semejantes de cualquiera de los alcoholes, no siempre se obtienen incrementos de solubilidad análogos. El elevado valor del coeficiente puede ser debido al bajo número de muestras total analizadas.

Como consecuencia de los resultados obtenidos, las diluciones con dimetilsulfoxido y dimetilformamida se rechazan, por

la posible transformación polimórfica de la molécula del Naproxeno. Con respecto a las mezclas con alcoholes en general y debido a la semejanza de las solubilidades del Naproxeno en diluciones etanólicas y de alcohol isopropílico, se seleccionan las primeras, ya que el etanol es empleado con más frecuencia en las preparaciones dermatológicas, que el isopropanol.

Por otra parte, de todas ellas y de acuerdo con nuestros objetivos, sólo estudiaremos aquellas en las que el Naproxeno, presente solubilidad superior al 5 % (P/P).

PARTE IV - SISTEMAS SEMISOLIDOS.

Realizada la selección de los componentes líquidos de las fórmulas, se elaboraran sistemas no fluidos, de consistencia apropiada para su aplicación sobre la piel, pero a su vez, tan simples como posibles, con el fin de poder estudiar la influencia de algunos factores tales como solubilidad y viscosidad, sobre la liberación y absorción del principio activo y así como la posible relación existente entre ellos.

Debido a la ajustada solubilidad del Naproxeno en los líquidos seleccionados, y con el fin de no modificar sustancialmente la solubilidad del soluto en las fórmulas al incorporarle el viscosizante, decidimos, entre las posibles formas semisólidas la preparación de geles. Estimamos que esta forma galénica, si la elección de la sustancia gelificante es adecuada, permitirá satisfacer en grado óptimo la premisa antes señalada.

1.- SELECCION DE LA SUSTANCIA GELIFICANTE.

De acuerdo con la teoría de las soluciones regulares, cuando un polímero o sustancia viscosizante se dispersa en un medio líquido, si su parámetro de solubilidad es igual o próximo, al del disolvente, se pueden obtener viscosidades máximas, con pequeñas concentraciones de dicha sustancia (BARTON, 1975). Con esta finalidad, y previa revisión bibliográfica, se han elegido sustancias gelificantes, que empleadas en la elaboración de sistemas dispersos tópicos, presenten un valor del parámetro de solubilidad próximo, al de las soluciones estudiadas, es decir, $9.7 \text{ cal}^{1/2} \text{ cm}^{-3/2}$.

La Tabla IV-1, recoge los valores de los parámetros de solubilidad en $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ de diferentes polímeros (BARTON, 1975), que reúnen las condiciones exigidas, en función del poder de formación de puentes de hidrógeno del medio:

TABLA IV - 1

| <u>Polímero</u> | <u>Debil</u> | <u>Moderado</u> | <u>Fuerte</u> |
|--------------------------|--------------|-----------------|---------------|
| Etil celulosa N -22 | ----- | 7 - 11 | 9.5 - 14 |
| Etil celulosa T-10 | 8.5 - 9.2 | 8 - 10 | 9.7 - 11 |
| Etil hidroetilcelulosa | 8.1 - 10.5 | 8 - 10.5 | ----- |
| Nitro celulosa ns 25 cps | 12 - 13 | 8 - 15 | 14.5 |

Otras sustancias, frecuentes en la elaboración de lipogeles son el Aerosil 200 y Aerosil R972. Sin embargo de ellas, en la bibliografía consultada, no encontramos el valor de sus correspondientes parámetros.

De los anteriormente citados, seleccionamos inicialmente la etil celulosa y los dos tipos de Aerosil. Se desechan la nitro celulosa, por encontrarse generalmente impregnada con un 30% de alcohol, podría modificar la solubilidad del Naproxeno en los sistemas seleccionados, y la etil hidroxietil celulosa, por no encontrarla disponible en el mercado.

En primer lugar, se determina la cantidad [mínima] de agente viscosizante que admitiría cada uno de los sistemas en los que se ha disuelto un 5% de Naproxeno. En la Tabla IV - 2, se expresa en diferentes columnas, la solubilidad del Naproxeno en las mezclas seleccionadas y en función de ella, las cantidades mínimas de disolvente necesaria para solubilizar un 5 % (P/P) de soluto y máxima de viscosizante que admitiría el sistema.

TABLA IV - 2

| N° | Solubilidad | Disolvente para | Viscosizante máx. |
|------------|----------------|--------------------|-------------------|
| <u>Id.</u> | <u>% (P/P)</u> | <u>5 g % (P/P)</u> | <u>% (P/P)</u> |
| 101 | 5.5 | 85.9 | 9.1 |
| 111 | 6.2 | 75.5 | 20.0 |
| 151 | 5.9 | 74.74 | 15.0 |
| 161 | 5.1 | 91.15 | 8.8 |
| 181 | 7.5 | 61.93 | 33.0 |

En ensayos previos, se determinó la cantidad mínima de las sustancias viscosizantes seleccionadas, necesaria para conferir a la preparación resultante, consistencia adecuada. Como consecuencia de ello, las formulaciones elaboradas con los Aerosil, fueron también desechadas, debido a que tras un periodo de reposo de 48 h se producía un claro fenómeno de sinéresis. Con respecto a la etil-celulosa, la menor cantidad de ella necesaria era del 15 % (P/P). En las fórmulas seleccionadas se supone que el polímero no va a modificar a las concentraciones propuestas la solubilidad del Naproxeno en las soluciones iniciales. Ya que la concentración de polímero es superior a la máxima que admiten las fórmulas 101 y 171, ambas se rechazan.

2.- LIPOGELES ELABORADOS.

Se elaboraron geles sin y con Naproxeno al 5 % (P/P). Con respecto al polímero se ensayan dos concentraciones diferentes 15 y 20 % (P/P), con objeto de comprobar la posible influencia del polímero.

Las fórmulas a ensayar las identificaremos con el número correspondiente al de los líquidos que las constituyen, seguido de una letra (N o E, según contengan o no Naproxeno) y un tercero que indica el porcentaje de polímero empleado. Su signatura y composición se muestran en la Tabla IV - 3.

TABLA IV - 3

| <u>Muestra</u> <u>Nº Id.</u> | <u>Composición</u> | <u>Muestra</u> <u>Nº Id.</u> | <u>Composición</u> |
|---------------------------------|---|---------------------------------|--------------------------------|
| 111 N 15 | { Naproxeno 5 g Ethocel 15 g Líquido 80 g | 111 E 15 | { Ethocel 15 g Líquido 85 g |
| 151 N 15 | | 151 E 15 | |
| 181 N 15 | | 181 E 15 | |
| 111 N 20 | { Naproxeno 5 g Ethocel 20 g Líquido 75 g | 111 E 20 | { Ethocel 20 g Líquido 80 g |
| 181 N 20 | | 181 E 20 | |

Ethocel es el nombre registrado que la Dow Chemical S.A. da a la etilcelulosa. La utilizada corresponde a un grado de polimerización tal que sus soluciones al 2% proporcionan una viscosidad de 5 cps .

Para su elaboración, después de mezclar los líquidos, se añade y disuelve el principio activo si lo incluye la fórmula (≈ 29 °C); se gelifican las muestras por adición del polímero interponiéndolo en la mezcla con ayuda de un agitador mecánico. Posteriormente las muestras se dejan en reposo a 25 °C, durante un mínimo de 15 días. Todos los geles obtenidos eran transparentes y homogéneos.

3.- DISPONIBILIDAD GALENICA.

La disponibilidad galénica, se determina mediante estudios de liberación del fármaco desde el vehículo que lo contiene. Para ello se emplea una célula de difusión, diseñada para la realización de dichos estudios y cuyas características y descripción, se realizó exhaustivamente en el Capítulo 4 , 3.2..

Con el fin de que en la liberación del soluto, solo influya su relación con el vehículo, los ensayos se montarán de tal manera que se ajusten, en la medida de lo posible, a las condiciones experimentales preconizadas por HIGUCHI (1961), es decir, que la solución receptora, se encuentre en condiciones sumidero (sink); que la membrana de separación de ambas fases, no interfiera en la liberación del soluto y que sólo la molécula sometida a estudio, difunda al exterior.

Además, dicho autor y para los sistemas en los que el soluto se encuentre solubilizado, y el excipiente sea el que controle la velocidad de liberación, propone como modelo cinético de liberación, la linealidad de la función q (cantidad de sustancia acumulativa) frente a $t^{1/2}$. A partir de dicha función puede deducirse el coeficiente de difusión del soluto en el excipiente, ya que entre ambas, existe la siguiente relación:

$$D_v = \left(\frac{b}{2 C_0 A} \right)^2 \pi$$

En la que:

b : relación de la $q = f(t^{1/2})$, ($\text{mg} \cdot \text{s}^{-1/2}$).

C_0 : Concentración del soluto en el excipiente, ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-3}$).

A : Area de difusión, (cm^2).

D_v : Coeficiente de difusión del soluto en el excipiente ($\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$).

Esta ecuación es válida, siempre que la cantidad de soluto liberado, no supere el 30 % del contenido inicial (Capítulo 1, 4.3.)

3.1.- CONDICIONES EXPERIMENTALES.

a) Solución receptora. Debido al incremento que experimenta la solubilidad del Naproxeno en medio acuoso, al aumentar el pH, se emplea solución reguladora de fosfatos, de pH = 7.5, y que responde a la fórmula:

| | | |
|---|-------|---------|
| $\text{P O}_4 \text{ H Na}_2 \cdot 2 \text{ H}_2 \text{ O}$ | | 20.5 g |
| $\text{P O}_4 \text{ H}_2 \text{ K}$ | | 2.8 g |
| $\text{H}_2 \text{ O}$ destilada c.s.p. | | 1000 ml |

Con el fin de mantener las condiciones de "sumidero", el volumen a emplear de ella, se determina en función de la solubilidad del Naproxeno en dicho medio. La Tabla IV - 4, recoge los datos experimentales obtenidos, correspondientes a la solubilidad de dicha sustancia en la solución reguladora de fosfatos a 25 °C (0.74 % (P/P)), obtenidos siguiendo el procedimiento general de determinación de solubilidad y valorada espectrofotométricamente.

Debido a que la cámara de la célula de difusión, tiene una capacidad aproximada para 2 g de preparación, son suficientes 200 ml de fase receptora para mantener durante todo el ensayo las condiciones de "sumidero", incluso en el supuesto de que la muestra liberara el 100 % del contenido inicial del soluto. Dichas condiciones han sido establecidas tomando como base, las preconizadas por AIACHE y DEVISSAGUET (1978), que la estiman como la décima parte de la solubilidad de la sustancia en el medio.

b) Membrana. Se emplea una membrana filtrante de Acetato de Celulosa de 2.5 cm de diámetro y 0.45 μm de tamaño de poro (Sartorius SM 111 06). Su selección, aunque no de forma totalmente arbitraria, se ha realizado sólo en función de su compatibilidad con las sustancias utilizadas. Es por ello que los resultados que se obtengan, serán sometidos a un análisis para determinar la influencia de ella, para lo cual se determinará la correlación lineal propuesta por Higuchi $q = f(t)^{1/2}$.

TABLA IV - 4

MUESTRA: Solución reguladora de fosfatos - Naproxeno.

pH = 7.5

| λ (nm) | $10^{-1} \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | N | Ley Lambert-Beer |
|----------------|--|-------|---|-------------------------------------|
| 316 | 0.24 | 0.142 | 7 | $Y = 3.28 \cdot 10^{-4} + 5.9818 X$ |
| | 1.53 | 0.908 | | $r = 0.99964 \text{ (P < 0.001)}$ |

| I | Sol. | | Dilución | | Soluto/Sol. | Solb. |
|---|------|---------|--|-------|--------------------|-------|
| | ml | g | $10^{-3} \text{ml} \cdot \text{ml}^{-1}$ | A | 10^{-2}g | % |
| - | - | - | - | - | - | - |
| | 1 | 1.01532 | 1.0 | 0.442 | 0.749 | 0.74 |
| A | 1 | 0.90294 | 1.0 | 0.442 | 0.739 | 0.73 |
| | 1 | 0.91523 | 1.0 | 0.442 | 0.739 | 0.73 |
| B | 1 | 0.90881 | 1.0 | 0.442 | 0.743 | 0.73 |

N = 4

$\bar{x} = 0.73$

$s = 5 \cdot 10^{-5}$

% s = 0.68

TABLA IV - 5

MUESTRA: Solución reguladora de fosfatos - Etanol.

pH = 7.5

| <u>$10^{-1} \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$</u> | <u>cm</u> | <u>N</u> | |
|--|-----------|----------|---------------------------------|
| 1.77 | 2.75 | | $Y = -1.2055 + 20.13223 X$ |
| 8.86 | 17.55 | 9 | $r = 0.99347 \quad (P < 0.001)$ |

Solubilidad

| <u>Muestra</u> | <u>$\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$</u> |
|----------------|--|
| 111 E 15 | 1.28 |
| 151 E 15 | 1.24 |
| 181 E 15 | 1.18 |
| 111 E 20 | 1.39 |
| 181 E 20 | 0.60 |

Con el fin de evitar la modificación de su grosor durante el ensayo, ésta se mantiene sumergida en solución reguladora durante las 24 horas previas a su utilización. Aparentemente, no sufre alteración alguna durante el ensayo.

Debido a su rigidez, no fué necesario, ningún tipo de soporte adicional en la célula de difusión.

c) Ya que todos los excipientes incluyen entre sus componentes, una pequeña proporción de etanol, que durante los ensayos de liberación puede difundir hacia la solución receptora, a fin de evitarlo o al menos minimizarlo, se adiciona a esta última solución, un bajo porcentaje de etanol. Dicho porcentaje se ha calculado mediante ensayos previos de reparto entre cada uno de los excipientes y la solución receptora, encontrándose ambas fases en la misma relación en las que posteriormente serán utilizadas en los ensayos de liberación. El etanol, fué valorado en la solución receptora, después de 48 horas de iniciado el ensayo de reparto, por cromatografía en fase gaseosa, empleando una columna de

En la Tabla IV - 5, se muestra la relación existente entre la concentración de etanol en la solución reguladora y la altura de los picos obtenidos a 6 min de tiempo de retención, así como los resultados obtenidos para cada uno de los excipientes.

Preparación del ensayo.

La muestra, se introduce en la cámara de difusión con ayuda de una espátula, procurando que la superficie quede lisa y deduciendo por diferencia de peso, la cantidad utilizada. Sobre ella se sitúa la membrana, previamente prensada entre papel de filtro, evitando la formación de cámaras de aire. Cerrada la de difusión, se procede inmediatamente al ensayo de liberación, después de eliminar las burbujas de aire que puedan existir en la interfase membrana líquido receptor, que se encontrará a la temperatura del ensayo, 25 °C.

La agitación magnética, fué elevada, pero no turbulenta, manteniéndose constante en todas las experiencias.

La cantidad de Naproxeno liberado, se determina por valoración espectrofotométrica en el medio receptor, a intervalos de tiempo de 15 minutos inicialmente, con el fin de poder determinar la posible influencia de la membrana en el proceso de liberación y a intervalos de 60 minutos, posteriormente. El volumen extraído, en cada toma fué de 8 ml, reemplazándolo por solución reguladora, a igual temperatura que la del ensayo. Duración total del mismo, 8 horas.

3.2.- RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSION.

La Tabla IV - 6, indica la longitud de onda seleccionada, el margen de concentración donde se cumple la Ley de Lambert-Beer, y la ecuación de la recta que mejor se ajusta a dichos puntos, obtenida por el método de los mínimos cuadrados.

TABLA IV - 6

MUESTRA: Solución reguladora de fosfatos - Naproxeno.

pH = 7.5

| λ (m μ) | 10^{-2} mg·ml $^{-1}$ | A | N | Ley Lambert-Beer |
|----------------------|-------------------------|-------|---|---|
| 271 | 0.60 | 0.110 | 8 | Y = $-6.35 \cdot 10^{-3} + 21.711 X$ r = 0.99989 (P < 0.001) |
| | 4.40 | 0.908 | | |

En las Tablas IV-7, 9, 11, 13 y 15, se indican los pesos de las muestras ensayadas, las absorbancias obtenidas en cada intervalo de tiempo, y en la parte inferior, el tanto por ciento de sustancia liberada (P/P) en función del tiempo, para cada una de las muestras ensayadas así como el valor medio de ellas.

