



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 22 de octubre de 2021

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

OTTO BAHAMÓN HERNÁNDEZ, con C.C. No. 1.080.184.338,

_____, con C.C. No. _____,

_____, con C.C. No. _____,

_____, con C.C. No. _____,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o _____

Titulado Análisis termodinámico y solvatación preferencial de la solubilidad de la sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina, en mezclas cosolventes acetonitrilo + metanol a diferentes temperaturas.

presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de

Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

OTTO BAHAMÓN HERNÁNDEZ

CC: 1.080.184.338

Firma: _____



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 3
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Análisis termodinámico y solvatación preferencial de la solubilidad de la sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina, en mezclas cosolventes acetonitrilo + metanol a diferentes temperaturas.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Bahamón Hernández	Otto

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Delgado	Daniel Ricardo
Cerquera Peña	Néstor Enrique

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Magister en ingeniería y gestión ambiental

FACULTAD DE INGENIERÍA

PROGRAMA O POSGRADO: Maestría en ingeniería y gestión ambiental

CIUDAD: Neiva

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2021

NÚMERO DE PÁGINAS: 100

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general X Grabados___ Láminas___
Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros X

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO: Artículo publicado derivado del desarrollo de esta tesis



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 3
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

- Delgado, D. R., Bahamón-Hernández, O., Cerquera, N. E., Ortiz, C. P., Martínez, F., Rahimpour, E., Jouyban, A., & Acree, W. E. (2021). Solubility of sulfadiazine in (acetonitrile + methanol) mixtures: Determination, correlation, dissolution thermodynamics and preferential solvation. *Journal of Molecular Liquids*, 322 (68), 114979. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114979>

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

- Sulfonamidas
- {Acetonitrilo [MeCN, 1] + metanol [MeOH, 2]}
- Solubilidad
- Modelamiento matemático
- Solvatación preferencial

Inglés

- Sulfonamides
- {Acetonitrile [MeCN, 1] + methanol [MeOH, 2]}
- Solubility
- Mathematical modeling
- Preferential solvation

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Esta investigación presenta la información fisicoquímica del proceso de solución en mezclas cosolventes {acetonitrilo [MeCN, 1] + metanol [MeOH, 2]}, de la sulfadiazina [SD], la sulfamerazina [SMR] y la sulfametazina [SMT], tres sustancias antibióticas de alto interés farmacéutico. A partir de los datos experimentales de solubilidad a nueve temperaturas diferentes (278,15 K a 318,15 K). Se han determinado y correlacionado mediante algunos métodos termodinámicos conocidos. Utilizando las ecuaciones de van'tHoff y Gibbs, se analizaron las cantidades termodinámicas de los procesos de disolución y mezcla, energía de Gibbs, entalpía y entropía.

Finalmente, Los datos fueron correlacionados con cuatro modelos matemáticos conocidos que incluyen Van't Hoff, Buchowski-Ksiazaczak, Apelblat y Hildebrand. La precisión de cada modelo se investiga mediante las desviaciones relativas medias (% MAPE) de la solubilidad calculada. La mayoría de los modelos usados muestran valores bajos de % MAPE (< 5.0%) excepto el modelo Buchowski-Ksiazaczak, para el cual el % MAPE (< 40 % SD, < 20 % SMR y < 22 % SMT), en general se concluye que los datos calculados con los modelos matemáticos empleados poseen una alta correlación con los datos de solubilidad de las tres sulfonamidas.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

This investigation presents the physicochemical information of the solution process in cosolvent mixtures {acetonitrile [MeCN, 1] + methanol [MeOH, 2]}, of sulfadiazine [SD], sulfamerazine [SMR] and sulfamethazine [SMT], three antibiotic substances of high pharmaceutical interest. From experimental solubility data at nine different temperatures (278.15 K to 318.15 K). They have been determined and correlated by some known



thermodynamic methods. Using the van'tHoff and Gibbs equations, the thermodynamic quantities of the dissolution and mixing processes, Gibbs energy, enthalpy and entropy were analyzed.

Finally, the data were correlated with four known mathematical models including Van't Hoff, Buchowski-Ksiazaczak, Apelblat and Hildebrand. The accuracy of each model is investigated by the mean relative deviations (% MAPE) of the calculated solubility. Most of the models used show low values of % MAPE (< 5.0%) except the Buchowski-Ksiazaczak model, for which the % MAPE (< 40 % SD, < 20 % SMR and < 22 % SMT), in general it is concluded that the data calculated with the mathematical models employed possess a high correlation with the solubility data of the three sulfonamides.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: **Jennifer Katiusca Castro Camacho, MSc.**

Firma: *Jennifer Katiusca Castro Camacho*

Nombre Jurado: **Jennifer Katiusca Castro Camacho, MSc.**

Firma: *Jennifer Katiusca Castro Camacho*

Nombre Jurado: **Jorge Antonio Polanía Puentes, MSc.**

Firma:

Jorge Antonio Polanía Puentes
Atentamente
Jorge Antonio Polanía Puentes
CC. 12.102.044 de Neiva.

**Análisis termodinámico y solvatación preferencial de la solubilidad de la sulfadiazina,
sulfamerazina y sulfametazina, en mezclas cosolventes acetonitrilo + metanol a
diferentes temperaturas**

Otto Bahamón Hernández



**Universidad Surcolombiana
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental
Neiva - Huila
2021**

**Análisis termodinámico y solvatación preferencial de la solubilidad de la sulfadiazina,
sulfamerazina y sulfametazina, en mezclas cosolventes acetonitrilo + metanol a
diferentes temperaturas**

**Otto Bahamón Hernández
Ingeniero Ambiental**

**Tesis presentada como requisito para optar al título de
Magister en Ingeniería y Gestión Ambiental**

Director:

Daniel Ricardo Delgado, M.Sc; Ph.D.

Codirector:

Néstor Enrique Cerquera Peña, M.Sc.

**Universidad Surcolombiana
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental
Neiva - Huila
2021**

Nota de aceptación

Jennifer Katusca Castro Camacho, MSc.
Jurado.

Jorge Antonio Polanía Puentes, MSc.
Jurado.

Daniel Ricardo Delgado, M.Sc; Ph.D.
Director.

Neiva, 30 de agosto de 2021.

Dedicatoria

Al Altísimo Dios, quién supo guiarme por el buen camino y darme las fuerzas necesarias para no desfallecer y mantener encendido el deseo de llegar a la meta. A mi madre ***Liliana Hernández Horta***, que con su amor, tenacidad y dedicación logro formar un hombre soñador y apasionado por navegar en las olas de la ciencia, y a mis sobrinos ***Lucciana, Matias, Santiago y Jeronimo*** quienes son los futuros profesionales de la familia, a ellos les digo sueñen en llegar alto y demuestren a su imaginación que nunca es suficiente y nada es imposible.

Agradecimientos

A Dios por permitirme culminar este trabajo y alcanzar esta meta tan importante en mi vida.

A mis padres, Otto Bahamón Plazas y Liliana Hernández Horta, a quienes debo todo lo que soy y lo que he logrado, quienes me han apoyado a lo largo de mi vida, y me han enseñado a perseverar y continuar siempre hasta alcanzar cada uno de mis sueños. Gracias a ellos, que son mi alma, corazón y vida.

A mi director y mi codirector, los profesores Daniel Ricardo Delgado y Néstor Enrique Cerquera Peña, quienes contribuyeron inmensamente en mi formación académica y personal, y quienes siempre tuvieron la mejor disposición y una infinita paciencia para orientarme, apoyarme y acompañarme durante el progreso de este trabajo.

A la Universidad Cooperativa de Colombia, que me abrió sus puertas y me apoyó inmensamente en el desarrollo de esta investigación.

A la Universidad Surcolombiana, que me dio la posibilidad de adelantar mis estudios de Maestría y puso a mi disposición profesionales idóneos en el proceso formativo.

Resumen

Esta investigación presenta la información fisicoquímica del proceso de solución en mezclas cosolventes {acetonitrilo [MeCN, 1] + metanol [MeOH, 2]}, de la sulfadiazina [SD], la sulfamerazina [SMR] y la sulfametazina [SMT], tres sustancias antibióticas de alto interés farmacéutico. A partir de los datos experimentales de solubilidad a nueve temperaturas diferentes (278,15 K a 318,15 K). Se han determinado y correlacionado mediante algunos métodos termodinámicos conocidos. Utilizando las ecuaciones de van'tHoff y Gibbs, se analizaron las cantidades termodinámicas de los procesos de disolución y mezcla, energía de Gibbs, entalpía y entropía.

En cuanto a la solvatación preferencial, no hay una diferencia significativa en los valores del parámetro, la presencia de grupo metilo induce a un corrimiento del máximo de solvatación por el agua a fracciones molares mayores de acetonitrilo. En mezclas entre 0.3 y 0.4 en fracción molar de acetonitrilo, las tres sulfonamidas presentan una pequeña solvatación por parte del acetonitrilo, y en mezclas ricas en acetonitrilo, las tres sulfonamidas se solvatan nuevamente por el metanol.

Finalmente, Los datos fueron correlacionados con cuatro modelos matemáticos conocidos que incluyen Van't Hoff, Buchowski–Ksiazaczak, Apelblat y Hildebrand. La precisión de cada modelo se investiga mediante las desviaciones relativas medias (% MAPE) de la solubilidad calculada. La mayoría de los modelos usados muestran valores bajos de % MAPE (< 5.0%) excepto el modelo Buchowski–Ksiazaczak, para el cual él % MAPE (< 40 % SD, < 20 % SMR y < 22 % SMT), en general se concluye que los datos calculados con los modelos matemáticos empleados poseen una alta correlación con los datos de solubilidad de las tres sulfonamidas.

Palabras claves: Sulfonamidas; {acetonitrilo [MeCN, 1] + metanol [MeOH, 2]}; solubilidad; modelamiento matemático; solvatación preferencial.

Abstract

This investigation presents the physicochemical information of the solution process in cosolvent mixtures {acetonitrile [MeCN, 1] + methanol [MeOH, 2]}, of sulfadiazine [SD], sulfamerazine [SMR] and sulfamethazine [SMT], three antibiotic substances of high pharmaceutical interest. From experimental solubility data at nine different temperatures (278.15 K to 318.15 K). They have been determined and correlated by some known thermodynamic methods. Using the van'tHoff and Gibbs equations, the thermodynamic quantities of the dissolution and mixing processes, Gibbs energy, enthalpy and entropy were analyzed.

As for preferential solvation, there is no significant difference in the values of the parameter, the presence of methyl group induces a shift of the solvation maximum by water to higher acetonitrile mole fractions. In mixtures between 0.3 and 0.4 in acetonitrile mole fraction, the three sulfonamides present a small solvation by acetonitrile, and in mixtures rich in acetonitrile, the three sulfonamides are solvated again by methanol.

Finally, the data were correlated with four known mathematical models including Van't Hoff, Buchowski-Ksiazaczak, Apelblat and Hildebrand. The accuracy of each model is investigated by the mean relative deviations (% MAPE) of the calculated solubility. Most of the models used show low values of % MAPE (< 5.0%) except the Buchowski-Ksiazaczak model, for which the % MAPE (< 40 % SD, < 20 % SMR and < 22 % SMT), in general it is concluded that the data calculated with the mathematical models employed possess a high correlation with the solubility data of the three sulfonamides.

