



Universidad de Concepción  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA



# PREDICCIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE FÁRMACOS

*Memoria de Título presentada a la Facultad de Ingeniería de la  
Universidad de Concepción para optar al título profesional de Ingeniero  
Civil Químico*

Autor: Natacha Soledad Muñoz Garrido

Profesor Guía: Andrés Mejía Matallana

Mayo 2024  
Concepción, Chile

## Resumen

Se evaluó la solubilidad de cuatro fármacos de uso común seleccionados arbitrariamente: paracetamol, ibuprofeno, aspirina y naproxeno, en tres solventes: etanol, agua y 1-octanol, que simulan las condiciones del cuerpo humano. Para ello, en primer lugar se evaluaron los sistemas binarios compuestos de fármaco y solvente, y luego los sistemas ternarios compuestos por el fármaco, agua y 1-octanol. Esta mezcla de solventes se estudió para distintas relaciones de masa 1-octanol/agua simulando las condiciones dentro del cuerpo humano: medio acuoso (agua) y membrana (1-octanol).

Para la ejecución del estudio se desarrolló un código en Python que permitió calcular la solubilidad en función de la temperatura para la solubilidad de cada fármaco, en el caso ideal y en el no ideal según los modelos NRTL y UNIFAC. Los datos necesarios para el desarrollo de este estudio fueron la entalpía y temperatura de fusión de los fármacos, los parámetros de interacción para el modelo NRTL y la descomposición de los compuestos según los grupos funcionales que los conforman junto con sus parámetros de interacción según el modelo predictivo UNIFAC. Además, para corroborar la precisión de los modelos y comprobar el ajuste de los modelos, se obtuvieron datos experimentales para los sistemas estudiados desde la literatura. Para cuantificar esto, se calculó el error de cada uno de los modelos.

En conclusión, se comprueba que el modelo predictivo UNIFAC satisface la necesidad de un modelo universal para determinar la solubilidad. Teniendo como principal ventaja el hecho de que no es necesario depender de datos experimentales para generar los parámetros necesarios, a diferencia del modelo NRTL.

## Abstract

The solubility of four arbitrarily selected commonly used drugs: paracetamol, ibuprofen, aspirin and naproxen, was evaluated in three solvents: ethanol, water and 1-octanol, which simulate the conditions of the human body. For this purpose, binary systems composed of drug and solvent were evaluated first, followed by ternary systems composed of drug, water and 1-octanol. This mixture of solvents was studied for different 1-octanol/water mass ratios simulating the conditions inside the human body: aqueous medium (water) and membrane (1-octanol).

For the execution of the study, a Python code was developed to calculate the solubility as a function of temperature for the solubility of each drug, in the ideal and non-ideal case according to the NRTL and UNIFAC models. The data required for the development of this study were the enthalpy and melting temperature of the drugs, the interaction parameters for the NRTL model and the decomposition of the compounds according to their constituent functional groups together with their interaction parameters according to the predictive UNIFAC model. In addition, to corroborate the accuracy of the models and to check the fit of the models, experimental data for the systems studied were obtained from the literature. To quantify this, the error of each of the models was calculated.

In conclusion, it is found that the UNIFAC predictive model satisfies the need for a universal model to determine solubility. Its main advantage is that it is not necessary to rely on experimental data to generate the necessary parameters, unlike the NRTL model.

# Índice

<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>2</b>
<b>3. Marco teórico</b>	<b>3</b>
3.1. Equilibrio de fases . . . . .	3
3.2. Equilibrio Sólido-Líquido a Presión Constante . . . . .	3
3.3. Coeficiente de actividad . . . . .	5
3.3.1. NRTL (Non random two liquid) . . . . .	5
3.3.2. Modelo de contribución de grupos UNIFAC . . . . .	6
<b>4. Sistemas Binarios</b>	<b>8</b>
4.1. Paracetamol . . . . .	9
4.1.1. Etanol . . . . .	9
4.1.2. Agua . . . . .	10
4.1.3. 1-Octanol . . . . .	12
4.2. Ibuprofeno . . . . .	13
4.2.1. Etanol . . . . .	14
4.2.2. Agua . . . . .	15
4.2.3. 1-Octanol . . . . .	17
4.3. Aspirina . . . . .	18
4.3.1. Etanol . . . . .	19
4.3.2. Agua . . . . .	20
4.3.3. 1-Octanol . . . . .	22
4.4. Naproxeno . . . . .	23
4.4.1. Etanol . . . . .	24
4.4.2. Agua . . . . .	25
4.4.3. 1-Octanol . . . . .	26
<b>5. Sistemas ternarios</b>	<b>29</b>
5.1. Paracetamol . . . . .	29
5.2. Ibuprofeno . . . . .	31
5.3. Aspirina . . . . .	33
5.4. Naproxeno . . . . .	35
<b>6. Conclusiones</b>	<b>38</b>
<b>Referencias</b>	<b>39</b>
<b>Anexos</b>	<b>41</b>
<b>A. Propiedades de los compuestos</b>	<b>41</b>
<b>B. Parámetros NRTL</b>	<b>42</b>
<b>C. Parámetros UNIFAC</b>	<b>43</b>
<b>D. Solubilidades obtenidas teórica y experimentalmente.</b>	<b>44</b>
<b>E. Cálculo del error.</b>	<b>49</b>

## Índice de tablas

1.	Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para los solventes. . . . .	8
2.	Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para el paracetamol. . . . .	9
3.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del paracetamol (2) ( $x_2$ ) en etanol (1). . . . .	10
4.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del paracetamol (2) ( $x_2$ ) en agua (1). . . . .	11
5.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del paracetamol (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1). . . . .	13
6.	Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para el ibuprofeno. . . . .	14
7.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del ibuprofeno (2) ( $x_2$ ) en etanol (1). . . . .	15
8.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del ibuprofeno (2) ( $x_2$ ) en agua (1). . . . .	16
9.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del ibuprofeno (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1). . . . .	18
10.	Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para la aspirina. . . . .	19
11.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad de la aspirina (2) ( $x_2$ ) en etanol (1). . . . .	20
12.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad de la aspirina (2) ( $x_2$ ) en agua (1). . . . .	21
13.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad de la aspirina (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1). . . . .	23
14.	Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para el naproxeno. . . . .	24
15.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del naproxeno (2) ( $x_2$ ) en etanol (1). . . . .	25
16.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del naproxeno (2) ( $x_2$ ) en agua (1). . . . .	26
17.	Errores asociados a cada modelo para el cálculo de la solubilidad del naproxeno (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1). . . . .	27

## Índice de figuras

1.	Recorrido termodinámico utilizado para calcular la fugacidad de un líquido subenfriado. .	4
2.	Estructura del (a) etanol, (b) agua y (c) 1-octanol. . . . .	8
3.	Estructura del paracetamol. . . . .	9
4.	Paracetamol (2) en etanol (1). . . . .	9
5.	Paracetamol (2) en agua (1). . . . .	11
6.	Paracetamol (2) en 1-octanol (1). . . . .	12
7.	Estructura del ibuprofeno. . . . .	14
8.	Ibuprofeno (2) en etanol (1). . . . .	14
9.	Ibuprofeno (2) en agua (1). . . . .	16
10.	Ibuprofeno (2) en 1-octanol (1). . . . .	17
11.	Estructura de la aspirina. . . . .	19
12.	Aspirina (2) en etanol (1). . . . .	19
13.	Aspirina (2) en agua (1). . . . .	21
14.	Aspirina (2) en 1-octanol (1). . . . .	22
15.	Estructura del naproxeno. . . . .	23
16.	Naproxeno (2) en etanol (1). . . . .	24
17.	Naproxeno (2) en agua (1). . . . .	25
18.	Naproxeno (2) en 1-octanol (1). . . . .	27
19.	Paracetamol (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3). . . . .	31
20.	Ibuprofeno (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3). . . . .	33
21.	Aspirina (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3). . . . .	35
22.	Naproxeno (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3). . . . .	37

# 1. Introduction

Durante la formulación y estudio de cualquier ingrediente activo farmacéutico es necesario tener en cuenta las distintas formas sólidas existentes. Estas poseen distintas propiedades físicas, físico-químicas, e incluso en ocasiones, químicas (Gui, 2023).

Para determinar la forma sólida adecuada que se utilizará para el desarrollo del fármaco se realizan pruebas de cribado de formas sólidas, es decir, cristalización, formas salinas, cocristales, polimorfismo, hidratos, solvatos, entre otras (Di et al., 2012). De todas las formas sólidas identificadas, se selecciona la más factible evaluando exhaustivamente las propiedades fisicoquímicas, la fabricabilidad y la patentabilidad (Gui, 2023). La forma seleccionada presenta un equilibrio razonable entre: pureza de fase, estabilidad, solubilidad, fabricabilidad, seguridad y, a veces, competitividad de la propiedad intelectual (Gui, 2023). Sin embargo, es necesario establecer que la propiedad más importante de todas las mencionadas es la solubilidad. Esto dado a que se tiene en cuenta durante la formulación del farmacéutico, el diseño de su producción y el proceso de purificación (Cassens et al., 2013). Sobre todo para saber sobre la biodisponibilidad del fármaco, que se define como el porcentaje del ingrediente farmacéutico activo que llega al objetivo biológico previsto (Price & Patel, 2023). La solubilidad de un compuesto en un disolvente determinado se define por la concentración del soluto en la solución saturada a una temperatura determinada. Dicha información es importante durante el proceso de formulación, ya que permite seleccionar el mejor medio disolvente para el fármaco (Kengar et al., 2019), siendo una gran parte de estos solventes orgánicos (Di et al., 2012). Existen diferentes métodos experimentales y teóricos para la determinación de la solubilidad de distintos ingredientes farmacéuticos activos en solventes de distinta naturaleza (Bitchikh et al., 2023).

Los procedimientos experimentales para determinar la solubilidad son complejos y poseen como gran problema asociado la variación en los valores obtenidos. Estos están dados generalmente por la metodología utilizada, la propiedad y pureza del soluto/disolvente, y las condiciones en las que se lleva a cabo el experimento (Temperatura, tiempo de equilibrio, sensibilidad del método analítico utilizado, el nivel de habilidad y experiencia del investigador, entre otros) (Rahimpour et al., 2023). Notando que, incluso bajo las mismas condiciones experimentales para determinar los valores de solubilidad de un compuesto farmacéutico activo, es posible obtener resultados diversos debido a las variaciones en la manipulación experimental realizada por distintos investigadores (Rahimpour et al., 2023).

Con el propósito de superar esta restricción y poder obtener correlaciones y/o predicciones para la solubilidad de los fármacos en distintos solventes, en las últimas décadas se han desarrollado distintos modelos termodinámicos (Bitchikh et al., 2023). Estos se clasifican en ecuaciones teóricas, semiempíricas y empíricas, donde la mayoría de los modelos utilizados son semiempíricos (correlación teórica de valores determinados experimentalmente) o empíricos (correlación matemática de valores determinados experimentalmente) (Acree, 2012). Aún así, es necesario obtener experimentalmente el valor de la solubilidad para algún sistema para corroborar que los modelos presentan resultados coherentes.

En este caso, la solubilidad se estudia bajo el enfoque de la termodinámica: a partir del equilibrio de fases sólido-líquido. Que da el paso a la aparición de nuevas propiedades necesarias para obtener la solubilidad para cada compuesto, como: la entalpía de fusión, el coeficiente de actividad y la temperatura de fusión. En cuanto al coeficiente de actividad, este se puede estimar mediante varios métodos. Siendo considerados como los más relevantes para este trabajo, el modelo de composición local NRTL (Non Random Two Liquids) (Prausnitz et al., 1999), y el modelo predictivo de contribución de grupos UNIFAC (Universal quasichemical Functional group Activity Coefficients) (Fredenslund et al., 1975). Este último representa una buena alternativa considerando que el costo y tiempo necesarios asociados a la obtención de datos experimentales son elevados. Para validar estas afirmaciones, se desarrollaron matemáticamente los modelos NRTL y UNIFAC en Python para obtener las curvas de solubilidad correspondientes a cada sistema

y se compararon con valores experimentales obtenidos desde la literatura en el caso de estar disponibles.

## 2. Objetivos

- Desarrollar un modelo termodinámico que relacione la solubilidad de un fármaco en función de la entalpía de fusión, temperatura de fusión y el coeficiente de actividad.
- Validar el modelo con información experimental disponible.

### 3. Marco teórico

#### 3.1. Equilibrio de fases

Para modelar la solubilidad de un fármaco (sólido) en un solvente (fluido), es necesario emplear el equilibrio de fases a presión constante (generalmente considerada como la presión atmosférica) en función de la temperatura y composición. De acuerdo a Prausnitz et al. (1999), en una mezcla que posee  $i$  componentes distintos en dos fases  $\alpha$  y  $\beta$  en equilibrio, se deben cumplir las siguientes condiciones:

$$T^\alpha = T^\beta \quad (1)$$

$$P^\alpha = P^\beta \quad (2)$$

$$\mu_i^\alpha = \mu_i^\beta \quad (3)$$

donde  $T$  corresponde a la temperatura de la mezcla,  $P$  corresponde a la presión de la mezcla y  $\mu_i$  es el potencial químico.

El potencial químico de una sustancia pura  $i$  se relaciona con la temperatura y presión mediante (Prausnitz et al., 1999):

$$d\mu_i = \tilde{V}_i dP \quad (4)$$

donde  $\tilde{V}_i = RT/P$  es el volumen molar, e integrando a temperatura constante para un gas ideal se tiene:

$$\mu_i - \mu_i^0 = RT \ln \frac{P}{P^0} \quad (5)$$

donde  $\mu_i^0$  y  $P^0$  corresponden al potencial y la presión del estado de referencia. Para un compuesto no ideal en cualquier estado, la fugacidad efectiva  $\hat{f}$  representa la “presión corregida” debido a las no idealidades del sistema. Así, la ecuación 5 se puede escribir como (Prausnitz et al., 1999):

$$\mu_i - \mu_i^0 = RT \ln \frac{\hat{f}_i}{\hat{f}_i^0} \quad (6)$$

Notar que  $\mu_i^0$  y  $\hat{f}_i^0$  no se pueden determinar por separado, al elegir una, se debe fijar la otra.

Para el caso de estudio actual, se considera que los fármacos están en estado sólido, indicado por el subíndice 2, y el solvente se encuentra en estado líquido indicado por el subíndice 1. Se aplica el criterio de equilibrio sólo para el soluto sólido, ya que se supone que el disolvente líquido no se disuelve en la fase sólida, así (Prausnitz et al., 1999):

$$\hat{f}_2^S \approx f_{2,puro}^S = f_2^S = \hat{f}_2^L \quad (7)$$

De esta forma, sólo se modela la fugacidad efectiva de la fase líquida.

#### 3.2. Equilibrio Sólido-Líquido a Presión Constante

Uno de los casos más utilizados para el estudio del equilibrio de fases sólido-líquido es a presión constante. Se parte de la relación planteada en la ecuación 7. Y para el soluto sólido (designado por el subíndice 2) se tiene que la fase líquida equivale a (Prausnitz et al., 1999):

$$\hat{f}_2^L = x_2 \gamma_2 f_2^0 \quad (8)$$

Donde  $x_2$  es la solubilidad (fracción molar) del soluto sólido en el disolvente,  $\gamma_2$  es el coeficiente de actividad de la fase líquida y,  $f_2^0$  es la fugacidad de estado de referencia utilizado para evaluar  $\gamma_2$ .

Reemplazando la ecuación 8 en la ecuación 7 y reordenando en función de la solubilidad  $x_2$ , se tiene:

$$x_2 = \frac{f_2^S}{\gamma_2 f_2^0} \quad (9)$$

Para el coeficiente de actividad de la fase líquida, se toma como fugacidad estándar  $f_2^0$  el líquido subenfriado puro a temperatura  $T$  bajo su presión de saturación. De esta forma, la razón de fugacidades puede ser calculada mediante el cambio de energía libre de Gibbs molar al ir desde el punto de inicio (estado sólido a temperatura  $T$ ) hasta el punto final (estado líquido a temperatura  $T$ ):

$$\Delta\tilde{G} = RT \ln \frac{f_2^0}{f_2^S} \quad (10)$$

Esto se puede ver representado en el siguiente recorrido (Prausnitz et al., 1999):

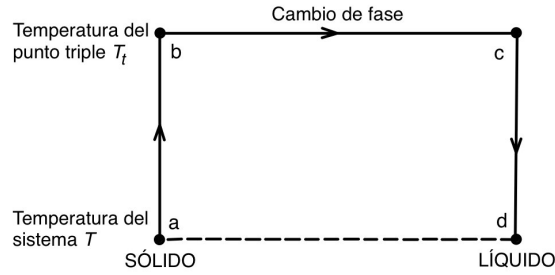


Figura 1: Recorrido termodinámico utilizado para calcular la fugacidad de un líquido subenfriado (Prausnitz et al., 1999).

De esta forma, la energía libre de Gibbs molar para ir desde el punto  $a$  al punto  $d$  se expresa de la siguiente forma:

$$\Delta\tilde{G}_{a \rightarrow d} = \Delta\tilde{H}_{a \rightarrow d} - T \Delta\tilde{S}_{a \rightarrow d} \quad (11)$$

donde  $\Delta\tilde{H}$  corresponde a la entalpía molar y  $\Delta\tilde{S}$  corresponde a la entropía molar; y ambas, al igual que la energía de Gibbs molar son funciones de estado. Por ende, el trayecto de  $a \rightarrow d$  se puede desglosar en  $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$ . De esta forma, el cambio de entalpía desde  $a$  hasta  $d$  se puede calcular como:

$$\Delta\tilde{H}_{a \rightarrow d} = \Delta\tilde{H}_{a \rightarrow b} + \Delta\tilde{H}_{b \rightarrow c} + \Delta\tilde{H}_{c \rightarrow d} \quad (12)$$

Luego, en función de la capacidad calorífica  $C_p$  y la entalpía de fusión  $\Delta\tilde{H}^{fus}$  a la temperatura del punto triple  $T_t$ , la ecuación 12 se transforma en (Prausnitz et al., 1999):

$$\Delta\tilde{H}_{a \rightarrow d} = \Delta\tilde{H}^{fus} + \int_{T_t}^T \Delta C_p dT \quad (13)$$

con  $\Delta C_p \equiv C_{p\text{ líquido}} - C_{p\text{ sólido}}$ . Y de la misma forma, para el cambio de entropía desde  $a$  hasta  $d$  se tiene:

$$\Delta\tilde{S}_{a \rightarrow d} = \Delta\tilde{S}_{a \rightarrow b} + \Delta\tilde{S}_{b \rightarrow c} + \Delta\tilde{S}_{c \rightarrow d} \quad (14)$$

$$\Delta\tilde{S}_{a \rightarrow d} = \Delta\tilde{S}^{fus} + \int_{T_t}^T \frac{\Delta C_p}{T} dT \quad (15)$$

donde la entropía de fusión  $\Delta\tilde{S}^{fus}$  en el punto triple  $T_t$  se calcula mediante (Prausnitz et al., 1999):

$$\Delta\tilde{S}^{fus} = \frac{\Delta\tilde{H}^{fus}}{T_t} \quad (16)$$

Luego, suponiendo que  $C_p$  es constante para el intervalo  $T \rightarrow T_t$  se pueden sustituir las ecuaciones 11, 13, 15 y 16 en la ecuación 10, se obtiene:

$$\ln \frac{f_2^0}{f_2^S} = \frac{\Delta\tilde{H}^{fus}}{RT_t} \left( \frac{T_t}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left( \frac{T_t}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_t}{T} \quad (17)$$

Y luego, reemplazando la ecuación 9 en la ecuación 17 se obtiene:

$$\ln \frac{1}{x_2 \gamma_2} = \frac{\Delta\tilde{H}^{fus}}{RT_t} \left( \frac{T_t}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left( \frac{T_t}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_t}{T} \quad (18)$$

Esta ecuación permite el cálculo de la solubilidad  $x_2$  en función de propiedades termodinámicas medibles. En el caso de que se considere la solución como ideal, se pueden realizar las siguientes simplificaciones (Prausnitz et al., 1999):

1. El coeficiente de actividad  $\gamma_2$  es igual a 1.
2. Se desprecian los términos que incluyen  $\Delta C_p$ .
3. Se sustituye la temperatura del punto triple  $T_t$  por la temperatura normal de fusión  $T_m$ .