TABLA IV - 7

MUESTRA: 111 N 15

| <u>Ensayo (N°)</u> | <u>1</u> | <u>2</u> | <u>3</u> |
|--------------------|----------|----------|----------|
| <u>Peso (g)</u> | 2.2 | 2.5 | 2.3 |

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| <u>t</u> <u>min</u> | <u>A₁</u> | <u>A₂</u> | <u>A₃</u> |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 0.230 | 0.310 | 0.262 |
| 30 | 0.422 | 0.412 | 0.398 |
| 45 | 0.500 | 0.482 | 0.482 |
| 60 | 0.558 | 0.558 | 0.548 |
| 90 | 0.680 | 0.682 | 0.682 |
| 120 | 0.772 | 0.778 | 0.768 |
| 180 | 0.920 | 0.930 | 0.928 |
| 240 (*) | 0.198 | 0.198 | 0.198 |
| 300 (*) | 0.210 | 0.218 | 0.218 |
| 360 (*) | 0.230 | 0.230 | 0.232 |
| 420 (*) | 0.238 | 0.242 | 0.248 |
| 480 (*) | 0.282 | 0.268 | 0.268 |

(*)... Dilución: $0.2 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$

| <u>t</u> <u>min</u> | <u>Concentración (% P/P)</u> | | | | <u>s²</u> | <u>s</u> |
|------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|----------------------|----------|
| | <u>C₁</u> | <u>C₂</u> | <u>C₃</u> | <u>C̄</u> | | |
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 1.98 | 2.33 | 2.15 | 2.15 | 0.031 | 0.176 |
| 30 | 3.67 | 3.18 | 3.33 | 3.39 | 0.063 | 0.251 |
| 45 | 4.46 | 3.82 | 4.13 | 4.13 | 0.105 | 0.324 |
| 60 | 5.12 | 4.52 | 4.81 | 4.82 | 0.090 | 0.299 |
| 90 | 6.33 | 5.60 | 6.06 | 6.00 | 0.136 | 0.369 |
| 120 | 7.33 | 6.51 | 6.97 | 6.94 | 0.169 | 0.411 |
| 180 | 8.83 | 7.86 | 8.50 | 8.40 | 0.243 | 0.492 |
| 240 | 9.94 | 8.77 | 9.50 | 9.40 | 0.351 | 0.592 |
| 300 | 10.78 | 9.81 | 10.63 | 10.41 | 0.277 | 0.526 |
| 360 | 11.98 | 10.58 | 11.55 | 11.37 | 0.518 | 0.720 |
| 420 | 12.71 | 11.37 | 12.57 | 12.22 | 0.547 | 0.740 |
| 480 | 14.01 | 13.10 | 13.78 | 13.81 | 1.240 | 1.137 |

TABLA IV - 8

MUESTRA: 111 N 15

| t | | C ₁ | C ₂ | C ₃ | \bar{C} | s ² | s |
|--------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|----------------|-------|
| 10 ⁻² s | s ^{1/2} | (ng) | (ng) | (ng) | (ng) | | |
| 0 | 0.0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 30.0 | 2.18 | 2.91 | 2.47 | 2.52 | 0.138 | 0.371 |
| 18 | 42.4 | 4.03 | 3.97 | 3.82 | 3.94 | 0.011 | 0.107 |
| 27 | 52.0 | 4.91 | 4.77 | 4.75 | 4.81 | 0.008 | 0.088 |
| 36 | 60.0 | 5.63 | 5.65 | 5.53 | 5.60 | 0.004 | 0.062 |
| 54 | 73.5 | 6.96 | 7.00 | 6.97 | 6.98 | 0.001 | 0.019 |
| 72 | 84.8 | 8.06 | 8.14 | 8.02 | 8.07 | 0.004 | 0.060 |
| 108 | 103.9 | 9.71 | 9.83 | 9.78 | 9.77 | 0.003 | 0.057 |
| 144 | 120.0 | 10.93 | 10.96 | 10.93 | 10.94 | 0.001 | 0.017 |
| 180 | 134.2 | 11.86 | 12.26 | 12.23 | 12.11 | 0.048 | 0.219 |
| 216 | 147.0 | 13.18 | 13.22 | 13.28 | 13.23 | 0.003 | 0.051 |
| 252 | 158.7 | 13.99 | 14.21 | 14.46 | 14.22 | 0.056 | 0.237 |
| 288 | 169.7 | 16.46 | 15.87 | 15.85 | 16.06 | 0.122 | 0.349 |

$$ng = 0.0406 + 0.0916 s^{1/2}$$

$$N = 13$$

$$r = 0.9987$$

$$s = 0.2557$$

$$t = 66.01959$$

$$r^2 = 0.9975$$

$$s^2 = 0.0654$$

$$D_v = 2.379 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\bar{C}_v = 55.16 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$\Lambda_D = 3.017 \text{ cm}^2$$

TABLA IV - 9

MUESTRA: 151 N 15

| Ensayo (N°) | 1 | 2 | 3 |
|-------------|--------|--------|--------|
| Peso (g) | 2.2878 | 2.2178 | 2.1347 |

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| t min | A_1 | A_2 | A_3 |
|----------|-------|-------|-------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 0.342 | 0.320 | 0.440 |
| 30 | 0.458 | 0.442 | 0.532 |
| 45 | 0.538 | 0.522 | 0.598 |
| 60 | 0.602 | 0.600 | 0.678 |
| 90 | 0.720 | 0.708 | 0.792 |
| 120 | 0.832 | 0.818 | 0.928 |
| 180 | 0.970 | 0.964 | 1.100 |
| 240 (*) | 0.444 | 0.442 | 0.488 |
| 300 (*) | 0.486 | 0.486 | 0.546 |
| 360 (*) | 0.518 | 0.508 | 0.562 |
| 420 (*) | 0.422 | 0.548 | 0.602 |
| 480 (*) | 0.588 | 0.562 | 0.612 |

(*)... Dilución: $0.4 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$

| t min | Concentración (% P/P) | | | | s^2 | s |
|----------|-----------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| | C_1 | C_2 | C_3 | \bar{C} | | |
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 2.81 | 2.71 | 3.85 | 3.12 | 0.401 | 0.633 |
| 30 | 3.85 | 3.83 | 4.80 | 4.16 | 0.306 | 0.553 |
| 45 | 4.65 | 4.65 | 5.56 | 4.95 | 0.276 | 0.525 |
| 60 | 5.34 | 5.47 | 6.46 | 5.75 | 0.373 | 0.611 |
| 90 | 6.48 | 6.57 | 7.68 | 6.91 | 0.442 | 0.665 |
| 120 | 7.62 | 7.72 | 9.12 | 8.15 | 0.709 | 0.842 |
| 180 | 9.00 | 9.21 | 10.93 | 9.71 | 1.125 | 1.061 |
| 240 | 10.52 | 10.78 | 12.43 | 11.24 | 1.076 | 1.037 |
| 300 | 11.73 | 12.07 | 14.11 | 12.63 | 1.662 | 1.289 |
| 360 | 12.77 | 12.93 | 14.93 | 13.54 | 1.451 | 1.205 |
| 420 | 12.49 | 14.19 | 16.29 | 14.32 | 3.616 | 1.901 |
| 480 | 14.99 | 14.94 | 17.03 | 15.65 | 1.413 | 1.189 |

TABLA IV - 10

MUESTRA: 151 N 15

| t | | C ₁ (mg) | C ₂ (mg) | C ₃ (mg) | C̄ (mg) | s ² | s |
|--------------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------|----------------|-------|
| 10 ⁻² s | s ^{1/2} | | | | | | |
| 0 | 0.0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 30.0 | 3.21 | 3.01 | 4.11 | 3.44 | 0.346 | 0.588 |
| 18 | 42.4 | 4.41 | 4.25 | 5.12 | 4.59 | 0.217 | 0.466 |
| 27 | 52.0 | 5.31 | 5.15 | 5.93 | 5.47 | 0.168 | 0.410 |
| 36 | 60.0 | 6.10 | 6.07 | 6.89 | 6.35 | 0.216 | 0.465 |
| 54 | 73.5 | 7.42 | 7.28 | 8.19 | 7.63 | 0.241 | 0.491 |
| 72 | 84.8 | 8.71 | 8.56 | 9.74 | 9.00 | 0.410 | 0.640 |
| 108 | 103.9 | 10.30 | 10.31 | 11.67 | 10.72 | 0.670 | 0.818 |
| 144 | 120.0 | 12.03 | 11.95 | 13.27 | 12.42 | 0.544 | 0.738 |
| 180 | 134.2 | 13.41 | 13.38 | 15.06 | 13.95 | 0.922 | 0.960 |
| 216 | 147.0 | 14.60 | 14.34 | 15.94 | 14.96 | 0.733 | 0.856 |
| 252 | 158.7 | 14.29 | 15.74 | 13.38 | 15.80 | 2.399 | 1.549 |
| 288 | 169.7 | 17.15 | 16.57 | 18.17 | 17.30 | 0.660 | 0.812 |

$$mg = 0.2999 + 0.1001 s^{1/2}$$

$$N = 13$$

$$r = 0.9994$$

$$s = 0.1847$$

$$t = 99.88901$$

$$r^2 = 0.9989$$

$$s^2 = 0.0341$$

$$D_v = 3.143 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\bar{C}_v = 52.45 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 3.017 \text{ cm}^2$$

TABLA IV - 11

MUESTRA: 181 N 15

| Ensayo (N°) | 1 | 2 | 3 |
|-------------|--------|--------|--------|
| Peso (g) | 2.4516 | 2.4408 | 2.0901 |

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| t min | A_1 | A_2 | A_3 |
|----------|-------|-------|-------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 0.383 | 0.368 | 0.310 |
| 30 | 0.492 | 0.550 | 0.552 |
| 45 | 0.630 | 0.682 | 0.682 |
| 60 | 0.748 | 0.782 | 0.784 |
| 90 (*) | 0.928 | 0.960 | 0.962 |
| 120 (*) | 0.452 | 0.458 | 0.452 |
| 180 (*) | 0.532 | 0.542 | 0.530 |
| 240 (*) | 0.592 | 0.612 | 0.288 |
| 300 (*) | 0.658 | 0.662 | 0.670 |
| 360 (*) | 0.712 | 0.712 | 0.722 |
| 420 (*) | 0.758 | 0.762 | 0.752 |
| 480 (*) | 0.822 | 0.818 | 0.822 |

(*)...Dilución: $0.4 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$

| t min | Concentración (% P/P) | | | | s^2 | s |
|----------|-----------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| | C_1 | C_2 | C_3 | \bar{C} | | |
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 2.93 | 2.83 | 2.79 | 2.85 | 0.005 | 0.071 |
| 30 | 3.86 | 4.31 | 5.03 | 4.40 | 0.349 | 0.591 |
| 45 | 5.05 | 5.48 | 6.38 | 5.63 | 0.459 | 0.677 |
| 60 | 6.13 | 6.44 | 7.52 | 6.70 | 0.533 | 0.730 |
| 90 | 7.71 | 8.02 | 9.37 | 8.36 | 0.776 | 0.881 |
| 120 | 9.58 | 9.78 | 11.27 | 10.21 | 0.856 | 0.925 |
| 180 | 11.42 | 11.72 | 13.40 | 12.18 | 1.130 | 1.063 |
| 240 | 12.96 | 13.45 | 16.46 | 14.29 | 3.602 | 1.898 |
| 300 | 14.65 | 14.86 | 17.53 | 15.68 | 2.579 | 1.606 |
| 360 | 16.16 | 16.31 | 19.27 | 17.25 | 3.079 | 1.755 |
| 420 | 17.56 | 17.80 | 20.58 | 18.65 | 2.807 | 1.675 |
| 480 | 19.34 | 19.43 | 22.79 | 20.52 | 3.854 | 1.963 |

TABLA IV - 12

MUESTRA: 181 N 15

| t | | C ₁ | C ₂ | C ₃ | \bar{C} | s ² | s |
|--------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|----------------|-------|
| 10 ⁻² s | s ^{1/2} | (mg) | (mg) | (mg) | (mg) | | |
| 0 | 0.0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 30.0 | 3.59 | 3.45 | 2.91 | 3.32 | 0.126 | 0.355 |
| 18 | 42.4 | 4.73 | 5.26 | 5.26 | 5.09 | 0.093 | 0.304 |
| 27 | 52.0 | 6.19 | 6.68 | 6.66 | 6.51 | 0.078 | 0.280 |
| 36 | 60.0 | 7.51 | 7.86 | 7.86 | 7.74 | 0.040 | 0.200 |
| 54 | 73.5 | 9.45 | 9.79 | 9.79 | 9.67 | 0.039 | 0.197 |
| 72 | 84.8 | 11.74 | 11.94 | 11.78 | 11.82 | 0.011 | 0.104 |
| 108 | 103.9 | 14.00 | 14.30 | 14.00 | 14.10 | 0.030 | 0.172 |
| 144 | 120.0 | 15.98 | 16.42 | 17.20 | 16.50 | 0.443 | 0.665 |
| 180 | 134.2 | 17.95 | 18.14 | 18.32 | 18.14 | 0.033 | 0.183 |
| 216 | 147.0 | 19.81 | 19.91 | 20.14 | 19.95 | 0.029 | 0.170 |
| 252 | 158.7 | 21.53 | 21.72 | 21.50 | 21.58 | 0.014 | 0.118 |
| 288 | 169.7 | 23.71 | 23.72 | 23.82 | 23.75 | 0.003 | 0.058 |

$$mg = 0.5841 + 0.1409 s^{1/2}$$

N = 13

$$r = 0.9999$$

$$s = 0.32046$$

$$t = 81.05924$$

$$r^2 = 0.9983$$

$$s^2 = 0.1027$$

$$D_v = 5.634 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\bar{C}_v = 55.15 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 3.017 \text{ cm}^2$$

TABLA IV - 13

MUESTRA: 111 N 20

| Ensayo (Nº) | 1 | 2 | 3 |
|-------------|--------|--------|--------|
| Peso (g) | 1.9309 | 2.2024 | 2.3768 |

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| t min | A ₁ | A ₂ | A ₃ |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 0.272 | 0.242 | 0.222 |
| 30 | 0.358 | 0.338 | 0.322 |
| 45 | 0.418 | 0.408 | 0.402 |
| 60 | 0.462 | 0.462 | 0.462 |
| 90 | 0.548 | 0.538 | 0.538 |
| 120 | 0.612 | 0.608 | 0.612 |
| 180 | 0.732 | 0.712 | 0.722 |
| 240 | 0.822 | 0.830 | 0.822 |
| 300 | 0.900 | 0.880 | 0.902 |
| 360 | 0.962 | 0.942 | 0.968 |
| 420 (*) | 0.412 | 0.408 | 0.412 |
| 480 (*) | 0.428 | 0.422 | 0.430 |

(*)...Dilución: $0.4 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$

| t min | Concentración (% P/P) | | | | s ² | s |
|----------|-----------------------|----------------|----------------|-----------|----------------|-------|
| | C ₁ | C ₂ | C ₃ | \bar{C} | | |
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 2.66 | 2.08 | 1.77 | 2.17 | 0.202 | 0.450 |
| 30 | 3.58 | 2.96 | 2.62 | 3.05 | 0.240 | 0.490 |
| 45 | 4.29 | 3.66 | 3.34 | 3.77 | 0.236 | 0.486 |
| 60 | 4.88 | 4.26 | 3.93 | 4.35 | 0.231 | 0.481 |
| 90 | 5.88 | 5.05 | 4.66 | 5.20 | 0.383 | 0.619 |
| 120 | 6.70 | 5.82 | 5.41 | 5.97 | 0.436 | 0.660 |
| 180 | 8.08 | 6.89 | 6.45 | 7.14 | 0.709 | 0.842 |
| 240 | 9.22 | 8.12 | 7.45 | 8.26 | 0.797 | 0.893 |
| 300 | 10.28 | 8.82 | 8.33 | 9.14 | 1.031 | 1.015 |
| 360 | 11.22 | 9.63 | 9.12 | 9.99 | 1.194 | 1.093 |
| 420 | 12.33 | 10.68 | 9.98 | 11.00 | 1.452 | 1.205 |
| 480 | 13.11 | 11.32 | 10.65 | 11.69 | 1.612 | 1.270 |

TABLA IV - 14

MUESTRA: 111 N 20

| t | | C ₁ | C ₂ | C ₃ | \bar{C} | s ² | s |
|--------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|----------------|-------|
| 10 ⁻² s | s ^{1/2} | (mg) | (mg) | (mg) | (mg) | | |
| 0 | 0.0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 30.0 | 2.56 | 2.29 | 2.10 | 2.32 | 0.053 | 0.232 |
| 18 | 42.4 | 3.46 | 3.26 | 3.11 | 3.28 | 0.031 | 0.175 |
| 27 | 52.0 | 4.15 | 4.04 | 3.97 | 4.05 | 0.008 | 0.090 |
| 36 | 60.0 | 4.71 | 4.69 | 4.67 | 4.69 | 0.001 | 0.019 |
| 54 | 73.5 | 5.67 | 5.56 | 5.54 | 5.59 | 0.005 | 0.071 |
| 72 | 84.8 | 6.47 | 6.40 | 6.43 | 6.43 | 0.001 | 0.032 |
| 108 | 103.9 | 7.80 | 7.59 | 7.67 | 7.68 | 0.011 | 0.107 |
| 144 | 120.0 | 8.90 | 8.94 | 8.96 | 8.90 | 0.002 | 0.042 |
| 180 | 134.2 | 9.92 | 9.71 | 9.90 | 9.84 | 0.014 | 0.118 |
| 216 | 147.0 | 10.83 | 10.61 | 10.84 | 10.76 | 0.017 | 0.132 |
| 252 | 158.7 | 11.90 | 11.76 | 11.86 | 11.84 | 0.005 | 0.071 |
| 288 | 169.7 | 12.65 | 12.47 | 12.66 | 12.59 | 0.012 | 0.110 |

$$mg = 0.1574 + 0.0731 s^{1/2}$$

N = 13

$$r = 0.99969$$

$$r^2 = 0.99938$$

$$s = 0.10098$$

$$s^2 = 0.01020$$

$$t = 133.355$$

$$D_v = 1.7417 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\bar{C}_v = 51.42 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 3.017 \text{ cm}^2$$