Keywords: sulfonamides; {acetonitrile [MeCN, 1] + methanol [MeOH, 2]}; solubility; mathematical modeling; preferential solvation.

Tabla de contenido

	Pág.
Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Resumen.....	iii
Abstract.....	iv
Lista de tablas.....	viii
Lista de figuras.....	ix
Lista de abreviaturas.....	xii
1. Introducción.....	1
1.1. Planteamiento de la pregunta o problema de investigación.....	3
1.2. Justificación.....	4
2. Objetivos.....	6
2.1. Objetivo general.....	6
2.2. Objetivos específicos.....	6
3. Marco Teórico.....	7
3.1. Generalidades de las sulfonamidas.....	7
3.2. Características de los principios activos estudiados.....	8
3.2.1. Sulfadiazina [SD].....	8
3.2.2. Sulfamerazina [SMR].....	9
3.2.3. Sulfametazina [SMT].....	10
3.3. Solubilidad y disolución de fármacos.....	11
3.4. Cosolvencia.....	12
3.5. Mezcla acetonitrilo [MeCN] – metanol [MeOH].....	12
3.6. Método QLQC e IKBI.....	13
3.7. Contaminantes de preocupación emergente, con énfasis en los productos farmacéuticos.....	13
3.8. Producción más limpia, ISO 14001 y red NORMAN.....	17
4. Metodología.....	20
4.1. Materiales.....	20
4.2. Equipos.....	20
4.3. Etapas metodológicas.....	20

4.3.1.	Etapa 1. Determinación de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	20
4.3.1.1.	Coeficientes de actividad.....	23
4.3.1.2.	Funciones de solución termodinámica correspondientes al proceso de disolución.....	24
4.3.1.3.	Funciones de transferencia termodinámica.....	25
4.3.1.4.	Funciones de mezcla termodinámicas.....	25
4.3.1.5.	Solvatación preferencial.....	26
4.3.2.	Etapa 2. Desafío de algunos modelos matemáticos semiempíricos, utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental de los fármacos estudiados.....	27
4.3.2.1.	Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad.....	27
4.3.2.1.1.	Van't Hoff.....	27
4.3.2.1.2.	Buchowski-Ksiazaczak.....	28
4.3.2.1.3.	Apelblat.....	28
4.3.2.1.4.	Hildebrand.....	29
4.3.2.2.	Error medio de porcentaje absoluto [MAPE].....	30
4.3.3.	Etapa 3. Análisis de los resultados en términos de las posibles interacciones moleculares que puedan presentarse entre el soluto en estudio y los medios utilizados, teniendo en cuenta la diferencia estructural tanto de los fármacos, como la de los cosolventes empleados.....	30
5.	Resultados y discusión.....	31
5.1.	Solubilidad y termodinámica de soluciones de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	31
5.1.1.	Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	31
5.1.2.	Coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	37
5.1.3.	Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	41

5.1.4.	Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	46
5.1.5.	Funciones termodinámicas estándar de transferencias de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B).....	48
5.1.6.	Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	51
5.1.7.	Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH de acuerdo a los modelos IKBI y QLQC...	54
5.2.	Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad de SD, SMR y SMT.....	58
5.2.1.	Aplicación del modelo de Van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	58
5.2.2.	Aplicación del modelo Buchowski-Ksiazaczak para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	64
5.2.3.	Aplicación del modelo Apelblat para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	69
5.2.4.	Aplicación del modelo extendido de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.....	76
6.	Conclusiones.....	83
7.	Bibliografía.....	84
	Anexos.....	93

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Generalidades sulfadiazina.....	9
Tabla 2. Generalidades Sulfamerazina.....	9
Tabla 3. Generalidades Sulfametazina.....	10
Tabla 4. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + metanol (2)}, expresada en fracción molar con su desviación estándar a diferentes temperaturas y presión $p = 0.1$ MPa.....	32
Tabla 5. Solubilidad ideal de la SD, SMR y SMT a diferentes temperaturas expresada en fracción molar.	39
Tabla 6. Coeficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH, a diferentes temperaturas.....	40
Tabla 7. Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT (3) en acetonitrilo (1) + metanol (2) mezclas de codisolventes a 297.6 K y presión $p = 0.1$ MPa.....	44
Tabla 8. Funciones termodinámicas de mezcla de SD, SMR y SMT (3) en mezclas de codisolvente de acetonitrilo (1) + metanol (2) a 297,6 K y presión $p = 0,1$ MPa.....	47
Tabla 9. Funciones termodinámicas de transferencia de SD, SMR y SMT (3) en mezclas de codisolvente de acetonitrilo (1) + metanol (2) a 297,6 K y presión $p = 0,1$ MPa.....	49
Tabla 10. Algunas propiedades asociadas a la solvatación preferencial de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina (3) en mezclas de {acetonitrilo (1) + metanol (2)} a 298,15 K.....	55
Tabla 11. Parámetros de la ecuación de Van't Hoff para el cálculo de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	58
Tabla 12. Solubilidad calculada por el modelo Van't Hoff para la SD, SMR y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	59
Tabla 13. Desviación relativa modelo Van't Hoff para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	61
Tabla 14. Solubilidad calculada por el modelo Buchowski–Ksiazaczak para la SD, SMR y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	65

Tabla 15. Desviación relativa modelo Buchowski–Ksiazaczak para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	66
Tabla 16. Parámetros de la ecuación de Apelblat para el cálculo de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.....	70
Tabla 17. Solubilidad calculada por el modelo Apelblat para la SD, SMR y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	71
Tabla 18. Desviación relativa modelo Apelblat para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	73
Tabla 19. Solubilidad calculada para la SD, SMR y SMT utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en TableCurve 2D a 298.15 K.....	77
Tabla 20. Porcentaje de diferencia entre el valor de solubilidad experimental y calculada utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 a 298.15 K.....	79

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Estructura química Sulfadiazina.....	8
Figura 2. Estructura química Sulfamerazina.....	9
Figura 3. Estructura química Sulfametazina.....	10
Figura 4. Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas (○: 278.15 K; ●: 283.15 K; △: 288.15 K; ▲: 293.15 K; □: 298.15 K; ■: 303.15 K; ◇: 308.15 K; ◆: 313.15 K; ×: 318.15 K.) expresada en fracción molar (x_3).....	36
Figura 5. Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas (○: 278.15 K; ●: 283.15 K; △: 288.15 K; ▲: 293.15 K; □: 298.15 K; ■: 303.15 K; ◇: 308.15 K; ◆: 313.15 K; ×: 318.15 K.) expresada en fracción molar (x_3).....	36
Figura 6. Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas (○: 278.15 K; ●: 283.15 K; △: 288.15 K; ▲: 293.15 K; □: 298.15 K; ■: 303.15 K; ◇: 308.15 K; ◆: 313.15 K; ×: 318.15 K.) expresada en fracción molar (x_3).....	37

Figura 7. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeCN + MeOH (•: $w_1=0,00$; *: $w_1=0,5$; ■: $w_1=0,25$; ◆: $w_1=0,75$ y ▲: $w_1=1$)	42
Figura 8. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeCN + MeOH (•: $w_1=0,00$; *: $w_1=0,5$; ■: $w_1=0,25$; ◆: $w_1=0,75$ y ▲: $w_1=1$)	42
Figura 9. Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH (•: $w_1=0,00$; *: $w_1=0,5$; ■: $w_1=0,25$; ◆: $w_1=0,75$ y ▲: $w_1=1$)	43
Figura 10. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta H^\circ_{\text{soln}}$ vs $\Delta G^\circ_{\text{soln}}$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. (Temperatura Armónica).....	52
Figura 11. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta H^\circ_{\text{soln}}$ vs $\Delta G^\circ_{\text{soln}}$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. (Temperatura Armónica).....	53
Figura 12. Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta H^\circ_{\text{soln}}$ vs $\Delta G^\circ_{\text{soln}}$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. (Temperatura Armónica).....	53
Figura 13. Parámetros de solvatación preferenciales de sulfadiazina (•), sulfamerazina (◆) y sulfametazina (▲) (3) por acetonitrilo (1) en Mezclas de {acetonitrilo (1) + metanol (2)} a 298,15 K.....	54
Figura 14. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Van't Hoff y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	62
Figura 15. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Van't Hoff y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	63
Figura 16. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Van't Hoff y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	63
Figura 17. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Buchowski-Ksiazaczak y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	68

Figura 18. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Buchowski–Ksiazaczak y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	68
Figura 19. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Buchowski–Ksiazaczak y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	69
Figura 20. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Apelblat y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	74
Figura 21. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Apelblat y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	75
Figura 22. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Apelblat y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.....	75
Figura 23. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.....	81
Figura 24. Comparación solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.....	81
Figura 25 . Comparación solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.....	82

Lista de abreviaturas

A:	Solvente menos polar.
a:	Intercepto.
B:	Solvente más polar.
b:	Pendiente.
C.V:	Coefficiente de Variación.
g:	Gramo.
K:	Kelvin.
l:	Litro.
C:	Molaridad.
m:	Molalidad.
R:	Constante de los gases $8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.
r:	Coefficiente de correlación.
r_2 :	Coefficiente de determinación.
IKBI:	Inverse Kirkwood-Bu_ Integrals
IUPAC:	International Union of Pure and Applied Chemistry
QLQC:	Quasi-Lattice Quasi-Chemical
UV:	Ultravioleta
SD:	Sulfadiazina.
SMR:	Sulfamerazina.
SMT:	Sulfametazina.
Sv:	Parámetro experimental variación.
T:	Temperatura en kelvin.
Thm:	Temperatura armónica.
V_1^0 :	Volumen molar parcial a dilución infinita.
X_i :	Fracción molar de i.
$\Delta_{\text{soln}}G^\circ$:	Cambio de energía de Gibbs estándar aparente de solución.
$\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ$:	Cambio de energía de Gibbs estándar aparente de transferencia desde A hasta B.
$\Delta_{\text{soln}}H^\circ$:	Cambio de entalpía estándar aparente de solución.
$\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ$:	Cambio de entalpía estándar aparente de transferencia desde A hasta B.
$\Delta_{\text{soln}}S^\circ$:	Cambio de entropía estándar aparente de solución.
$\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ$:	Cambio de entropía estándar aparente de transferencia desde A hasta B.

μg :	Microgramo.
μi :	Fracción másica de i.
ρ :	Densidad de la solución saturada expresada en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.
Δ :	Diferencia entre estado inicial y final
δ :	Parámetro de solubilidad
λ :	Longitud de onda
Φ :	Fracción volumétrica
$\% \xi \text{ H}$:	Contribución entálpica al proceso de solución.
$\% \xi \text{ TS}$:	Contribución entrópica al proceso de solución.
ϕV :	Volumen molar aparente.