De esta forma, la ecuación 18 se puede reescribir de la siguiente forma (Prausnitz et al., 1999):

$$\ln x_2 = -\frac{\Delta\tilde{S}^{fus}}{R} \left( \frac{T_m}{T} - 1 \right) \quad (19)$$

### 3.3. Coeficiente de actividad

A través del tiempo se han planteado distintas formas para calcular el coeficiente de actividad. En este caso se hace mención a dos que son considerados como los más relevantes : el modelo de composición local NRTL (Non random two liquid)(Prausnitz et al., 1999); y el modelo predictivo de contribución de grupos UNIFAC (Universal quasichemical Functional group Activity Coefficients) (Fredenslund et al., 1975).

#### 3.3.1. NRTL (Non random two liquid) (Prausnitz et al., 1999)

Este modelo, derivado de la ecuación de Wilson, es utilizado frecuentemente para calcular el equilibrio de fases, siendo uno de los más conocidos para funciones de exceso de composición local (Bitchikh et al., 2023). Incluye un parámetro de no aleatoriedad  $\alpha$  que representa las diferentes interacciones energéticas entre la molécula central y las moléculas que se encuentran alrededor, tanto iguales como distintas (Renon & Prausnitz, 1968).

La ecuación NRTL para el exceso de energía de Gibbs de una mezcla multicomponente está dada por (Prausnitz et al., 1999):

$$\frac{\bar{G}^E}{RT} = \ln \gamma_i \quad (20)$$

$$\frac{\bar{G}^E}{RT} = \sum_{i=1}^m x_i \frac{\sum_{j=1}^m \tau_{ji} G_{ji} x_j}{\sum_{l=1}^m G_{li} x_l} \quad (21)$$

donde

$$\tau_{ji} = \frac{g_{ji} - g_{ii}}{RT} \quad (22)$$

$$G_{ji} = \exp(-\alpha_{ji} \tau_{ji}) \quad (23)$$

con

$$\begin{aligned}\alpha_{ji} &= \alpha_{ij} \\ g_{ji} &= g_{ij}\end{aligned}$$

donde  $g_{ij}$  es un parámetro de energía característico de la interacción  $i - j$  y  $\alpha_{ji}$  corresponde al parámetro de no aleatoriedad. Este es independiente de la temperatura y puede ser estimado a partir de la naturaleza de los componentes  $j$  e  $i$ ; con valores entre 0,1 y 0,3 (Renon & Prausnitz, 1968). Cuando  $\alpha_{ji}$  es cero, la mezcla es completamente aleatoria; y cuando los datos experimentales son escasos, el valor de  $\alpha_{ji}$  a menudo puede fijarse arbitrariamente; una elección típica es  $\alpha_{12} = 0,3$  (Renon & Prausnitz, 1969). A partir de la Ec. 21, los composición local son (Prausnitz et al., 1999):

$$\ln\gamma_i = \frac{\sum_{j=1}^m \tau_{ji} x_j G_{ji}}{\sum_{l=1}^m G_{li} x_l} + \sum_{j=1}^m \frac{G_{ij} x_j}{\sum_{l=1}^m G_{lj} x_l} \left( \tau_{ij} - \frac{\sum_{r=1}^m x_r \tau_{rj} G_{rj}}{\sum_{l=1}^m G_{lj} x_l} \right) \quad (24)$$

Si se tienen datos experimentales que describen el equilibrio de fases en un rango de composiciones, es factible obtener los valores óptimos de los parámetros ( $g_{ji} - g_{ii}$ ) a través de un proceso de ajuste por mínimos cuadrados. También existe la posibilidad de estimar estos parámetros a partir de la información proporcionada por el coeficiente de actividad dilución infinita o, a partir de las solubilidades recíprocas para el caso de sistemas parcialmente miscibles (Renon & Prausnitz, 1969).

### 3.3.2. Modelo de contribución de grupos UNIFAC (Fredenslund et al., 1975)

El modelo UNIFAC (Universal quasi-chemical Functional Group Activity Coefficients) está basado en el modelo UNIQUAC y posee un enfoque de contribución de grupos. La idea principal de los métodos de contribución de grupos es poder predecir equilibrios de fases en sistemas que no poseen datos experimentales disponibles, a partir de datos de equilibrios de fase existentes (Fredenslund et al., 1975). Permite calcular composición local en términos de constantes relacionadas con el tamaño y área superficial de grupos funcionales individuales, y parámetros que representan interacciones energéticas entre ellos (Nouar et al., 2016). Además, se asume que las contribuciones de cada grupo son independientes y aditivas entre sí, esto cuando no hay interferencia entre las naturalezas de los grupos involucrados (Fredenslund et al., 1975).

El coeficiente de actividad se divide en dos términos; uno combinatorial que representa diferencias en tamaño y forma de las moléculas en la mezcla; y uno residual que representa interacciones intermoleculares de energía entre los grupos funcionales (Fredenslund et al., 1975).

$$\ln\gamma_i = \ln\gamma_i^C + \ln\gamma_i^R \quad (25)$$

donde el subíndice  $i$  representa a cada molécula.

- Término combinatorial (Fredenslund et al., 1975)

Este término se expresa al igual que en el modelo UNIQUAC

$$\ln\gamma_i^C = \ln\frac{\Phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} q_i \ln\frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\theta_i}{\Phi_i} \sum_j x_j l_j \quad (26)$$

En esta ecuación,  $z$  es el número de coordinación y toma un valor de 10 de acuerdo a Abrahams et al (Abrams & Prausnitz, 1975).  $\theta_i$  es la fracción de área y  $\Phi_i$  es la fracción del segmento que es similar a la fracción de volumen. Se definen de la siguiente forma:

$$\Phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j} \quad (27)$$

$$\theta_i = \frac{q_i x_i}{\sum_j q_j x_j} \quad (28)$$

$$l_i = \frac{z}{2}(r_i - q_i) - (r_i - 1) \quad (29)$$

donde  $x_i$  es la fracción molar del componente  $i$ , y la sumatoria de la ecuación 26 se aplica a todos los componentes, incluyendo el componente  $i$ . Los parámetros de componente puro  $r_i$  y  $q_i$  son medidas de volúmenes de van der Waals y superficies moleculares, respectivamente. Se calculan de la siguiente forma:

$$r_i = \sum_k v_k^i R_k \quad (30)$$

$$q_i = \sum_k v_k^i Q_k \quad (31)$$

$$R_k = \frac{V_{wk}}{15,17} \quad (32)$$

$$Q_k = \frac{A_{wk}}{2,5 \cdot 10^9} \quad (33)$$

donde  $v_k^i$  es el número de grupos de tipo  $k$  en una molécula  $i$ . Los parámetros de grupo  $R_k$  y  $Q_k$  se obtienen desde los volúmenes de grupo y áreas de superficie de van der Waals,  $V_{wk}$  y  $A_{wk}$

- Término residual (Fredenslund et al., 1975)

Este término se expresa de la siguiente forma

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^i [\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^i] \quad (34)$$

El coeficiente de actividad de grupo  $\Gamma_k$  en la mezcla y  $\Gamma_k^i$  en la sustancia pura se obtienen de la siguiente forma:

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[ 1 - \ln \left( \sum_m \theta_m \psi_{mk} \right) - \sum_m \left( \frac{\theta_m \psi_{km}}{\sum_n \theta_n \psi_{nm}} \right) \right] \quad (35)$$

$$X_m = \frac{\sum_j v_m(j) x_j}{\sum_j \sum_n v_n(j) x_j} \quad (36)$$

$$\theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n Q_n X_n} \quad (37)$$

$$\psi_{mn} = \exp \left( -\frac{U_{nm} - U_{mm}}{RT} \right) = \exp \left[ -\frac{a_{mn}}{T} \right] \quad (38)$$

donde  $U_{rn}$  es una medida de la energía de interacción entre los grupos  $m$  y  $n$ . Los parámetros de interacción de grupo  $a_{mn}$  (dos por mezcla binaria de grupos) son las variables que deben evaluarse a partir de datos experimentales de equilibrio de fases. Nótese que  $a_{mn}$  tiene unidades de grados Kelvin y que  $a_{mn} \neq a_{nm}$ . Los parámetros  $a_{mn}$  y  $a_{nm}$  se obtienen a partir de una base de datos que utiliza una amplia gama de resultados experimentales.

## 4. Sistemas Binarios

En primer lugar, se evalúa la solubilidad para los sistemas binarios conformados por el solvente (denotado por el subíndice 1) y el fármaco (denotado por el subíndice 2). Los solventes estudiados corresponden a etanol, agua y 1-octanol, debido a que están presentes o simulan estructuras del cuerpo humano. El agua es el principal componente de cualquier organismo, y estudiar la solubilidad de un fármaco en ella es de suma importancia para estimar el acceso a membranas biológicas (Hsieh et al., 2011). El 1-octanol posee propiedades o características similares a las de las células humanas y la membrana cutánea, por lo que actúa como un compuesto modelo (Pobudkowska et al., 2015). Y el etanol corresponde a un solvente con propiedades intermedias (Domańska et al., 2009). Los fármacos seleccionados corresponden a paracetamol, ibuprofeno, aspirina y naproxeno.

Para cada sistema binario se exhiben gráficamente los datos de solubilidad experimentales obtenidos desde la literatura, junto con la curva de solubilidad ideal y las calculadas mediante el modelo de composición local Non Random Two-Liquid (NRTL) cuando los parámetros se encuentran disponibles en la literatura (Anexo B) y con el modelo predictivo UNIFAC, según la descomposición por grupos y los parámetros de interacción indicados en el Anexo C. Estas curvas fueron generadas mediante las ecuaciones mencionadas en la sección 3 utilizando el lenguaje de programación Python. El detalle de los puntos obtenidos se encuentra en el Anexo D.

Además, se obtiene la desviación media de cada modelo: solubilidad ideal, modelo de composición local NRTL y modelo predictivo UNIFAC con respecto a cada punto experimental obtenido, y para cada modelo, la desviación media relativa junto con la desviación cuadrática media para evaluar el ajuste de cada uno y seleccionar el mejor. Estos datos se encuentran en tabulados para cada sistema.

Para los solventes utilizados, a continuación se presenta su estructura química y la descomposición correspondiente según el modelo predictivo UNIFAC (Elliott et al., 2023):

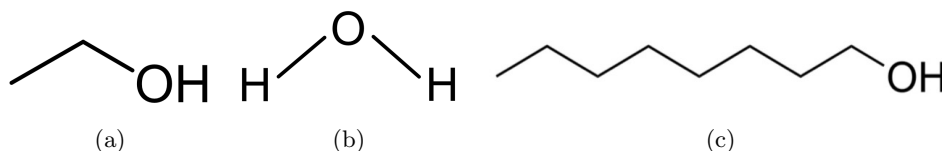


Figura 2: Estructura del (a) etanol, (b) agua y (c) 1-octanol.

Tabla 1: Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para los solventes (Elliott et al., 2023).

Grupo funcional	Grupo principal	Subgrupo	$v_k$	$R_k$	$Q_k$
Etanol					
$CH_3$	1	1	1	0,9011	0,848
$CH_2$	1	2	1	0,6744	0,54
$OH$	5	14	1	1	1,2
Agua					
$H_2O$	7	16	1	0,92	1,4
1-Octanol					
$CH_3$	1	1	1	0,9011	0,848
$CH_2$	1	2	7	0,6744	0,54
$OH$	5	14	1	1	1,2

## 4.1. Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es uno de los fármacos más utilizados, especialmente en pacientes pediátricos y geriátricos. Posee propiedades analgésicas (disminución del dolor) y antipiréticas (disminución de la fiebre) (Shakeel et al., 2013). Su estructura química encuentra esquematizada en la Figura 3 y su descomposición según el modelo predictivo UNIFAC se encuentra en la Tabla 2.

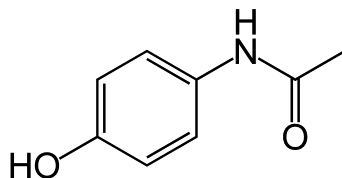


Figura 3: Estructura del paracetamol.

Tabla 2: Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para el paracetamol (Elliott et al., 2023).

Grupo funcional	Grupo principal	Subgrupo	$v_k$	$R_k$	$Q_k$
<i>ACH</i>	3	9	4	0,5313	0,4
<i>ACOH</i>	8	17	1	0,8952	0,68
<i>CH<sub>3</sub>CO</i>	9	18	1	1,6724	1,488
<i>ACNH<sub>2</sub></i>	17	36	1	1,06	0,816

### 4.1.1. Etanol

Para este sistema se encuentran dos sets de datos experimentales en la literatura (De Souza et al., 2017; Hahnenkamp et al., 2010), junto con los parámetros para el modelo de composición local NRTL (De Souza et al., 2017). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se observan representados en la Figura 4 que se observa a continuación.

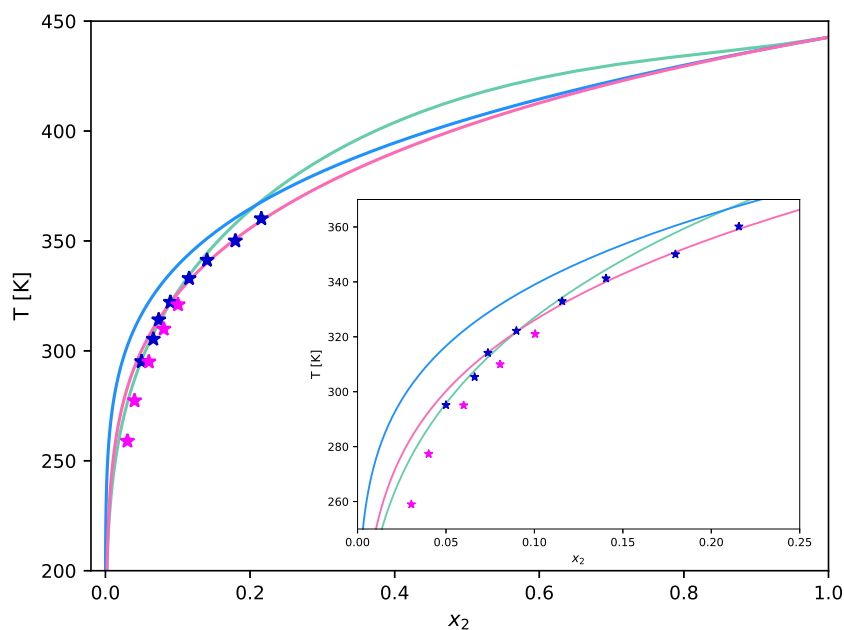


Figura 4: Paracetamol (2) en etanol (1). (—) NRTL (De Souza et al., 2017), (---) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental 1 (De Souza et al., 2017), (☆) Experimental 2 (Hahnenkamp et al., 2010).

En este caso, se evidencia inmediatamente que todas las curvas representadas siguen la tendencia de los datos experimentales. Al realizar un análisis más detallado, se observa solubilidad experimental del paracetamol (2) en etanol (1) es mayor a la solubilidad ideal. Hasta aproximadamente 330 [K], las solubilidades obtenidas por los modelos NRTL y UNIFAC siguen la misma tendencia; sin embargo, a partir de este punto, ambas curvas se distancian. La curva del modelo UNIFAC sigue el curso de los datos experimentales manteniéndose bajo la curva de solubilidad ideal. En cambio, la curva del modelo NRTL presenta una pendiente más pronunciada a partir de este punto, con respecto a la curva del modelo UNIFAC, subestimando la solubilidad con respecto a la ideal a los 360 [K] aproximadamente. Para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo, se calcula el error con respecto a los puntos experimentales. En la Tabla 3 se encuentran detallados los resultados.

Tabla 3: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del paracetamol (2) ( $x_2$ ) en etanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Experimental 1			$T[K]$	Experimental 2		
	Ideal	NRTL	UNIFAC		Ideal	NRTL	UNIFAC
295,15	3,1677	0,5613	1,1670	258,97	2,5605	1,2152	1,6381
305,35	3,2337	0,3488	0,8398	277,34	2,8954	0,9067	1,4941
314,15	2,7726	0,2624	0,0228	295,03	3,6883	1,0857	1,6920
322,15	2,9969	0,0700	0,0778	309,96	4,0768	1,1005	1,4976
332,95	3,2012	0,3049	0,2898	321,03	4,2690	1,1994	1,2393
341,25	3,3743	0,8210	0,3964				
350,05	4,3235	2,3794	0,3189				
360,15	3,7371	2,8552	0,4247				
DMR [%]	33,83	6,85	5,52		62,16	21,24	30,04
DCM [%]	3,38	1,37	0,57		3,56	1,11	1,52

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En ambos sets de datos se observa que la solubilidad ideal posee valores elevados de DMR y DCM, confirmando lo observado gráficamente: no posee un ajuste adecuado a los datos observados experimentalmente. Para los modelos NRTL y UNIFAC, se obtienen resultados distintos para cada set de datos experimentales. En el primer set, el modelo predictivo UNIFAC presenta valores menores de DMR y DCM, y por ende, un mejor ajuste (a pesar de que el modelo de composición local NRTL haya sido modelado a partir de estos datos). Y para el segundo set de datos experimentales, el modelo NRTL posee menores valores de DMR y DCM. Además, se nota que la diferencia entre los valores de DMR y DCM obtenidos para estos modelos poseen diferencias de menor orden de magnitud entre ellas, en comparación a los valores obtenidos mediante la solubilidad ideal.

#### 4.1.2. Agua

Para este sistema, en la literatura se encuentran dos sets de datos experimentales (De Souza et al., 2017; Shakeel et al., 2013) y los parámetros para el modelo de composición local NRTL (Hajebrahimi & Roosta, 2020). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se observan representados a continuación en la Figura 5.