TABLA IV - 15

MUESTRA: 181 N 20

| Ensayo (N°) | 1 | 2 | 3 |
|-------------|--------|--------|--------|
| Peso (g) | 2.6525 | 2.5920 | 2.4741 |

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| t min | A_1 | A_2 | A_3 |
|----------|-------|-------|-------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 0.220 | 0.320 | 0.222 |
| 30 | 0.396 | 0.488 | 0.410 |
| 45 | 0.512 | 0.602 | 0.522 |
| 60 | 0.632 | 0.700 | 0.628 |
| 90 | 0.778 | 0.848 | 0.778 |
| 120 | 0.898 | 0.954 | 0.892 |
| 180 (*) | 0.432 | 0.462 | 0.448 |
| 240 (*) | 0.448 | 0.514 | 0.492 |
| 300 (*) | 0.542 | 0.578 | 0.558 |
| 360 (*) | 0.592 | 0.618 | 0.608 |
| 420 (*) | 0.638 | 0.652 | 0.652 |
| 480 (*) | 0.668 | 0.682 | 0.678 |

(*).....Dilución: $0.4 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$

| t min | Concentración (% P/P) | | | | s^2 | s |
|----------|-----------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| | C_1 | C_2 | C_3 | \bar{C} | | |
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 15 | 1.70 | 2.27 | 1.62 | 1.86 | 0.124 | 0.351 |
| 30 | 3.06 | 3.52 | 3.02 | 3.20 | 0.077 | 0.278 |
| 45 | 4.05 | 4.45 | 3.94 | 4.15 | 0.074 | 0.271 |
| 60 | 5.10 | 5.30 | 4.84 | 5.08 | 0.053 | 0.231 |
| 90 | 6.37 | 6.53 | 6.09 | 6.33 | 0.049 | 0.222 |
| 120 | 7.50 | 7.50 | 7.12 | 7.37 | 0.048 | 0.218 |
| 180 | 9.20 | 9.23 | 9.07 | 9.16 | 0.007 | 0.087 |
| 240 | 10.57 | 10.46 | 10.17 | 10.40 | 0.042 | 0.204 |
| 300 | 11.94 | 11.93 | 11.70 | 11.86 | 0.019 | 0.137 |
| 360 | 13.28 | 13.03 | 12.99 | 13.10 | 0.024 | 0.156 |
| 420 | 14.58 | 14.06 | 14.21 | 14.28 | 0.073 | 0.270 |
| 480 | | | | | | |

TABLA IV - 16

MUESTRA: 181 N 20

| t | | C ₁ | C ₂ | C ₃ | \bar{C} | s ² | s |
|--------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|----------------|-------|
| 10 ⁻² s | s ^{1/2} | (mg) | (mg) | (mg) | (mg) | | |
| 0 | 0.0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 30.0 | 2.10 | 3.01 | 2.10 | 2.40 | 0.270 | 0.521 |
| 18 | 42.4 | 3.79 | 4.67 | 3.92 | 4.13 | 0.228 | 0.477 |
| 27 | 52.0 | 5.01 | 5.91 | 5.10 | 5.34 | 0.243 | 0.493 |
| 36 | 60.0 | 6.30 | 7.03 | 6.28 | 6.54 | 0.184 | 0.429 |
| 54 | 73.5 | 7.88 | 8.66 | 7.89 | 8.14 | 0.197 | 0.444 |
| 72 | 84.8 | 9.28 | 9.25 | 9.23 | 9.49 | 0.161 | 0.401 |
| 108 | 103.9 | 11.38 | 12.24 | 11.75 | 11.79 | 0.188 | 0.434 |
| 144 | 120.0 | 13.07 | 13.87 | 13.18 | 13.37 | 0.188 | 0.434 |
| 180 | 134.2 | 14.77 | 15.82 | 15.16 | 15.25 | 0.285 | 0.533 |
| 216 | 147.0 | 16.43 | 17.28 | 16.83 | 16.85 | 0.184 | 0.429 |
| 252 | 158.7 | 18.04 | 18.64 | 18.41 | 18.36 | 0.093 | 0.306 |
| 288 | 169.7 | 19.32 | 19.94 | 19.62 | 19.63 | 0.096 | 0.309 |

$$mg = - 0.6574 + 0.1189 s^{1/2}$$

$$N = 13$$

$$r = 0.9991$$

$$r^2 = 0.9981$$

$$s = 0.2856$$

$$s^2 = 0.0815$$

$$t = 76.73736$$

$$D_v = 3.282 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\bar{C}_v = 60.96 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 3.017 \text{ cm}^2$$

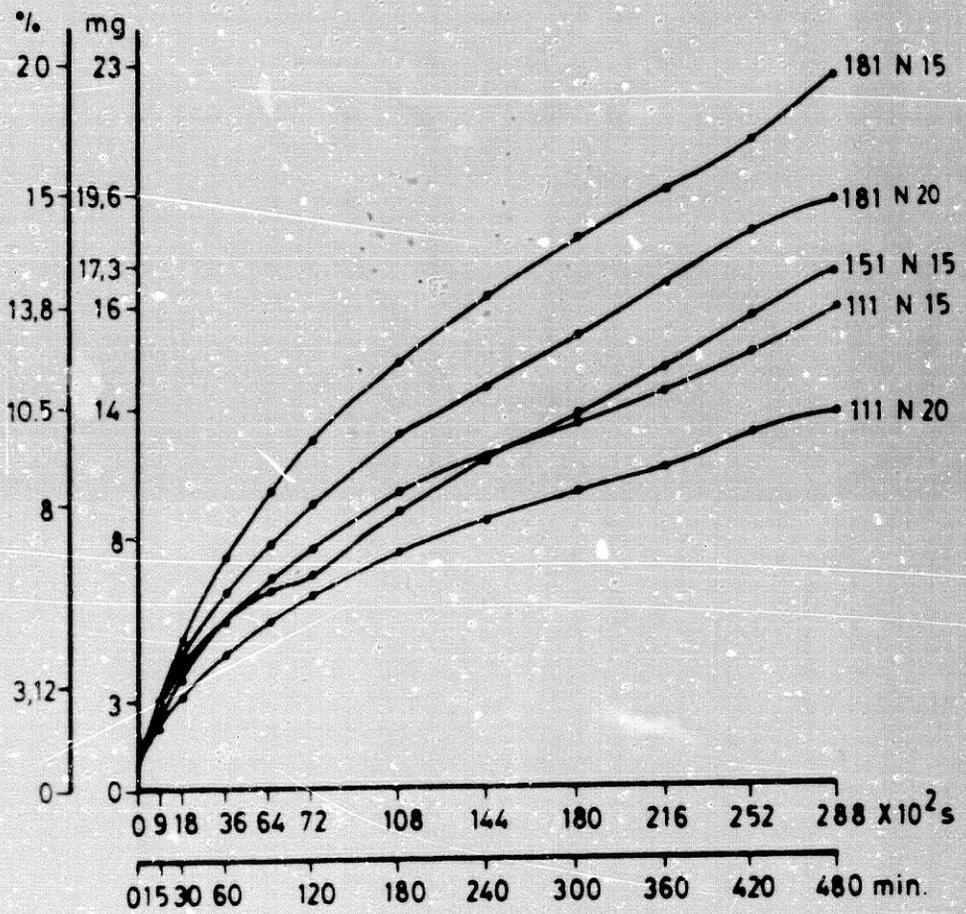


Fig. IV - 1

En la figura IV - 1, en un sistema de coordenadas con doble escala, se representa cantidad de Naproxen acumulativo liberado (mg) y tanto por ciento respecto al contenido inicial de cada muestra frente al tiempo (min y s).

De su observación puede deducirse que el nivel de liberación, no supera el 25 % en ningún caso y por tanto puede aplicarse sin inconveniente alguno, la ecuación de Higuchi simplificada.

Con el fin de estudiar, si las condiciones experimentales, se ajustan a las inicialmente propuestas y el vehículo realmente controla la liberación del soluto, sometemos estos ensayos a la prueba del análisis cinético propuesto por Higuchi, es decir, estudio de la linealidad de la ecuación $q = f(t)^{1/2}$.

En las Tablas IV-8, 10, 12, 14 y 16, en diferentes columnas, se incluyen la raíz cuadrada del tiempo en segundos, las concentraciones acumulativas de Naproxeno liberado (mg), en tres experiencias diferentes, sus valores medios, varianza y desviación estandar, así como el coeficiente de correlación lineal obtenido entre la cantidad acumulativa media del soluto liberado (mg) y la raíz cuadrada del tiempo ($s^{1/2}$).

En ellas, se puede observar el elevado valor del coeficiente de correlación lineal obtenido ($r = 0.99$), lo que nos demuestra que la cinética de liberación se ajusta al modelo preconizado por HIGUCHI para "sistemas solución" y cuando el vehículo controla dicha liberación, no interfiriendo ni la membrana ni el líquido receptor.

Con respecto al soluto, éste no afecta tampoco a la membrana, manteniéndose ésta de forma permanente en equilibrio con el excipiente. Las características del líquido receptor y su velocidad de agitación, impiden la formación de una capa de resistencia difusional adicional en la interfase membrana líquido receptor. Por todo ello, puede estimarse que los ensayos se han realizado en las condiciones adecuadas a los fines que se pretenden.

Como quiera que la cantidad de sustancia liberada por un

excipiente, depende de la relación que existe entre la concentración de soluto y su solubilidad, esta relación según SHASI y ZATZ (1978), es una forma aproximada de expresar el valor de la actividad termodinámica del soluto en el vehículo. Dicha actividad refleja la capacidad del excipiente para liberar al soluto. Cuando dicho valor es elevado, es lógico suponer que también lo sea el de liberación.

El valor aproximado de la actividad termodinámica del soluto en cada excipiente, se ha determinado suponiendo inicialmente que el polímero no afecta al valor de su solubilidad en los componentes líquidos de la fórmula. Por tanto dicho valor se puede deducir de la relación que existe, entre la concentración de Naproxeno prefijada (5 % P/P) y la cantidad que es capaz de solubilizar el porcentaje de codisolventes presentes en cada uno de los excipientes. En la Tabla IV - 17, se incluye además de dicho valor, la cantidad fármaco liberada expresada en tanto por ciento.

Finalmente y con objeto de comprobar la exactitud de los resultados obtenidos, se determina la correlación lineal de % P/P liberado frente a la actividad termodinámica aproximada del soluto (a_2).

TABLA IV - 17

| <u>Nº Id.</u> | <u>a_2</u> | <u>% (P/P)</u> |
|---------------|-------------------------|----------------|
| 111 N 15 | 0.94 | 13.81 |
| 151 N 15 | 0.99 | 15.75 |
| 181 N 15 | 0.77 | 20.52 |
| 111 N 20 | 0.99 | 11.69 |
| 181 N 20 | 0.81 | 15.26 |

$$r_{(x, a_2)} = 0.75422$$

$$r^2 = 0.56885$$

$$s = 2.45573$$

$$sb = 11.96690$$

$$s^2 = 6.12925$$

$$t = -1.98592 \text{ para } 3 \text{ g.l.}$$

Del valor de r , puede deducirse, la baja correlación, al menos lineal, que existe entre la actividad termodinámica del soluto así determinada y el porcentaje de fármaco liberado.

Del análisis individual de los resultados obtenidos, es perfectamente comprensible el valor de r . Los valores de actividad termodinámica "aproximada" del soluto, en la muestra 151 N 15 y 111 N 20 son iguales, sin embargo los porcentajes de liberación son diferentes y la muestra con menor valor de actividad termodinámica (181 N 15) presenta el mayor porcentaje de liberación de los observados.

El estudio de las causas de las anomalías obtenidas, vamos a realizarlo en función de la relación del coeficiente de difusión del Naproxeno en cada excipiente, y algunos parámetros físicos con él relacionados tales como, viscosidad del medio y para concentraciones elevadas de soluto, como es este caso, del coeficiente de actividad termodinámica del fármaco.

Ambos efectos, en ocasiones están interrelacionados y son difíciles de separar.

3.3.- COEFICIENTE DE DIFUSION DEL SOLUTO EN LOS EXCIPIENTES

Las elevadas correlaciones lineales obtenidas en la relación $q = f(t)^{1/2}$, nos permite obtener a partir de ella, el valor del coeficiente de difusión del soluto en cada excipiente. Con este fin, y en cada muestra, transformamos la expresión de la concentración en principio activo, de P/P a P/V, mediante la determinación de la cantidad de soluto total, en el peso de muestra empleado y a partir de él, la cantidad de soluto por unidad de volumen en cada una de las células de difusión, empleando posteriormente el valor medio de las tres muestras que intervienen en cada ensayo (\bar{C}_v).

Los valores de los coeficientes de difusión obtenidos, los denominaremos coeficientes de difusión "aparentes", ya que en su determinación y debido al método empleado en la transformación de las unidades de concentración, se va a cometer un pequeño error.

El area de la superficie de liberación (A_D), en todos los casos es 3.017 cm^2 .

Las Tablas IV-8, 10, 12, 14 y 16, expresan el coeficiente de difusión "aparente" del Naproxeno en cada excipiente (D_v), obtenido a partir de la relación anteriormente propuesta.

En todos los casos, se obtienen valores de coeficientes de difusión del orden de $10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$. Todos ellos están de acuerdo con los esperados para este tipo de sistemas físico-químicos, si bien existen casos, entre los excipientes ensayados, en los que este valor llega a duplicarse, (181 N 15/111 N 15 o 111 N 20/181 N 20).

3.4.- VISCOSIDAD.

Con objeto de poder determinar una posible interacción del polímero y soluto que se traduzca en una modificación más o menos sustancial de la viscosidad del excipiente y para poder relacionar las modificaciones de viscosidad con el coeficiente de difusión del fármaco, se ha efectuado simultáneamente al ensayo de liberación otro de viscosidad, ambos a la misma temperatura.

Dicho ensayo, se realiza empleando un viscosímetro rotatorio modelo "Rheotest RV" a $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Dadas las características del equipo empleado, la cantidad de muestra necesaria para cada determinación es de 30 g. Las lecturas, se realizan tanto a velocidades ascendentes como descendentes y en el momento en el que el indicador correspondiente queda perfectamente estabilizado en la escala correspondiente, para cada variación de velocidad aplicado al sistema.

Las Tablas IV-18 a 26, indican, el número de identificación de la muestra, tipo de cilindro empleado, y posición del conmutador de velocidades, y en sucesivas columnas, la velocidad de deformación aplicada (D_r) expresada en segundos, s^{-1} , indicación del instrumento (α), tensión de cortadura (τ_2) en

TABLA IV - 18

MUESTRA: 111 E 15

Elemento S_2 ; Conmutador de velocidad A-I

| D_r s^{-1} | α | τ $dinas \cdot cm^{-2}$ | η cPo |
|-------------------|----------|---------------------------------|---------------|
| 1.0 | 12 | 139.20 | 13920.00 |
| 1.8 | 19 | 220.40 | 12254.24 |
| 3.0 | 29 | 330.60 | 11018.90 |
| 4.5 | 46 | 533.60 | 9832.27 |
| 9.0 | 68 | 783.00 | 8699.13 |
| 16.2 | 100 | 1160.00 | 7157.20 |
| 9.0 | 65 | 754.00 | 8376.94 |
| 4.5 | 43 | 498.80 | 9237.78 |
| 3.0 | 26 | 301.60 | 10052.33 |
| 1.8 | 17 | 197.20 | 10964.32 |
| 1.0 | 11 | 127.60 | 12760.00 |

TABLA IV - 19

MUESTRA: 111 N 15

Elemento S_2 ; Conmutador de velocidad A-I

| D_r s^{-1} | α | τ $dinas \cdot cm^{-2}$ | η cPo |
|-------------------|----------|---------------------------------|---------------|
| 1.0 | 15 | 174.00 | 17400.00 |
| 1.8 | 25 | 290.00 | 16124.00 |
| 3.0 | 37 | 429.20 | 14305.24 |
| 4.5 | 58 | 672.80 | 12460.26 |
| 9.0 | 86 | 997.60 | 11083.34 |
| 16.2 | 100 | 1160.00 | 7157.20 |
| 9.0 | 84 | 968.60 | 10761.15 |
| 4.5 | 55 | 638.00 | 11815.76 |
| 3.0 | 35 | 400.20 | 13338.67 |
| 1.8 | 23 | 261.00 | 14511.60 |
| 1.0 | 14 | 162.40 | 16240.00 |

TABLA IV - 20

MUESTRA: 151 E 15

Elemento S₂: Conmutador de velocidad A-I

| D_{r-1} s | α | τ_2 dinas·cm ⁻² | η cPo |
|----------------|----------|------------------------------------|---------------|
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.8 | 12 | 139.20 | 7739.52 |
| 3.0 | 19 | 214.60 | 7152.62 |
| 4.5 | 30 | 348.00 | 6444.96 |
| 9.0 | 45 | 516.20 | 5734.98 |
| 16.2 | 70 | 812.00 | 5010.04 |
| 27.0 | 100 | 1160.00 | 4296.64 |
| 16.2 | 68 | 783.00 | 4831.11 |
| 9.0 | 42 | 481.40 | 5348.35 |
| 4.5 | 27 | 313.20 | 5800.46 |
| 3.0 | 17 | 191.40 | 6379.36 |
| 1.8 | 11 | 127.60 | 7094.56 |
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |

TABLA IV - 21

MUESTRA: 151 N 15

Elemento S₂: Conmutador de velocidad A-I

| D_{r-1} s | α | τ_2 dinas·cm ⁻² | η cPo |
|----------------|----------|------------------------------------|---------------|
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.8 | 10 | 116.00 | 6449.60 |
| 3.0 | 14 | 162.40 | 5412.79 |
| 4.5 | 24 | 272.60 | 5048.55 |
| 9.0 | 38 | 435.00 | 4832.85 |
| 16.2 | 63 | 725.00 | 4473.25 |
| 27.0 | 98 | 1136.80 | 4210.71 |
| 48.6 | 100 | 1160.00 | 2387.28 |
| 27.0 | 97 | 1125.20 | 4167.74 |
| 16.2 | 62 | 713.40 | 4401.68 |
| 9.0 | 36 | 417.60 | 4639.54 |
| 4.5 | 23 | 261.00 | 4833.72 |
| 3.0 | 14 | 156.60 | 5219.48 |
| 1.8 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |

TABLA IV - 22

MUESTRA: 181 E 15

Elemento S₂: Conmutador de velocidad A-I

| D_{r-1} s | α | τ_2 dinas·cm ⁻² | η cPo |
|----------------|----------|------------------------------------|---------------|
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.8 | 10 | 116.00 | 6449.60 |
| 3.0 | 14 | 162.40 | 5412.79 |
| 4.5 | 23 | 266.80 | 4941.14 |
| 9.0 | 35 | 406.00 | 4510.66 |
| 16.2 | 57 | 661.20 | 4079.60 |
| 27.0 | 86 | 997.60 | 3695.11 |
| 48.6 | 100 | 1160.00 | 2387.28 |
| 27.0 | 84 | 968.60 | 3587.69 |
| 16.2 | 55 | 632.20 | 3900.67 |
| 9.0 | 34 | 388.60 | 4317.35 |
| 4.5 | 21 | 243.60 | 4511.47 |
| 3.0 | 13 | 150.80 | 5026.16 |
| 1.8 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |

TABLA IV - 23

MUESTRA: 181 N 15

Elemento S₂: Conmutador de velocidad A-I

| D_{r-1} s | α | τ_2 dinas·cm ⁻² | η cPo |
|----------------|----------|------------------------------------|---------------|
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.8 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 3.0 | 12 | 133.40 | 4446.22 |
| 4.5 | 19 | 214.60 | 3974.39 |
| 9.0 | 31 | 353.80 | 3930.72 |
| 16.2 | 50 | 580.00 | 3578.60 |
| 27.0 | 79 | 916.40 | 3394.35 |
| 48.6 | 100 | 1160.00 | 2387.28 |
| 27.0 | 79 | 910.60 | 3372.86 |
| 16.2 | 49 | 571.88 | 3528.50 |
| 9.0 | 30 | 344.52 | 3827.62 |
| 4.5 | 18 | 211.12 | 3909.94 |
| 3.0 | 11 | 125.28 | 4175.58 |
| 1.8 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.0 | 0 | 0.00 | 0.00 |

TABLA IV - 24

MUESTRA: 111 E 20

Elemento S₂: Conmutador de velocidad B-II

| <u>D_{r-1}</u> <u>s</u> | <u>α</u> | <u>τ₂</u> <u>dinas·cm⁻²</u> | <u>η</u> <u>cPo</u> |
|------------------------------------|----------|--|------------------------|
| 0.5 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 0.9 | 10 | 580.00 | 64438.00 |
| 1.5 | 13 | 742.40 | 69518.08 |
| 2.7 | 19 | 1073.00 | 39743.92 |
| 4.5 | 27 | 1566.00 | 34796.52 |
| 8.1 | 39 | 2250.40 | 27769.94 |
| 13.5 | 57 | 3277.00 | 24282.57 |
| 24.3 | 79 | 4553.00 | 18735.60 |
| 40.5 | 100 | 5800.00 | 14320.20 |
| 24.3 | 77 | 4437.00 | 18258.26 |
| 13.5 | 50 | 2871.00 | 21274.11 |
| 8.1 | 34 | 1972.00 | 24334.48 |
| 4.5 | 21 | 1218.00 | 27063.96 |
| 2.7 | 14 | 812.00 | 30076.48 |
| 1.5 | 10 | 580.00 | 38686.00 |
| 0.9 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 0.5 | 0 | 0.00 | 0.00 |

TABLA IV - 25

MUESTRA: 111 N 20

Elemento S₂: Conmutador de velocidad B - II

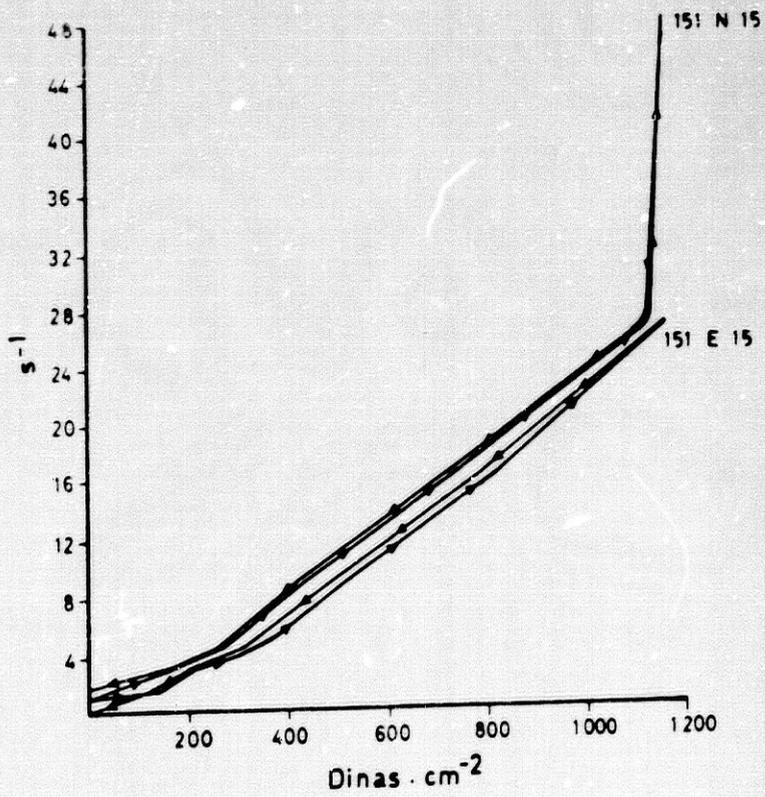
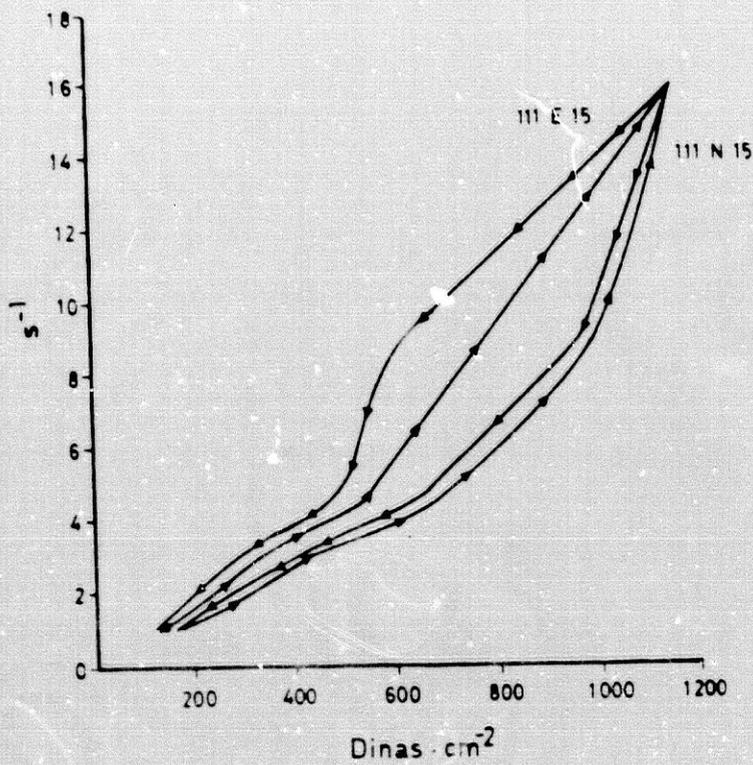
| <u>D_{r-1}</u> <u>s</u> | <u>α</u> | <u>τ₂</u> <u>dinas·cm⁻²</u> | <u>η</u> <u>cPo</u> |
|------------------------------------|----------|--|------------------------|
| 0.5 | 12 | 696.00 | 139200.00 |
| 0.9 | 18 | 1044.00 | 115988.40 |
| 1.5 | 25 | 1421.00 | 94780.70 |
| 2.7 | 36 | 2059.00 | 76265.36 |
| 4.5 | 50 | 2871.00 | 63793.62 |
| 8.1 | 72 | 4176.00 | 51531.84 |
| 13.5 | 91 | 5278.00 | 39109.98 |
| 24.3 | 100 | 5800.00 | 23867.00 |
| 13.5 | 87 | 5046.00 | 37390.86 |
| 8.1 | 60 | 3480.00 | 42943.20 |
| 4.5 | 40 | 2291.00 | 50906.02 |
| 2.7 | 27 | 1566.00 | 58004.64 |
| 1.5 | 17 | 986.00 | 65766.20 |
| 0.9 | 12 | 696.00 | 77325.60 |
| 0.5 | 0 | 0.00 | 0.00 |

TABLA IV - 26

MUESTRA: 181 N 20

Elemento S₂: Conmutador de velocidad B - II

| D_{r-1} s ⁻¹ | α | τ dinas·cm ⁻² | η cPo |
|------------------------------|----------|----------------------------------|---------------|
| 0.5 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 0.9 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 1.5 | 10 | 580.00 | 38686.00 |
| 2.7 | 16 | 928.00 | 34373.12 |
| 4.5 | 24 | 1392.00 | 30930.24 |
| 8.1 | 38 | 2204.00 | 27197.36 |
| 13.5 | 54 | 3132.00 | 23208.12 |
| 24.3 | 83 | 4814.00 | 19809.61 |
| 40.5 | 100 | 5800.00 | 14320.20 |
| 24.3 | 79 | 4582.00 | 18854.93 |
| 13.5 | 49 | 2842.00 | 21059.22 |
| 8.1 | 33 | 1914.00 | 23618.76 |
| 4.5 | 20 | 1160.00 | 25775.20 |
| 2.7 | 13 | 754.00 | 27928.16 |
| 1.5 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 0.9 | 0 | 0.00 | 0.00 |
| 0.5 | 0 | 0.00 | 0.00 |



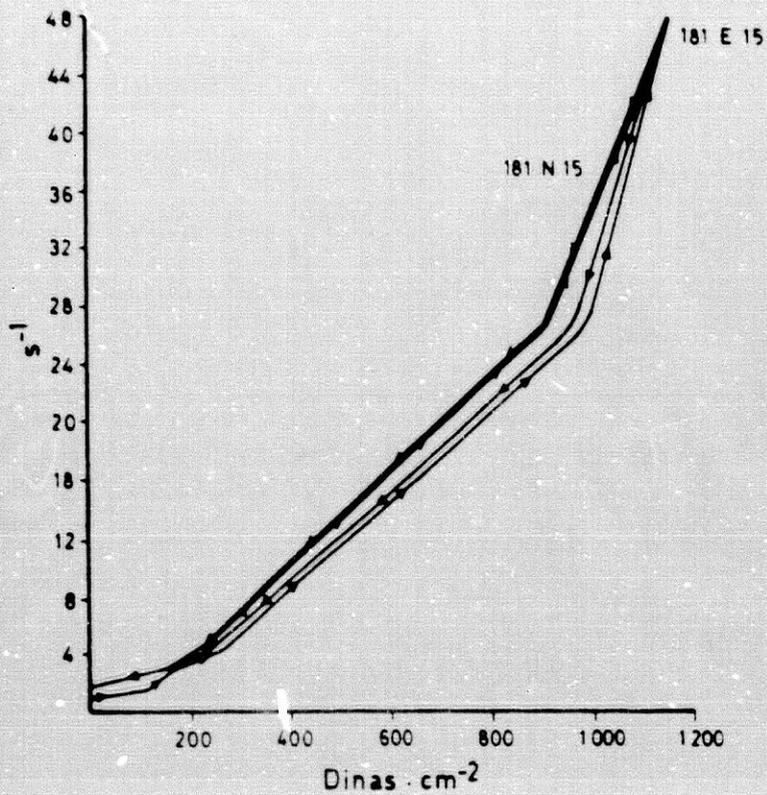


Fig. IV - 4
MUESTRAS: 181 E 15
181 N 15

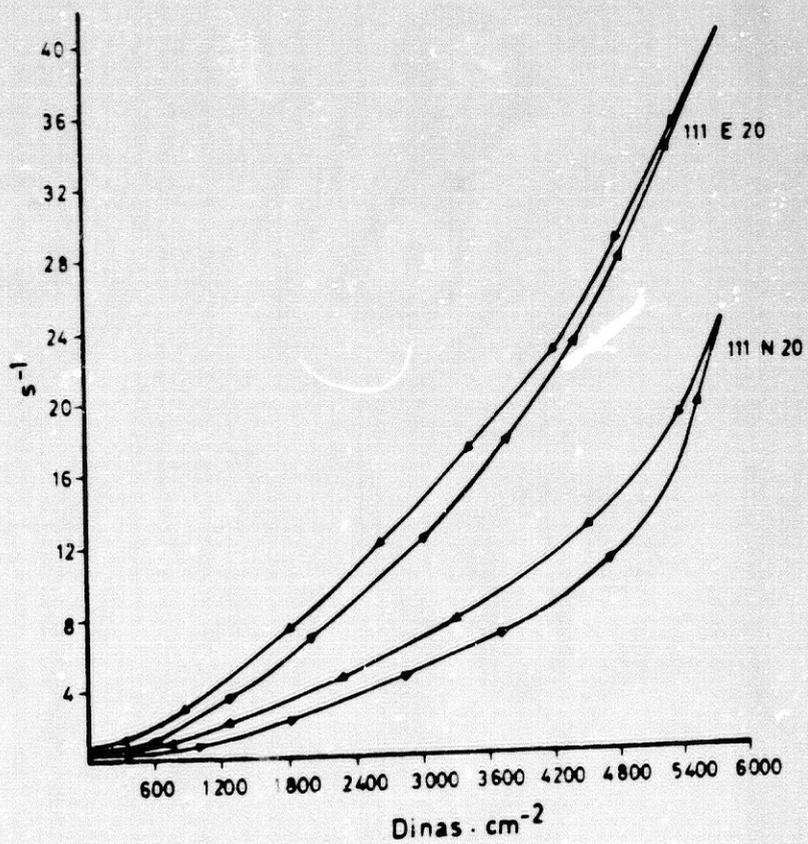


Fig. IV - 5
MUESTRAS: 111 E 20
111 N 20

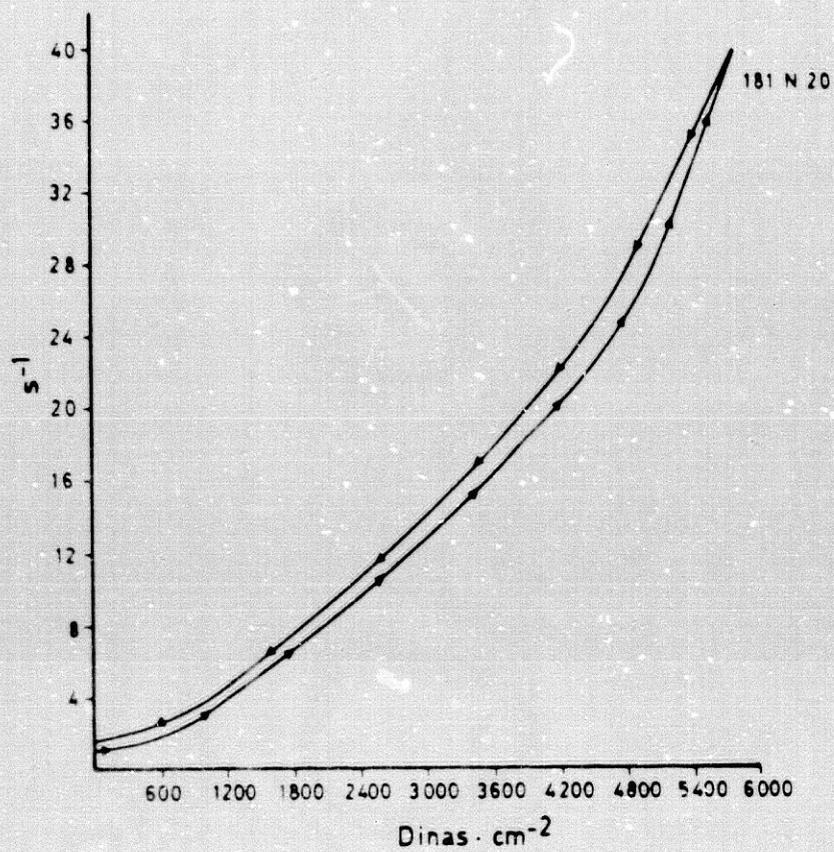


Fig. IV - 6

MUESTRA: 181 N 20

dinas $\cdot \text{cm}^{-2}$ y la viscosidad dinámica (η) expresada en cPo, y deducida de acuerdo con las normas que acompañan al aparato.