Subíndices

3:	Soluto
Fus:	Fusión
Mix:	Mezcla
w:	Medio acuoso
11:	Interacción solvente-solvente
13:	Interacción solvente-soluto
33:	Interacción soluto-soluto
hm:	Armónica media

Superíndices

id:	Ideal
°:	Estándar
E:	Exceso
®:	Marca registrada

1. Introducción

Las sulfonamidas son fármacos sintéticos que se utilizan para tratar determinadas infecciones en humanos y animales de granja causadas por una amplia gama de microorganismos (Akay et al., 2018). De acuerdo a (Espinoza-Bravo, 2018) estas sustancias son fármacos de amplio espectro, utilizados para el tratamiento de infecciones provocadas por organismos aerobios grampositivos y gramnegativos. Al presente, el valor terapéutico de las sulfamidas administradas solas es bastante reducido, por lo que se combinan habitualmente con trimetoprima, ormetoprima o aditoprima. La mayoría de las sulfonamidas se consideran derivadas de una estructura similar al ácido ρ -aminobenzoico (PABA), denominada sulfanilamida. Una sustitución en el grupo amida produce sulfonamidas con mayor potencia, espectro antibacteriano e índice terapéutico más amplios. Por otro lado, Förster et al., (2008) afirman que:

Las sulfonamidas son excretadas en gran medida como el compuesto original o como metabolitos potencialmente bioactivos, principalmente a través de la orina, y por lo tanto son de gran preocupación ambiental. Las concentraciones elevadas pueden afectar la diversidad microbiana estructural y funcional en los suelos y promover la formación y el riesgo de propagación de genes de resistencia en el medio ambiente. (p. 1029)

Es así como Batista et al., (2014) proponen un gran debate sobre la relevancia de destruir antibióticos en matrices de agua y aguas residuales, ya que estos compuestos están diseñados para provocar respuestas biológicas que pueden tener riesgos tóxicos para los ambientes acuáticos, y también al desarrollo potencial de organismos patógenos más resistentes a los fármacos antibacterianos. Dado que los productos farmacéuticos no se eliminan satisfactoriamente de las plantas de tratamiento de aguas residuales y pueden llegar a aguas superficiales y subterráneas. Por tal razón, la presencia de residuos y metabolitos farmacéuticos en el medio ambiente se ha convertido en un motivo de preocupación para la academia y el público en general, apareciendo los denominados contaminantes emergentes donde los fármacos constituyen un referente de amplia preocupación, ya que han sido introducidos de manera prolongada y constante durante décadas al medio ambiente sin ningún tipo de control, alterando no solo la salud humana sino también la salud de los ecosistemas receptores. Además, es crítica su baja o casi nula regulación normativa. Las sulfonamidas que se abordaron en esta investigación son las sulfadiazina [SD], sulfamerazina [SMR] y la sulfametazina [SMT], las

cuales han sido catalogadas por la red NORMAN como contaminantes de preocupación emergente. Esto ha hecho que la industria farmacéutica genere un cambio hacia la producción más limpia, mediante sistemas de gestión ambiental óptimos en los procesos de producción y recepción final del consumidor, minimizando los impactos ambientales negativos.

Dichos procesos de eficiencia se pueden lograr mediante el estudio de la solubilidad, que es una de las propiedades fisicoquímicas que juega un papel clave en diferentes procesos biológicos y físicos. A través de las etapas de diseño y desarrollo, es una propiedad útil en la caracterización de los activos, el establecimiento de la forma farmacéutica, la evaluación de los parámetros relacionados con la absorción, distribución, metabolismo y eliminación en los organismos receptores. Evidenciando que los fármacos que presentan baja solubilidad frecuentemente presentan problemas en relación a su formulación y biodisponibilidad (Cristancho-Bautista, 2015). Por lo tanto, un análisis termodinámico de la solubilidad de diferentes compuestos orgánicos como las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes a diferentes temperaturas puede contribuir, al menos de forma experimental, al entendimiento de los efectos de la composición cosolvente, la polaridad y la estructura molecular, sobre los fenómenos de disolución y solvatación preferencial de las tres sulfonamidas estudiadas, que sirva como insumo para estudios más sistemáticos, adquiere amplia relevancia.

Permitiendo resaltar la importancia que tiene la solubilidad de los fármacos en la industria, en pro de la minimización de ensayos y en la reducción del impacto ambiental negativo que se puede lograr mediante la optimización de los procesos de elaboración y de absorción y excreción por parte de los organismos tratados. Esta área química ha despertado un interés particularmente importante en la actualidad. La presente investigación analizó el comportamiento termodinámico y la solvatación preferencial de la solubilidad de la SD, SMR y la SMT, en mezclas cosolventes de acetonitrilo [MeCN] + metanol [MeOH] a diferentes temperaturas, debido a que estas sustancias antibióticas de la familia de las sulfonamidas representan una gran importancia para la industria farmacéutica, cuya finalidad es fortalecer los procesos de calidad, el fomento de la investigación en las áreas de la química analítica y ambiental. La presente investigación, tiene como objetivo general evaluar la utilidad de algunos modelos matemáticos en la estimación de la solubilidad en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

1.1. Planteamiento de la pregunta o problema de investigación

El uso racional de fármacos adquiere cada vez una mayor relevancia por su demanda profesional y social. Uno de los grupos farmacológicos que más indiscriminadamente se ha utilizado por su baja toxicidad y elevadas ventajas terapéuticas, ha sido el de los antimicrobianos. Este uso inadecuado ha dado lugar a un elevado número de problemas que van desde el fracaso terapéutico por una elección inadecuada o a una posología mal instaurada, a la presentación de resistencias, la generación de contaminantes secundarios, bioactividad alteración de ecosistemas o a la presentación de reacciones secundarias (Baroni, 2004). Esto hace que la industria farmacéutica plantee nuevos procesos con índices de calidad elevados que propendan a la obtención de productos con acción más específica y responsables con el medio ambiente. Para lograr esto, los estudios de solubilidad y de las propiedades relacionadas con esta representan el inicio en un proceso de mejora continua. La solubilidad contribuye a comprender los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de solución. Dentro de este contexto el uso de cosolventes, como una estrategia para aumentar la solubilidad de un fármaco, mejorar su estabilidad física y química, en soluciones para su dosificación; además de que las mezclas cosolventes, son importantes porque presentan utilidad en métodos de purificación, estudios de preformulación, dosificación, entre otras aplicaciones. Por tanto, el estudio termodinámico de la solubilidad de fármacos en estos sistemas se transforma en una prioridad frente al desarrollo de nuevos medicamentos o su mejoramiento (Delgado, 2010).

Es así como la cuantificación de la solubilidad de fármacos en medios acuosos es el primer paso para el desarrollo de cualquier forma farmacéutica, por lo que la industria además de laboratorios de investigación invierte una gran cantidad de recursos en esta etapa; por otro lado, este tipo de prácticas genera un gran impacto ambiental debido a la alta producción de agentes contaminantes como solventes y/o sustancias bioactivas.

Esto conduce a que el desarrollo de procesos que conlleven a determinar la solubilidad de fármacos propenda un riesgo ambiental que puede impactar de manera negativa principalmente los ecosistemas acuáticos. En este sentido los modelos matemáticos, pueden ser una alternativa, debido a que permitirían hacer una estimación de esta propiedad reduciendo el número de ensayos experimentales haciendo el proceso de investigación y desarrollo más eficiente reduciendo además el potencial de vertimientos de este tipo de sustancias. Por tal razón se propone la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles son las estrategias más eficientes para el desarrollo de productos que involucren las interacciones moleculares entre las sulfadiazina [SD], sulfamerazina [SMR] sulfametazina [SMT] y solventes de uso industrial como el acetonitrilo [MeCN] y el metanol [MeOH] de amplio interés farmacéutico?

1.2. Justificación

En la industria farmacéutica la problemática radica en que la mayoría de los fármacos actualmente en desarrollo pueden ser clasificados como escasamente solubles en agua. La baja solubilidad afecta la biodisponibilidad, lo cual a su vez disminuye la eficacia del producto. Las estrategias para mejorar la solubilidad de los fármacos son de crucial importancia para la industria. En este sentido el avance de los modelos matemáticos en la búsqueda de estimaciones de solubilidad de manera más precisa ha tomado relevancia en el desarrollo de medicamentos. Sin embargo, en la actualidad el desarrollo y evaluación de modelos matemáticos para la estimación de la solubilidad en diferentes sistemas cosolventes es limitado y los actuales modelos no predicen de manera adecuada esta propiedad en la mayoría de los fármacos, por lo que es necesario evaluarlos en función de datos experimentales para realizar modificaciones racionales en los mismos.

Otro contexto en donde el modelamiento matemático podría ser una herramienta importante, es el desafío que implica el desarrollo de procesos industriales más limpios; normas como la ISO 14001, propenden por procesos y a su vez por productos que implique reducir el impacto ambiental mediante metodologías verdes, por lo que los modelos matemáticos reducirían en gran medida los ensayos experimentales contribuyendo a los desafíos ambientales que afronta la industria farmacéutica. En función de lo anterior, se propone el análisis de la solubilidad de tres sulfonamidas en un sistema cosolvente a diferentes temperaturas, con la finalidad de desafiar los modelos matemáticos bajo diferentes condiciones.

Debido a que los modelos matemáticos, sustentan su algoritmo en propiedades termodinámicas, el desarrollo de estudios de solubilidad y su posterior análisis termodinámico permiten diseñar modelos con capacidad de mayor predicción, lo que conduce a procesos industriales más eficientes y por lo tanto contribuyen a la reducción de impactos ambientales. Finalmente, es importante señalar que la Universidad Surcolombiana en el programa de posgrado denominado Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental cuenta con profesionales

idóneos para la ejecución de la presente investigación. Además, tiene una alianza con la facultad de Ingeniería de la Universidad Cooperativa de Colombia sede Neiva, la cual tiene vínculos con grupos de investigación nacionales e internacionales con amplia experiencia en el tema, sustentada con publicaciones en revistas indexadas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Evaluar la utilidad de algunos modelos matemáticos en la estimación de la solubilidad de la sulfadiazina [SD], sulfamerazina [SMR] y sulfametazina [SMT] en mezclas cosolventes acetonitrilo [MeCN] + metanol [MeOH] a diferentes temperaturas.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar la solubilidad de la sulfadiazina [SD], sulfamerazina [SMR] y sulfametazina [SMT], en mezclas cosolventes acetonitrilo [MeCN] + metanol [MeOH] a diferentes temperaturas (278,15; 283,15; 288,15; 293,15; 298,15; 303,15; 308,15 y 313,15; 318,15 \pm 5 K)
- Desafiar algunos modelos matemáticos semiempíricos, utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental de los fármacos estudiados.
- Analizar los resultados en términos de las posibles interacciones moleculares que puedan presentarse entre el soluto en estudio y los medios utilizados, teniendo en cuenta la diferencia estructural tanto de los fármacos, como la de los cosolventes empleados en las mezclas.

3. Marco Teórico

3.1. Generalidades de las sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos en ser usados sistemáticamente para la prevención y cura de infecciones bacterianas en humanos. Hacen parte de una serie de compuestos de gran importancia en farmacia y poseen un átomo de hidrógeno que es lo suficientemente ácido como para que éstas moléculas se comporten como ácidos débiles, formando en solución alcalina las sales aniónicas correspondientes. Estructuralmente, las sulfonamidas son derivadas de la p-amino-benceno-sulfonamida que es un análogo del ácido p-aminobenzoico, un factor que requieren las bacterias para la síntesis del ácido fólico. Adicionalmente, las sulfonamidas se caracterizan por poseer un núcleo de benceno con un grupo amino ($-NH_2$) y un grupo sulfonamido ($-SO_2NHR$), y su actividad antibacteriana se debe a la inhibición competitiva de la síntesis del ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático (Rodríguez, 2018).