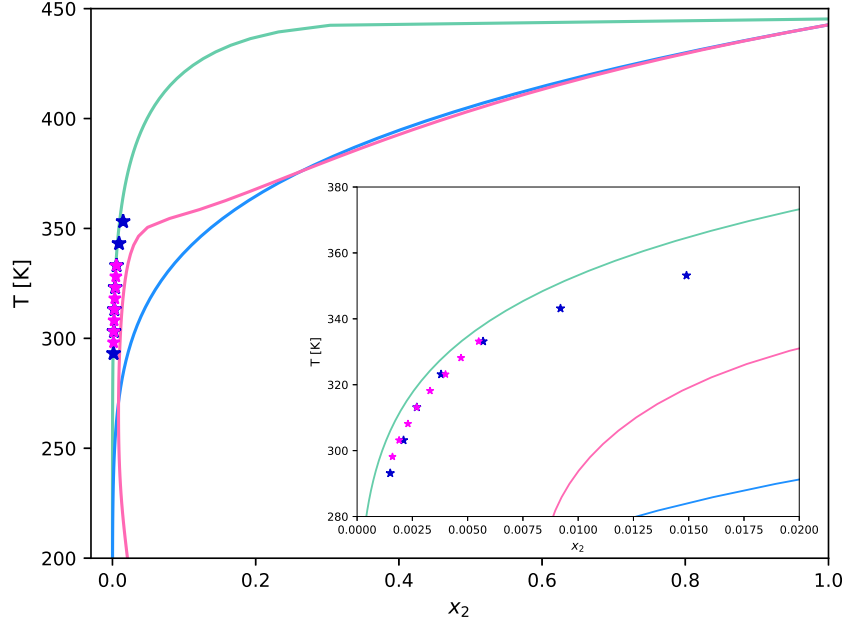


Figura 5: Paracetamol (2) en agua (1). (—) NRTL (Hajebrahimi & Roosta, 2020), (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental 1 (De Souza et al., 2017), (★) Experimental 2 (Shakeel et al., 2013).

Al observar el gráfico, se nota inmediatamente que, experimentalmente, la solubilidad del paracetamol (2) en agua (1) es baja, situándose considerablemente por debajo de la solubilidad ideal. Por otra parte, se puede notar que las curvas generadas por los modelos NRTL y UNIFAC muestran un ajuste satisfactorio hasta aproximadamente 350 [K]. En este punto, la curva del modelo UNIFAC experimenta un cambio abrupto en su pendiente, divergiendo de la curva del modelo NRTL y siguiendo la tendencia de la curva de solubilidad ideal. Al examinar de cerca los puntos experimentales, se aprecia que la curva del modelo NRTL subestima ligeramente la solubilidad en comparación a los modelos UNIFAC e ideal, los cuales la sobreestiman en mayor medida. Se calcula el error con respecto a los puntos experimentales para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo. Los resultados se encuentran detallados en la Tabla 4.

Tabla 4: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del paracetamol (2) ( $x_2$ ) en agua (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Experimental 1			$T[K]$	Experimental 2		
	Ideal	NRTL	UNIFAC		Ideal	NRTL	UNIFAC
293,15	2,0001	0,0683	0,8439	298,15	2,4417	0,0589	0,8956
303,15	2,9185	0,0783	0,9210	303,15	2,9385	0,0583	0,9410
313,15	4,1742	0,0638	1,0633	308,15	3,5094	0,0648	0,9924
323,15	5,7977	0,0649	1,2562	313,15	4,1742	0,0638	1,0633
333,15	7,8492	0,0989	1,5529	318,15	4,9234	0,0743	1,1388
343,15	10,3489	0,2293	2,1429	323,15	5,7777	0,0849	1,2362
353,15	13,3460	0,4939	5,1345	328,15	6,7589	0,0837	1,3776
				333,15	7,8692	0,0789	1,5729
DMR [%]	1313,2	28,42	367,93		1493,7	24,16	389,19
DCM [%]	7,66	0,22	2,32		5,12	0,07	1,17

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En cuanto a la calidad del ajuste de los modelos, se comprueba lo observado gráficamente: el modelo NRTL posee un mejor ajuste a los datos experimentales. Los valores de DMR de este modelo son considerablemente menores en comparación a la solubilidad ideal y el modelo UNIFAC, el que se encuentra en segundo lugar.

#### 4.1.3. 1-Octanol

En la literatura se encuentran dos sets de datos experimentales para este sistema (Baena et al., 2004; Matsuda et al., 2015), junto con los parámetros para el modelo de composición local NRTL (Matsuda et al., 2015). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC están representados gráficamente a continuación.

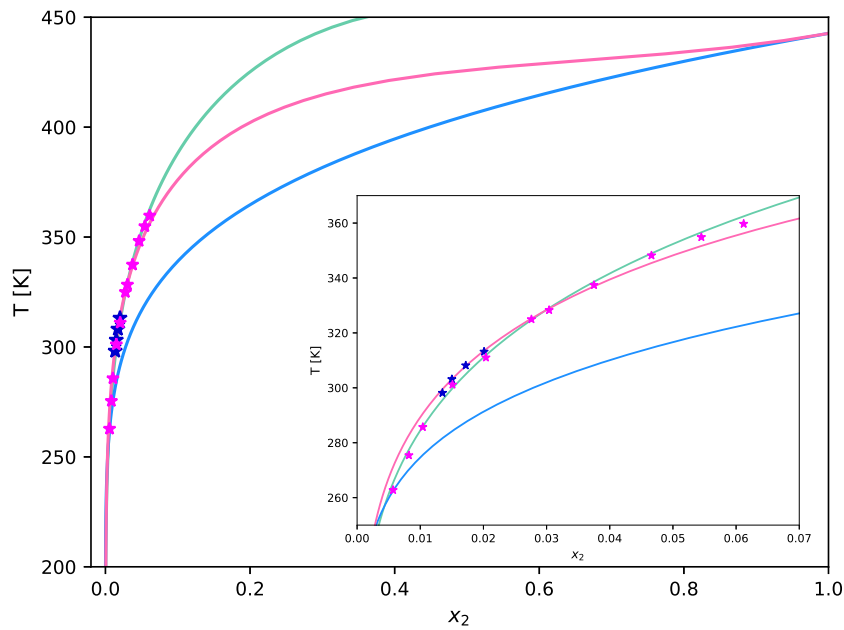


Figura 6: Paracetamol (2) en 1-octanol (1). (—) NRTL (Matsuda et al., 2015), (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental 1 (Baena et al., 2004), (★) Experimental 2 (Matsuda et al., 2015).

En este caso, nuevamente se evidencia que la solubilidad experimental del paracetamol (2) en 1-octanol (1) es menor a la solubilidad ideal. Además, se observa que aproximadamente hasta los 250 [K] las tres curvas siguen la misma tendencia de los datos experimentales. A partir de este punto, solo las curvas de los modelos NRTL y UNIFAC logran ajustarse a las observaciones. Para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo se calcula el error con respecto a los puntos experimentales, los resultados se encuentran detallados en la Tabla 5.

Tabla 5: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales (DM [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa (DMR [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media (DCM [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del paracetamol (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

Experimental 1				Experimental 2			
$T[K]$	Ideal	NRTL	UNIFAC	$T[K]$	Ideal	NRTL	UNIFAC
298,15	1,2507	0,0951	0,0512	262,78	0,0079	0,0461	0,1369
303,15	1,6285	0,1437	0,0017	275,42	0,2142	0,0486	0,1684
308,15	2,0194	0,1424	0,0106	285,72	0,5598	0,0043	0,1427
313,15	2,4342	0,0936	0,0205	301,15	1,3982	0,0522	0,0921
				311,02	2,0918	0,0420	0,1647
				324,97	3,7851	0,0138	0,0188
				328,32	4,2271	0,0481	0,0445
				337,42	5,8055	0,0953	0,0466
				348,21	8,3170	0,0701	0,3365
				354,88	10,0845	0,1898	0,4563
				359,72	11,5068	0,3241	0,5436
DMR [%]	109,91	7,39	1,39		114,46	3,17	9,12
DCM [%]	1,89	0,12	0,03		5,85	0,12	0,26

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En el caso de ambos sets de datos experimentales, se observa que la curva de solubilidad ideal no presenta un ajuste adecuado. Esto se evidencia en los elevados valores de DMR y DCM obtenidos, corroborando lo presentado en el gráfico. En el caso del modelo NRTL, se tiene que presenta menores valores de DMR y DCM en el caso del segundo set de datos experimentales en comparación al modelo UNIFAC. Este se ajusta de forma menos precisa. Sin embargo, es necesario notar que los parámetros del modelo NRTL fueron obtenidos a partir de estos datos experimentales. Por otra parte, para el primer set de datos experimentales se tiene que el modelo UNIFAC es el que presenta un mejor ajuste, seguido nuevamente por el modelo NRTL. Los modelos NRTL y UNIFAC poseen valores cercanos de DMR y DCM en comparación a los valores obtenidos para la solubilidad ideal.

Así, a medida que aumenta la temperatura en todos los casos, también lo hace la solubilidad del paracetamol. Comparando la solubilidad en los tres solventes estudiados, se obtiene el siguiente orden de mayor a menor solubilidad: etanol, 1-octanol, agua. En cuanto a los modelos estudiados, el que se ajusta de forma adecuada en una mayor cantidad de casos corresponde al modelo NRTL. Esto se debe en gran parte a que los parámetros del modelo se obtienen a partir de los datos experimentales graficados. Sin embargo, el modelo predictivo UNIFAC también se ajusta de forma adecuada a los datos pese a ser calculado a partir de parámetros de interacción entre los grupos funcionales que forman cada componente de la mezcla.

## 4.2. Ibuprofeno

El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado para aliviar los síntomas de la artritis, la dismenorrea primaria y la fiebre. Y además, es un analgésico utilizado especialmente cuando hay inflamación de alguna zona del cuerpo (Domańska et al., 2009). Su estructura química se encuentra esquematizada en la Figura 7 y su descomposición según el modelo predictivo UNIFAC se encuentra en la Tabla 6.

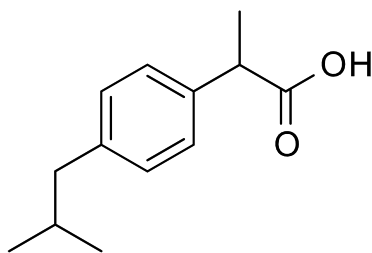


Figura 7: Estructura del ibuprofeno.

Tabla 6: Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para el ibuprofeno (Elliott et al., 2023).

Grupo funcional	Grupo principal	Subgrupo	$v_k$	$R_k$	$Q_k$
$CH_3$	1	1	3	0,9011	0,848
$CH$	1	3	1	0,4469	0,228
$ACH$	3	9	4	0,5313	0,4
$ACCH_2$	4	12	1	1,0396	0,66
$ACCH$	4	13	1	0,8121	0,348
$COOH$	20	42	1	1,3013	1,224

#### 4.2.1. Etanol

Para este sistema sólo se evalúa un set de datos experimentales obtenido desde la literatura (Domańska et al., 2009), junto con los parámetros para el modelo de composición local NRTL (Domańska et al., 2009). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas a continuación.

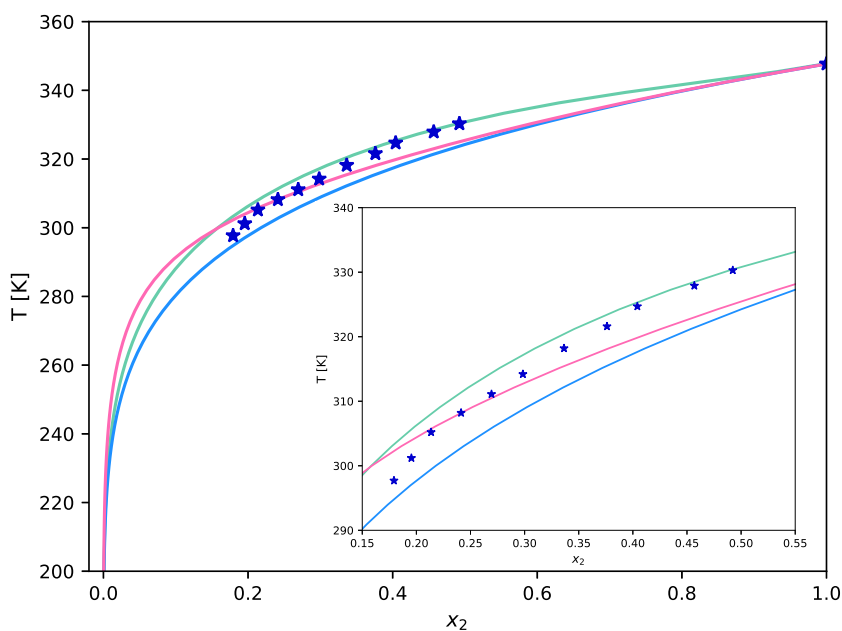


Figura 8: Ibuprofeno (2) en etanol (1). (—) NRTL (Domańska et al., 2009), (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Domańska et al., 2009).

En este sistema se observa que la solubilidad experimental es ligeramente menor a la ideal. Notando que, siguen la misma tendencia, junto con las curvas del modelo NRTL y UNIFAC. En cuanto a esta última, se tiene que hasta aproximadamente 300 [K], los valores de solubilidad que predice son menores

en comparación al modelo NRTL. Luego, a partir de esta temperatura, el modelo NRTL pasa a ser el que presenta una menor solubilidad del paracetamol (1) a altas temperaturas. La precisión del ajuste de cada modelo se determina calculando la diferencia entre los puntos experimentales y los obtenidos por el modelo. El detalle de estos resultados está disponibles en la Tabla 7.

Tabla 7: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del ibuprofeno (2) ( $x_2$ ) en etanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Ideal	NRTL	UNIFAC
297,70	2,0733	3,4195	3,8759
301,20	3,2412	2,9808	2,6218
305,20	4,9751	2,1407	0,5707
308,20	5,1574	2,6617	0,0093
311,10	5,4523	3,0621	0,7455
314,20	6,1621	3,0950	2,0190
318,20	7,4954	2,6752	4,1360
321,60	8,3402	2,5053	5,6503
324,70	10,3121	0,9926	8,2032
327,90	10,3895	1,1274	8,8277
330,30	11,1354	0,2734	9,9382
347,70	0,0000	0,0000	0,0000
DMR [%]	19,09	8,1	11,2
DCM [%]	7,06	2,36	5,16

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En este caso, dado que nuevamente los parámetros del modelo NRTL fueron obtenidos a partir de los datos experimentales representados, se tiene que es el que presenta un mejor ajuste con de DMR y DCM. En segundo lugar se posiciona el modelo predictivo UNIFAC, que posee valores cercanos de DMR y DCM al modelo NRTL por lo que también se puede considerar que presenta un buen ajuste a los datos. En último lugar, nuevamente se encuentra la solubilidad ideal con los valores más altos de DMR y DCM. Sin embargo, cabe destacar que la distancia entre los modelos se encuentra dentro del mismo orden de magnitud.

#### 4.2.2. Agua

En este caso, nuevamente se evalúa un solo set de datos experimentales obtenido desde la literatura (Manrique & Martínez, 2007), sin embargo, no se encontró registro de los parámetros para el modelo de composición local NRTL. De esta forma, los datos experimentales junto con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas en el siguiente gráfico.

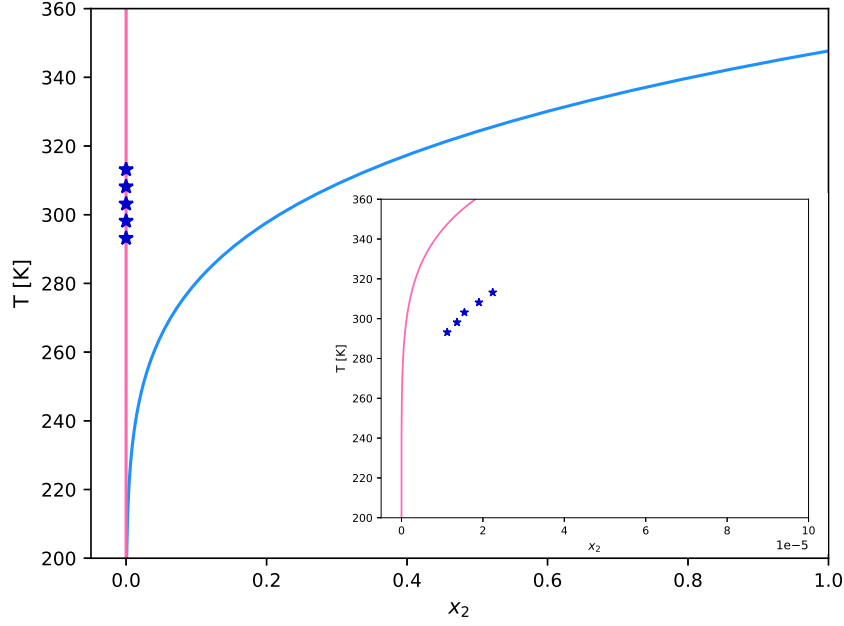


Figura 9: Ibuprofeno (2) en agua (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Manrique & Martínez, 2007).

En este sistema se advierte que la solubilidad experimental es considerablemente inferior a la solubilidad ideal del ibuprofeno (2). También se observa que, a pesar de la temperatura aumente, no se percibe un aumento en la solubilidad del ibuprofeno (2). Sin embargo, al realizar un acercamiento a los datos se puede notar que sufre un ligero aumento. La precisión del ajuste de cada modelo se determina calculando la diferencia entre los puntos experimentales y los obtenidos por el modelo. El detalle de estos resultados está detallado en la Tabla 8.

Tabla 8: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del ibuprofeno (2) ( $x_2$ ) en agua (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T$ [K] a  $P = 1$ [bar].

$T$ [K]	Ideal	UNIFAC
293,15	16,8127	0,0010
298,15	20,3426	0,0012
303,15	24,4596	0,0014
308,15	29,2341	0,0017
313,15	34,7424	0,0020
DMR [%]	1531455	90,58
DCM [%]	25,91	0,0015

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En este caso, pese a no disponer de los parámetros del modelo de composición local NRTL, el modelo predictivo UNIFAC presenta valores de DCM considerablemente pequeño. Y en comparación a la solubilidad ideal, demuestra un ajuste preciso a los datos experimentales.

### 4.2.3. 1-Octanol

Para este sistema, en la literatura se encuentra un set de datos experimentales (Domańska et al., 2009), junto con los parámetros para el modelo de composición local NRTL (Domańska et al., 2009). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas en la Figura 10.

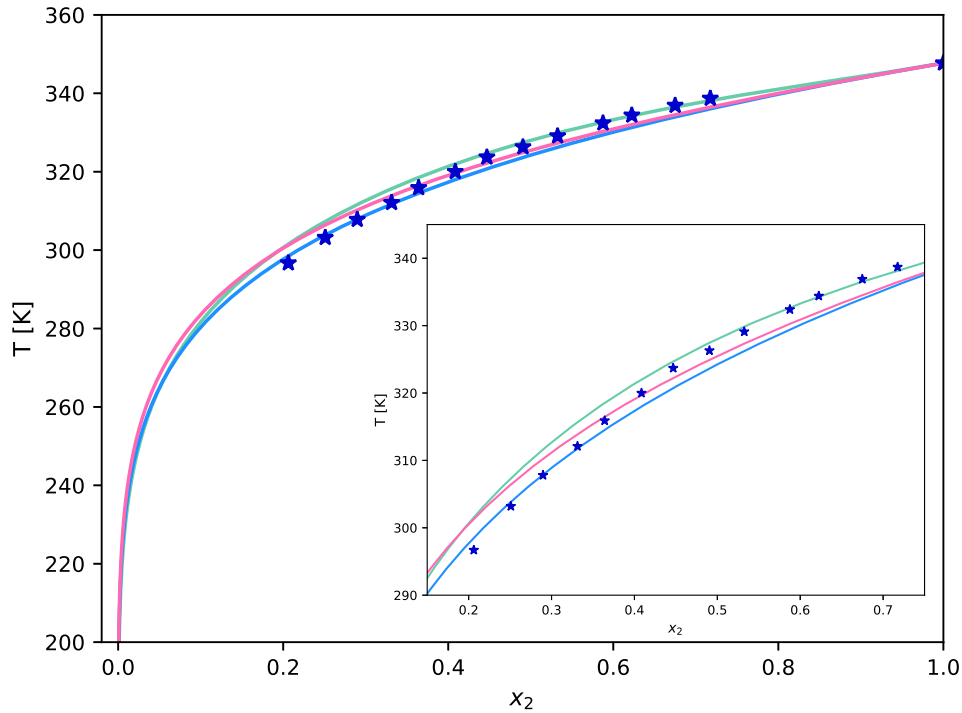


Figura 10: Ibuprofeno (2) en 1-octanol (1). (—) NRTL (Domańska et al., 2009), (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Domańska et al., 2009).