En las figuras IV - 2 a 6, se representan los reogramas de las muestras ensayadas. En todos los casos, presentan flujos pseudoplasticos.

Las muestras con un 15 % de polímero, pueden interpretarse practicamente sin flujo tixotrópico, para todas las velocidades, excepto la 111 E 15, que presenta un pequeño ciclo de histéresis para las velocidades más elevadas de deformación de las ensayadas.

El incremento en la concentración de polímero repercute en la aparición de un ciclo de histéresis, practicamente para todas las velocidades (muestras 111 - 20 (E y N) y 191 N 20). En ellas, las viscosidades son más elevadas en los medicamentos elaborados que en los correspondientes excipientes. Resultados análogos, se obtienen solo en las muestras 111 y con un 15 % de polímero, ya que en las restantes con igual concentración de polímero, las viscosidades de los excipientes son ligeramente superiores a los medicamentos.

Debido al comportamiento no-Newtoniano de todos los sistemas, y con el fin de relacionar la viscosidad con otros parámetros, se ha seleccionado el valor de la viscosidad dinámica de cada muestra en el tramo ascendente, para una velocidad común a todos ellos (3 s^{-1}) valores que figuran en el Tabla IV - 27.

TABLA IV - 27

| N° Id. | η (cPo) | |
|--------|--------------|-------------|
| | Excipiente | Medicamento |
| 111-15 | 11018 | 14305 |
| 151-15 | 7152 | 5412 |
| 181-15 | 5412 | 4446 |
| 111-20 | 39743 | 76265 |
| 181-20 | ----- | 34373 |

En ella se observa, la amplia variación en los valores de viscosidad obtenidos, entre las diferentes muestras.

Si analizamos en primer lugar las viscosidades obtenidas para los excipientes, observamos que dentro del grupo con un 15 % de polímero, el 151 E 15 y 181 E 15, presentan valores próximos entre sí, pero inferiores al 111 E 15.

Desde un punto de vista teórico, y teniendo en cuenta que la mezcla de disolventes, sobre la que se adiciona el polímero, tiene en todas ellas el mismo valor para el parámetro de solubilidad, e igual al del polímero, era de esperar que los valores de viscosidad fueran semejantes en todos los casos. Sin embargo, al no reflejar dicho parámetro de solubilidad, la capacidad de formación de puentes de hidrógeno de la mezcla correspondiente, esta circunstancia puede ser la responsable, de las diferencias que se observan en los valores obtenidos.

El incremento de viscosidad del excipiente, con la concentración del polímero, es lógico, aunque llama la atención la elevada repercusión que sobre la viscosidad, tiene un pequeño incremento de polímero (111 E 15 / 111 E 20). Dicha comparación no pudo realizarse con las muestras 181 E 15 y 181 E 20, por la escasez de muestra para realizar dicho estudio.

La adición de Naproxeno al medio, incrementa la viscosidad en las preparaciones 111, lo que atribuimos a la interacción del polímero y el fármaco. Dicha interacción es más evidente en las muestras 111 E 20 y 111 N 20, ya que la adición de un 5 % de Naproxeno, aproximadamente duplica el valor de la viscosidad inicial. Si dicha interacción existe, la presencia del polímero en la disolución original, aumentaría la solubilidad del soluto, disminuyendo el valor de la actividad termodinámica del fármaco respecto al teóricamente calculado.

En el resto de las muestras, la presencia de Naproxeno parece disminuir ligeramente el valor de la viscosidad del excipiente, puede inferirse de ello, que el soluto disminuye el tipo de interacción entre el disolvente y el polímero y probablemente la presencia de este último disminuya o no afecte la

solubilidad del Naproxeno en la mezcla inicial. Si la disminuye, cuyo efecto sería más ostensible al aumentar la concentración del polímero, (muestra 181 N 20), incrementaría el valor de la actividad termodinámica inicial del soluto en el disolvente.

3.5.- RELACIONES ENTRE LOS DIFERENTES PARAMETROS QUE CONTROLAN EL PROCESO DE DISPONIBILIDAD GALENICA.

En la tabla IV - 28 se expresa, para cada una de las muestras ensayadas, el valor aproximado de la actividad termodinámica (a_2) y el coeficiente de difusión "aparente" (D_v) del soluto en el vehículo, la viscosidad dinámica (η), seleccionada tal como se expuso en el apartado anterior y el % (P/P) de soluto liberado en cada muestra, respecto al contenido inicial.

TABLA IV - 28

| Nº Id. | a_2 | D_v $10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ | η cPo | % Liber. P/P |
|----------|-------|--|---------------|-----------------|
| 111 N 15 | 0.94 | 2.37 | 14305 | 13.81 |
| 151 N 15 | 0.99 | 3.14 | 5412 | 15.75 |
| 181 N 15 | 0.77 | 5.63 | 4446 | 20.52 |
| 111 N 20 | 0.99 | 1.74 | 76265 | 11.69 |
| 181 N 20 | 0.81 | 3.28 | 34373 | 15.26 |

De la comparación entre coeficiente de difusión "aparente" (D_v) y la viscosidad dinámica, se observa que en efecto, cumple la relación de Stokes, en las muestras 151 N 15, 181 N 15. El coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio. El valor más elevado de D_v , se presenta en la preparación de menor viscosidad (181 N 15)

Sin embargo, se observa que en dos muestras de viscosidades diferentes, (151 N 15 y 181 N 20) los valores del

coeficiente de difusión son análogos por lo que puede deducirse, que el incremento de viscosidad, se debe a la concentración de polímero, y que en ellos, ya que la concentración de Naproxeno es la misma, la actividad termodinámica es semejante; es decir en cierto modo se confirma lo anteriormente expuesto, el polímero, disminuye la capacidad de solubilización para el Naproxeno en el excipiente 181 N 20.

En la muestra 111 N 20, el valor tan bajo de coeficiente de difusión, probablemente se deba a la elevada viscosidad de la preparación y a la formación de complejos de orden superior a 1:1 entre el polímero y Naproxen, lo que disminuye la actividad y el coeficiente de difusión del soluto (FLYNN y cols., 1973).

De todas estas consideraciones y para sistemas del tipo considerado, con alta concentración de soluto y gelificante, puede deducirse que en la disponibilidad galénica del fármaco, no sólo influye el valor de la viscosidad de la preparación, sino también la actividad termodinámica del soluto, su coeficiente de difusión y viscosidad del medio, todos ellos estrachamente interrelacionados, como quedo reflejado en la ecuación 17.

4. - ABSORCION PERCUTANEA " IN-VITRO ".

Para la realización de este ensayo, se empleó el dispositivo Sartorius, modelo SM 16754. Tanto éste como las características de la membrana empleada se describieron ampliamente en el Capítulo 4º, 3.2.

Como líquido receptor, se emplea solución reguladora de fosfatos de pH = 7.5, de igual composición a la utilizada en el ensayo de liberación.

El estudio de la "absorción", se realiza por muestreo sin reemplazamiento y valoración espectrofotométrica del Naproxeno en el líquido receptor. El volumen de cada muestra extraído (generalmente 4 ml), así como el intervalo de tiempo en la toma de

muestras y el tiempo total del ensayo (6 h), está condicionado por el tipo de valoración empleada (espectrofotométrica) y el volumen mínimo del líquido receptor que debe quedar en el dispositivo, que según indicación de la firma Sartorius, nunca debe ser menor de un 75 % del inicial.

Todos los ensayos, se realizan a 35 °C y aparentemente la membrana no sufre alteración alguna.

4.1.- RESULTADOS Y DISCUSION.

En las Tablas IV - 29 a 32 se incluye, en la parte superior, las absorbancias en las fracciones de líquido extraído de la célula, en cada intervalo de tiempo, y en la parte inferior las concentraciones de Naproxeno absorbidas por unidad de área ($\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}$). Para ello y en sucesivas columnas, se exponen el tiempo de intervalo del muestreo en minutos, las concentraciones acumulativas absorbidas deducidas, procedentes de tres ensayos diferentes sobre la misma muestra, la media de ellas, sus desviaciones típicas y estandar.

Con el fin de comprobar si el proceso de "absorción", está regido por la liberación del soluto desde el vehículo o por el paso de la sustancia a través de la membrana, los resultados obtenidos se someten al estudio de la función q frente a $t^{1/2}$. En ningún caso se obtienen ajustes lineales adecuados, por lo que se deduce, que el proceso de absorción en su conjunto está fundamentalmente regido por la membrana, es decir los ensayos se realizan en las condiciones adecuadas, la membrana va a reproducir al menos cualitativamente, el comportamiento del estrato córneo.

En la figura IV- 7 , se representan graficamente los resultados obtenidos. De su observación puede deducirse, el diferente comportamiento de cada uno de los procesos.

En la típica trayectoria de una curva de absorción regida por una membrana, se distinguen tres zonas: tiempo de retardo,

TABLA IV - 29

MUESTRA: 151 N 15

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| t min | A_1 | A_2 | A_3 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 30 | 0.202 | 0.222 | 0.148 |
| 60 | 0.358 | 0.430 | 0.350 |
| 120 | 0.802 | 0.758 | 0.578 |
| 180 | 0.232 (*) | 0.202 (*) | 0.718 |
| 240 | 0.280 (*) | 0.230 (*) | 0.980 |
| 300 | 0.212 (*) | 0.240 (*) | 0.268 (*) |
| 360 | 0.268 (*) | 0.268 (*) | 0.300 (*) |

(*) dilución = 0.2 ml·ml⁻¹

| t min | C_1 mg·cm ⁻² | C_2 mg·cm ⁻² | C_3 mg·cm ⁻² | \bar{C} mg·cm ⁻² | s^2 | s |
|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------|-------|
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 30 (**) | 0.06 | 0.07 | 0.05 | 0.06 | 0.001 | 0.011 |
| 60 (**) | 0.11 | 0.13 | 0.10 | 0.11 | 0.002 | 0.013 |
| 120 (**) | 0.22 | 0.21 | 0.16 | 0.20 | 0.001 | 0.033 |
| 180 | 0.28 | 0.28 | 0.20 | 0.25 | 0.002 | 0.048 |
| 240 | 0.31 | 0.31 | 0.25 | 0.29 | 0.009 | 0.030 |
| 300 | 0.33 | 0.31 | 0.34 | 0.32 | 0.003 | 0.016 |
| 360 | 0.36 | 0.32 | 0.36 | 0.35 | 0.004 | 0.021 |

$$\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} = 0.0141 + 0.00156 \text{ min}$$

N (***) = 3

$$\begin{aligned} r &= 0.9988 \\ s &= 0.0050 \\ t &= 20.18459 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} r^2 &= 0.9975 \\ s^2 &= 0.0003 \end{aligned}$$

$$\bar{C}_v = 52.45 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 15.55 \text{ cm}^2$$

$$J = 1.564 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$$

$$K_p = 2.982 \cdot 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

TABLA IV - 30

MUESTRA: 181 N 15

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| <u>t</u> <u>min</u> | <u>A₁</u> | <u>A₂</u> | <u>A₃</u> |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 30 | 0.132 | 0.120 | 0.140 |
| 60 | 0.182 | 0.200 | 0.262 |
| 120 | 0.332 | 0.418 | 0.408 |
| 180 | 0.442 | 0.562 | 0.492 |
| 240 | 0.512 | 0.698 | 0.560 |
| 300 | 0.592 | 0.750 | 0.618 |
| 360 | 0.680 | 0.812 | 0.658 |

| <u>t</u> <u>min</u> | <u>C₁</u> <u>mg·cm⁻²</u> | <u>C₂</u> <u>mg·cm⁻²</u> | <u>C₃</u> <u>mg·cm⁻²</u> | <u>C̄</u> <u>mg·cm⁻²</u> | <u>s²</u> | <u>s</u> |
|------------------------|---|---|---|--|----------------------|----------|
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 30 (**) | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.001 | 0.003 |
| 60 (**) | 0.06 | 0.06 | 0.08 | 0.06 | 0.001 | 0.012 |
| 120 (**) | 0.09 | 0.12 | 0.12 | 0.11 | 0.001 | 0.013 |
| 180 | 0.12 | 0.15 | 0.13 | 0.14 | 0.001 | 0.016 |
| 240 | 0.13 | 0.18 | 0.15 | 0.15 | 0.001 | 0.025 |
| 300 | 0.15 | 0.19 | 0.15 | 0.16 | 0.001 | 0.021 |
| 360 | 0.16 | 0.19 | 0.16 | 0.17 | 0.001 | 0.020 |

$$\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} = 0.0181 + 0.00076 \text{ min}$$

N (**) = 3

$$\begin{aligned} r &= 0.99989 \\ s &= 0.00072 \\ t &= 68.47121 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Sigma^2 &= 0.99979 \\ s^2 &= 0.0001 \end{aligned}$$

$$\bar{C}_v = 55.15 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 15.55 \text{ cm}^2$$

$$J = 7.639 \cdot 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$$

$$K_p = 1.385 \cdot 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

TABLA IV - 31

MUESTRA: 111 N 20

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| t min | A_1 | A_2 | A_3 |
|----------|-------|-------|-------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 30 | 0.130 | 0.160 | 0.232 |
| 60 | 0.270 | 0.292 | 0.328 |
| 120 | 0.452 | 0.462 | 0.448 |
| 180 | 0.550 | 0.568 | 0.538 |
| 240 | 0.620 | 0.630 | 0.628 |
| 300 | 0.672 | 0.680 | 0.690 |
| 360 | 0.728 | 0.730 | 0.740 |

| t min | C_1 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ | C_2 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ | C_3 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ | \bar{C} $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ | s^2 | s |
|----------|---|---|---|---|-------|-------|
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 30 (**) | 0.04 | 0.05 | 0.07 | 0.05 | 0.001 | 0.015 |
| 60 (**) | 0.08 | 0.08 | 0.09 | 0.08 | 0.001 | 0.009 |
| 120 (**) | 0.12 | 0.13 | 0.12 | 0.12 | 0.001 | 0.002 |
| 180 | 0.15 | 0.15 | 0.14 | 0.15 | 0.001 | 0.004 |
| 240 | 0.16 | 0.16 | 0.16 | 0.16 | 0.001 | 0.001 |
| 300 | 0.16 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.001 | 0.002 |
| 360 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.001 | 0.001 |

$$\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} = 0.0292 + 0.00082 \text{ min}$$

$$N (**) = 3$$

$$r = 0.9896$$

$$r^2 = 0.9793$$

$$s = 0.0007$$

$$s^2 = 0.0006$$

$$t = 6.8774$$

$$\bar{C}_v = 51.42 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 15.55 \text{ cm}^2$$

$$J = 8.188 \cdot 10^{-4} \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$$

$$K_p = 1.592 \cdot 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

TABLA IV - 32

MUESTRA: 181 N 20

$\lambda = 270 \text{ nm}$

| <u>c</u> <u>min</u> | <u>A₁</u> | <u>A₂</u> | <u>A₃</u> |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 30 | 0.098 | 0.090 | 0.098 |
| 60 | 0.168 | 0.140 | 0.200 |
| 120 | 0.282 | 0.238 | 0.362 |
| 180 | 0.428 | 0.432 | 0.488 |
| 240 | 0.768 | 0.690 | 0.638 |
| 300 | 1.224 | 0.992 | 0.900 |
| 360 | 0.386 (*) | 0.282 (*) | 0.280 (*) |