Delgado, (2010) resalta que la morbimortalidad por infecciones, disminuyó en forma considerable desde que se generalizó el uso clínico de las sulfonamidas y antibióticos. Sin embargo, debido a la aparición de resistencia bacteriana y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, las sulfonamidas fueron dejadas de lado por mucho tiempo. Si bien, es de anotar que estos agentes bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro y de acción rápida, eficaces contra la mayor parte de bacterias gram-positivas y muchas bacterias gram-negativas.

Por otro lado, las sulfonamidas son bastante estables y toleradas en los seres humanos y son la base de varios grupos de medicamentos con diversos tipos de agentes farmacológicos que poseen actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica, antibacterianos, anticancerígenos, anti-VIH, antidiabético, anti-influenza, antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano, anticonvulsivo, antitiroideos, antioxidante, antituberculoso, hipoglucemiante, diuréticos y antileucémico, entre otros usos (El-mekabaty & Awad, 2019; Eze et al., 2019; Żołnowska et al., 2018). Además, Perlovich et al., (2006) menciona que son “medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones, algunos hongos y ciertos protozoos. Otro uso es el terapéutico en las aplicaciones de los compuestos como agentes diuréticos e hipoglucemiante” (p. 780).

Las sulfonamidas, han sido objeto de estudio durante muchos años por su actividad quimioterapéutica; su importante papel como agentes antibacterianos, antipalúdicos y antilepróticos y recientemente, ciertas sulfonamidas han sido reportados como de interés antiinflamatorio y actividad antitumoral. También es el fármaco de primera línea para la profilaxis y el tratamiento de la neumonía y para la profilaxis de toxoplasmosis en pacientes infectados por el VIH (Zani & Vicini, 1998). Para predecir el comportamiento de la SD, SMT y SMR y su capacidad de dilución de las concentraciones de estos compuestos, se trabajó mediante la determinación experimental de la solubilidad de principios activos que es uno de los parámetros más importantes que ha sido objeto de estudio en esta investigación y para desarrollo de productos farmacéuticos, puesto que afecta sus características biofarmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas, basados en Delgado et al., (2012) y Mota et al., (2009).

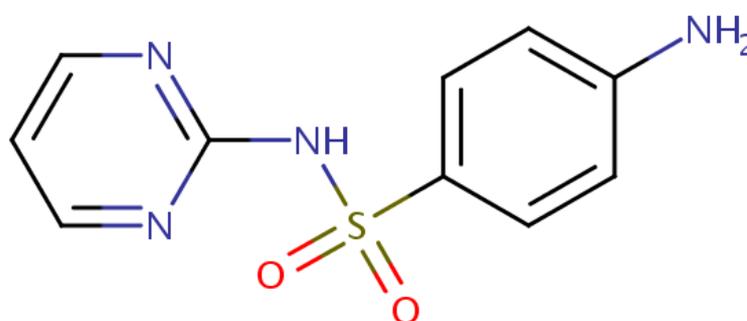
3.2. Características de los principios activos estudiados

A continuación, se presentan algunas características de las sulfonamidas estudiadas teniendo en cuenta los datos más relevantes obtenidos de la National Library of Medicine – PubChem, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos [EPA] e investigaciones realizadas por el doctor Daniel Ricardo Delgado (Delgado, 2010, 2014; EPA, 2019a, 2019b, 2019c; Kim et al., 2019):

3.2.1. Sulfadiazina [SD]

Figura 1

Estructura química Sulfadiazina.



Nota: Tomado de (EPA, 2019a)

Tabla 1

Generalidades sulfadiazina

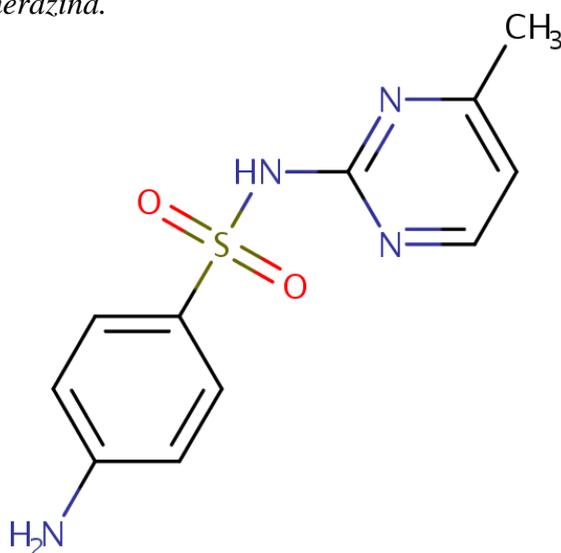
Nombre IUPAC	4-amino- N -pirimidin-2-ilbencenosulfonamida
Número CAS	68-35-9
Fórmula molecular	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S
Masa molar	250,28 g / mol
Solubilidad en agua	77 mg / L (a 25 ° C)
Temperatura de fusión	259,5 °C
Toxicidad	DL Oral ₅₀ en el ratón es de 1500 mg/kg.
Biodeg. Media vida	3,36 días

Nota: Recuperado de (Delgado, 2010, 2014; EPA, 2019a; Kim et al., 2019)

3.2.2. Sulfamerazina [SMR]

Figura 2

Estructura química Sulfamerazina.



Nota: Tomado de (EPA, 2019b)

Tabla 2

Generalidades Sulfamerazina

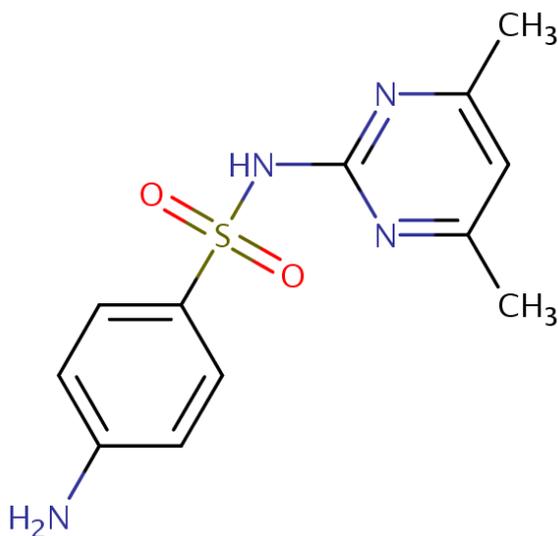
Nombre IUPAC	4-amino- N - (4-metilpirimidin-2-il) bencenosulfonamida
Número CAS	127-79-7
Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
Masa molar	264,31 g / mol
Solubilidad en agua	202 mg / L (a 20 ° C)
Temperatura de fusión	235,3 °C
Toxicidad	DL Oral ₅₀ en el ratón es de 25000 mg/kg
Biodeg. Media vida	3,36 días

Nota: Recuperado de (Delgado, 2010, 2014; EPA, 2019b; Kim et al., 2019)

3.2.3. Sulfametazina [SMT]

Figura 3

Estructura química Sulfametazina.



Nota: Tomado de (EPA, 2019c)

Tabla 3

Generalidades Sulfametazina

Nombre IUPAC	4-amino- N - (4,6-dimetilpirimidin-2-il) bencenosulfonamida
Número CAS	57-68-1
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S
Masa molar	278,33 g / mol
Solubilidad en agua	1500 mg / L (a 29 ° C)
Temperatura de fusión	195,8 °C
Toxicidad	DL Oral ₅₀ en el ratón es de 50000 mg/kg
Biodeg. Media vida	3,36 días

Nota: Recuperado de (Delgado, 2010, 2014; EPA, 2019c; Kim et al., 2019)

3.3. Solubilidad y disolución de fármacos

La solubilidad puede definirse en términos cuantitativos como la concentración de un soluto en una solución saturada a una cierta temperatura y en términos cualitativos puede ser definida como la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecularmente homogénea. La solubilidad de un compuesto depende de las características del soluto y del solvente, también de factores como la temperatura, la presión, el pH de la solución, además de los efectos químicos, eléctricos y estructurales que provocan las interacciones entre el soluto y el solvente (Ahumada-Herazo, 2012; Delgado, 2014).

La solubilidad y la velocidad de disolución son parámetros clave para el efecto terapéutico de un fármaco. La solubilidad es uno de los parámetros más significativos para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica de la respuesta farmacológica. La misión en el desarrollo farmacéutico es aumentar la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco mientras mantiene una estructura química estable. (Alvarado-López, 2015, p. 207)

De acuerdo a Torres, (2019) una disolución se define como un sistema homogéneo de al menos dos componentes que forman una dispersión molecular. En una disolución varía la proporción de sus componentes. En el sistema más simple (dos componentes), el que se encuentra en mayor proporción es el disolvente, mientras que el que está en menor proporción

es el soluto. El término disolución implica una mezcla homogénea, lo cual quiere decir que el soluto es disuelto por el disolvente para formar un sistema monofásico.

3.4. Cosolvencia

Basado en Delgado, (2014) la cosolvencia se define como solventes orgánicos miscibles con agua, los cuales se usan en la formulación de formas farmacéuticas líquidas, para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua, o para reforzar la estabilidad química y física de ciertas formulaciones. La cosolvencia, entonces, se refiere a la técnica de usar cosolventes para los propósitos mencionados. En otras palabras, consiste en mejorar la solubilidad de un electrolito débil o de un compuesto no polar en agua, alterando la polaridad del disolvente, para lo que se puede añadir otro disolvente miscible en agua en el que sea soluble el compuesto. Por otro lado, Torres, (2019) los define como vehículos que se usan combinados para aumentar la solubilidad de un fármaco se denominan codisolventes y a menudo la solubilidad de este sistema mixto es mayor de lo que se puede predecir a partir de la solubilidad en cada disolvente por separado.

Ahumada-Herazo, (2012) y Delgado, (2010) mencionan que las desventajas principales de la cosolvencia incluyen el potencial efecto biológico y la posibilidad de que el fármaco, una vez se encuentre en medio acuoso precipite. Los efectos biológicos de un cosolvente pueden limitar o eliminar su uso en las formulaciones debido a su posible toxicidad, irritación o daño de tejidos del órgano al cual va dirigido el efecto terapéutico del medicamento. Además, el riesgo de precipitación del fármaco en la dilución con los medios de transporte acuosos o durante la aplicación de la inyección a las membranas mucosas debe ser siempre considerado, definiendo así, si un cosolvente debe ser usado o no, como un vehículo para fármacos poco solubles en agua.

3.5. Mezcla acetonitrilo [MeCN] – metanol [MeOH]

El MeCN y el MeOH son los modificadores orgánicos más utilizados en la cromatografía de fase inversa. Aunque ambos disolventes ofrecen ciertas ventajas y desventajas, uno de sus puntos fuertes clave, desde una perspectiva cromatográfica, es que ofrecen una selectividad sustancialmente diferente y, como tales, son valiosos para el desarrollo

de métodos. Uno de los aspectos más útiles de la disponibilidad tanto del acetonitrilo como del metanol es que tienen diferentes propiedades de disolvente. El metanol es un solvente polar-prótico, mientras que el acetonitrilo es un solvente polar-aprótico y posee un momento dipolar más fuerte. Esto significa que el modificador orgánico usado en la fase móvil puede tener un efecto poderoso sobre la selectividad cromatográfica (Hopkins, 2019).