En este sistema, se aprecia una alta concordancia entre el comportamiento de todas las curvas representadas y la tendencia de los datos experimentales. Se observa que, hasta aproximadamente los 300 [K] el modelo UNIFAC predice una menor solubilidad, punto en el que el modelo NRTL pasa a ser el que entrega menores valores de solubilidad. En cuanto a los datos experimentales, inicialmente se tiene que el ibuprofeno (2) presenta una solubilidad mayor a la ideal en 1-octanol (1). Y a medida que la temperatura aumenta, la solubilidad va decreciendo en comparación a la obtenida mediante las curvas para la solubilidad ideal y los modelos NRTL y UNIFAC. Para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo, se calcula el error con respecto a los puntos experimentales. En la Tabla 9 se encuentran detallados los resultados.

Tabla 9: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales (DM [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa (DMR [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media (DCM [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del ibuprofeno (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Ideal	NRTL	UNIFAC
296,70	1,3572	3,2144	3,4234
303,20	0,5845	3,2767	2,9068
307,80	0,0912	3,4758	2,5353
312,10	0,3930	3,6971	2,0960
315,90	1,7062	3,0283	0,7498
320,00	2,7807	2,6241	0,4524
323,70	4,4644	1,4582	2,3419
326,30	4,2945	1,8919	2,3687
329,10	4,9356	1,3830	3,2659
332,40	5,5873	0,5790	4,2670
334,40	6,0718	0,2265	4,9794
336,90	6,0634	0,9377	5,2600
338,70	5,7723	1,4163	5,1705
347,70	0,0000	0,0000	0,0000
DMR [%]	6,16	5,78	6,64
DCM [%]	3,91	2,3	3,28

$${}^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad {}^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad {}^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

A simple vista, es difícil predecir que modelo presenta el mejor ajuste para los datos experimentales de este sistema. Incluso observando los valores de DMR y DCM se tiene que todos poseen valores muy cercanos. En el caso de el modelo que discrepa en mayor medida de los datos experimentales, se tiene que para la DMR corresponde al modelo predictivo UNIFAC. Y con respecto a la DCM es la solubilidad ideal. Sin embargo, considerando los valores de DMR y DCM obtenidos, la representación que se ajusta con una mejor precisión a los datos experimentales se encuentra en el modelo NRTL. Esto nuevamente se puede atribuir al hecho de que esta curva fue diseñada específicamente para estos datos experimentales.

En los casos estudiados, a medida que aumenta la temperatura en todos los casos, también lo hace la solubilidad del ibuprofeno. Y, comparando la solubilidad en los tres solventes estudiados, se obtiene el siguiente orden de mayor a menor solubilidad: 1-octanol, etanol, agua. Para el estudio de la solubilidad del ibuprofeno, nuevamente el modelo mejor modelo corresponde al NRTL dado a la precisión del ajuste. Esto se debe en gran parte a que los parámetros del modelo son obtenidos a partir de los mismos datos experimentales estudiados. Seguido de cerca por el modelo predictivo UNIFAC, que se adapta adecuadamente a los datos y permite estudiar la solubilidad aunque los datos experimentales disponibles para un sistema no estén disponibles.

### 4.3. Aspirina

La aspirina o ácido acetilsalicílico, es un medicamento utilizado comúnmente para el tratamiento del dolor (analgésico) y la fiebre (antipirético). Tiene efectos antiinflamatorios y también inhibe la agregación plaquetaria, por lo que se utiliza para la prevención de coágulos sanguíneos, accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio (Ostadhashem & Peyvandi, 2021). Su estructura química encuentra esquematizada en la Figura 11 y su descomposición según el modelo predictivo UNIFAC se encuentra en la Tabla 10.

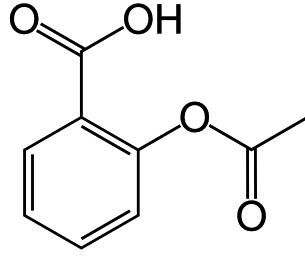


Figura 11: Estructura de la aspirina.

Tabla 10: Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para la aspirina (Elliott et al., 2023).

Grupo funcional	Grupo principal	Subgrupo	$v_k$	$R_k$	$Q_k$
<i>ACH</i>	3	9	4	0,5313	0,4
<i>AC</i>	3	10	2	0,3652	0,12
<i>CH<sub>3</sub>COO</i>	11	21	1	1,9031	1,728
<i>COOH</i>	20	42	1	1,3013	1,224

#### 4.3.1. Etanol

Para este sistema se dispone de dos sets de datos experimentales encontrados en literatura (Matsuda et al., 2015; Ostadhashem & Peyvandi, 2021), junto con los parámetros para el modelo NRTL (Matsuda et al., 2015). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas a continuación.

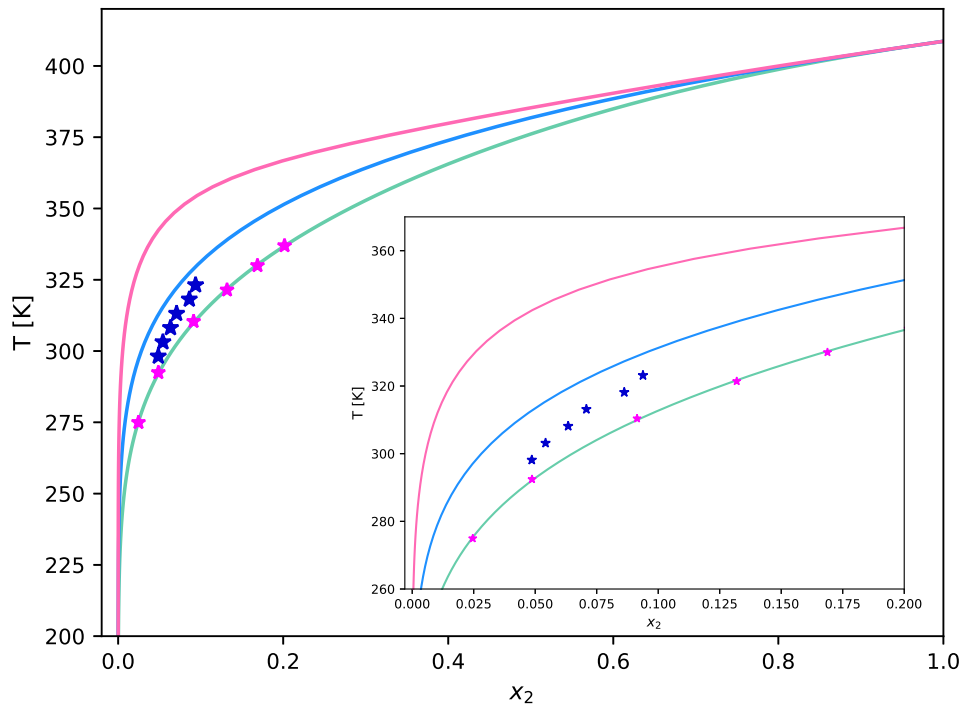


Figura 12: Aspirina (2) en etanol (1). (—) NRTL (Matsuda et al., 2015), (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental 1 (Ostadhashem & Peyvandi, 2021), (★) Experimental 2 (Matsuda et al., 2015).

En este sistema, los datos experimentales exhiben una solubilidad superior a la ideal y el modelo predictivo UNIFAC. A medida que aumenta la temperatura, las tres curvas siguen la misma tendencia, hasta los 240

[K] aproximadamente, punto en el que la curva del modelo NRTL diverge. Se puede notar que se alinea de manera precisa al segundo set de datos experimentales en comparación al primer set. Esto dado principalmente por el hecho de que los parámetros se obtuvieron a partir de estos datos experimentales. Por otro lado, el modelo UNIFAC predice solubilidades inferiores a las ideales. Se calcula el error con respecto a los puntos experimentales para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo. Los resultados se encuentran detallados en la Tabla 11.

Tabla 11: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad de la aspirina (2) ( $x_2$ ) en etanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Experimental 1			$T[K]$	Experimental 2		
	Ideal	NRTL	UNIFAC		Ideal	NRTL	UNIFAC
298,15	2,2742	1,2320	4,3686	274,95	1,6335	0,0336	2,3323
303,15	2,1883	1,8495	4,7765	292,45	2,8831	0,0658	4,5114
308,15	2,3303	2,2733	5,5018	310,39	4,7334	0,1327	8,1979
313,15	2,1391	3,0562	5,9931	321,42	6,3096	0,1093	11,5308
318,15	2,5716	3,2303	7,2153	329,97	7,3583	0,1476	14,3188
323,15	2,0219	4,3879	7,5684	336,95	7,8971	0,0515	16,4969
DMR [%]	34,25	37,12	85,64		51,33	1,02	88,54
DCM [%]	2,26	2,86	6,02		5,62	0,01	10,83

$${}^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad {}^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad {}^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En el caso de ambos set de datos experimentales se comprueba lo observado gráficamente, el modelo predictivo UNIFAC presenta el ajuste menos representativo. Con valores de DMR y DCM considerablemente mayores a los presentados por la solubilidad ideal y el modelo NRTL. Para el modelo más preciso, se tienen distintos resultados en el caso de los datos experimentales 1 y 2. Para los datos experimentales 1, el modelo ideal se adapta ligeramente mejor que el modelo NRTL. Notando que la diferencia entre los valores de DMR y DCM de cada uno poseen una diferencia ínfima. En contraste, para el caso de los datos experimentales 2, se evidencia que el modelo NRTL se ajusta con mayor precisión dado que, como se menciona anteriormente, los coeficientes para este modelo se obtuvieron específicamente a partir de estos datos. En este caso en cambio, la diferencia con los valores obtenidos de DMR y DCM para la solubilidad ideal son de por lo menos un orden de magnitud.

#### 4.3.2. Agua

En este caso, se evalúa un solo set de datos experimentales obtenido desde la literatura (Ostadhashem & Peyvandi, 2021), y no se encontró registro de los parámetros para el modelo de composición local NRTL. De esta forma, los datos experimentales junto con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas en el siguiente gráfico.

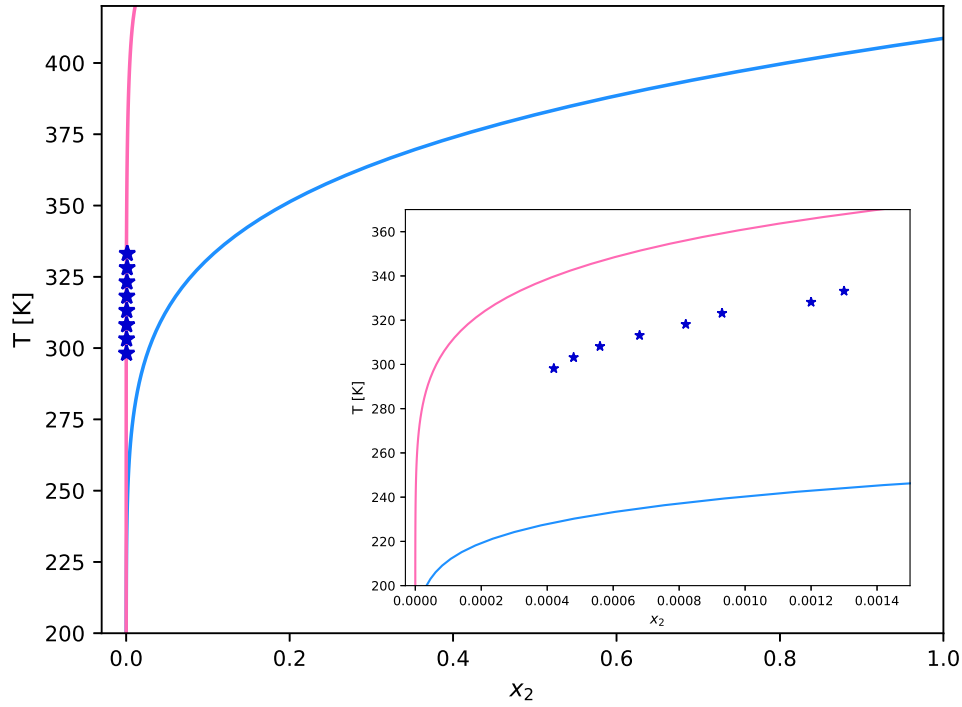


Figura 13: Aspirina (2) en agua (1) . (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Ostadhashem & Peyvandi, 2021).

Para este sistema, se puede observar a simple vista que la solubilidad experimental es considerablemente menor a la ideal, y que la tendencia de la curva del modelo UNIFAC se ajusta de forma precisa a los datos que parecen que no varían a medida que aumenta la temperatura. Sin embargo, al acercarse a la zona donde se presentan los datos no se pueden seguir afirmando estas conclusiones, la solubilidad sí aumenta pero a una menor escala. Para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo se calcula el error con respecto a los puntos experimentales, los resultados se encuentran detallados en la Tabla 12.

Tabla 12: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales (DM [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa (DMR [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media (DCM [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad de la aspirina (2) ( $x_2$ ) en agua (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Ideal	UNIFAC
298,15	2,5438	0,03623
303,15	3,1837	0,04047
308,15	3,9537	0,04627
313,15	4,8729	0,05551
318,15	5,9664	0,06609
323,15	7,2651	0,07288
328,15	8,7780	0,09472
333,15	10,5690	0,09842
DMR [%]	7181,1	81,05
DCM [%]	6,45	0,07

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}| \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right) \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

En este caso, pese a que no se encontraron los parámetros para el modelo de coeficientes NRTL, se puede observar que el modelo predictivo UNIFAC se ajusta de forma precisa a los datos experimentales en

contraste a la solubilidad ideal que posee valores de DMR y DCM mayores en por lo menos un orden de magnitud.

### 4.3.3. 1-Octanol

Se tienen dos sets de datos experimentales encontrados en literatura (Matsuda et al., 2015; Ostadhashem & Peyvandi, 2021), junto con los parámetros para el modelo NRTL (Matsuda et al., 2015). Estos datos, juntos con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas gráficamente a continuación.

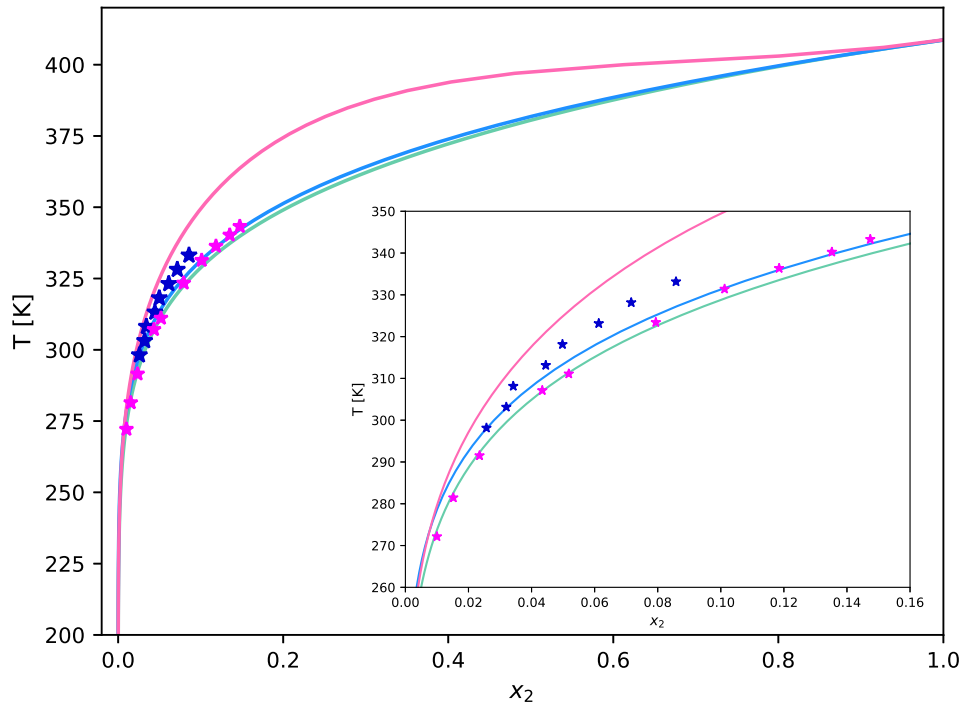


Figura 14: Aspirina (2) en 1-octanol (1). (—) NRTL (Matsuda et al., 2015), (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental 1 (Ostadhashem & Peyvandi, 2021), (★) Experimental 2 (Matsuda et al., 2015).

En este sistema, se puede notar que las curvas de la solubilidad ideal y del modelo de composición local NRTL coinciden notablemente durante su trayectoria, y con la tendencia de los datos experimentales. En contraste, la curva del modelo UNIFAC diverge a partir de los 290 [K] aproximadamente, prediciendo valores menores de solubilidad. La precisión del ajuste de cada modelo se determina calculando la diferencia entre los puntos experimentales y los obtenidos por el modelo. El detalle de estos resultados está detallado en la Tabla 13.

Tabla 13: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal, NRTL y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad de la aspirina (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Experimental 1			$T[K]$	Experimental 2		
	Ideal	NRTL	UNIFAC		Ideal	NRTL	UNIFAC
298,15	0,0158	0,4508	0,4931	272,14	0,2896	0,07397	0,2800
303,15	0,0317	0,5207	0,7193	281,45	0,3605	0,07677	0,4376
308,15	0,5897	1,1382	0,4775	291,53	0,4476	0,07745	0,7277
313,15	0,4909	1,1058	0,9821	307,12	0,5024	0,03338	1,4976
318,15	1,0684	1,7585	0,9163	311,10	0,6409	0,05409	1,9356
323,15	1,2281	2,0041	1,3928	323,41	0,5078	0,2731	3,1655
328,15	1,7380	2,6128	1,6626	331,40	0,0831	0,8636	4,0772
333,15	2,1190	3,1071	2,2254	336,35	0,1541	1,2226	4,8902
DMR [%]	15,04	29,08	20,99		10,98	6,28	36,63
DCM [%]	1,16	1,82	1,25		0,42	0,88	3,61

$$^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad ^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad ^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

Para ambos sets de datos experimentales se obtienen resultados diferentes, en el caso del primer set de datos la solubilidad ideal posee menores valores de DMR y DCM. Esto implica que posee un ajuste más preciso de los datos experimentales, seguido de cerca por el modelo predictivo UNIFAC. Por otro lado, para el set de datos experimentales 2, el modelo NRTL posee un menor valor de DMR, pero la solubilidad ideal posee un menor valor de DCM. Sin embargo, el modelo predictivo UNIFAC es el que posee los valores de DMR y DCM más altos, por lo que es el modelo menos preciso para estos datos.