(*) dilución = $0.2 \text{ ml} \cdot \text{ml}^{-1}$

| <u>t</u> <u>min</u> | <u>C₁</u> <u>mg · cm⁻²</u> | <u>C₂</u> <u>mg · cm⁻²</u> | <u>C₃</u> <u>mg · cm⁻²</u> | <u>C̄</u> <u>mg · cm⁻²</u> | <u>s²</u> | <u>s</u> |
|------------------------|---|---|---|--|----------------------|----------|
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.000 | 0.000 |
| 30 | 0.03 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.001 | 0.011 |
| 60 | 0.05 | 0.04 | 0.06 | 0.05 | 0.002 | 0.013 |
| 120 | 0.08 | 0.06 | 0.10 | 0.08 | 0.001 | 0.017 |
| 180 | 0.11 | 0.11 | 0.13 | 0.12 | 0.001 | 0.001 |
| 240 (**) | 0.19 | 0.17 | 0.16 | 0.18 | 0.001 | 0.016 |
| 300 (**) | 0.30 | 0.24 | 0.22 | 0.25 | 0.002 | 0.041 |
| 360 (**) | 0.44 | 0.32 | 0.34 | 0.37 | 0.004 | 0.066 |

$$\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} = 0.2100 + 0.01586 \text{ min}$$

$$N (**) = 3$$

$$r = 0.99269$$

$$s = 0.01634$$

$$t = 8.224065$$

$$r^2 = 0.98543$$

$$s^2 = 0.00027$$

$$\bar{C}_v = 60.96 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$$

$$A_D = 15.55 \text{ cm}^2$$

$$J = 1.584 \cdot 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$$

$$K_p = 2.598 \cdot 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

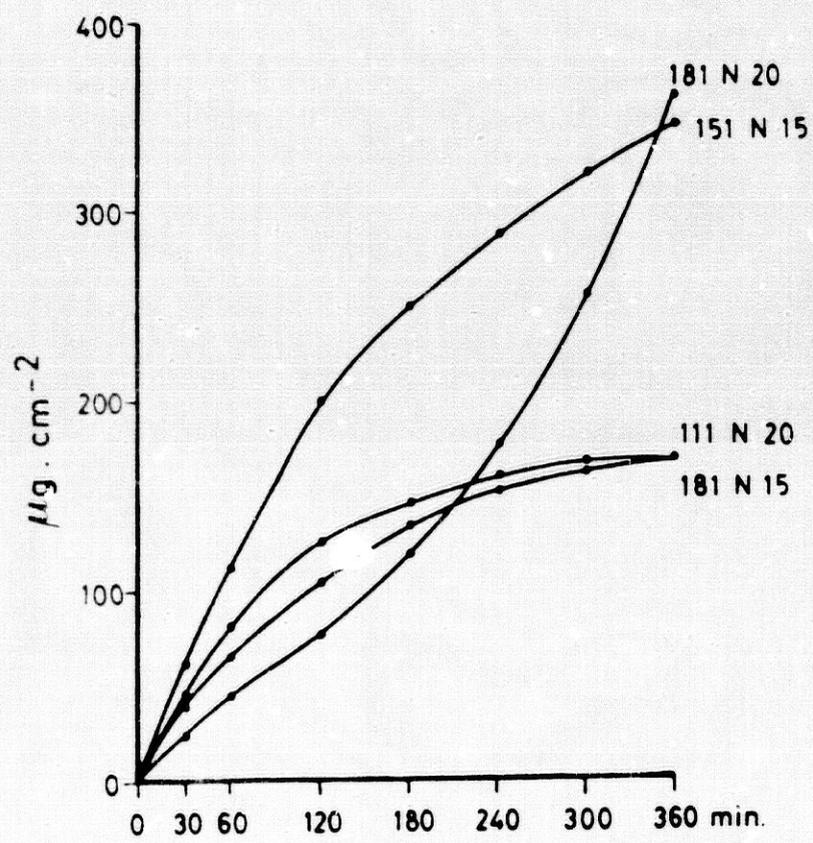


Fig. IV - 7

periodo de velocidad de flujo en el estado-estable y una meseta donde la velocidad de flujo es inferior, como consecuencia de la disminución de la concentración de soluto, en el excipiente inicial.

Para las muestras 151 N 15, 181 N 15 y 111 N 20, la absorción comienza prácticamente a tiempo cero, con valores que configuran una trayectoria ascendente de fuerte pendiente, seguida de una meseta casi plana, para las dos últimas muestras estudiadas. Para la primera de ellas, el fenómeno transcurre de forma un tanto diferente. Mayor pendiente en la trayectoria ascendente, seguida de una disminución paulatina de la misma, hasta finalizar la experiencia. En todas ellas no se aprecia el tiempo de retardo, o al menos éste es inferior al de la primera toma de muestra, realizada a los 30 min .

En la muestra 181 N 20, la curva representativa del fenómeno es totalmente diferente a las anteriores, se aprecia un incremento paulatino de la absorción en función del tiempo, alcanzándose más tarde una velocidad de flujo prácticamente constante, lo que origina que el tiempo de retardo sea de unos 180 min, sin que llegue a alcanzarse una meseta antes del final del tiempo total, fijado para el ensayo.

En 1960, HIGUCHI dedujo las ecuaciones que relacionan la velocidad de absorción percutánea, en el estado estado-estable y los parametros directamente dependientes del soluto, (ecuaciones 6 y 7). Del análisis de ambas ecuaciones, y tal y como fué exhaustivamente desarrollado en el capítulo 1 , sabemos que la velocidad de flujo de una sustancia desde diferentes excipientes, esta directamente relacionado con su actividad termodinámica y coeficiente de partición membrana/vehículo en cada uno de ellos. El resto de los factores que intervienen en ambas ecuaciones, tales como los coeficientes de difusión y de actividad termodinámica del soluto en la membrana pueden considerarse constantes, e independientes de la naturaleza del excipiente. Si para diferentes ensayos, mantemos constante el grosor de la membrana y de acuerdo con las consideraciones anteriores, las variaciones en los valores

de flujo, solo son debidas a las modificaciones de la actividad termodinamica del soluto en el vehiculo.

Según la ecuación 9, el flujo en el estado estable esta directamente relacionado con el valor del coeficiente de permeabilidad de la membrana para el soluto. Dicho coeficiente refleja el producto de los coeficiente de partición membrana/vehiculo y de difusión del soluto en la membrana. Si tenemos en cuenta que para un mismo soluto este último coeficiente se considera constante, las variaciones en el valor del coeficiente de permeabilidad solo son atribuibles a las diferencias en el coeficiente de partición, y por esta estrechamente ligado a él, a modificaciones de la solubilidad del soluto en el excipiente.

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto, puede concluirse que el estudio de la velocidad de absorción y coeficiente de permeabilidad de una sustancia desde diferentes vehiculos, nos permite profundizar sobre las relaciones que existen entre el soluto, el vehiculo y la membrana. Con esta finalidad se determina el flujo en el estado estable (J) y el valor del coeficiente de permeabilidad de la membrana para el soluto (K_p), en cada una de las curvas experimentales obtenidas anteriormente, y dentro del intervalo en el que sea factible. (Tablas IV - 29 a 32). Dicha determinación es posible ya que las condiciones en las que se realizaron los ensayos se ajustan a las limites preconizadas por Higuchi: concentración constante en la fase donadora y condición de sumidero en la receptora.

En la Tabla IV - 33 y en diferentes columnas, se expresan los resultados obtenidos, respecto a flujo y coeficiente de permeabilidad para cada una de las muestras ensayadas.

TABLA IV - 33

| Muestra | J | K _p |
|----------|---|--------------------------|
| N° Id. | mg · cm ⁻² · min ⁻¹ | cm · s ⁻¹ |
| 151 N 15 | 1.564 10 ⁻³ | 2.98232 10 ⁻⁵ |
| 181 N 15 | 0.764 10 ⁻³ | 1.38505 10 ⁻⁵ |
| 111 N 20 | 0.819 10 ⁻³ | 1.59243 10 ⁻⁵ |
| 181 N 20 | 1.584 10 ⁻³ | 2.59788 10 ⁻⁵ |

Con respecto a la velocidad de absorción, puede observarse la analogía en los resultados obtenidos en las muestras 151 N 15 y 181 N 20. Según las consideraciones anteriormente expuestas, dicho valor nos confirma que el soluto en ambos excipientes presenta igual actividad termodinámica ratificando la suposición establecida anteriormente, desde los valores del coeficiente de difusión de la molécula en el excipiente. Sin embargo las trayectorias de su cinética, se diferencian ampliamente. En el primer caso no existe tiempo de retardo, mientras que para la segunda éste es amplio, aproximadamente 180 min. Probablemente el valor de la viscosidad dinámica sea, la responsable del establecimiento o no a tiempo cero del flujo en el estado-estable. En el primer caso, muestra con bajo viscosidad, existe casi un equilibrio instantáneo entre membrana y excipiente, mientras que en el segundo, debido a la elevada viscosidad de la preparación, dicho equilibrio tarda un cierto tiempo en establecerse.

Las muestras 181 N 15 y 111 N 20, presentan velocidades de absorción en dicho estado-estable, prácticamente la mitad de las analizadas anteriormente, siendo superior para la 111 N 20, que para la 181 N 15. En la primera, la actividad termodinámica del Naproxeno es más elevada que en la segunda y dicha diferencia repercute directamente en el valor del flujo. Con respecto a la viscosidad y a pesar de la marcada superioridad de dicho valor en la muestra 111 N 20 con respecto a la 181 N 15, parece desprenderse

de lo expuesto, la baja repercusión que para ambas muestras tiene la viscosidad sobre los valores de absorción.

Los valores de los coeficientes de permeabilidad de la membrana para el soluto, presentan variaciones análogas a la de la velocidad de absorción en el estado-estable. Dicho valor, refleja el producto del coeficiente de partición del soluto, entre la membrana y el excipiente y el coeficiente de difusión de la molécula en la membrana. Si consideramos que este último, es prácticamente constante para todas las preparaciones ensayadas, las diferencias en el coeficiente de permeabilidad son atribuibles a la diferencia en el coeficiente de partición del soluto entre la membrana y el vehículo, a su vez directamente relacionado con la solubilidad del soluto en el excipiente. Los resultados obtenidos están de acuerdo con las observaciones de numerosos autores incluidas en el Capítulo 1, ya que los valores más elevados de coeficientes permeabilidad de la membrana para el soluto, se han obtenido para los vehículos donde el Naproxeno se encuentra en concentración prácticamente a saturación, es decir, en las excipientes donde la actividad termodinámica del soluto, es más elevada.

Del tiempo de retardo de la preparación 181 N 20, puede deducirse el valor de coeficiente de difusión del Naproxeno en la membrana ensayada. La ecuación 9, da la relación que existe entre ambos parámetros. Si admitimos como valor aproximado del espesor de la membrana, el considerado por DELONCA y cols. (1977), para una membrana semejante a la utilizada, 100 μm , el coeficiente de difusión del Naproxeno en dicha membrana, es del orden de $1.54 \cdot 10^{-7} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$. Valor relativamente elevado, si se compara al obtenido para otros solutos, con diferentes tipos de membranas. Quizá a ello contribuya la proximidad en los valores del parámetro de solubilidad de uno de los componentes de la membrana, concretamente el componente oleoso, (alcohol láurico) ya que según BARTON (1975), dicho valor es de $10 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$, y el del soluto $9.7 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{mol}^{-3/2}$. Y probablemente la proximidad de ambos parámetros, explica los elevados valores del coeficiente de permeabilidad obtenidos.

Según los trabajos de LIRON y COHEN (1984), el parámetro de solubilidad del estrato córneo puede considerarse comprendido entre 9.7 y 10 $\text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ análogo a su vez al componente oleoso de la membrana empleada en la realización de los ensayos de absorción "in-vitro". Ello representaría, que aunque esta membrana, es sólo un modelo, probablemente para el Naproxeno, los resultados obtenidos con ella, se aproximen a los que se obtendrían con el estrato córneo. Dicho extremo sería necesario confirmarlo con investigaciones posteriores que incluyen ensayos "in-vitro" e "in-vivo".

Finalmente, la Tabla IV - 34, incluye la cantidad de sustancia absorbida, con respecto a igual tiempo de ensayo (6 h) para las diferentes muestras.

TABLA IV - 34

| Muestra | Absorción |
|----------------|--------------------------------------|
| <u>N° Id.</u> | <u>$\mu\text{g cm}^2$</u> |
| 151 N 15 | 347 |
| 181 N 15 | 170 |
| 111 N 20 | 171 |
| 181 N 20 | 366 |

De la observación de esta Tabla, puede deducirse, que si bien todas las preparaciones contienen la misma cantidad de soluto 5 %, sin embargo las dos preparaciones donde el Naproxeno parece presentar menor actividad termodinámica (181 N 15 y 111 N 20), la cantidad total de soluto absorbido en el tiempo total considerado, es la mitad del de las muestras 151 N 15 y 181 N 20, donde la actividad es superior. En estas dos últimas, la cantidad absorbida es igual, pero no así la cinética del proceso de absorción. Si comparamos las cantidades acumulativas de Naproxeno detectadas en la zona "dérmica" a los 180 minutos de iniciado el ensayo, mientras

que en la primera son $250 \mu\text{g cm}^{-2}$ en la segunda sólo ha sido aproximadamente la mitad de ella, unos $120 \mu\text{g cm}^{-2}$.

Estos resultados nos demuestran como dos preparaciones diferentes, con igual concentración de soluto y presentando en ambas el mismo valor de actividad termodinámica, su cinética de absorción, depende del tipo de componentes de la fórmula. Quizá, en otros campos diferentes al terapéutico, esta diferencia carezca de sentido, sin embargo en éste, puede ser de gran repercusión clínica.

Si pretendiéramos administrar tópicamente alguna de las muestras estudiadas y debido al mecanismo de acción del Naproxeno como antiinflamatorio, de todas las fórmulas ensayadas, sería recomendable la 151 N 15, ya que su efecto se manifestaría rápidamente y mantendría concentraciones locales al menos durante 6 h, tiempo que se suele considerar apropiado para la permanencia de este tipo de preparaciones sobre la piel. Siempre y cuando la concentración empleada fuera la de elección para dicha finalidad, y la membrana que se ha empleado como modelo, reuniera las condiciones de equivalencia con el estrato córneo, expresadas anteriormente.

6.- CONCLUSIONES.

Dado que para la realización de esta memoria era imprescindible el conocimiento de los parámetros de solubilidad de soluto y disolventes " no figurando el valor de ellos ni en Farmacopeas, Formularios ni en textos especializados en el tema, se ha tenido que proceder a su determinación. El del Naproxeno a partir de medidas de solubilidad obteniéndose un valor para el mismo de $9.7 \text{ cal}^{1/2} \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-3/2}$ y por métodos calorimétricos el de los siguientes disolventes: miristato de isopropilo, adipato de di (2-etil hexilo), decil oleato, 2-octil dodecanol, alcohol oleico, dipelargonato de propilenglicol, palmitato de isopropilo, oleato de oleilo y dibutil adipato. Los valores obtenidos para cada uno de ellos se incluyen en los apartados correspondientes.

Se hace constancia de ello en este lugar y como nota previa, a fin de que no se consideren como conclusiones de esta memoria, en el sentido estricto de la palabra, sino como aportaciones necesarias a la misma.

1.- Si bien se ha determinado la solubilidad del Naproxeno en cada uno de los disolventes utilizados, estimamos que ésta puede verse incrementada en aquellos en los que además de tener un parámetro de solubilidad próximo al del Naproxeno, presenten elevada capacidad de formación de puentes de hidrógeno.

2.- Dado el valor del parámetro de solubilidad obtenido para el Naproxeno y teniendo en cuenta el asignado a la piel, consideramos que la molécula, presenta condiciones idóneas para su administración por vía tópica.

3.- Se pone de manifiesto la existencia de dos formas polimórficas del Naproxeno que suponemos pueden coincidir con los dos isómeros de dicho compuesto.

4.- Se establece como volumen molar del Naproxeno, considerado como soluto líquido sobreenfriado, el valor de $177 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, para poder determinar la solubilidad de acuerdo con la ecuación de Scarchart y Hildebrand.

5.- Se propone como técnica para la determinación del calor de vaporización de líquidos con elevada presión de vapor, la calorimétrica, utilizando alta velocidad de calentamiento, $15 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, cantidad de muestra 5 mg, diámetro del orificio 0.4 mm, para cápsulas de aluminio de 4 μl de capacidad.

6.- Para la determinación de la capacidad calorífica de líquidos, se recomienda el empleo de cápsulas de alta presión provistas de membrana de teflon, por las ventajas que ofrece frente a la técnica convencional.

7.- Se considera adecuado, el empleo de las técnicas calorimétricas, para la determinación del parámetro de solubilidad de los fluidos utilizados en la elaboración de los diferentes excipientes ensayados. Las diferencias que pueden observarse para algunos valores obtenidos, son perfectamente justificables dada la composición de los mismos, ya que no se trata de productos R.A.

sino de calidad Q.P. e incluso de los denominados de "calidad técnica", es decir, los que habitualmente se emplean para la elaboración de formas farmacéuticas.

8.- Se comprueba la validez de la Teoría de las Soluciones Regulares para el diseño y la elaboración de formas farmacéuticas destinadas a la piel, tanto en la selección de los componentes mayoritarios (codisolventes) como del resto de ellos. Su aplicación simplifica los ensayos y limita el empleo de otros, que aunque en forma incluso de trazas, pueden modificar sustancialmente parámetros que son fundamentales para una buena disponibilidad del preparado, e incluso pueden sensibilizar al paciente, sin aportar ventaja alguna.

9.- De los disolventes utilizados, consideramos como los más adecuados, el dibutil adipato y el dipelargonato de propilenglicol, para la solubilización del Naproxeno, a pesar de que ninguno de ellos, figura como codisolvente habitual en Farmacia. Su capacidad de disolución es superior a la del miristato y palmitato de isopropilo tan frecuentemente utilizados en formulaciones, tanto cosméticas como terapéuticas.

10.- En todos los disolventes estudiados, se ha conseguido la solubilización de elevados porcentajes de soluto cuando aquellos se encuentran en forma de mezclas, más que cuando son utilizados individualmente.

11.- La selección de las mezclas, no puede ser arbitraria, si no que debe efectuarse de acuerdo con las características de la molécula a solubilizar porque aún poseyendo la mezcla el parámetro adecuado, puede haber modificaciones de la solubilidad debidas a otros parámetros de cohesión.