De acuerdo a Eaton et al. citado por Cortez-Nunes, (2010) demostraron, usando infrarrojo y resonancia magnética nuclear, que existía un alto porcentaje de enlaces de hidrógeno entre el metanol y el acetonitrilo; en la investigación de Zhang et al., (2015), se puede concluir respecto a la mezcla de MeCN + MeOH, que el metanol podría ser usado como un antidisolvente eficaz en el proceso de cristalización; A mayor temperatura aumenta la solubilidad y mayor cantidad de metanol disminuye la solubilidad en el caso específico de la dibenzotiofeno.

3.6. Método QLQC e IKBI

La integral inversa de Kirkwood-Buff [IKBI] es una poderosa herramienta para evaluar la solvatación preferencial de electrolitos en mezclas de solventes, describiendo las composiciones locales alrededor de un soluto con respecto a los diferentes componentes presentes en la mezcla de solventes. De manera similar, el enfoque cuasi-reticular cuasiquímico [QLQC] también es útil para hacer esto, aunque no es demasiado exacto como lo es IKBI. Este método supone que el número de vecinos más cercanos que tiene una molécula (el parámetro de red Z) es la media ponderada del parámetro de red de los componentes puros. También supone que la energía de interacción de una molécula de cualquier componente con otros es independiente de la naturaleza de los vecinos. El modelo también asume que se producen volúmenes y entropías ideales de mezcla. La principal ventaja de este método es que se requieren funciones no derivadas como en el caso del método IKBI (Delgado et al., 2013; Lasso-Pineda et al., 2015; Peña et al., 2016).

3.7. Contaminantes de preocupación emergente, con énfasis en los productos farmacéuticos.

Desde principios de la década de 1960, la mayoría de la investigación toxicológica ambiental se ha centrado en lo que ahora se conoce como contaminantes heredados hoy día

definidos como contaminantes emergentes [CE]. Estos incluyen productos químicos tóxicos que fueron producidos en grandes volúmenes y generalmente persistido después de ser liberados en el medio ambiente. Estos comprenden una categoría excepcionalmente amplia de productos químicos sintéticos que se agrupan artificialmente, a pesar de que tienen un número limitado de propiedades y características comunes. Varios de estos productos químicos (por ejemplo, los productos farmacéuticos y de cuidado personal) se han utilizado durante años, pero solo recientemente se han detectado en agua, tierra y tejidos. Aunque los CE son detectables en muestras ambientales, lamentablemente no son monitoreados rutinariamente, debido al costo relativamente alto del análisis y el grupo limitado de instalaciones analíticas bien entrenadas. Los productos farmacéuticos están diseñados para ser absorbidos fácilmente por organismos vivos e interactuar activamente con organismos en el proceso. Esta característica tiene el potencial de causar efectos biológicos adversos al medio acuático y la salud humana. Numerosos estudios han identificado efectos de toxicidad aguda y crónica causados por residuos farmacéuticos a bajas concentraciones en peces, vertebrados, algas y bacterias (Li et al., 2020; Poynton & Robinson, 2018).

Los CE son compuestos antropogénicos omnipresentes de interés ambiental que se pueden encontrar en diferentes niveles de concentración en matrices como sedimentos, agua y biota acuática. Además, los CE pueden bioacumularse y biomagnificarse, lo que induce efectos adversos sobre la biota y representa un riesgo para los seres humanos cuando se consume biota contaminada (Álvarez-ruiz & Picó, 2020). Un ejemplo claro se evidencia en la investigación realizada por Benotti et al., (2009) en agua potable y de distribución para el consumo, donde se constata la presencia de productos farmacéuticos de uso en humanos o veterinario en Estados Unidos.

De acuerdo a Peña-Guzmán et al., (2019) los productos farmacéuticos poseen una entrada continua al medio acuático en bajas concentraciones que afectan la calidad del agua en los ecosistemas y la salud humana y son muy pocos los estudios sobre sus efectos; tienen un uso extensivo en medicina humana y veterinaria que incluye compuestos como antibióticos, analgésicos, antidepresivos, antidiabéticos, entre otros; y la gran mayoría se excreta sin metabolizar después de su aplicación, llegando a las aguas residuales de manera directa.

Corroborando lo anterior Caviedes et al., (2017) afirman que los productos farmacéuticos activos representan un grupo de contaminantes, que aunque en pequeñas

cantidades en el medio ambiente, son motivo de preocupación ya que están diseñados para ser intrínseca y biológicamente activos y potencialmente estables en virtud de los procesos metabólicos. Actualmente, se reconoce por la comunidad científica que la exposición continua a dosis bajas de productos farmacéuticos puede producir efectos a largo plazo sobre el medio ambiente como consecuencia de posibles daños irreversibles del ecosistema y la salud humana. La mayoría de los productos farmacéuticos tienden a ser fácilmente transportados y descargados en los cuerpos de agua. La mayoría de los medicamentos modernos son compuestos orgánicos molecularmente pequeños, de bajo peso molecular, lipófilos y moderadamente solubles en agua, a fin de ser biológicamente activos y aumentar su biodisponibilidad. Sin embargo, cuando se encuentran en los cuerpos de agua como sustancias residuales, pueden ser afectados, por diferentes procesos ambientales como la biodegradación, hidrólisis, adsorción y fotodegradación entre otros, lo que podría reducir su concentración o convertirlos en contaminantes secundarios con igual o mayor efecto adverso, como agentes cancerígenos y teratogénicos, fortalecimiento de la resistencia bacteriana y su estructura evolutiva y alteración de los ciclos reproductivos de diferentes especies.

Sin duda alguna, los CE son compuestos que se liberan en el ambiente por actividades netamente antropogénicas o por procesos residuales de la acción de los medicamentos en el organismo (Bielen et al., 2017; Reinoso et al., 2017). De esta manera estos contaminantes toman un papel importante dentro de los análisis ambientales, debido a los efectos que presentan, entre los que destacan: la disminución de la diversidad microbiana; la inmunidad de bacterias patógenas que incluso pueden transcribir a otras bacterias y los efectos en los microorganismos de los biorreactores biológicos y desestabilización de los lodos activados en las plantas de tratamiento de aguas residuales, entre otros.

Con respecto al riesgo en humanos hay uno indirecto debido principalmente a la generación de resistencia bacteriana. Las bacterias, al estar en contacto con los antibióticos continuamente, activan genes de resistencia a los antibióticos y estas se pueden transferir entre las bacterias ambientales y patógenas. Esta es una expresión de resistencia genética adquirida por la adaptación que genera el organismo bacteriano, permitiéndoles subsistir y reproducirse en presencia de antibióticos a dosis letales para las bacterias y microorganismos (Meléndez-marmolejo et al., 2020).

Sin duda las sulfonamidas son un fármaco de uso cotidiano en el control de enfermedades humanas y veterinarias, lo que conlleva a una preocupación de las autoridades y la academia en los últimos años, por la aparición de los CE, los cuales generan un interés por las repercusiones que puedan tener los compuestos orgánicos de origen antropogénico en el ambiente, teniendo un claro potencial de causar efectos adversos, en especial cuando forman compuestos secundarios (Doria et al., 2020).

Según Göbel et al., (2007) se han detectado productos farmacéuticos en el medio ambiente acuático, lo que ha generado un creciente interés en la evaluación del riesgo ambiental enfocado en su destino y regulaciones potenciales de estos contaminantes. Dentro del gran grupo de productos farmacéuticos, los antimicrobianos son de especial interés debido a su potencial impacto en la propagación y mantenimiento de resistencia. Yang et al., (2005) afirman que en las plantas de tratamiento de aguas residuales eliminan parcialmente estos compuestos lo que genera la posibilidad de que residuos de fármacos se liberen en el agua ambiente. Es por ello que se plantea una gran preocupación sobre cuestiones de salud pública y de índole ambiental con la presencia de fármacos como la sulfonamida en cuerpos de agua.

Según Gaffney et al., (2016) la presencia de algunos medicamentos, como las sulfametazina, sulfadiazina y sulfapiridina en muestras de agua superficial es indicativa de contaminación resultante de la ruta de los agronegocios. Talero-pérez et al., (2014) exponen que algunos estudios indicaron que las sulfonamidas presentan propiedades carcinogénicas después de observar el desarrollo de adenomas en la glándula tiroides en animales de experimentación. Revalidando este hecho, algunos residuos de sulfonamidas en los alimentos son de interés debido a su carácter cancerígeno potencial y la posibilidad de desarrollo de resistencia a los antibióticos en los microorganismos. Aunque las sulfonamidas se han utilizado en medicina humana contra una amplia variedad de microorganismos, el uso actual es principalmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Esto plantea una desasosiego relacionado al riesgo toxicológico que existe para los seres humanos.

Cada vez aparecen más estudios que describen la detección de residuos de antibióticos en agua y sedimentos y estudian los efectos negativos que pueden ejercer a mediano y a largo plazo en los organismos y microorganismos que habitan en los ecosistemas. En algunos sedimentos cercanos a explotaciones ganaderas se ha detectado un aumento de cepas bacterianas resistentes a algunos antibióticos. Aun, se siguen efectuando estudios para obtener

más información acerca de su persistencia en el medio ambiente, la cual sin duda es motivo de preocupación por la capacidad de alterar el equilibrio de los ambientes acuáticos (Bielen et al., 2017; Talero-pérez et al., 2014).

De acuerdo a Poynton & Robinson, (2018), la combinación de exposiciones químicas puede resultar en aditivos, sinérgicos, o impactos antagónicos, que a menudo son difíciles de predecir con solo conocer las concentraciones de los productos químicos presentes. Esto se dificulta a que los límites de detección cuantitativa continúan disminuyendo y los sistemas tradicionales de detección están obsoletos y deben ajustarse. Es probable que la lista de CE continúe creciendo a medida que mejoren las mediciones analíticas. Es así, como desde una química verde se proponen enfoques más prometedores, basados en el diseño de nuevos productos farmacéuticos que sean más efectivos, menos tóxicos, que su descomposición sea más eficaz en el medio ambiente una vez sean excretado. Alternativamente, puede ser posible diseñar un producto que se descomponga o elimine rápidamente de las plantas de tratamiento, modificando su estructura para ser separarse más fácilmente del efluente de aguas residuales.

Finalmente, los CE presentan un desafío global sobre la calidad del agua con amenazas potencialmente importantes para la salud humana y los ecosistemas. Existe una falta de información sobre la ocurrencia de CE en algunas regiones del mundo, significativamente en países en desarrollo como los latinoamericanos, donde se evidencia la falta de regulación legislativa, los altos costos asociados a los análisis y la información limitada sobre los posibles efectos adversos. Haciéndose imperativo el desarrollo de un estrategia coordinada, integrada y colaborativa para el consumo, descarga y disposición de estos compuestos. Esto podría contribuir a la reducción y prevención de los impactos negativos que los CE causan en el medio ambiente y salud pública (Vargas-berrones et al., 2020).