Así, a medida que aumenta la temperatura en todos los casos, también lo hace la solubilidad de la aspirina. Comparando la solubilidad en los tres solventes estudiados, se obtiene el siguiente orden de mayor a menor solubilidad: etanol, 1-octanol, agua. En este caso, el mejor modelo para analizar la solubilidad de la aspirina, una vez más es el modelo NRTL debido a la precisión de su ajuste. Atribuible en gran medida a que sus parámetros se derivan de los mismos datos experimentales investigados. Sin embargo, el modelo predictivo UNIFAC le sigue de cerca, facilitando el estudio de la solubilidad incluso cuando los datos experimentales específicos para un sistema no están disponibles.

#### 4.4. Naproxeno

El naproxeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico. Es utilizado como analgésico y antipirético y para el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, la osteoartritis, entre otras (Pacheco & Martínez, 2007). Su estructura química encuentra esquematizada en la Figura 15 y su descomposición según el modelo predictivo UNIFAC se encuentra en la Tabla 14.

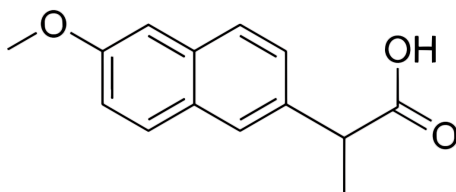


Figura 15: Estructura del naproxeno.

Tabla 14: Descomposición UNIFAC en grupos funcionales para el naproxeno (Elliott et al., 2023).

Grupo funcional	Grupo principal	Subgrupo	$v_k$	$R_k$	$Q_k$
$CH_3$	1	1	1	0,9011	0,848
$ACH$	3	9	6	0,5313	0,4
$AC$	3	10	3	0,3652	0,12
$ACCH$	4	13	1	0,8121	0,348
$CH_3O$	13	24	1	1,145	1,088
$COOH$	20	42	1	1,3013	1,224

#### 4.4.1. Etanol

Para este sistema, se evalúa un solo set de datos experimentales obtenido desde la literatura (Pacheco & Martínez, 2007), y no se encontró referencias para los parámetros del modelo de composición local NRTL. De esta forma, los datos experimentales junto con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se encuentran representadas en gráficamente a continuación.

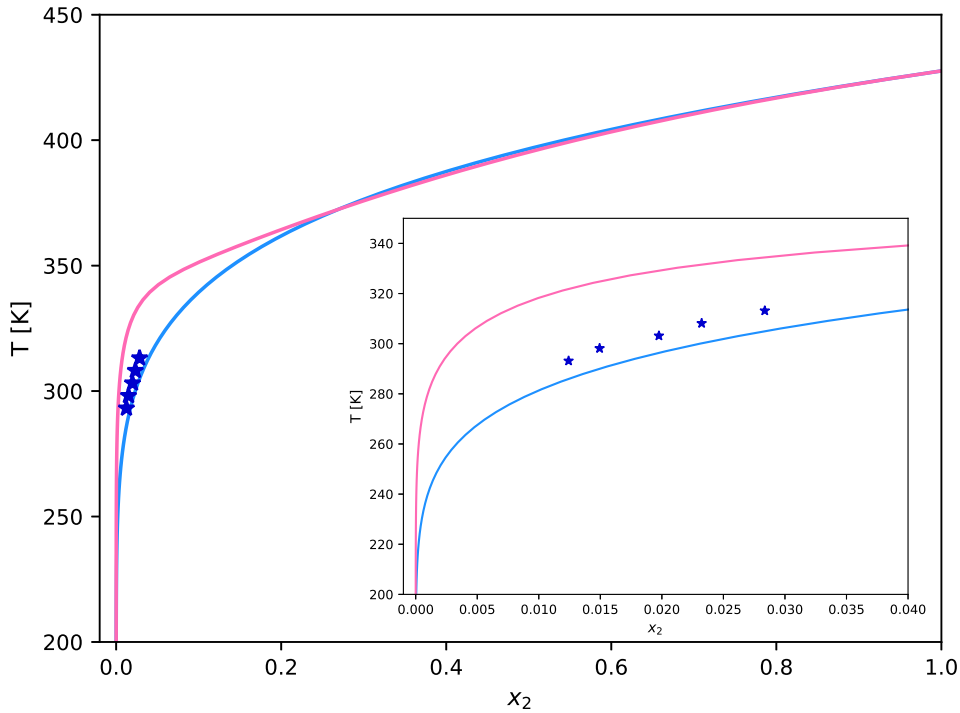


Figura 16: Naproxeno (2) en etanol (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Pacheco & Martínez, 2007).

En este sistema, se observa que la solubilidad ideal sigue la tendencia de los datos experimentales, y que la curva del modelo UNIFAC predice valores menores de solubilidad. Además, a pesar de que a los 220 [K] ambas curvas se separan, a los 340 [K] la pendiente de la curva de modelo UNIFAC cambia abruptamente su pendiente para seguir la tendencia de la solubilidad ideal. La precisión del ajuste de cada modelo se determina calculando la diferencia entre los puntos experimentales y los obtenidos por el modelo. El detalle de estos resultados está detallado en la Tabla 15.

Tabla 15: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales ( $DM$  [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa ( $DMR$  [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media ( $DCM$  [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del naproxeno (2) ( $x_2$ ) en etanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T$ [K] a  $P = 1$ [bar].

$T$ [K]	Ideal	UNIFAC
293,15	0,4768	1,0184
298,15	0,6407	1,1917
303,15	0,6564	1,5688
308,15	0,9012	1,7758
313,15	1,0875	2,1005
<hr/>		
DMR [%]	38,33	78,33
<hr/>		
DCM [%]	0,78	1,58

$${}^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad {}^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad {}^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

Como se observa gráficamente, la curva de solubilidad ideal es la que posee un mejor ajuste a los datos experimentales, con valores menores de DMR y DCM on respecto al modelo UNIFAC.

#### 4.4.2. Agua

En este sistema, también se evalúa un solo set de datos experimentales obtenido desde la literatura (Pacheco & Martínez, 2007), y nuevamente no se encontraron referencias para los parámetros del modelo de composición local NRTL. De esta forma, los datos experimentales junto con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se pueden observar a continuación.

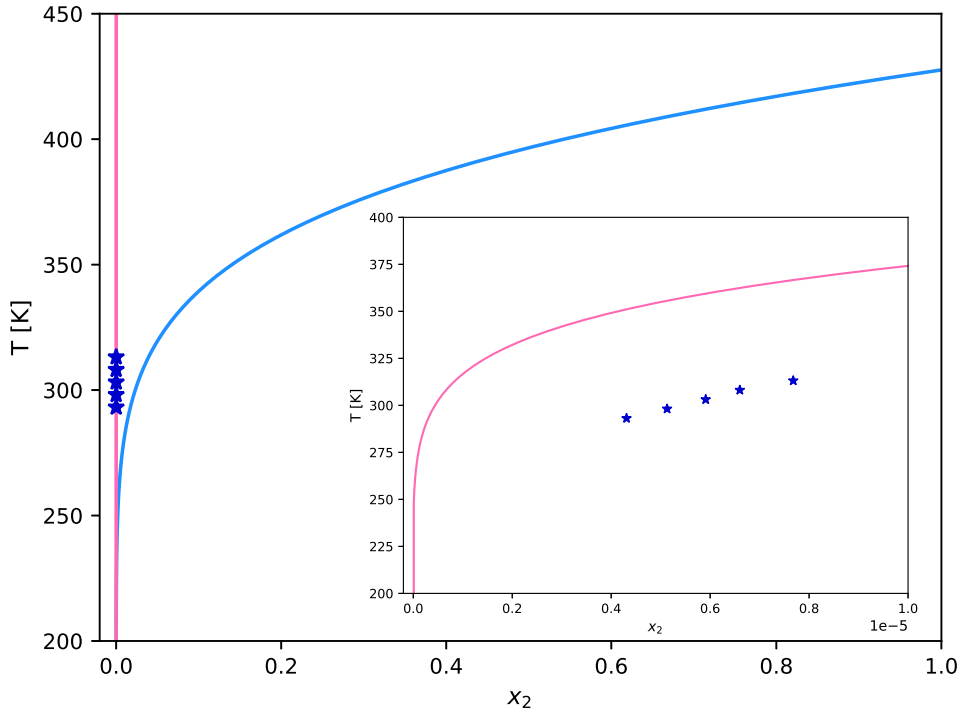


Figura 17: Naproxeno (2) en agua (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Pacheco & Martínez, 2007).

Se observa que la solubilidad del naproxeno (2) en agua (1) es considerablemente baja con respecto a la solubilidad ideal. Y que a medida que aumenta la temperatura, a pesar de que no lo parezca, la

solubilidad también aumenta en una menor escala. A diferencia del caso anterior, la curva del modelo predictivo UNIFAC presenta un mejor ajuste en comparación a la solubilidad ideal. La precisión del ajuste de cada modelo se determina calculando la diferencia entre los puntos experimentales y los obtenidos por el modelo. El detalle de estos resultados está detallado en la Tabla 16.

Tabla 16: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales (DM [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa (DMR [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media (DCM [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del naproxeno (2) ( $x_2$ ) en agua (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Ideal	UNIFAC
293,15	1,7183	0,0004
298,15	2,1342	0,0005
303,15	2,6319	0,0005
308,15	3,2236	0,0006
313,15	3,9228	0,0007
DMR [%]	451845	90,99
DCM [%]	2,84	0,0005

$${}^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad {}^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad {}^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

Evaluando los valores obtenidos para la DMR y la DCM se comprueba lo presentado gráficamente: el modelo predictivo UNIFAC presenta un mejor ajuste a los datos experimentales.

#### 4.4.3. 1-Octanol

Para este sistema, se evalúa un solo set de datos experimentales obtenido desde la literatura (Pacheco & Martínez, 2007), y nuevamente no se encontraron referencias para los parámetros del modelo de composición local NRTL. De esta forma, los datos experimentales junto con las curvas de solubilidad ideal y del modelo UNIFAC se pueden observar a continuación.

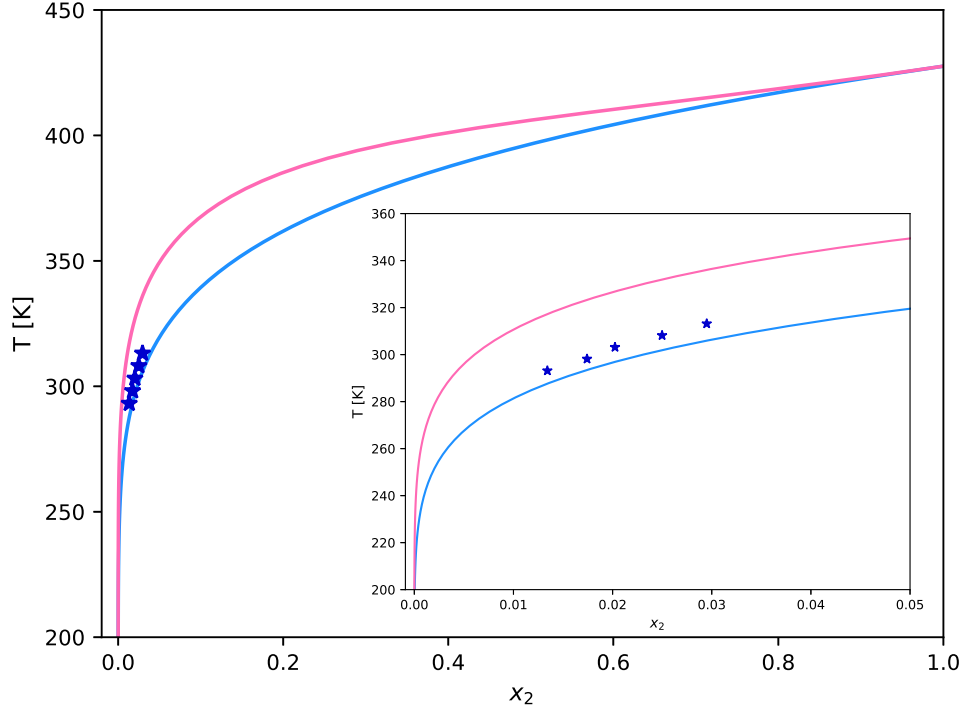


Figura 18: Naproxeno (2) en 1-octanol (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal, (★) Experimental (Pacheco & Martínez, 2007).

En este caso, se observa que la solubilidad ideal sigue la tendencia de los datos experimentales, y que la curva del modelo UNIFAC predice valores menores de solubilidad con respecto a los experimentales. A pesar de esto, ambas siguen la misma tendencia al aumentar la temperatura. Para cuantificar la calidad del ajuste de cada modelo, se calcula el error con respecto a los puntos experimentales. En la Tabla 17 se encuentran detallados los resultados.

Tabla 17: Errores asociados a cada modelo con respecto a los puntos experimentales (DM [%]<sup>1</sup>), desviación media relativa (DMR [%]<sup>2</sup>) y cuadrática media (DCM [%]<sup>3</sup>) de cada modelo: ideal y UNIFAC para el cálculo de la solubilidad del naproxeno (2) ( $x_2$ ) en 1-octanol (1) con respecto a los obtenidos experimentalmente para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$ .

$T[K]$	Ideal	UNIFAC
293,15	0,3768	0,9087
298,15	0,3927	1,1867
303,15	0,6084	1,3176
308,15	0,7252	1,6068
313,15	0,9745	1,8295
DMR [%]	28,55	65,45
DCM [%]	0,65	1,41

$${}^1 DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}|; \quad {}^2 DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right); \quad {}^3 DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}}$$

Los valores de DMR y DCM comprueban lo que se observa gráficamente, la curva de solubilidad ideal presenta un mejor ajuste a los datos experimentales en comparación a la curva del modelo predictivo UNIFAC.

Así, a medida que aumenta la temperatura en todos los casos, también lo hace la solubilidad del naproxeno.

Y comparando la solubilidad obtenida en cada uno de los solventes estudiados, se puede observar que la solubilidad obtenida en 1-octanol es mayor en comparación a la obtenida en etanol y en agua, siendo este último el solvente en el que el naproxeno presenta la menor solubilidad.

Para terminar el análisis de los sistemas binarios, se puede comparar la solubilidad de los fármacos en los tres solventes. De esta forma se tiene que el fármaco más soluble en etanol corresponde al ibuprofeno, seguido por el paracetamol, la aspirina y finalmente por el naproxeno. En el caso del agua, todas las solubilidades fueron notablemente bajas, aún así, el fármaco más soluble corresponde al paracetamol, seguido por la aspirina, el ibuprofeno y por último el menos soluble corresponde nuevamente al naproxeno. Por último, en el caso del 1-octanol se tiene el siguiente orden de más a menos soluble: ibuprofeno, aspirina, naproxeno y paracetamol.

En cuanto a los modelos estudiados, se observa que en la mayoría de los casos, cuando los parámetros para el modelo NRTL se encuentran presentes en la literatura, se ajustan precisamente a los datos experimentales. Esto, como se menciona anteriormente, se debe en la mayoría de los casos a que uno de los sets de datos experimentales fueron utilizados para la obtención de los parámetros. Sin embargo, el modelo predictivo UNIFAC lo sigue en precisión en gran parte de los casos estudiados. Esto es notable, ya que no utiliza ningún dato experimental para la confección de la curva, sólo datos de los compuestos puros y los grupos funcionales que los conforman.

## 5. Sistemas ternarios

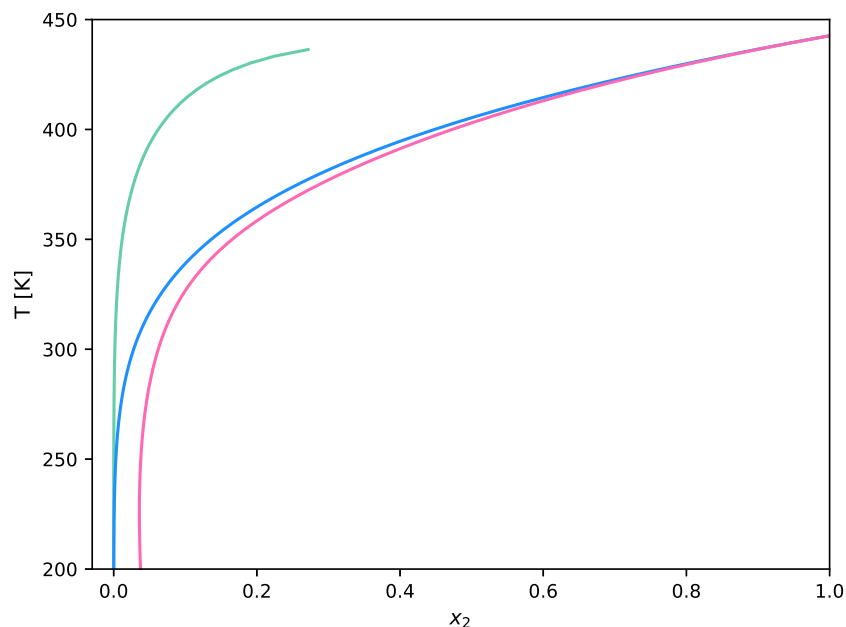
A pesar de que sea más fácil evaluar la solubilidad en sistemas binarios, no se puede ignorar el hecho de que los fármacos estudiados son formulados con el fin de prevenir, aliviar o tratar enfermedades, trastornos o condiciones médicas en el cuerpo humano. Ésto lo logran mediante la interacción con sistemas biológicos, en el caso de los fármacos estudiados, las células del tracto gastrointestinal. Para simular las proporciones entre membrana y medio acuoso de forma simplificada, se considera una mezcla de 1-octanol (1) y agua (3) respectivamente. Estos solventes son seleccionados dado a que la actividad de sustancias químicas, como los fármacos, se produce predominantemente en las fases orgánicas o lipídicas del organismo (por ejemplo, membranas), para las cuales se cree generalmente que el 1-octanol es un sustituto satisfactorio (Gobas et al., 1988).

La proporción masa en masa de una célula eucariota es 70 % agua, 18 % proteínas, 3 % lípidos y el resto corresponde RND, ADN, iones, fosfolípidos, etc (Alberts, 2002). Por ende, para simular la solubilidad de cada fármaco dentro del cuerpo humano se muestra principalmente la solución de 30 % m/m de 1-octanol. Además se muestran las demás proporciones a modo de comparación.

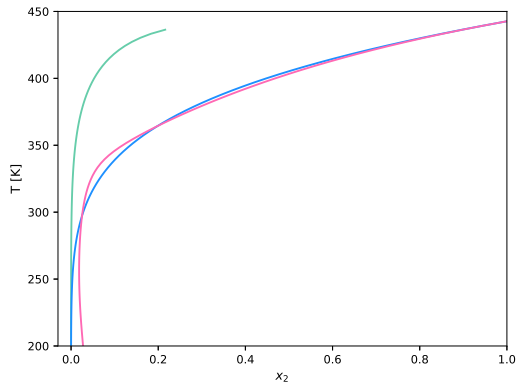
En cuanto a los modelos de coeficientes de actividad, se evalúa el modelo predictivo UNIFAC y el modelo NRTL cuando los parámetros se encuentran disponibles, y también se muestra la solubilidad ideal de cada uno de los fármacos.