12.- En el caso que nos ocupa, se consideran los vehículos ensayados adecuados para solubilizar elevados porcentajes de principio activo, siempre que éstos tengan parámetros de solubilidad iguales o próximos al del Naproxeno. La selección de

ellos, estará condicionada por el efecto terapéutico a obtener: es decir, si se pretende una acción superficial, el 181 N 15, si por el contrario el fármaco ha de atravesar la barrera epidérmica, el 151 N 15.

13.- La adición de un viscosizante puede modificar la liberación de la sustancia desde el vehículo, debido a las interacciones que pueden originarse, tanto positivas como negativas, y que al afectar preferentemente a la solubilidad del soluto repercuten sobre todos aquellos parámetros directamente relacionados con ella, tales como actividad termodinámica y coeficiente de partición, independientemente de la modificación de la viscosidad que es capaz de determinar.

14.- En el caso concreto de liberación y cuando se trata de geles con polímeros parece ser que la viscosidad del sistema influye más que la actividad termodinámica del soluto.

15.- De acuerdo con lo anteriormente señalado, estamos improcedente la asociación de fármacos que constituyan sistemas físico-químicos diferentes ya que su liberación será distinta según se trate de sistemas solución o suspensión, en el primer caso la liberación vendrá condicionada preferentemente por la viscosidad, en tanto que en el otro, la velocidad de disolución será la que controlara el proceso.

16.- Con respecto a la absorción estimamos que el factor predominante es la actividad termodinámica del soluto, si bien la viscosidad, al menos en las fórmulas ensayadas puede repercutir sobre la cinética que rige el proceso mediante el cual se establece el equilibrio entre la membrana y el vehículo.

17.- De todo lo anteriormente expuesto estimamos que para conseguir la máxima eficacia terapéutica con el mínimo de efectos secundarios deberemos:

- 1º) Definir de la forma más completa posible el perfil físico-químico del fármaco.
- 2º) Máxima simplicidad en la composición del vehículo.
- 3º) Adecuada elección de los disolventes a fin de poder alcanzar concentraciones terapéuticas óptimas con el máximo de actividad termodinámica.
- 4º) No asociar en el mismo preparado, fármacos que aún siendo sinérgicos desde el punto de vista farmacológico, den origen a sistemas físico-químicos distintos.

7.- BIBLIOGRAFIA.

- ADJEI, A.; NEWBURGER, J. y MARTIN, A. (1980): J. Pharm. Sci. 69, 659-661.
- ADJEI, A.; NEWBURGER, J.; STAVCHANSKY, S. y MARTIN, A. (1984): J. Pharm. Sci. 73, 742-745.
- AIACHE, J.M.; AIACHE, S.; GUIBON, G. y PAIRE, M. (1977,a): Boll. Chim. Farm. 116, 63-80.
- AIACHE, J. M. y DUCROUX, PH. (1977,b): 1^{er} Congres International de Technologie Pharmaceutique, Vol. III; 31 May 1-2 June, Paris, págs. 63-73.
- AIACHE, J.M.; DEVISSAGUET, J.Ph. y GUYOT-HERMANN, A. (1978): "Colección Galénica." Vol. II (Biopharmacie), Technique et Documentation, Paris, pág. 204.
- AKHTER, S.A. y BARRY, B.W. (1985): J. Pharm. Pharmacol. 37, 27-37

- AMUNDSEN, B.; NENNINGSLAND, K.L., FINHOLT, P. y THUNE, P. (1981):
Medd. Norsk Farm. Selsk. 43, 1-15.
- ANDERSON, B.D.; RYTTING, J.H. y HIGUCHI, T. (1980): J. Pharm.
Sci. 69, 676-680.
- De ANGELIS, N.J. y PAPARIELLO, G.J. (1968): J. Pharm. Sci. 57,
1868-1872.
- ARITA, T.; HORI, R.; ANMO, T.; WASHITAKE, M.; AKATSU, M. y
YAJIMA, T. (1970): Chem. Pharm. Bull. 18, 1045-1049.
- ARMSTRONG, N.A.; JAMES, K.C. y GRIFFITHS, H.A. (1983): J. Pharm.
Pharmacol. 35, Suppl. 77F.
- ATTIA, M. A.; ABOUTALEB, A.E. y HABIB, F. S. (1981): Pharmazie
30, 21-23.
- BALDWIN, J.R.; CARRANO, R.A. y IMONDI, A.R. (1984): J. Pharm.
Sci. 73, 1002-1004.
- BARRALL, E.M. (1973): Thermochim. Acta 5, 377- 389.
- BARRER, R.M. (1956): Discuss. Faraday Sci. 21, 138-139.
- BARRY, B.W. (1983): "Dermatological Formulations.", (Drugs and
the Pharmaceutical Sciences; Vol. 18); Marcel Dekker,
Inc.; New York.
- BARTON, A.F.M. (1975): Chem. Rev. 75, 731-753.
- BARTON, A.F.M. (1983): "CRC Handbook of Solubility and Other
Cohesion Parameters."; CRC Press, Inc.; Boca Raton.
- BARTON, A.F.M. (1985): Pure & Appl. Chem. 57, 905-912.
- BEERBOWER, A.; WU, P.L. y MARTIN, A. (1984): J. Pharm. Sci. 73,
179-188.
- BENSON, G.C.; D'ARCY, P.J. y SUGAMORI, M.E. (1983): Thermochim.
Acta 71, 161-166.
- BIZOT, J. y PHILIPOT, J.P. (1980): Labo-Pharma Prob. et Tech. 28,
853-860.
- BLANK, I.H. (1964): J. Invest. Dermatol. 43, 415-420.

- BLANK, I.H.; SCHEUPLEIN, R.J. y MacFARLANE, D.J. (1967): J. Invest. Dermatol. 49, 582-589.
- BOTTARI, F.; DI COLO, G.; NANNIPIERI, E.; SAETTONE, M.F. y SERAFINI, M.F. (1974): J. Pharm. Sci. 63, 1779-1783.
- BOTTARI, F.; CARRELLI, V.; DI COLO, G.; SAETTONE, M.F. Y SERAFINI, M.F. (1979): Int. J. Pharm. 2, 63-79.
- BOWEN, D.B. y JAMES, K.C. (1970): J. Pharm. Pharmac. 22, Suppl. 104S-108S.
- BRAMANTI, G.; PISATURO, G.; MAZZI, G.; MURA, P. y PAPANI, P. (1980): Bull. Chim. Farm. 119, 638-644.
- "The British Pharmacopoeia" 1980 (B.P. 80).
- BRODIN, A. y NYQVIST-MAYER, A. (1982): Acta Pharm. Suec. 19, 267-284.
- BURI, P. y CREVOISIER, C. (1973-74): B. T. GATTEFOSSE 68, 38-47.
- BURRELL, H. (1955): Official Digest. 27, 726-758.
- BUSTAMANTE, P. y PARERA, A. (1979): Tesis Doctoral; Universidad de Granada; Granada.
- BUSTAMANTE, P. y SELLES, E. (1983): II Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Barcelona 17-20 Mayo. pág. 224.
- CAMMARATA, A. y YAU, S.J. (1972): J. Pharm. Sci. 61, 723-727.
- CAVE, G.; KOTHARI, R.; PUISIEUX, F.; MARTIN, A.N. y CARSTENSEN, J.T. (1980,a): Int. J. Pharm. 5, 267-272.
- CAVE, G.; PUISIEUX, F.; HENRY, S. y CARSTENSEN, J.T. (1980,b): Pharm. Acta Helv. 55, 87-92.
- CAVE, G.; CEOLIN, R. y PUISIEUX, F. (1983): Pharm. Acta Helv. 58, 172-176.
- CESCHEL, G.C. y TARTARINI, A. (1983): Boll. Chim. Farm. 122, 177-185.
- CLAVERA, J.M. y THOMAS, J. (1966): "Técnica de las Medidas Físicas y Fisico-Químicas.", 5ª Edc.; Prieto; Granada.
- COBEN, L.J. y LORDI, N.G. (1980): J. Pharm. Sci. 69, 955-960.

- COHEN, S.; GOLDSCHMID, A.; SHTACHER, G.; SREBRENİK, S. y GITTER, S. (1975): Mol. Pharmacol. 11, 379-385.
- COLDMAN, M.N.; POULSEN, B.J. y HIGUCHI, T. (1969), J. Pharm. Sci. 58, 1098-1102.
- COLNAGO, F.; STUVIC, I. y JALENJAK, I. (1982): Acta Pharm. Tech. 28, 61-65.
- COLLETT, J. H. y WITHINGTON, R. (1973), J. Pharm. Pharmacol. 25, 723-728.
- CONTRERAS, M.D.; RUIZ, M.A.; CEREZO, A. y PARERA, A. (1986): Farm. Clin. 3, 71-80.
- "Cosmetics Science and Technology.", (1972); M.S. Balsam y E. Sagarin (Ed.); Wiley-Interscience, New York.
- CROWLEY, J.D.; TEAGUE, G.S. y LOWE, J.W. (1966): J. Paint Technol. 38, 269-280.
- CRUAUD, O.; DUCHENE, D.; PUISIEUX, F.; CHAUVET, A. y MASSE, J. (1981): J. Pharm. Belg. 36, 15-20.
- CHERTKOFF, M.J. y MARTIN, A.N. (1960): J. Am. Pharm. Ass., Ed. Sci. 49, 444-447.
- CHIEN, Y.W. (1984): J. Pharm. Sci. 73, 283-285.
- CHOWHAN, Z. T. y POULSEN, B. J. (1974): J. Pharm. Sci. 63, 1808-1810.
- CHOWHAN, Z.T. y PRITCHARD, R. (1978): J. Pharm. Sci. 67, 1272-1274.
- CHOWHAN, Z.T. y PRITCHARD, R., ROOKS, W.H. y TOMOLONIS, A. (1978): J. Pharm. Sci. 67, 1645-1647.
- DALVI, U. G. y ZATZ, J. L. (1981), J. Soc. Cosmet. Chem. 32, 84-94.
- DAVIS, S.S. (1970): Experientia 26, 671-676.
- DELATTRE, L. (1981): Pharmakon N° 46-47, 81-93.
- DELONCA, H.; CHANAL, J. L.; MAILLOLS, H. y GHEBBI, R. (1977): Pharm. Acta Helv. 52, 51-62.

- DEMPSKI, R.S.; PORTNOFF, J.B. y WASE, A.W. (1969): J. Pharm. Sci. 58, 579-582.
- VAN DOOREN, A.A. (1983): Pharm. Weekbl. Sci. Ed. 5, 119-120.
- DURRHEIM, H.; FLYNN, G.L.; HIGUCHI, W.I. y BEHL, C.R. (1980): J. Pharm. Sci. 69, 781-786.
- ECCLESTON, G.M. (1980): J. Pharm. Pharmacol. 32, Suppl. 65p.
- FAIRBROTHER, J.E. (1983): Pharm. J. 25, 730-736.
- FEDORS, R.F. (1974): Pol. Eng. Sci. 14, 147-154.
- FELDMANN, R.J. y MAIBACH, H.I. (1974) Arch. Dermatol. 109, 58-59.
- FERRARI, H. (1969): "Thermal Analysis. Vol.I. Instrumentation, Organic Materials, and Polymers". Ed. R.F. Schwenker and P'D. Garn. Academic Press. New York.
- FLYNN, G.L. y SMITH R.W. (1972): J. Pharm. Sci. 61, 61-66.
- FLYNN, G.L.; YALKOWSKY, S.H. y ROSEMAN, T.J. (1974): J. Pharm. Sci. 63, 479-510.
- FOX, J.L.; YU, C.D.; HIGUCHI, W.I. Y HO, N.F.H. (1979): Int. J. Pharm. 2, 41-57
- FRANZ, T.J. (1975): J. Invest. Dermatol. 64, 190-195.
- FREEBER, F.E. y ALLEMAN, T.G. (1966): Analytical Chemistry 38, 1806-1807.
- GALEY, W.R.; LONSDALE, H.K. y NACHT, S. (1976): J. Invest. Dermatol. 67, 713-717.
- GANESAN, M.G.; WEINER, N.D.; FLYNN, G.L. y HO, N.F.H. (1984): Int. J. Pharm. 20, 139-154.
- GARCIA, B.; MARTY, J.P. y WEPIERRE, J. (1980): Int. J. Pharm. 4, 205-217.
- GHARAVI, M.; JAMES, K.C. y SANDERDS, L. H. (1983): Int. J. Pharm. 14, 333-341.
- GLASSTONE, S. (1979): "Tratado de Quimica Fisica."; 7^a Edc.; Aguilar, Madrid.

- GOLDBERG, A.H.; HIGUCHI, N.F.; HO, N.F.H. y ZOGRIFI, G. (1967):
J. Pharm. Sci. 56, 1432-1437.
- GOOD, W.R.; POWERS, M.S.; CAMPBELL, P. y SCHENDEL, L. (1986):
"Advances in Drug Delevery Systems ." J.M. Anderson y
S.W. Kim, (ed.); Elsevier Science Dublishers, B.S.;
Tokyo, págs. 89-97.
- GORMAN, W.G. y HALL, G.D. (1964): J. Pharm. Sci. 53, 1017-1020.
- GRADY, L.T.; HAYS, S.E.; KING, R.H.; KLEIN, H.R.; MADER, W.J.;
WYATT, D.K. y ZIMMERER, R.O. (1973): J. Pharm. Sci. 62,
456-464.
- GRANT, D.J.W. y ABOUGELA, I.K.A. (1983): Int. J. Pharm. 17,
77-89.
- GRASSO, P. y LANSDOWN, A.B.G. (1972): J. Soc. Cosmet. Chem. 23,
481-521.
- GUY, R.H. y HADGRAFT, J. (1981): J. Pharm. Sci. 70, 1243-1245.
- GUY, R.H. y HADGRAFT, J. (1982): Int. J. Pharm. 11, 119-129.
- GUY, R.H.; CARLSTROM, E.M.; BUCKS, D.A.W.; HINZ, R.S. y MAIBACH,
H. (1986): J. Pharm. Sci. 75, 968-972.
- HADGPAFT, J. (1979): Int. J. Pharm. 2, 265-274.
- HADGRAFT, J. (1980): Int. J. Pharm. 4, 229-239.
- HADGRAFT, J.; HADGRAFT, J.W. y SARKAMY, I. (1973): J. Pharm.
Pharmacol. 25, Suppl. 122P-123P.
- HAGEN, T.A. y FLYNN, G.L. (1983): J. Pharm. Sci. 72, 409-414.
- HAMADA, S.; KUDO, Y. y KAWANO M. (1975): Bull. Chem. Soc. Japan
48, 2963-2964.
- "Handbook of Pharmaceutical Excipients." (1986); American
Pharmaceutical Association (ed.); American Pharmaceutical
Association; New York.
- HANSEN, C.M. (1967): J. Paint Technol. 39, 104-117.
- HANSEN, C.M. y SKAARUP, K.J. (1967): J. Paint Technol. 39,
511-516.

- HARRISON, I.T.; LEWIS, B.; NELSON, P.; ROOKS, W.; ROSZKOWSKI, A.; TOMOLONIS, A. y FRIED, J.H. (1970): J. Med. Chem. 13, 203-205.
- HAWKINS, G.S. y REIFENRATH, W.G. (1986): J. Pharm. Sci. 75, 378-381.
- HELMAN, J. (1980) "Farmacotecnia Teórica y Práctica"; Cia. Editorial Continental, S.A., Mexico.
- HERZFELDT, C.D. y KÜMMEL, R. (1983): Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 767-794.
- HIGUCHI, T. (1960): J. Soc. Cosmet. Chem. 11, 85-97.
- HIGUCHI, T. (1961): J. Pharm. Sci. 50, 874-875.
- HIGUCHI, W.I. (1962): J. Pharm. Sci. 51, 802-804.
- HIGUCHI, W.I. (1967): Pharm. Sci. 56, 315-318.
- HILDEBRAND, J.E.; PRAUSNITZ, J.M. y SCOTT, R.L. (1970): "Regular and Related Solutions."; Van Nostrand Reinhold Company; New York.
- HO, N.F.H.; GANESAN, M.G.; WEINER, N.D. y FLYNN, G.L. (1986): "Advances in Drug Delivery Systems ." J.M. Anderson y S.W. Kim, (ed.); Elsevier Science Publishers, B.S.; Tokyo, págs. 61-65.
- HOLLENBECK, R.G. (1980): J. Pharm. Sci. 69, 1241-1242.
- HORSCH, W. y LOSCHBURG, M. (1981): Pharmazie 36, 823-827.
- HOUSE, J.E. (1983,a): Termochim. Acta 62, 133-139.
- HOUSE, J.E. (1983,b): Termochim. Acta 69, 361-366.
- HOUSE, J.E. (1983, c): Termochim. Acta 71, 215-218.
- HOY, K.L. (1970): J. Paint Technol. 12, 76-114.
- HUU-PHUOC, N.; PHAN TAN LUU, R.; MUNAFO, A.; NAN-TRAN, H.; BUCHMANN, M. y KESSELRING, U.W. (1986): J. Pharm. Sci. 75, 68-72.
- HUU-PHUOC, N.; NAN-TRAN, H.; BUCHMANN, M. y KESSELRING, U.W. (1987): J. Pharm. Sci. 76, 406-410.