3.8. Producción más limpia, ISO 14001 y red NORMAN.

La producción más limpia [PML] es una estrategia de gestión ambiental aplicada a los procesos, productos y servicios que implica la optimización, modificación o cambio de los mismos; sin embargo, su implementación no debe ser vista como un gasto, sino por el contrario, como una actividad que genera eficiencia, productividad y ahorros económicos. La declaración internacional sobre PML reconoce que la consecución del desarrollo sostenible es una responsabilidad colectiva y que las actividades encaminadas a proteger el medio ambiente han

de contemplar la adopción de prácticas de producción y consumo sostenibles. Considera, además, que la PML y otras estrategias preventivas como la ecoeficiencia, la productividad ecológica y la prevención de la contaminación (Bernal et al., 2016).

Es así, como aparece un esquema de calidad y gestión ambiental dentro de la industria farmacéutica, que permite optimizar los procesos, reducir los costos de producción y minimizar el impacto ambiental. Dentro de los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control y bajo el concepto de Sistema de Gestión de Calidad Farmacéutico que plantea la ICH Q10 se contempla como un requisito importante la protección de las personas y del medioambiente, lo que origina la necesidad de generar políticas y acciones de gestión ambiental, en particular, con los residuos que ocupan un lugar preponderante. Otro aspecto a considerar es el impacto en el medioambiente y la evaluación de los riesgos reales y potenciales de los contaminantes del agua, suelo y aire que genera la industria farmacéutica, fundamentalmente el tratamiento de los desechos de residuos peligrosos y tóxicos generados en los distintos procesos y en el tratamiento de los efluentes vertidos a la red pública (Trecco et al., 2011).

De la mano, las normas internacionales como la International Organization for Standardization [ISO], específicamente en el área ambiental la ISO 14001 versión 2015 que se enmarca en la protección del medio ambiente y la responsabilidad corporativa, mediante el equilibrio bajo las necesidades socioeconómicas, contribuyendo a los pilares de la sostenibilidad. Las organizaciones pueden aprovechar las oportunidades de prevenir o mitigar impactos ambientales adversos e incrementar los impactos ambientales beneficiosos, particularmente los que tienen consecuencias estratégicas y de competitividad. La alta dirección puede abordar eficazmente sus riesgos y oportunidades mediante la integración de la gestión ambiental a sus procesos de negocio, dirección estratégica y toma de decisiones, alineándolos con otras prioridades de negocio, e incorporando la gobernanza ambiental a su sistema de gestión global.

En aras de la prevención, muchas empresas químico-farmacéuticas, han adoptado el sistema de gestión integrado, que ahora se está trasladando a una característica adicional requerida: protección del medio ambiente y la salud y garantía de seguridad dentro y fuera del área industrial de conformidad con las normas de Unificación Italiana Nacional [UNI], ISO 14000 y 45001. Lo que emerge claramente es la conciencia generalizada en la protección del medio ambiente como prioridad de las organizaciones. El sector industrial, en particular el

farmacéutico, se considera ante todo responsable de problemas relacionados con el medio ambiente. Para que la industria químico-farmacéutica sea competitiva, se hace necesario el desarrollo de un sistema integrado de gestión ambiental (Biniecka et al., 2005).

Es así, como en los últimos años, la sostenibilidad de la industria farmacéutica ha recibido una atención creciente por parte de los consumidores, los formuladores de políticas y las organizaciones. Las preocupaciones sobre la introducción de prácticas de sustentabilidad en el desarrollo de nuevos sistemas de entrega, nuevos productos que presentan un menor riesgo ambiental, reciclaje de desechos, reducción del uso de agua, métodos de fabricación más ecológicos y empaques reciclables han intensificado la atención sobre este tema. La sostenibilidad de la industria farmacéutica también ha despertado el interés de académicos de diversas disciplinas, como la química, la ingeniería y las ciencias ambientales (Milanesi et al., 2020).

Finalmente, encontramos a la Red de laboratorios de referencia, centros de investigación y organizaciones relacionadas para el monitoreo de sustancias ambientales emergentes de la Comisión Europea (NORMAN, por sus siglas en inglés), la cual inició actividades en septiembre de 2005 con el apoyo financiero de la Comisión Europea (proyecto NORMAN - VI Programa Marco - Prioridad 6.3 - Contrato N° 018486). La cual ha establecido 1036 sustancias como contaminantes emergentes de acuerdo a su última actualización de febrero de 2016, distribuidas en diferentes clasificaciones, entre las cuales se encuentran los fármacos, sustancias perfluoroalquiladas, subproductos de desinfección, plaguicidas, productos de cuidado personal, antiespumantes, retardantes de llama, nanopartículas, anticorrosivos, plastificantes, entre otros. Estando en los puestos 234, 235 y 236 la SD, SMT y SMR respectivamente (Norman, 2016).

4. Metodología

4.1. Materiales

Los materiales empleados en el proceso de análisis de laboratorio fueron: Sulfadiazina R.A. Sigma, pureza >99.0 %; Sulfamerazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; Sulfametazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; Metanol Reag. Ph Eur HPLC, Merck, pureza >99,9 %; Acetonitrilo Reag. Ph Eur, Merck, pureza > 99.9 %; ácido trifluoroacético (TFA) Merck (Alemania), pureza > 99.9 %; filtros de membrana de acetato de celulosa 0,3 μm Advantec MFS, Inc.; tamiz molecular número 3 y 4 Merck, filtros Millipore Corp. Swinnex R 0,45 μm ; Columna Eclipse XD-C18 4,6x150 mm.

4.2. Equipos

Así mismo, los equipos usados fueron: Espectrofotómetro UV/VIS Biomate 3 Electron Corporation; Cromatógrafo líquido Agilent Serie Agilent 1100 con detector UV de arreglo de diodos; Balanza analítica Ohaus PioneerTM sensibilidad $\pm 0,0001$ g; Balanza digital de platillo externo Ohaus PioneerTM sensibilidad $\pm 0,01$ g; Agitador mecánico Wrist Action Burrel modelo 75, Ultrasonido Elma E 60 H Elmasonic, baño termostático con agitación Julabo SW23, baño termostático de recirculación Thermo Scientific; densímetro digital Anton Paar DMA 45; equipo de filtración al vacío.

4.3. Etapas metodológicas

Para la consecución de los objetivos planteados, se establecieron tres etapas metodológicas que con los procedimientos necesarios dan respuesta al logro de las metas determinadas con la presente investigación.

4.3.1. *Etapa 1. Determinación de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.*

La solubilidad de la SD, SMR y la SMT, se determinó en MeCN + MeOH como solventes puros variando en 0,05 en fracción molar, en los sistemas cosolventes a nueve temperaturas diferentes entre 278,15 y 318,15 K variando en 5 grados. De esta manera por cada

temperatura se obtuvieron 21 datos de solubilidad para un total de 189 datos experimentales y teniendo como condición la realización de tres replicas, por lo que se realizarán un total de 567 ensayos experimentales de solubilidad por cada una de las sustancias estudiadas; a partir de los cuales se realizaron los cálculos de las funciones termodinámicas, solvatación preferencial y desafío de modelos matemáticos. Con el ánimo de presentar la solubilidad en dos escalas de concentración (fracción molar y molaridad). Las variables para analizar en esta investigación son: la solubilidad, la cual se validó por espectrofotometría ultravioleta, y se evaluó en función del cambio de temperatura y polaridad del solvente o mezcla cosolvente; seguidamente la temperatura cuya finalidad fue evaluar el comportamiento de la solubilidad de los tres fármacos en función del cambio de temperatura manteniendo constante la polaridad del solvente, es así como se fijaron nueve temperaturas (278,15 K; 283,15 K; 288,15 K; 293,15 K; 298,15 K; 303,15 K; 308,15 K; 313,15 K y 318,15 K \pm 0,05 K); además se evaluaron la polaridad del solvente y la polaridad del soluto, donde en el caso del solvente, se tomaron 21 sistemas con polaridades diferentes siendo el más bajo el metanol puro (29 $MPa^{1/2}$) y el más alto el agua pura (47 $MPa^{1/2}$) con la finalidad de evaluar el comportamiento de la solubilidad de los fármacos en función del cambio de polaridad del solvente manteniendo constante la temperatura del sistema; y finalmente para el soluto se calculó la polaridad de cada uno de los fármacos mediante el método de contribución de grupos de Fedors, (1974).

Debido a que todo procedimiento debe ser validado con el fin de proporcionar resultados precisos en su aplicación rutinaria, se realizó la validación de la metodología analítica para la cuantificación de cada sustancia en las mezclas cosolventes, las cuales serían empleadas en los estudios de solubilidad de estos fármacos. El método analítico es la espectrofotometría UV, en razón de que las sustancias químicas en estudio presentan en su estructura molecular grupos cromóforos, los cuales permiten obtener una adecuada absorción en la región UV (Aguirre et al., 2001; Delgado, Rodríguez, et al., 2013; Mora et al., 2006).

La solubilidad de cada una de las sustancias se evaluó en 21 sistemas cosolventes, realizando una variación de 0.05 en fracción molar en el solvente MeCN + MeOH a nueve temperaturas. Con el ánimo de hacer eficiente el desarrollo experimental, se empleó el modelo de Scatchard-Hildebrand de soluciones regulares (Prausnitz et al., 2000) el cual ha sido uno de los modelos termodinámicos más utilizados en la industria farmacéutica (Mota et al., 2009), según el cual, se presenta un máximo en la curva de solubilidad cuando los parámetros de solubilidad del disolvente y el soluto son los mismos, en este sentido mediante el cálculo de

dichos parámetros usando el método de contribución de grupos de Fedors (Hansen, 1969, 2007), y el de las mezclas cosolventes calculado a partir de la sumatoria del parámetro de cada uno de los solventes puros presentes en la mezcla multiplicado por su fracción volumétrica (Martínez et al., 2011), lo cual permite obtener una aproximación del solvente o mezcla cosolvente en donde el fármaco en estudio alcanza su máxima solubilidad.

Posteriormente se realizó ensayos preliminares para determinar la solubilidad tanto en el solvente o mezcla de solventes que tienen un parámetro igual, como en el que presenta mayor diferencia, con el fin de identificar los puntos de mínima y máxima solubilidad, esto con el fin de hacer una aproximación en las demás mezclas cosolventes, lo cual se puede hacer mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman o la forma modificada del método de solubilidad extendido de Hildebrand desarrollado por Bustamate *et al.* Una vez se obtengan los datos experimentales de máxima y mínima solubilidad de cada fármaco a cada temperatura de estudio (278,15 K; 283,15 K; 288,15 K; 293,15 K; 298,15 K; 303,15 K; 308,15 K; 313,15 K y 318,15 K \pm 5 K), además de los datos teóricos de las solubilidades en mezclas de composición intermedia se dispuso a realizar el montaje experimental, utilizando el método de agitación de frasco.