### 5.1. Paracetamol

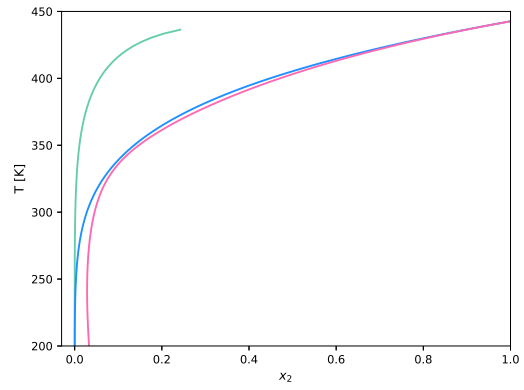
En el caso de este sistema ternario, se encontraron los parámetros del modelo NRTL, de esta forma se puede hacer una comparativa entre los valores de solubilidad obtenidos por este modelo y los del modelo predictivo UNIFAC, junto con la comparación con la curva de solubilidad ideal del paracetamol (2).



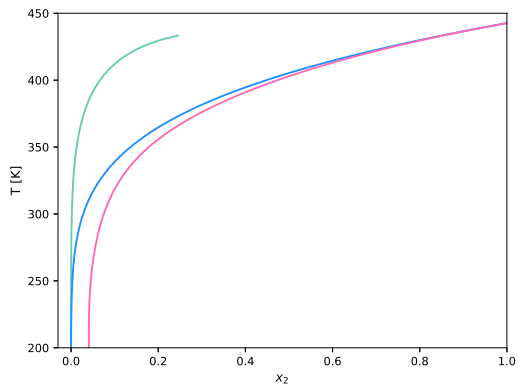
(a) 30 %m/m ( $x_1 = 0,05597$ ).



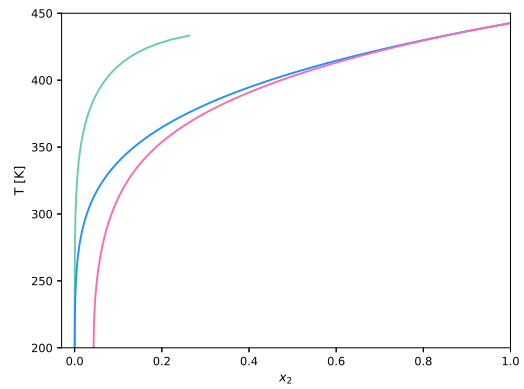
(b) 10 %m/m ( $x_1 = 0,01514$ ).



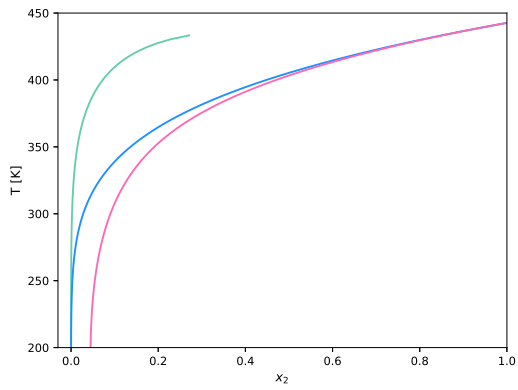
(c) 20 %m/m ( $x_1 = 0,03343$ ).



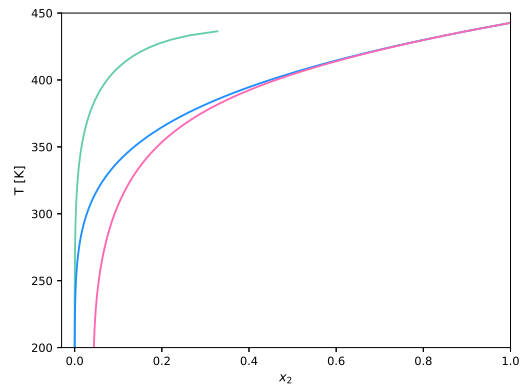
(d) 40 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



(e) 50 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



(f) 60 %m/m ( $x_1 = 0,17185$ ).



(g) 70 %m/m ( $x_1 = 0,24402$ ).

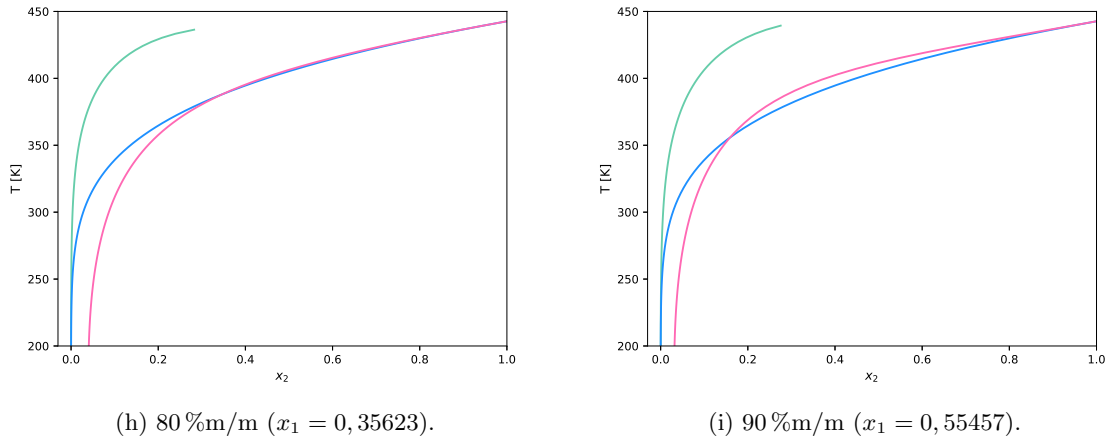


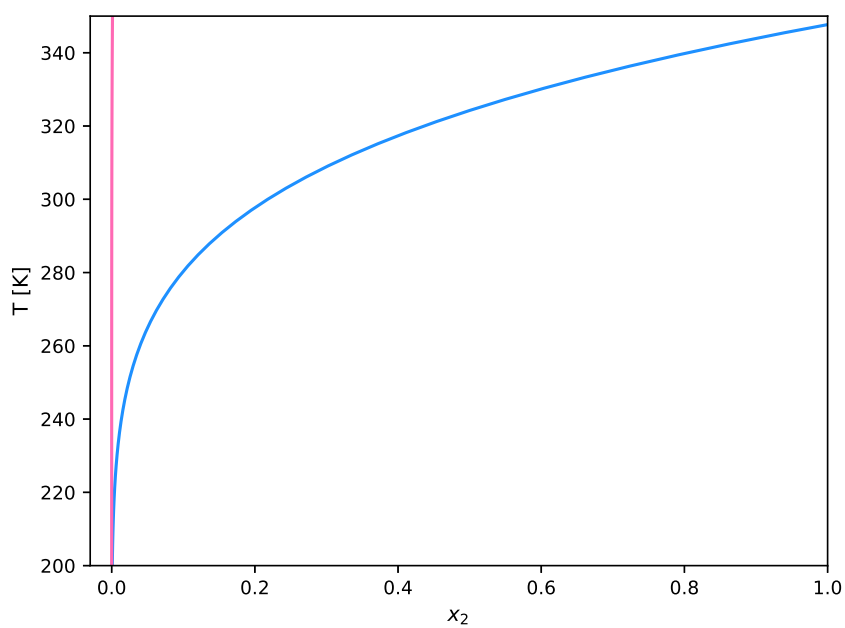
Figura 19: Paracetamol (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3), para distintas proporciones de 1-octanol (1). (—) NRTL, (—) UNIFAC, (—) Ideal.

Para la composición de 1-octanol (1) estudiada (30 %m/m) se observa que, la solubilidad predicha por el modelo UNIFAC es menor a la solubilidad ideal y a la señalada por el modelo NRTL. Esta última además, posee una mayor pendiente en comparación a las otras dos curvas a medida que aumenta la temperatura. Con respecto al modelo NRTL, se puede señalar que, a bajas temperaturas sigue la tendencia de la solubilidad ideal para todas las proporciones estudiadas, y a medida que aumenta la temperatura no se percibe el aumento considerable de la solubilidad hasta los 370 [K] aproximadamente. Por otra parte, a medida que aumenta la composición de 1-octanol (1), se alcanza una mayor solubilidad a altas temperaturas pero que nunca sobrepasa una solubilidad de  $x_2 = 0,3$ . Con respecto a el aumento de la proporción masa en masa de el 1-octanol (1), el modelo NRTL presenta que la máxima solubilidad del paracetamol (2) en este sistema está dada al 70 %m/m de 1-octanol (1).

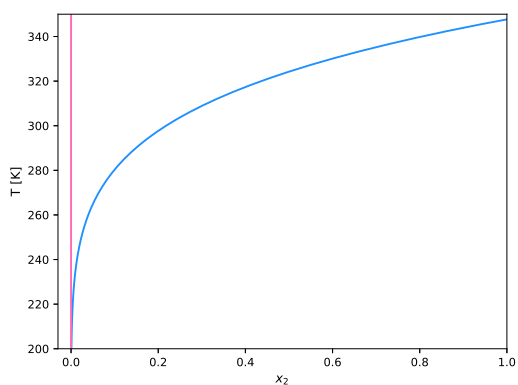
Ahora, en cuanto al modelo predictivo UNIFAC se puede señalar que, a medida que aumenta la composición de 1-octanol en la mezcla, también aumenta la solubilidad del paracetamol (2) sobre la solubilidad ideal. Excepto para las soluciones con 10 y 90 %m/m de 1-octanol (2). En el primer caso (10 %m/m), a medida que aumenta la temperatura, la solubilidad predicha por el modelo UNIFAC supera la solubilidad ideal hasta los 300 [K] aproximadamente. A partir de esta temperatura la solubilidad predicha es menor a la ideal, y sobre los 360 [K] vuelve a superar levemente la solubilidad ideal. En el caso de la solución 90 %m/m de 1-octanol (1), la solubilidad predicha con el modelo UNIFAC es menor a la solubilidad ideal sobre los 340 [K] aproximadamente.

## 5.2. Ibuprofeno

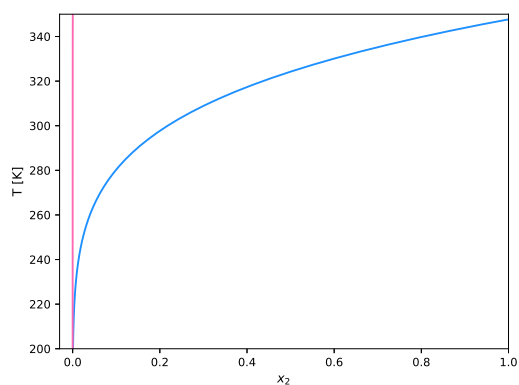
Para este sistema no se encontraron los parámetros de interacción para el modelo NRTL, por lo que sólo se encuentra graficado el modelo predictivo UNIFAC junto con la curva de solubilidad ideal propia del ibuprofeno.



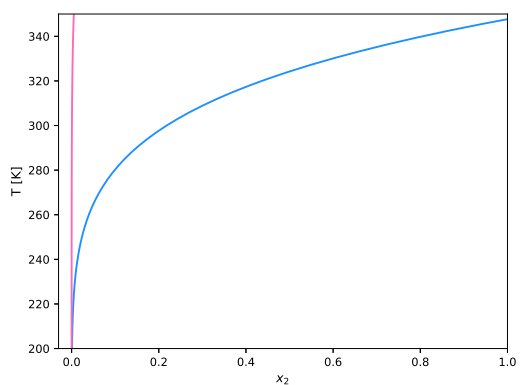
(a) 30 %m/m ( $x_1 = 0,05597$ ).



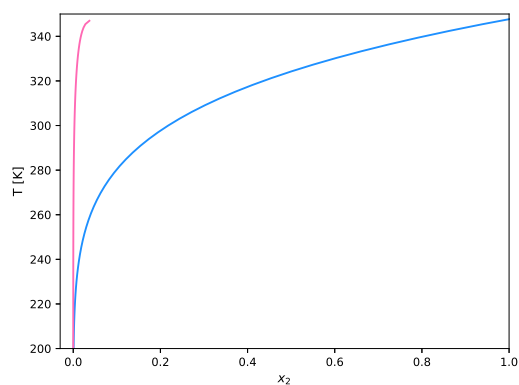
(b) 10 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



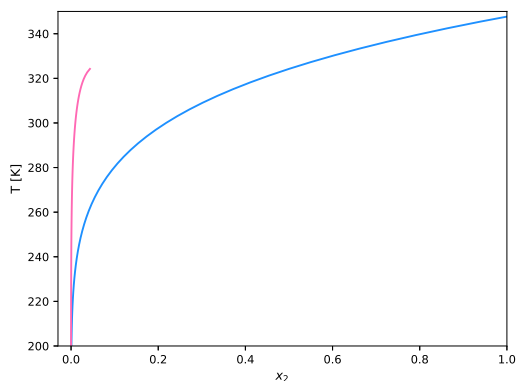
(c) 20 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



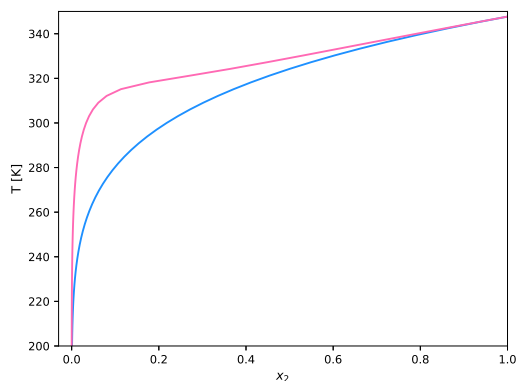
(d) 40 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



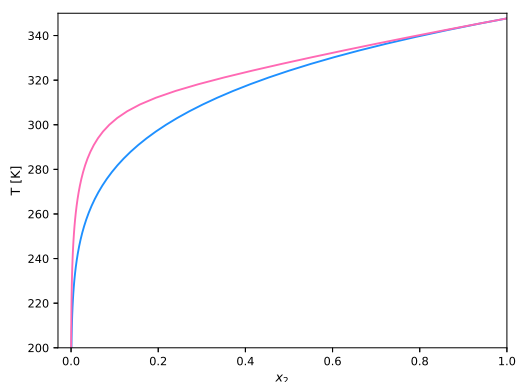
(e) 50 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



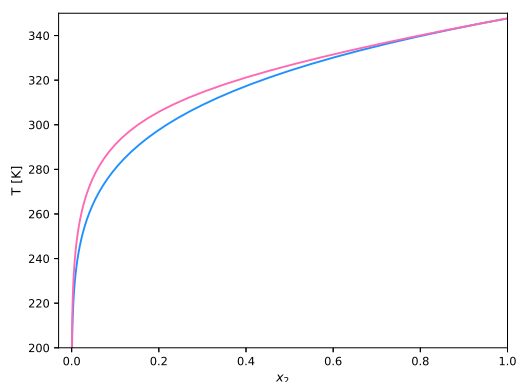
(f) 60 %m/m ( $x_1 = 0,17185$ ).



(g) 70 %m/m ( $x_1 = 0,24402$ ).



(h) 80 %m/m ( $x_1 = 0,35623$ ).



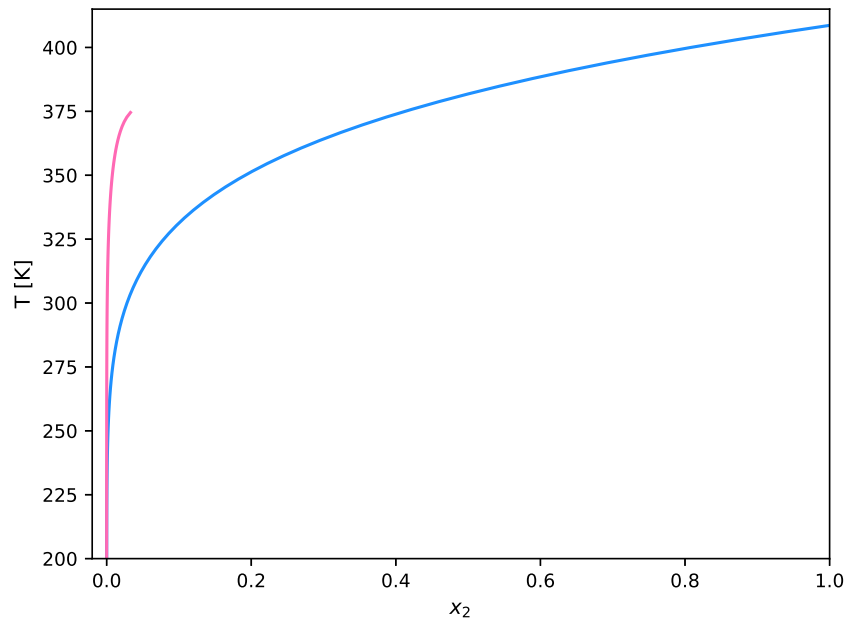
(i) 90 %m/m ( $x_1 = 0,55457$ ).

Figura 20: Ibuprofeno (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3), para distintas proporciones de 1-octanol (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal.

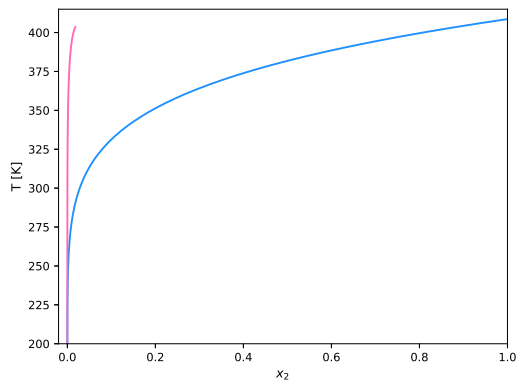
Se observa que para la composición de 30 %m/m de 1-octanol (1), la solubilidad del ibuprofeno es extremadamente baja en comparación a la solubilidad ideal y al aumento en la proporción de 1-octanol (1). En cuanto al modelo predictivo UNIFAC, se puede señalar para proporciones 1-octanol (1) bajo 50 %m/m que, a medida que aumenta la temperatura, no se observa un aumento considerable en la solubilidad del ibuprofeno. Y sobre esta proporción, la solubilidad predicha se acerca cada vez más a la solubilidad ideal.

### 5.3. Aspirina

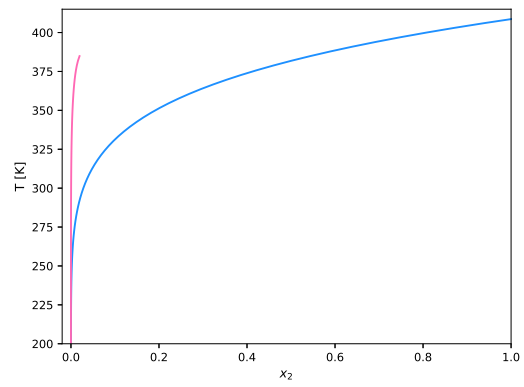
La solubilidad de la aspirina en este sistema, nuevamente se encuentra representada sólo por el modelo predictivo UNIFAC ya que no se encontraron los parámetros de interacción del modelo NRTL. Y también se presenta la solubilidad ideal de la aspirina.