- IDSON, B. (1975,a): *Cosmet. and Perf.* 90, 25-29.
- IDSON, B. (1975,b): *J. Pharm. Sci.* 64, 901-924.
- IGA, K.; HUSSAIN, A. y KASHIHARA, T. (1981): *J. Pharm. Sci.* 70, 939-943.
- JAMES, K.C. (1976): *Drug Dev. Comm.* 2, 453-464.
- JAMES, K.C. y ROBERTS, M. (1968): *J. Pharm. Pharmac.* 20, 709-714.
- JAMES, K.C.; TEK NG, C. y NOYCE, P.R. (1976): *J. Pharm. Sci.* 65, 656-659.
- JETZER, W.E.; HUQ, A.S.; HO, F.H.; FLYNN, G.L.; DURAISWAMY, N. y CONDIE, L. (1986): *J. Pharm. Sci.* 75, 1098-1103.
- JOHNSON, D.M.; REUTER, A. COLLINS, J.M. y THOMPSON, G.F. (1979): *J. Pharm. Sci.* 68, 112-114.
- JOSSE-AUZELLE, A.M.; CHAUMEIL, J.C.; JOSSE, D. y PITON, Y. (1977): *1er Congreso Internacional de Tecnologia Pharmaceutique. Paris (31 Mai-2 Jun). Exposes 2 juin. Pág. 1.*
- KATZ, M. (1973): en "Drug Desing Vol. IV." (*Medical Chemistry Vol XI*); E. J. Ariens, (ed.); Academic Press, Inc.; London, pág. 73.
- KATZ, M. y SHAIKH Z.I. (1965): *J. Pharm. Sci.* 54, 591-594.
- KATZ, M. y POULSEN, B.J. (1972): *J. Soc. Cosmet. Chem.* 23, 565-590.
- KHALIL, S.A. y MARTIN, A.N. (1967): *J. Pharm. Sci.* 56, 1225-1233.
- AL-KHAMIS, K.; DAVIS, S.S.; HADGRAFD, J. y MILLS, S. (1982): *Int. J. Pharm.* 10, 25-28.
- KHATTAB, F.I. (1983): *Termochim. Acta* 61, 253-268.
- KIM, K.H.; FRANK, M.J. y HENDERSON, N.L. (1985): 74, 283-289.
- KLOTZ, I.M. y ROSENBERG, R.M. (1977): "Termodinamica Quimica."; AC; Madrid.
- KOIZUMI, T. y HIGICHI, W. I. (1968,a): *J. Pharm. Sci.* 57, 87-92.
- KOIZUMI, T. y HIGUCHI, W. I. (1968,b): *J. Pharm. Sci.* 57, 93-97.

- KREUTER, J.; BEHL, C.R. ; WALTERS, K.A.; FLYNN, G.L. y HIGUCHI, W. I. (1980): 2^{eme} Congres International de Technologie Pharmaceutique, Vol. I; 3-5 Juin, Paris, págs. 190-203.
- KUBIS, A. (1980): Pharmazie 35, 788-789.
- KUBIS, A. (1982): Pharmazie 37, 781-783.
- LEE, K. Ch. y HERSEY, J.A. (1977): Aust. J. Pharm. Sci. 6, 1-9.
- LEON, M.J. y FAULI, C. (1984): Boll. Chim. Farm. 123, 512-520.
- LEYDEN, J. J.; STEWART, R. y KLIGMAN, A. M. (1979): J. Invest. Dermat. 72, 165-170.
- LIPPOLD, B.C. y TEUBNER, A. (1982): Acta Pharm. Tech. 28, 115-125.
- LIPPOLD, B.C. (1984): Pharm. Acta Helv. 59, 166-171.
- LIRON, Z. y COHEN, S. (1984,a): J. Pharm. Sci. 73, 534-537.
- LIRON, Z. y COHEN, S. (1984,b): J. Pharm. Sci. 73, 538-542.
- LOTH, H. y HOLLA-BENNINGER, A. (1978): Pharm. Ind. 40, 256-261.
- LOTH, H.; HOLLA-BENNINGER, A. y HAILER, M. (1979): Pharm. Ind. 41, 789-796.
- LOTH, H. y HAILER, M. (1983,a): Acta Pharm. Tech. 29, 97-104.
- LOTH, H. y HAILER, M. (1983,b): Acta Pharm. Tech. 29, 181-186.
- LUNDEEN, J.E. y HOUSE, J.E. (1984): Thermoch. Acta 75, 183-196.
- MANNING, N.J.; NOWELL, D.V. y WATSON, J. (1976): Thermochim. Acta 15, 241-243.
- MARTI, E. (1977): Thermochim. Acta 20, 1-10.
- MARTIN, A. (1967): "Principios de Físico-Química para Farmacia y Biología". Alhambra, S.A. Madrid.
- MARTIN, A.; NEWBURG, J. y ADJEI, A. (1980): J. Pharm. Sci. 69, 487-491.
- MARTIN, A. y CARSTENSEN, J. (1981): J. Pharm. Sci. 70, 170-172.
- MARTIN, A.; PARUT, A.N. y ADJEI, A. (1981,a): J. Pharm. Sci. 70, 1115-1120.

- MARTIN, A.; WU, P.L.; ADJEI, A.; BEERBOWER, A. y PRAUSNITZ, J.M. (1981,b): J. Pharm. Sci. 70, 1260-1264.
- MARTIN, A.; WU, P.L.; ADJEI, A.; LINDSTROM, R.E. y ELWORTHY, P.H. (1982,a): J. Pharm. Sci. 71, 842-856.
- MARTIN, A.; WU, P.L.; ADJEI, A.; MEHDIZDEH, H.; JAMES, K.C. y METZLER, C. (1982,b): J. Pharm. Sci. 71, 1334-1340.
- MARTIN, A.; WU, P.L. y BEEFBOWER, A. (1984): J. Pharm. Sci. 73, 188-194.
- MARTIN, A.; WU, P.L. y VELASQUEZ, T. (1985,a): J. Pharm. Sci. 74, 277-282.
- MARTIN, A. ; WU, P.L.; LIRON, Z. y COHEN, S. (1985,b): J. Pharm. Sci. 74, 638-642.
- MARU, U.; MICHAUD, P.; GARRIGUE, J.; OUSTRIN, J. y ROUFFIAC, R. (1982): J. Pharm. Belg. 37, 207-213.
- MARZULLI, F.N.; CALLAHAN, J.F. y BROWN, D.W.C. (1965): J. Invest. Dermatol. 44, 339-344.
- MARZULLI, F.N.; BROWUN, D.W.C. y MAIBACH, H.I. (1969): Toxicol. Appl. Pharmacol., Suppl. 3, 76.
- MASCELLANI, G. y TORTOLANI, G. (1980): Boll. Chim. Farm. 119, 600-607.
- "The Merck Index." (1976); 9° Ed., Merck y Co. Inc.; Rahway, N.J.
- MERKLE, H.P.; KNOCH, A. y GIENGER, G. (1986): " Advances in Drug Delevery Systems." J.M. Anderson y S.W. Kim, (ed.); Elsevier Science Dublishers, B.S.; Tokyo, págs. 99-110.
- MOES-HENSCHER, V. y JAMINET, F. (1975): J. Pharm. Belg. 30, 390-404.
- MORIE, G.P.; POWERS, T.A. y GLOVER, C.A. (1972): Thermochem. Acta 3, 259-269.
- NAGGAR, V. F.; MOUSTAFA, M. A.; KEHALIL, S. A. y MCTOWI, M. M. (1972): Can. J. Pharm. Sci. 7, 112-114.
- O'NEILL, J. J. y GODDARD, E. D. (1967): J. Coll. Int. Sci. 25, 57-62.

- NELSON, R.C.; HEMWALL, R.W. y EDWARDS, G.D. (1970): J. Paint. Technol. 42, 636-643.
- OLSON, C. L.; SOKOLOSKI, T. D.; PAGAY, S. N. y MICHAELS, D. (1969): Anal. Chem. 41, 865-868.
- OSTRENGA, J.A. (1969): J. Pharm. Sci. 58, 1281-1282.
- OSTRENGA, J.; HALEBLIAN, J.; POULSEN, B.; FERRELL, B.; MUELLER, N. y SHASTRI, S. (1971,a): J. Inv. Dermatol. 56, 392-399.
- OSTRENGA, J.; STEINMETZ, C. y POULSEN, B. (1971,b): J. Pharm. Sci. 60, 1175-1179.
- PALERMO, E.F. y CHIU, J. (1976): Thermochim. Acta 14, 1-12.
- PAPINI, P.; BRAMANTI, G. MAZZI, G. y GRATI, G. (1976): Boll. Chim. Farm. 115, 398-406.
- PARUTA, A.N.; SCIARRONE, B.J. y LORDI, N.G. (1962): J. Pharm. Sci. 51, 704-705.
- PASICH, J.; BORGIEL, B. y PALKA, J. (1981,a): Pharmazie 36, 112-113.
- PASICH, J. BETHER, W. y MALAGA, M. (1981,b): Pharmazie 36, 267-269.
- PATEL, K.C.; BANKER, G.S. y DEKAY, H.G. (1961): J. Pharm. Sci. 50, 300-304.
- PATEL, R.M. y HURWITZ, A. (1972): J. Pharm. Sci. 61, 1806-1810.
- POULSEN, B.J. (1973): "Drug Desing." Vol. IV. (Medical Chemistry Vol. XI): E.J. Ariens, (ed.); Academic Press, Inc.; London, pág. 148.
- POULSEN, B.J.; YOUNG, E.; COQUILLA, V. y KATZ, M. (1968): J. Pharm. Sci. 57, 928-933.
- DEL POZO, A. (1973) "I Semana de Dermofarmacia de Barcelona."; 21-25 Mayo, Barcelona, 1973, pág. 18.
- PROSERPIO, G.; LA MACCHIA, G. y MARRE, E. (1982): Relata Technica 33, 59-68.
- RESTAINO, F.A. y MARTIN, A.N. (1964): J. Pharm. Sci. 53, 636-639.

- REUBKE, R. y MOLLIKA, J.A. (1967): J. Pharm. Sci. 56, 822-825.
- RHEINECK, A.E. y LIN, K.F. (1968): J. Paint Technol. 40, 611-616.
- ROSVOLD, J.; NORDBY, K.-E.; FINHOLT, P. y THUNE, P. (1982): Medd. Nor. Farm. Selsk. 44, 21-45.
- ROSZKOWSKI, A.P.; ROOKS, W.H.; TOMOLONIS, A.J. y MILLER, L.M. (1971): J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 114-123.
- RUIZ, M.A.; CONTRERAS, M.D.; PARERA, A. y CEREZO, A. (1986): Farm. Clin. 3, 89-96.
- RUIZ, M.A.; CONTRERAS, M.D.; PARERA, A. y CEREZO, A. (1986): Farm. Clin. 3, 76-81.
- RYTTING, J.H.; DAVIS, S.S. y HIGUCHI, T. (1972): J. Pharm. Sci. 61, 816-818.
- SALAMA, H.A. ; GHANEM, A.H. y ZEIN-EL-DEEN, E. (1980): Pharmazie 35, 769-771.
- SAUDEMON, P. (1982): Labo-Pharma Probl. Tech. 30, 823-832.
- SCOTT, R.C. y DUGARD, P.H. (1981): J. Pharm. Pharmacol. 33, Suppl. 2P.
- SCOTT, R.C.; WALKER, M. y DUGARD, H. (1986): J. Soc. Cosmet. Chem. 37, 35-41.
- SCHEUPLEIN, R.J. (1966), J. Invest. Dermatol. 45, 334-345.
- SCHEUPLEIN, R.J. y MORGAN, L.J. (1967): Nature 214, 456-458.
- SCHEUPLEIN, R.J.; BLANK, I.H.; BRAUNER, G.J. y MacFARLANE, D.J. (1969): J. Invest. Dermatol. 52, 63-70.
- SCHEUPLEIN, R.J. y BLANK, I.H. (1971): Phys. Rev. 51, 702-747.
- SCHOTT, H. (1984): J. Pharm. Sci. 73, 790-793.
- SEGRE, E.J. (1979): Eur. J. Rheum. Inflammation 2, 12-18.
- SELLES, E. y BUSTAMANTE, P. (1982): XXVII Congreso Nacional de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales. Tomo I. Granada, Septiembre. Pág. 95-103.
- SEYLER, R.J. (1976): Thermochem. Acta 17, 129-136.

- SHAHI, V. y ZATZ, J.L. (1978): J. Pharm. Sci. 67, 789-792.
- SINHA, A.J.W.; SHAW, R. y WEBER, D.J. (1978): J. Invest. Dermatol. 71, 372-377.
- SLOAN, K.B.; KOCH, S.A.M.; SIVER, K.G. y FLOWERS, F.P. (1986,a): J. Invest. Dermatol. 87, 244-252.
- SLOAN, K.B.; SIVER, K.G. y KOCH, S.A.M. (1986,b): J. Pharm. Sci. 75, 744-749.
- SMALL, P.A. (1953): J. Appl. Chem. 3, 71-80.
- SPANGLER, W.G. (1964): J. Am. Oil Chem. Soc. 41, 300-306.
- STEPHENS, M. y OLSON, J.D. (1984): Thermochim. Acta 76, 79-85.
- STOCKDALE, M. (1978): J. Soc. Cosmet. Chem. 29, 625-639.
- STOUGHTON, R.B. (1982): Arch. Dermatol. 118, 474-477.
- SUNWOO, Ch. y EISEN, H. (1971): J. Pharm. Sci. 60, 238-244.
- SWARBRICK, J.; LEE, G.; BROM, J. y GENSMATEL, N.P. (1984): J. Pharm. Sci. 73, 1352-1355.
- SZENTMIKLOSI, P.; MARTON, S.; HAJDU, M. y RACZ, I. (1984): Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf. 5, 15-19.
- SZUCSOVA, S; CIZMARIK, J.y MICHALOV, J. (1980): Pharmazie 35, 625-626.
- TEAS, J.P. (1968): J. Paint Technol. 40, 19-25.
- THOMPSON, G. (1946): Chem. Rev. 38, 1-39.
- TOFFOLI, C.; LEONARDI, R; ODERIO, A. y TOFFOLI, F. (1981): Boll. Chim. Farm. 120, 253-272.
- TOJO, K.; CHIANG, C.C. y CHIEN, Y.W. (1987): J. Pharm. Sci. 76, 123-126.
- TORAL, M.T., (1973): "Fisicoquímica de Superficies y Sistemas Dispersos.", 1^a Edc. ; Urmo; Bilbao.
- TREGGAR, R.T., (1966,a): "Physical Functions of Skin."; Academic Press; London.
- TREGGAR, R.T. (1966,b): J. Invest. Dermatol. 46, 24-30.

- TRUMP, W.N. (1980): *Comput. Chem.* 4, 117-122.
- TURAKKA, L. (1985): *Acta Pharm. Fenn.* 94, 17-21.
- TURI, J.S.; DANIELSON, D. y WOLTERSON, J.W. (1979): *J. Pharm. Sci.* 68, 275-280.
- TYRREL, H.J.V. (1964): *J. Chem. Educ.* 41, 397-400.
- "The United States Pharmacopoeia"; 21th (U.S.P. XXI), Easton, 1985.
- UPTON, R.A.; BUSKIN, J.N.; WILLIAMS, R.L.; HOLFORD, N.H.G. y RIEGELMAN, S. (1980): *J. Pharm. Sci.* 69, 1254-1257.
- VAUGHAN, C.D. (1985): *J. Soc. Cosmet. Chem.* 36, 319-333.
- WALLACE, S.M.; RUNIKIS, J.O. y STEWART, W.D. (1978): *Can. J. Pharm. Sci.* 13, 66-68.
- WEPIERRE, J. y MARTY, P. (1979): *Sci. Techn. Pharm.* 8, 171-180.
- WEPIERRE, J. y MARTY, J.P. (1981): *Sci. Tech. Pharm.* 10, 467-483.
- WHITWORT, C.W. (1968): *J. Pharm. Sci.* 57, 1540-1543.
- WILKINSON, J.B. (1973): "Harry's Cosmetology."; Assistance and Indexing; London.
- WOODFORS, R. y BARRY, B.W. (1982): *J. Invest. Dermatol.* 79, 388-391.
- WU, P.L.; BEERBOWER, A. y MARTIN, A. (1982): *J. Pharm. Sci.* 71, 1285-1287.
- YOTSUYANAGI, T.; HIGUCHI, W. y GHANEM, A.H. (1973): *J. Pharm. Sci.* 62, 40-43.
- YUEN, H.K. y YOSEL, C.J. (1979): *Thermochim. Acta* 33, 281-291.
- ZUBER, M. y CHEMTOB, C. (1977): *Sci. Techn. Pharm.* 6, 9-16.
- ZUBER, M. ; CHEMTOB, C. y CHAUMEIL, J. C. (1979): *Sci. Techn. Pharm.* 8, 47-52.
- ZUBER, M.; CHEMTOB, C. y CHAUMEIL, J. C. (1980): 2^{eme} *Congres International de Technologie Pharmaceutique*, Vol. IV; 3-5 Juin, Paris, págs. 113-122.