Es así como se empleó el método de agitación de frasco propuesto por (Higuchi & Connors, 1965) el cual es el más confiable y ampliamente utilizado en la determinación de solubilidad. Este método determina la solubilidad termodinámica y puede llevarse a cabo en cinco etapas, las cuales son:

- a) *Preparación de las muestras:* Se adicionó una cantidad superior a la calculada de cada fármaco a 10 ml de solución (solvente puro o mezcla cosolvente) contenida en frascos de vidrio ámbar de capacidad de 15 mililitros con tapa de polipropileno. La cantidad añadida debe ser suficiente para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida.
- b) *Tiempo de equilibrio:* Debido a que se debe garantizar que, en el momento de la determinación de la solubilidad, la solución se encuentre saturada, es importante definir el tiempo mínimo de equilibrio, para la SD, SMT y la SMR en el sistema cosolvente MeCN + MeOH. Para determinar el tiempo de equilibrio se graficó la concentración de la solución en función del tiempo hasta obtener una concentración constante.

- c) *Separación de fases:* Para la separación de fases de las soluciones saturadas, comúnmente se utilizan dos métodos: la filtración y la centrifugación. En la presente investigación se empleó la filtración. Las muestras fueron filtradas a través de membranas con diámetro de poro de 0,45 μm para asegurar la ausencia de partículas sólidas, teniendo en cuenta que las jeringas y filtros sean termostatizados a la temperatura de estudio. Para reducir los posibles errores en la determinación de la solubilidad por la sorción del soluto en el filtro se purgó el mismo con la solución saturada para saturar los sitios de adsorción.
- d) *Análisis de la solución saturada y la fase sólida:* Se realizó un análisis espectrofotométrico UV, para lo cual se tomó una masa de solución de cada una de las muestras, realizando las respectivas diluciones en metanol, luego se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro. Se aseguró que la absorbancia se encuentre en la zona de linealidad de la curva de calibración obtenida. Para identificar posibles transformaciones de la fase sólida (polimorfismo) durante proceso de equilibrio, se realizó un análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- e) *Análisis de datos:* Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado promedio de al menos tres determinaciones con su respectiva incertidumbre experimental. Dichos valores se usaron para realizar los gráficos respectivos que se ajustaron por el método de los mínimos cuadrados, aplicando a su vez métodos de propagación de incertidumbre (Barrante, 1998; Bevington & Robinson, 1992).

4.3.1.1. Coeficientes de actividad.

La solubilidad ideal de un soluto cristalino en un disolvente líquido se puede calcular por la ecuación (1) (Delgado et al., 2011; Delgado & Martínez, 2015):

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

En donde x_3 es la fracción molar ideal de la solubilidad del soluto, $\Delta_{fus}H$ es la entalpía molar de fusión del soluto puro (en el punto de fusión), T_{fus} es la temperatura de fusión en Kelvin, T es la temperatura de la solución en Kelvin, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), y ΔC_p es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de

la forma hipotética de líquido sobre-enfriado, a la temperatura de la solución. (Hildebrand et al., 1970) Generalmente se asume que ΔC_p puede ser aproximada a la entropía de fusión (Delgado & Martínez, 2013; Manrique et al., 2008). Debido a que en muy pocos casos la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, el coeficiente actividad permite estimar la desviación que presenta el dato experimental en relación a la solubilidad ideal, así el coeficiente de actividad es calculado como:

$$Ca = \frac{x_3^{id}}{x_3^{exp}} \quad (2)$$

A partir los valores de γ_3 se puede realizar una estimación aproximada de las interacciones intermoleculares soluto-disolvente mediante la siguiente expresión (Kristl & Vesnaver, 1995).

$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \varphi_1^2}{RT} \quad (3)$$

En donde el subíndice 1 indica el solvente en el presente caso, la mezcla de disolventes: solvente orgánico (1) + agua (2), e_{11} , e_{33} y e_{13} representan las interacciones energéticas solvente-solvente, soluto-soluto y solvente-soluto, respectivamente; V_3 es el volumen molar del soluto líquido sobre-enfriado, y finalmente, φ_1 es la fracción volumétrica del solvente. Como una aproximación, para solubilidades relativamente bajas x_3 , el término $V_3 \varphi_1^2 / RT$ puede considerarse constante; Por lo tanto, γ_3 depende principalmente de los términos e_{11} , e_{33} y e_{13} (Kristl & Vesnaver, 1995) en donde los términos e_{11} y e_{33} son desfavorables para la solubilidad, mientras que e_{13} favorece el proceso de solución.

4.3.1.2. Funciones de solución termodinámica correspondientes al proceso de disolución.

Según Blanco-márquez et al., (2019), las expresiones matemáticas para calcular las funciones termodinámicas aparentes de una solución de acuerdo con Gibbs y las ecuaciones de Van't Hoff basadas en la modificación de Krug, son:

$$\Delta_{soln} H^0 = -R \left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial T^{-1} - T_{hm}^{-1}} \right)_P \quad (4)$$

$$\Delta_{soln}G^0 = -RT_{hm} \times intercept \quad (5)$$

$$\Delta_{soln}S^0 = \frac{(\Delta_{soln}H^0 - \Delta_{soln}G^0)}{T_{hm}} \quad (6)$$

Donde $\Delta_{soln}H^0$, $\Delta_{soln}G^0$ y $\Delta_{soln}S^0$ denotan la entalpía, la energía de Gibbs y entropía de la solución, respectivamente. T_{hm} denota el armónico promedio de las temperaturas de estudio, y R denota la constante universal de los gases. La intersección corresponde a la ecuación lineal de la gráfica de $\ln x_3$ vs $(T^{-1} - T_{hm}^{-1})$. La contribución de los factores energéticos (entalpía de la solución) y los aspectos organizativos (entropía) a la energía de Gibbs de la solución se pueden obtener usando las ecuaciones (7) y (8) (Perlovich et al., 2004):

$$\zeta_H = |\Delta_{soln}H^0| (|\Delta_{soln}H^0| + |\Delta_{soln}S^0|)^{-1} \quad (7)$$

$$\zeta_{TS} = |T\Delta_{soln}S^0| (|\Delta_{soln}H^0| + |T\Delta_{soln}S^0|)^{-1} \quad (8)$$

4.3.1.3. Funciones de transferencia termodinámica.

Las funciones de transferencia termodinámica de un medio de mayor polaridad a uno medio de menor polaridad se pueden calcular utilizando ecuación (9), donde f representa la función termodinámica (Energía de Gibbs, entalpía de transferencia o entropía) y el subíndice $A \rightarrow B$ corresponde a la transferencia del medio A (más polar) a B (menos polar). El análisis de estas funciones nos ayuda a definir el efecto de la cosolvente en el proceso de solución de drogas (Blanco-márquez et al., 2019).

$$\Delta_{A \rightarrow B}f^0 = \Delta_{soln}f_{less\ polar}^0 - \Delta_{soln}f_{more\ polar}^0 \quad (9)$$

4.3.1.4. Funciones de mezcla termodinámicas.

En general, el proceso de solución podría separarse en lo siguiente dos etapas: 1) fusión de soluto, que se desarrolla en tres pasos hasta que se alcanza un estado hipotético de líquido súper enfriado (T_{hm}) y 2) la producción de la mezcla por el líquido y el solvente súper enfriado

para obtener una solución. Este proceso puede representarse matemáticamente como lo muestra (Blanco-márquez et al., 2019):

$$\Delta_{soln}f^0 = \Delta_{ff}^{297,6} + \Delta_{mix}f^0 \quad (10)$$

Donde, f corresponde a las funciones termodinámicas (G , H o S). Los Funciones termodinámicas de la temperatura de fusión armónica. ($\Delta_{ff}^{297,6}$) generalmente son reemplazados por las funciones termodinámicas de la solución para realizar procesos ideales.

4.3.1.5. Solvatación preferencial.

Aunque los análisis termodinámicos brindan información de gran importancia para comprender el proceso de solución del medicamento, no proporcionan información sobre el entorno molecular real de la droga en mezclas de codisolventes. El inverso *IKBI* el enfoque integral identifica la composición local alrededor las moléculas para cada uno de los solventes que constituyen la mezcla basado en los datos de solubilidad y el exceso de energía de Gibbs de las mezclas codisolventes. Esto se puede atribuir a la solvatación preferencial (Blanco-márquez et al., 2019).

$$\delta X_{1,3} = X_{1,3}^L - X_1 = -\delta X_{2,3} \quad (11)$$

Las expresiones matemáticas para la aplicación del modelo *IKBI*, propuesto por el profesor (Ben-Naim, 1988, 1990) reestructurado por el profesor Marcus se describe a continuación (Marcus, 2008):

$$\delta X_{1,3} = X_1 X_2 (G_{1,3} - G_{2,3})(X_1 G_{1,3} + X_2 G_{2,3} + V_{cor})^{-1} \quad (12)$$

$$G_{1,3} = RTk_T - V_3 + X_2 V_2 DQ^{-1} \quad (13)$$

$$G_{2,3} = RTk_T - V_3 + X_1 V_1 DQ^{-1} \quad (14)$$

$$V_{cor} = 2522,5 \left[r_3 + 0,1363 \sqrt[3]{x_1^L V_1 + (1 - x_1^L) V_2} - 0,085 \right]^3 \quad (15)$$

$$D = \left(d\Delta_t G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0 / dx_1 \right)_{T,P} \quad (16)$$

$$Q = RT + x_1 x_2 \left(d^2 G_{1,2}^E / dx_2^2 \right)_{T,P} \quad (17)$$

Donde $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ denotan las integrales Kirkwood-Buff ($cm^3 mol^{-1}$), que se obtienen de los datos termodinámicos de acuerdo con las ecuaciones (13) y (14), y V_{cor} denota el volumen de correlación dentro del cual ocurre la solvatación preferencial. κ_T es la compresibilidad isotérmica de las mezclas (en GPa^{-1}). V_3 es el parcial volumen molar del soluto, y V_1 y V_2 son los volúmenes de los solventes ($cm^3 mol^{-1}$), $G_{3,2 \rightarrow 1+2}^0$ es la energía de Gibbs de transferencia de solutos del agua a cada mezcla codisolvente, y $G_{1,2}^E$ es el exceso de energía de Gibbs de la mezcla cosolvente. Todos los valores termodinámicos requeridos a 298.15 K.

4.3.2. Etapa 2. Desafío de algunos modelos matemáticos semiempíricos, utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental de los fármacos estudiados.

Esta etapa se llevó a cabo mediante el cálculo de las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución, de mezcla y los parámetros de solvatación preferencial de las SD, SMT y SMR en las mezclas cosolventes de MeCN + MeOH. Una vez determinada la solubilidad de los fármacos en las mezclas cosolventes se procedió a tabular los resultados y a realizar los diferentes tratamientos matemáticos para el cálculo de las funciones termodinámicas de solución y de mezcla, así como el parámetro de solvatación preferencial por los métodos QLQC e IKBI, mediante los software Microsoft Office Professional Plus Excel® versión 2016 y Tablecurve 2D.

4.3.2.1. Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad.