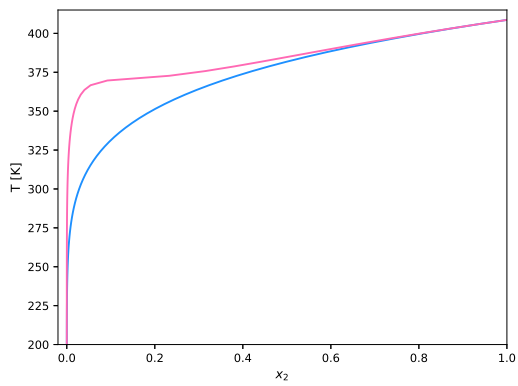
(a) 30 %m/m ( $x_1 = 0,05597$ ).



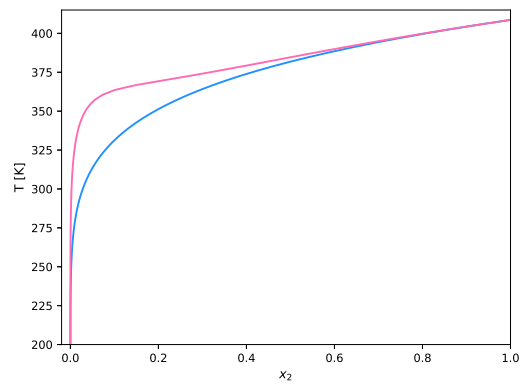
(b) 10 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



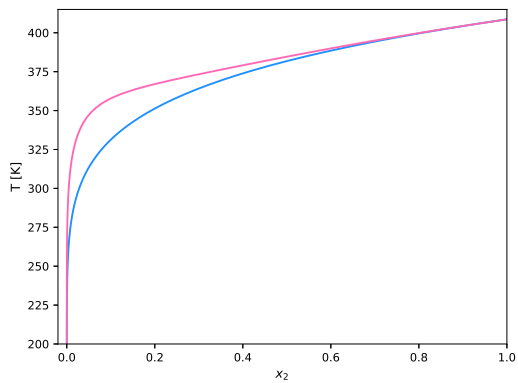
(c) 20 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



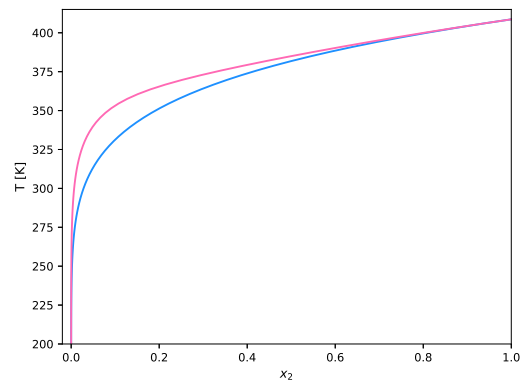
(d) 40 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



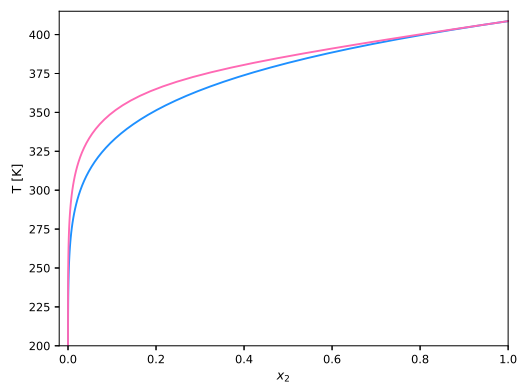
(e) 50 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



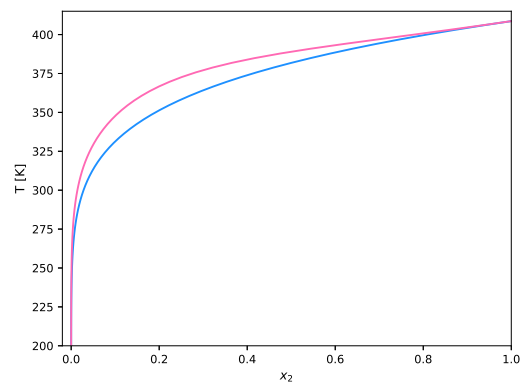
(f) 60 %m/m ( $x_1 = 0,17185$ ).



(g) 70 %m/m ( $x_1 = 0,24402$ ).



(h) 80 %m/m ( $x_1 = 0,35623$ ).



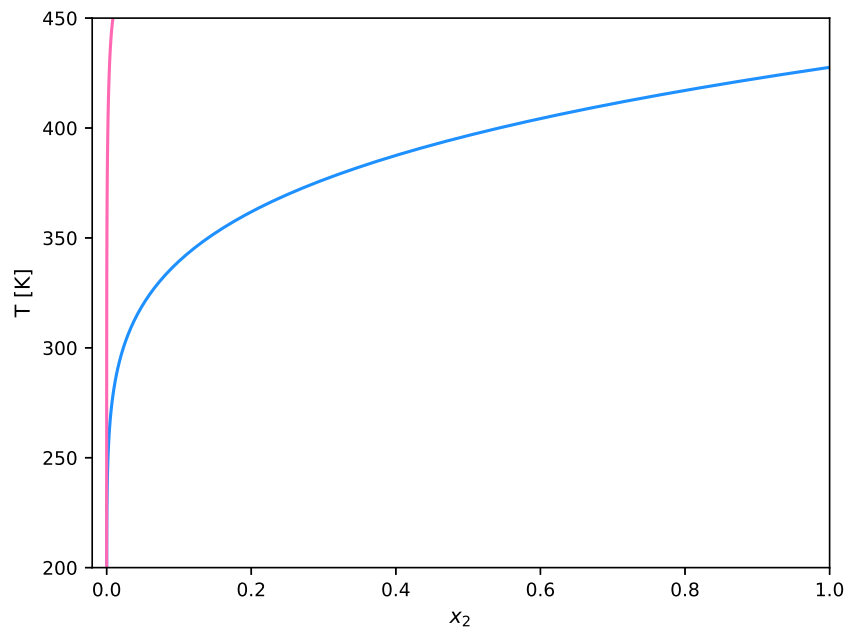
(i) 90 %m/m ( $x_1 = 0,55457$ ).

Figura 21: Aspirina (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3), para distintas proporciones de 1-octanol (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal.

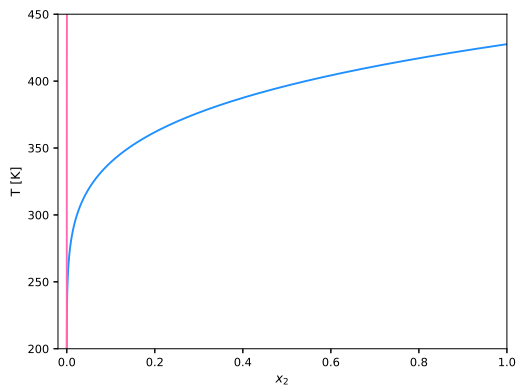
En cuanto al sistema con 30 %m/m, se observa que el modelo UNIFAC predice una solubilidad baja en comparación a la solubilidad ideal, y sólo está disponible hasta los 375 [K]. Por otra parte, se puede señalar que, a medida que aumenta la proporción de 1-octanol (1), la solubilidad de la aspirina (2) es mayor y cercana a la ideal. Excepto a para un 90 %m/m, para el cual disminuye en comparación a la composición de 80 %m/m.

#### 5.4. Naproxeno

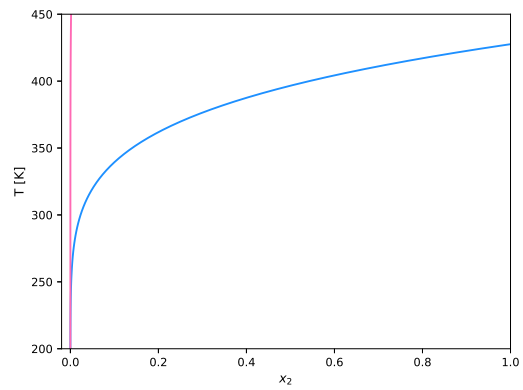
Para el caso del naproxeno, se presenta su curva de solubilidad ideal, junto con la curva del modelo predictivo UNIFAC. No se encontraron los parámetros para el modelo NRTL.



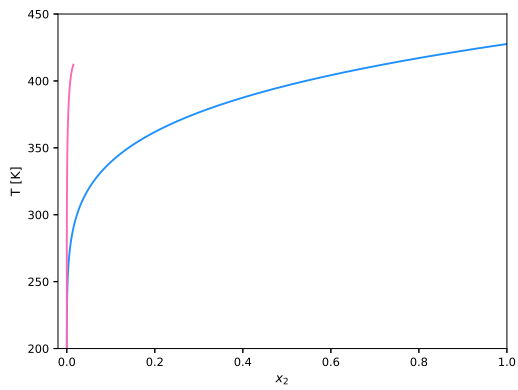
(a) 30 %m/m ( $x_1 = 0,05597$ ).



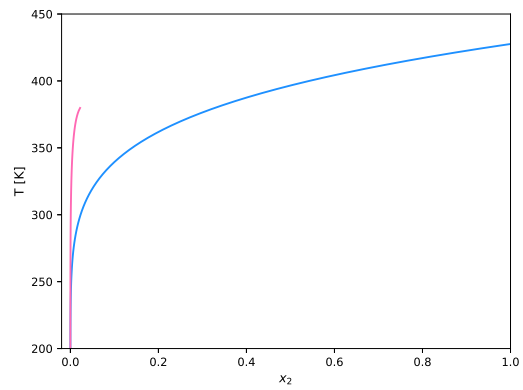
(b) 10 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



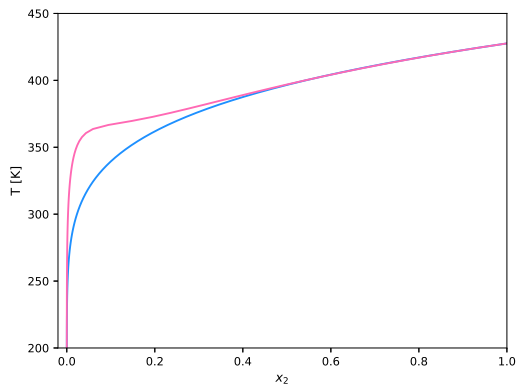
(c) 20 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



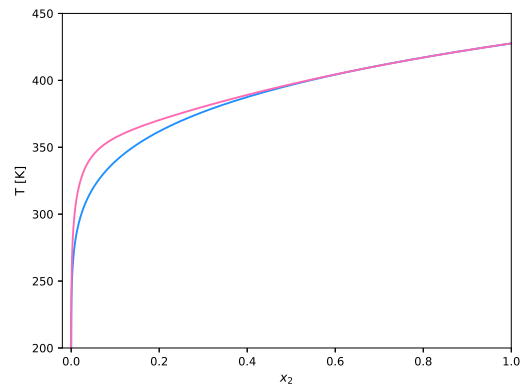
(d) 40 %m/m ( $x_1 = 0,08444$ ).



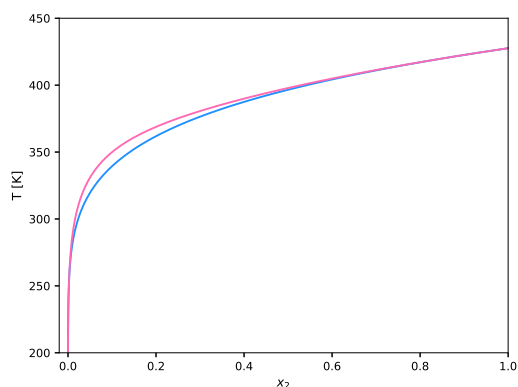
(e) 50 %m/m ( $x_1 = 0,12153$ ).



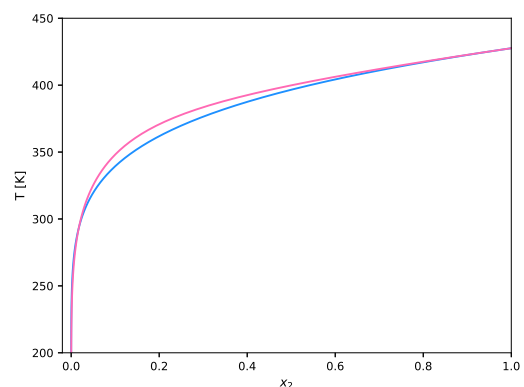
(f) 60 %m/m ( $x_1 = 0,17185$ ).



(g) 70 %m/m ( $x_1 = 0,24402$ ).



(h) 80 %m/m ( $x_1 = 0,35623$ ).



(i) 90 %m/m ( $x_1 = 0,55457$ ).

Figura 22: Naproxeno (2) en una solución de 1-octanol (1) + agua (3), para distintas proporciones de 1-octanol (1). (—) UNIFAC, (—) Ideal.

Nuevamente el sistema con un 30 %m/m de 1-octanol (1) se nota que el modelo UNIFAC predice una solubilidad más baja, en comparación con la solubilidad ideal. Por otro lado, también se puede observar que a medida que aumenta la proporción de 1-octanol (1), la solubilidad predicha por el modelo UNIFAC llega a temperaturas cada vez más bajas sin cambios considerables en la pendiente de la curva. A partir de un 60 %m/m esto cambia, y la solubilidad predicha se acerca cada vez más a la solubilidad ideal. Incluso llegado a ser idéntica a simple vista en algunos tramos a bajas y altas temperaturas.

Para finalizar con el análisis de sistemas ternarios se puede observar que, para todos los fármacos estudiados, la solubilidad en condiciones semejantes a las del cuerpo humano son pequeñas en comparación a las alcanzadas a medida que aumenta la proporción de 1-octanol (1) en la mezcla. Lo que coincide con lo observado para cada solvente en los sistemas binarios. Y también que, el paracetamol es el único que posee un comportamiento distinto al que muestran el ibuprofeno, naproxeno y la aspirina según el modelo predictivo UNIFAC, mostrando una solubilidad mayor a la ideal.

## 6. Conclusiones

El estudio de la solubilidad de los fármacos existentes o en desarrollo es de suma importancia durante el proceso de formulación. Permite seleccionar la dosis y excipientes adecuados para ser administrados correctamente, y también conocer el comportamiento que tendrán en distintos solventes. Para obtener la solubilidad de cada uno es necesario desarrollar estudios extensos para cada sistema, en los cuales los resultados se pueden ver afectados ante cualquier cambio en alguna condición externa. Además, como se pudo observar, la solubilidad de cada fármaco en cada solvente o solución es distinta, sobretodo con respecto a la solubilidad ideal. Es por ello que es necesario el desarrollo de un método universal para la obtención de la solubilidad.

Al estudiar el modelo NRTL se puede comprobar esto: no se encontraron disponibles muchas fuentes de información para los datos experimentales de los sistemas estudiados. Y puesto que los parámetros son desarrollados a partir de un ajuste matemático a datos experimentales de cada sistema, no presentan el mismo ajuste con respecto a otro datos experimentales provenientes de otra fuente. No obstante, el error fue mínimo en comparación al modelo predictivo UNIFAC y la solubilidad ideal.

Con respecto al modelo predictivo UNIFAC, se puede decir que es una buena herramienta para conocer la solubilidad de un fármaco/sólido conociendo sólo la estructura química de los compuestos presentes en el sistema. Algunas de las desventajas de este modelo podrían estar ligadas a la variedad de grupos funcionales para los cuales están disponibles los parámetros y el poder computacional necesario para desarrollar matemáticamente este modelo en sistemas que posean una mayor cantidad de grupos funcionales. Sin embargo, presenta un error similar o del mismo orden de magnitud que el modelo NRTL en los casos que estaban ambos disponibles. Lo que es notable considerando que no es desarrollado a partir de datos experimentales de los sistemas.

De esta forma, en comparación a lo señalado anteriormente para el modelo NRTL, el modelo predictivo UNIFAC posee una ventaja considerable ya que no necesita estudios experimentales de solubilidad ni ajustes matemáticos para cada sistema estudiado. Además, como se pudo notar gráficamente, la curva del modelo NRTL no coincidía con precisión a los datos experimentales que provenían desde una fuentes distinta, aunque sí seguían la misma tendencia. Y como se mencionó anteriormente se debe a la influencia de los factores externos sobre el estudio, y demuestra que se necesita una forma precisa y universal para conocer la solubilidad de los fármacos/compuestos. Es por esto que el modelo UNIFAC es una gran herramienta para conocer la solubilidad de un compuesto en una solución cualquiera sin depender de datos experimentales, teniendo la certeza de que predice de forma certera la tendencia de la solubilidad a medida que aumenta la temperatura. Esto se demuestra al observar los errores obtenidos para los sistemas binarios, en los cuales el modelo UNIFAC tiene un orden de magnitud similar al modelo NRTL en la gran mayoría de los casos estudiados.

## Referencias

- Abrams, D. S., & Prausnitz, J. M. (1975). Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE Journal*, *21*, 116-128. <https://doi.org/10.1002/aic.690210115>
- Acree, W. (2012). *Toxicity and Drug Testing*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/1976>
- Alberts, B. (Ed.). (2002). *Molecular biology of the cell* (4th ed). Garland Science.
- Baena, Y., Pinzón, J. A., Barbosa, H. J., & Martínez, F. (2004). Temperature-dependence of the solubility of some acetanilide derivatives in several organic and aqueous solvents. *Physics and Chemistry of Liquids*, *42*, 603-613. <https://doi.org/10.1080/00319100412331284413>
- Bitchikh, K., Nabil, S., & Abdeslam-Hassen, M. (2023). Experimental study and modeling of solid-liquid equilibrium for binary and ternary pharmaceutical and food systems. *The Open Chemical Engineering Journal*, *17*. <https://doi.org/10.2174/18741231-v17-e230111-2022-9>
- Cassens, J., Prudic, A., Ruether, F., & Sadowski, G. (2013). Solubility of pharmaceuticals and their salts as a function of pH. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *52*, 2721-2731. <https://doi.org/10.1021/ie302064h>
- Chapeaux, A., Simoni, L. D., Stadtherr, M. A., & Brennecke, J. F. (2007). Liquid Phase Behavior of Ionic Liquids with Water and 1-Octanol and Modeling of 1-Octanol/Water Partition Coefficients. *Journal of Chemical & Engineering Data*, *52*, 2462-2467. <https://doi.org/10.1021/jc7003935>
- Chen, X., Xu, Q., Liu, Z., Zhu, X., Zheng, H., Zhao, J., Li, R., & Han, D. (2020). Solubility Determination, Model Correlation, and Solvent Effect Analysis of Nisoldipine in Different Solvent Systems at a Series of Temperature. *Journal of Chemical & Engineering Data*, *65*, 1627-1635. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b01036>
- De Souza, B., Keshavarz, L., Cogoni, G., & Frawley, P. J. (2017). Pressurized-Synthetic Methodology for Solubility Determination at Elevated Temperatures with Application to Paracetamol in Pure Solvents. *Journal of Chemical & Engineering Data*, *62*, 1689-1700. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.7b00118>
- Di, L., Fish, P. V., & Mano, T. (2012). Bridging solubility between drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, *17*, 486-495. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.11.007>
- Domańska, U., Pobudkowska, A., Pelczarska, A., & Gierycz, P. (2009).  $pK_a$  and Solubility of Drugs in Water, Ethanol, and 1-Octanol. *The Journal of Physical Chemistry B*, *113*, 8941-8947. <https://doi.org/10.1021/jp900468w>
- Elliott, J. R., Diky, V., Knotts, T. A., & Wilding, W. V. (2023). *The properties of gases and liquids* (6th edition). McGraw Hill.
- Fredenslund, A., Jones, R. L., & Prausnitz, J. M. (1975). Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE Journal*, *21*, 1086-1099. <https://doi.org/10.1002/aic.690210607>
- Gobas, F. A., Lahittete, J. M., Garofalo, G., Shiu, W. Y., & Mackay, D. (1988). A Novel Method for Measuring Membrane-Water Partition Coefficients of Hydrophobic Organic Chemicals: Comparison with 1-Octanol-Water Partitioning. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *77*, 265-272. <https://doi.org/10.1002/jps.2600770317>
- Gui, Y. (2023). Solid form screenings in pharmaceutical development: A perspective on current practices. *Pharmaceutical Research*, *40*, 2347-2354. <https://doi.org/10.1007/s11095-023-03573-2>
- Hahnenkamp, I., Graubner, G., & Gmehling, J. (2010). Measurement and prediction of solubilities of active pharmaceutical ingredients. *International Journal of Pharmaceutics*, *388*, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.12.036>

- Hajebrahimi, S., & Roosta, A. (2020). Solubility of acetaminophen in aqueous solutions of three natural deep eutectic solvents (NADESs) and individual components of the NADESs. *Journal of Molecular Liquids*, 316. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113867>
- Hsieh, C.-M., Wang, S., Lin, S.-T., & Sandler, S. I. (2011). A Predictive Model for the Solubility and Octanol-Water Partition Coefficient of Pharmaceuticals. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 56, 936-945. <https://doi.org/10.1021/je1008872>
- Kengar, M. D., Howal, R. S., Aundhakar, D. B., Nikam, A. V., & Hasabe, P. S. (2019). Physico-chemical properties of solid drugs: A review. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, 9, 53-59. <https://doi.org/10.5958/2231-5713.2019.00010.2>
- Manrique, J., & Martínez, F. (2007). Solubility of Ibuprofen in Some Ethanol + Water Cosolvent Mixtures at Several Temperatures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26, 344-354.
- Matsuda, H., Mori, K., Tomioka, M., Kariyasu, N., Fukami, T., Kurihara, K., Tochigi, K., & Tomono, K. (2015). Determination and prediction of solubilities of active pharmaceutical ingredients in selected organic solvents. *Fluid Phase Equilibria*, 406, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.07.032>
- Moudjari, Y., Louaer, W., & Meniai, A.-H. (2013). Modeling of the solubility of Naproxen and Trimethoprim in different solvents at different temperature. *MATEC Web of Conferences*, 3. <https://doi.org/10.1051/mateconf/20130301057>
- Nouar, A., Benmessaoud, I., Koutchoukali, O., & Koutchoukali, M. S. (2016). Solubility prediction of active pharmaceutical compounds with the UNIFAC model. *International Journal of Thermophysics*, 37. <https://doi.org/10.1007/s10765-015-2033-x>
- Ostadhashem, A. H., & Peyvandi, K. (2021). Measurement solubility of Acetylsalicylic Acid in water and alcohols. *International Pharmacy Acta*, 3. <https://doi.org/10.22037/ipa.v3i1.32231>
- Pacheco, D. P., & Martínez, F. (2007). Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 45, 581-595. <https://doi.org/10.1080/00319100701313862>
- Pobudkowska, A., Domańska, U., Jurkowska, B. A., & Dymczuk, K. (2015). Solubility of pharmaceuticals in water and alcohols. *Fluid Phase Equilibria*, 392, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.02.018>
- Prausnitz, J. M., Lichtenthaler, R. N., & Azevedo, E. G. d. (1999). *Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria* (3rd ed). Prentice Hall PTR.
- Price, G., & Patel, D. A. (2023). Drug Bioavailability. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. Consultado el 10 de enero de 2024, desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557852/>
- Rahimpour, E., Moradi, M., Sheikhi-Sovari, A., Rezaei, H., Rezaei, H., Jouyban-Gharamaleki, V., Kuentz, M., & Jouyban, A. (2023). Comparative drug solubility studies using shake-flask versus a laser-based robotic method. *AAPS PharmSciTech*, 24. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02667-9>
- Renon, H., & Prausnitz, J. M. (1968). Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE Journal*, 14, 135-144. <https://doi.org/10.1002/aic.690140124>
- Renon, H., & Prausnitz, J. M. (1969). Estimation of parameters for the NRTL equation for excess gibbs energies of strongly nonideal liquid mixtures. *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, 8, 413-419. <https://doi.org/10.1021/i260031a019>
- Shakeel, F., Alanazi, F. K., Alsarra, I. A., & Haq, N. (2013). Solubilization Behavior of Paracetamol in Transcutol-Water Mixtures at (298.15 to 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58, 3551-3556. <https://doi.org/10.1021/je4008525>

## Anexos

### A. Propiedades de los compuestos

Tabla A1: Propiedades termodinámicas de los fármacos.

Compuesto	Fórmula	$MM[g/mol]$	CAS	$\Delta\tilde{H}^{fus}[J/mol]$	$T^{fus}[K]$	Referencia
Ibuprofeno	$C_{13}H_{18}O_2$	206,2808	15687-27-1	27700	347,7	(Domańska et al., 2009)
Paracetamol	$C_8H_9NO_2$	151,1626	103-90-2	27710	442,65	(Baena et al., 2004)
Aspirina	$C_9H_8O_4$	180,1574	50-78-2	33509	408,65	(Matsuda et al., 2015)
Naproxeno	$C_{14}H_{14}O_3$	230,2592	22204-53-1	31500	427,6	(Moudjari et al., 2013)

Tabla A2: Propiedades termodinámicas de los solventes.

Compuesto	Fórmula	$MM[g/mol]$	CAS
Etanol	$C_2H_6O$	46,0684	64-17-5
Agua	$H_2O$	18,0153	7732-18-5
1-Octanol	$C_8H_{18}O$	130,2279	111-87-5

## B. Parámetros NRTL

Tabla B1: Parámetros de interacción binaria para el modelo NRTL.

Solvente (1)	Soluto (2)	$\Delta g_{12}[J/mol]$	$\Delta g_{21}[J/mol]$	$\alpha$	Referencia
Etanol	Paracetamol	-10700	18440	0,1019	(De Souza et al., 2017)
Agua	Paracetamol	$7060,8 - 7,01T$	$6097,72 + 4,99T$	0,3	(Hajebrahimi & Roosta, 2020)
1-Octanol	Paracetamol	-7722,45	26076,9	0,1	(Matsuda et al., 2015)
Etanol	Ibuprofeno	-1301,52	4169,44	0,4	(Domańska et al., 2009)
1-Octanol	Ibuprofeno	-2597,83	5050,9	0,3	(Domańska et al., 2009)
Etanol	Aspirina	-6509,43	7944,14	0,2	(Matsuda et al., 2015)
1-Octanol	Aspirina	6533,56	-4698,94	0,2	(Matsuda et al., 2015)
1-Octanol	Agua	861,86	22421	0,2	(Chapeaux et al., 2007)

## C. Parámetros UNIFAC

Tabla C1: Parámetros de interacción de grupos  $a_{mn}[K]$  (Elliott et al., 2023).

Grupo	1	3	4	5	7	8	9	11	13	17	20
1	0	61,13	76,5	986,5	1318	1333	476,4	232,1	251,5	920,7	663,5
3	-11,12	0	167	636,1	903,8	1329	25,77	5,994	32,14	648,2	537,4
4	-69,7	-146,8	0	803,2	5695	884,9	-52,1	5688	213,1	664,2	872,3
5	156,4	89,6	25,82	0	353,5	-259,7	84	101,1	28,06	-52,39	199
7	300	362,3	377,6	-229,1	0	324,5	-195,4	72,87	540,5	243,2	-14,09
8	275,8	25,34	244,2	-451,6	-601,8	0	-356,1	-449,4	-162,9	119,9	408,9
9	26,76	140,1	365,8	164,5	472,5	-133,1	0	-213,7	-103,6	6201	669,4
11	114,8	85,84	-170	245,4	200,8	-36,72	372,2	0	-235,7	475,5	660,2
13	83,36	52,13	65,69	237,7	-314,7	-178,5	191,1	461,3	0	-	664,6
17	1139	247,5	762,8	-17,4	-341,6	-253,1	-450,3	-294,8	-	0	-396
20	315,3	62,32	89,86	-151	-66,17	-11	-297,8	-256,3	-338,5	493,8	0

## D. Solubilidades obtenidas teórica y experimentalmente.

Tabla D1: Solubilidades del paracetamol (2) en etanol (1). Obtenidos experimentalmente: experimental 1 ( $x_2^{exp1}$ ) (De Souza et al., 2017) y experimental 2 ( $x_2^{exp2}$ ) (Hahnenkamp et al., 2010), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (De Souza et al., 2017) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp1}$	$x_2^{exp2}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
258,97		0,0304	0,0048	0,0182	0,0140
277,34		0,0402	0,0112	0,0311	0,0253
295,03		0,0600	0,0231	0,0491	0,0431
295,15	0,0549		0,0232	0,0493	0,0432
305,35	0,0662		0,0339	0,0627	0,0578
309,96		0,0806	0,0398	0,0696	0,0656
314,15	0,0737		0,0460	0,0763	0,0735
321,03		0,1004	0,0577	0,0884	0,0880
322,15	0,0898		0,0598	0,0905	0,0906
332,95	0,1157		0,0837	0,1127	0,1186
341,25	0,1405		0,1068	0,1323	0,1445
350,05	0,1797		0,1365	0,1559	0,1765
360,15	0,2156		0,1782	0,1870	0,2198

Tabla D2: Solubilidades del paracetamol (2) en agua (1). Obtenidos experimentalmente: experimental 1 ( $x_2^{exp1}$ ) (De Souza et al., 2017) y experimental 2 ( $x_2^{exp2}$ ) (Shakeel et al., 2013), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (Hajebrahimi & Roosta, 2020) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp1}$	$x_2^{exp2}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
293,15	0,0015		0,0215	0,0008	0,0099
298,15		0,0016	0,0260	0,0010	0,0106
303,15	0,0021	0,0019	0,0313	0,0013	0,0113
308,15		0,0023	0,0374	0,0017	0,0122
313,15	0,0027	0,0027	0,0444	0,0021	0,0133
318,15		0,0033	0,0525	0,0026	0,0147
323,15	0,0038	0,004	0,0618	0,0032	0,0164
328,15		0,0047	0,0723	0,0039	0,0185
333,15	0,0057	0,0055	0,0842	0,0047	0,0212
343,15	0,0092		0,1127	0,0069	0,0306
353,15	0,0149		0,1484	0,0100	0,0662

Tabla D3: Solubilidades del paracetamol (2) en 1-octanol (1). Obtenidos experimentalmente: experimental 1 ( $x_2^{exp1}$ ) (Baena et al., 2004) y experimental 2 ( $x_2^{exp2}$ ) (Matsuda et al., 2015), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (Matsuda et al., 2015) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp1}$	$x_2^{exp2}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
262,78		0,0057	0,0058	0,0052	0,0043
275,42		0,0082	0,0103	0,0077	0,0065
285,72		0,0104	0,0160	0,0104	0,0090
298,15	0,0135		0,0260	0,0145	0,0130
301,15		0,0150	0,0291	0,0156	0,0142
303,15	0,0151		0,0313	0,0164	0,0150
308,15	0,0172		0,0374	0,0186	0,0173
311,02		0,0201	0,0413	0,0200	0,0188
313,15	0,0204		0,0444	0,0210	0,0199
324,97		0,0276	0,0655	0,0277	0,0274
328,32		0,0304	0,0727	0,0299	0,0300
337,42		0,0375	0,0956	0,0365	0,0379
348,21		0,0466	0,1298	0,0459	0,0500
354,88		0,0545	0,1553	0,0526	0,0591
359,72		0,0612	0,1763	0,0579	0,0666

Tabla D4: Solubilidades del ibuprofeno (2) en etanol (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Domańska et al., 2009), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (Domańska et al., 2009) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
297,70	0,1793	0,2000	0,1451	0,1405
301,20	0,1954	0,2278	0,1656	0,1692
305,20	0,2136	0,2634	0,1922	0,2079
308,20	0,2413	0,2929	0,2147	0,2412
311,10	0,2694	0,3240	0,2388	0,2769
314,20	0,2984	0,3600	0,2675	0,3186
318,20	0,3364	0,4114	0,3096	0,3778
321,60	0,3761	0,4595	0,3510	0,4326
324,70	0,4042	0,5073	0,3942	0,4862
327,90	0,4568	0,5607	0,4455	0,5451
330,30	0,4923	0,6037	0,4896	0,5917
347,70	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000

Tabla D5: Solubilidades del ibuprofeno (2) en agua (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Manrique & Martínez, 2007), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{UNIFAC}$
293,15	0,00001123	0,16813820	0,00000089
298,15	0,00001364	0,20344005	0,00000114
303,15	0,00001546	0,24461110	0,00000149
308,15	0,00001902	0,29236034	0,00000193
313,15	0,00002242	0,34744634	0,00000247

Tabla D6: Solubilidades del ibuprofeno (2) en 1-octanol (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Domańska et al., 2009), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (Domańska et al., 2009) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
296,70	0,2062	0,1926	0,1741	0,1719
303,20	0,2509	0,2451	0,2181	0,2218
307,80	0,2897	0,2888	0,2549	0,2643
312,10	0,3313	0,3352	0,2943	0,3103
315,90	0,3641	0,3812	0,3338	0,3566
320,00	0,4085	0,4363	0,3823	0,4130
323,70	0,4468	0,4914	0,4322	0,4702
326,30	0,4905	0,5334	0,4716	0,5142
329,10	0,5325	0,5819	0,5187	0,5652
332,40	0,5875	0,6434	0,5817	0,6302
334,40	0,6224	0,6831	0,6247	0,6722
336,90	0,6749	0,7355	0,6843	0,7275
338,70	0,7175	0,7752	0,7317	0,7692
347,70	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000

Tabla D7: Solubilidades de la aspirina (2) en etanol (1). Obtenidos experimentalmente, experimental 1 ( $x_2^{exp1}$ ) (Ostadhashem & Peyvandi, 2021) y experimental 2 ( $x_2^{exp2}$ ) (Matsuda et al., 2015), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (Matsuda et al., 2015) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp1}$	$x_2^{exp2}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
274,95		0,0246	0,0083	0,0243	0,0013
292,45		0,0486	0,0199	0,0494	0,0036
298,15	0,0487		0,0259	0,0609	0,0049
303,15	0,0542		0,0323	0,0727	0,0064
308,15	0,0634		0,0401	0,0861	0,0084
310,39		0,0708	0,0441	0,0927	0,0094
313,15	0,0862		0,0494	0,1014	0,0109
318,15	0,0914		0,0605	0,1185	0,0140
321,42		0,0938	0,0688	0,1308	0,0166
323,15	0,1319		0,0736	0,1377	0,0181
329,97		0,1688	0,0952	0,1673	0,0256
336,95		0,2016	0,1226	0,2021	0,0366

Tabla D8: Solubilidades de la aspirina (2) en agua (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Ostadhashem & Peyvandi, 2021), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{UNIFAC}$
298,15	0,00042	0,02586	0,00005773
303,15	0,00048	0,03232	0,00007526
308,15	0,00056	0,04010	0,00009733
313,15	0,00068	0,04941	0,00012489
318,15	0,00082	0,06048	0,00015907
323,15	0,00093	0,07358	0,00020119
328,15	0,00120	0,08898	0,00025284
333,15	0,00130	0,10699	0,00031580

Tabla D9: Solubilidades de la aspirina (2) en 1-octanol (1). Obtenidos experimentalmente: experimental 1 ( $x_2^{exp1}$ ) (Ostadhashem & Peyvandi, 2021) y experimental 2 ( $x_2^{exp2}$ ) (Matsuda et al., 2015), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) (Matsuda et al., 2015) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp1}$	$x_2^{exp2}$	$x_2^{id}$	$x_2^{NRTL}$	$x_2^{UNIFAC}$
272,14		0,0100	0,0071	0,0093	0,0072
281,45		0,0152	0,0116	0,0144	0,0108
291,53		0,0235	0,0190	0,0227	0,0162
298,15	0,0257		0,0259	0,0302	0,0208
303,15	0,0320		0,0323	0,0372	0,0248
307,12		0,0434	0,0384	0,0437	0,0284
308,15	0,0342		0,0401	0,0456	0,0294
311,10		0,0518	0,0454	0,0513	0,0324
313,15	0,0445		0,0494	0,0556	0,0347
318,15	0,0498		0,0605	0,0674	0,0406
323,15	0,0613		0,0736	0,0813	0,0474
323,41		0,0794	0,0743	0,0821	0,0477
328,15	0,0716		0,0889	0,0977	0,0549
331,40		0,1012	0,1004	0,1098	0,0604
333,15	0,0858		0,1070	0,1169	0,0635
336,35		0,1185	0,1201	0,1307	0,0696
340,25		0,1352	0,1377	0,1495	0,0776
343,30		0,1474	0,1530	0,1656	0,0845

Tabla D10: Solubilidades del naproxeno (2) en etanol (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Pacheco & Martínez, 2007), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{UNIFAC}$
293,15	0,01242	0,01719	0,00224
298,15	0,01494	0,02135	0,00302
303,15	0,01976	0,02632	0,00407
308,15	0,02323	0,03224	0,00547
313,15	0,02836	0,03924	0,00735

Tabla D11: Solubilidades del naproxeno (2) en agua (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Pacheco & Martínez, 2007), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{UNIFAC}$
293,15	0,00000431	0,01718757	0,00000032
298,15	0,00000513	0,02134712	0,00000040
303,15	0,00000591	0,02632444	0,00000052
308,15	0,00000660	0,03224225	0,00000066
313,15	0,00000768	0,03923550	0,00000085

Tabla D12: Solubilidades del naproxeno (2) en 1-octanol (1). Obtenidos experimentalmente ( $x_2^{exp}$ ) (Pacheco & Martínez, 2007), solubilidad ideal ( $x_2^{id}$ ), calculada mediante el modelo de composición local NRTL ( $x_2^{NRTL}$ ) y calculada mediante el modelo predictico UNIFAC ( $x_2^{UNIFAC}$ ). Determinadas para las temperaturas  $T[K]$  a  $P = 1[bar]$

$T[K]$	$x_2^{exp}$	$x_2^{id}$	$x_2^{UNIFAC}$
293,15	0,01342	0,0172	0,0043
298,15	0,01742	0,0213	0,0056
303,15	0,02024	0,0263	0,0071
308,15	0,02499	0,0322	0,0089
313,15	0,02949	0,0392	0,0112

## E. Cálculo del error.

Para comparar la calidad del ajuste de cada modelo estudiado a los datos experimentales obtenidos, se calcula la desviación media relativa (DMR) y la desviación cuadrática media (DCM) (Chen et al., 2020), y para comparar en cada punto se utiliza la desviación media (DM).

$$DMR = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left( \frac{|x_2^{calc} - x_2^{exp}|}{x_2^{exp}} \right) \quad (39)$$

$$DCM = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_2^{calc} - x_2^{exp})^2}{N}} \quad (40)$$

$$DM = |x_2^{calc} - x_2^{exp}| \quad (41)$$