Para la presente investigación se tuvieron en cuenta los siguientes modelos matemáticos:

4.3.2.1.1. Van't Hoff.

Según Cárdenas et al., (2020), la ecuación de Van't Hoff es una ecuación semi-empírica, que revela la relación entre la fracción molar de la solubilidad y la temperatura en una solución ideal teniendo en cuenta el efecto disolvente. La fórmula se muestra a continuación:

$$\ln x_3 = A + \frac{B}{T} \quad (18)$$

A y B son parámetros que pueden relacionarse con parámetros termodinámicos como la entalpía de disolución y entropía de disolución. Lo anterior se puede mostrar a partir de las dos expresiones matemáticas para Energía de Gibbs, ecuaciones 19 y 20.

$$\Delta_{soln}G^0 = -RT_{hm} \ln x_3 \quad (19)$$

$$\Delta_{soln}G^0 = \Delta_{soln}H^0 - T \Delta_{soln}S^0 \quad (20)$$

4.3.2.1.2. *Buchowski–Ksiazaczak.*

La ecuación λh ilustra la relación funcional entre los datos de solubilidad en fracción molar y la temperatura absoluta T. De acuerdo a (Cárdenas et al., 2020; Mohdee et al., 2020; Wang et al., 2020), la ecuación se muestra a continuación. Dónde λ y h son los parámetros empíricos, T_m es la temperatura de fusión de soluto y x es la fracción molar de un compuesto de soluto en un solvente.

$$\ln \left[1 + \frac{\lambda(1-x)}{x} \right] = \lambda h \left(\frac{1}{T} - \frac{T}{T_m} \right) \quad (21)$$

4.3.2.1.3. *Apelblat.*

La ecuación de Apelblat se ha utilizado ampliamente para describir la solubilidad de un sólido en un líquido, en función de la temperatura. Este modelo es adecuado para sistema polar y apolar. La ecuación de Apelblat se expresa, como se muestra en la siguiente ecuación de acuerdo a (Acree et al., 2020; Mohdee et al., 2020; Pabba et al., 2020)

$$\ln x = A + \frac{B}{T} + C \ln (T) \quad (22)$$

Dónde x es la fracción molar de solubilidad del soluto en disolvente, T es la temperatura absoluta y A , B y C son los parámetros empíricos.

4.3.2.1.4. *Hildebrand.*

De acuerdo a Martínez, (2005) a comienzos de los años 80 Martin *et al.*, plantearon la Aproximación Extendida de Solubilidad de Hildebrand (EHSA en inglés), la cual ha resultado muy útil para estimar la solubilidad de varios fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios. Si se define el término volumétrico energético, A , como:

$$A = \frac{V_2^p \phi_1^2}{2.303 RT} \quad (23)$$

entonces, la solubilidad real de un soluto en cualquier solvente se puede calcular a partir de:

$$-\log X_2 = -\log X_2^{id} + A (\delta_1^2 + \delta_2^2 - 2W) \quad (24)$$

En la cual, el término W es igual a $2K \delta_1 \delta_2$, donde K es el parámetro de Walker introducido inicialmente para el estudio de soluciones de polímeros. El factor W compensa las desviaciones respecto al comportamiento de soluciones regulares, y se calcula a partir de datos experimentales como:

$$W = 0.5 \left(\delta_1^2 + \delta_2^2 - \frac{\log \gamma_2}{A} \right) \quad (25)$$

Donde, γ_2 como se indicó anteriormente, es el coeficiente de actividad del soluto en la solución y se calcula de acuerdo a:

$$\gamma_2 = \frac{x_2^{id}}{x_2} \quad (26)$$

Los valores obtenidos experimentalmente para el factor W pueden ser correlacionados mediante análisis de regresión usando polinomios regulares de orden superior en función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes (δ_1^{mix}), así:

$$W = C_0 + C_1(\delta_1^{mix}) + C_2(\delta_1^{mix})^2 + C_3(\delta_1^{mix})^3 \dots + C_n(\delta_1^{mix})^n \quad (27)$$

Estos modelos polinómicos pueden ser utilizados para estimar la solubilidad por retro-cálculo (regresión en el cálculo, usando la ecuación obtenida a partir de los datos experimentales), resolviendo esta propiedad a partir del factor W obtenido de la regresión polinómica considerada (Pacheco et al., 2007; Ruidiaz & Martínez, 2009).

4.3.2.2. Error medio de porcentaje absoluto [MAPE].

Basados en Vélez & Nieto, (2016), el MAPE (*Mean Absolute Percentage Error*) mide el tamaño del error en términos porcentuales lo cual lo hace no dependiente de la escala. Se calcula como el promedio de los errores porcentuales sin tener en cuenta el signo.

$$[\text{MAPE}] = \frac{100}{N} \sum \frac{|c^{\text{cal}} - c|}{c} \quad (28)$$

Donde N es el número de puntos de datos experimentales.

4.3.3. *Etapa 3. Análisis de los resultados en términos de las posibles interacciones moleculares que puedan presentarse entre el soluto en estudio y los medios utilizados, teniendo en cuenta la diferencia estructural tanto de los fármacos, como la de los cosolventes empleados.*

Una vez tabulados y calculadas las funciones termodinámicas, parámetros de solvatación preferencial y desarrollados los modelos matemáticos, se analizaron los datos en función de las tendencias y resultados de los cálculos involucrados.

5. Resultados y discusión

A continuación, se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de las tres sulfonamidas estudiadas, en las diferentes mezclas cosolventes de MeCN + MeOH, a las nueve temperaturas de estudio (278,15 K; 283,15 K; 288,15 K; 293,15 K; 298,15 K; 303,15 K; 308,15 K; 313,15 K y 318,15 K \pm 0,05 K); el análisis termodinámico y de solvatación preferencial, así como el desafío frente a diferentes modelos empíricos desarrollados para la predicción de la solubilidad termodinámica.

5.1. Solubilidad y termodinámica de soluciones de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

5.1.1. Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

En la Tabla 4 se presenta la solubilidad experimental de la SD, SMR y SMT expresadas en x_3 y w_1 en el sistema cosolventes MeCN + MeOH; en todos los casos los coeficientes de variación porcentuales son menores al 3 %.

Se observa un aumento de la solubilidad de la SD, SMR y SMT por el incremento de la temperatura, lo que implica que el proceso de solución de los fármacos en estudio, en la mezcla cosolvente MeCN + MeOH, es favorecido al suministrar energía al sistema y demostrado además que el proceso es endotérmico. Si se considera la escala de fracción molar los mayores valores de solubilidad para la SD, SMR y SMT se obtuvieron en la mezcla cosolvente 0.30; 0.35 y 0.40 en fracción másica de MeCN respectivamente en todas las temperaturas, siendo más alta a 318.15 K, mientras que el valor más bajo se encuentra en metanol puro a 278.15 K; describiendo un efecto cosolvente negativo en la solubilidad por el MeCN a partir de la mezcla cosolvente MeCN + MeOH. En la Figura 4, Figura 5 y Figura 6 se evidencia que a mayor concentración de MeCN, menor es la solubilidad en los sistemas.

A partir de los parámetros de solubilidad de las tres sulfonamidas, se puede observar que, aunque el parámetro de solubilidad de la SD ($\delta_3 = 28,9 \text{ MPa}^{1/2}$) es mayor que el de la SMR ($\delta_3 = 28,1 \text{ MPa}^{1/2}$) y SMT ($\delta_3 = 27,27 \text{ MPa}^{1/2}$) y la mezcla cosolvente MeCN + MeOH o solvente puro MeCN ($\delta_1 = 24,1 \text{ MPa}^{1/2}$) o MeOH ($\delta_2 = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$). Se evidencia una

mayor polaridad en la SD, SMR y SMT respecto al MeCN y una menor respecto al MeOH, permitiendo analizar que la máxima solubilidad se encuentra en mezcla en una concentración 0.30; 0.35 y 0.40 fracción másica respectivamente.

Tabla 4

Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + metanol (2)}, expresada en fracción molar con su desviación estándar a diferentes temperaturas y presión $p = 0.1$ MPa.

<i>Sulfadiazina</i>								
w_1^a	T/K	$10^5 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$
	278.15	0.713±0.002		278.15	4.33±0.06		278.15	3.65±0.04
	283.15	0.953±0.002		283.15	5.28±0.05		283.15	4.46±0.05
	288.15	1.32±0		288.15	6.41±0.17		288.15	5.38±0.04
	293.15	1.617±0.006		293.15	7.32±0.18		293.15	6.209±0.030
0.00	298.15	1.911±0.016	0.35	298.15	8.22±0.09	0.70	298.15	6.86±0.14
	303.15	2.35±0.03		303.15	9.25±0.10		303.15	7.75±0.05
	308.15	2.89±0.04		308.15	10.5±0.12		308.15	8.92±0.28
	313.15	3.401±0.022		313.15	11.9±0.07		313.15	9.95±0.23
	318.15	3.840±0.015		318.15	12.8±0.14		318.15	10.82±0.09
	278.15	1.275±0.011		278.15	4.35±0.07		278.15	3.65±0.027
	283.15	1.72±0.03		283.15	5.06±0.07		283.15	4.33±0.06
	288.15	2.318±0.013		288.15	6.21±0.07		288.15	5.17±0.11
	293.15	3.163±0.029		293.15	7.19±0.18		293.15	5.99±0.07
0.05	298.15	3.50±0.03	0.40	298.15	8.13±0.17	0.75	298.15	6.86±0.17
	303.15	4.58±0.05		303.15	8.97±0.09		303.15	7.600±0.026
	308.15	5.26±0.10		308.15	10.5±0.10		308.15	8.68±0.04
	313.15	6.33±0.03		313.15	11.37±0.016		313.15	9.97±0.14
	318.15	7,190±0,010		318.15	12.6±0.13		318.15	10.61±0.26
	278.15	2.44±0.02		278.15	4.12±0.04		278.15	3.49±0.04
	283.15	3.31±0.06		283.15	5.03±0.04		283.15	4.25±0.04
	288.15	3.57±0.04		288.15	6.04±0.05		288.15	5.16±0.14
	293.15	4.43±0.10		293.15	6.90±0.05		293.15	5.90±0.14
0.1	298.15	5.16±0.11	0.45	298.15	7.84±0.10	0.80	298.15	6.62±0.07
	303.15	6.22±0.19		303.15	8.76±0.18		303.15	7.45±0.08
	308.15	7.22±0.21		308.15	9.94±0.22		308.15	8.51±0.09
	313.15	8.28±0.17		313.15	11.1±0.17		313.15	9.59±0.05
	318.15	9±0.23		318.15	12.3±0.27		318.15	10.33±0.11
	278.15	3.43±0.07		278.15	3.99±0.04		278.15	3.39±0.09
	283.15	4.56±0.06		283.15	4.92±0.12		283.15	4.15±0.09
	288.15	5.22±0.12		288.15	5.96±0.03		288.15	5.04±0.03
	293.15	6.16±0.03		293.15	6.90±0.06		293.15	5.83±0.09
0.15	298.15	7.23±0.09	0.50	298.15	7.66±0.08	0.85	298.15	6.33±0.05
	303.15	8.23±0.07		303.15	8.61±0.09		303.15	7.23±0.06
	308.15	9.24±0.07		308.15	9.95±0.19		308.15	8.32±0.22
	313.15	10.2±0.13		313.15	11.0±0.06		313.15	9.39±0.18

	318.15	11.1±0.24		318.15	12.00±0.01		318.15	10.18±0.21
	278.15	3.90±0.06		278.15	3.83±0.04		278.15	3.28±0.06
	283.15	5.044±0.011		283.15	4.84±0.10		283.15	4.03±0.04
	288.15	5.85±0.17		288.15	5.73±0.07		288.15	4.852±0.027
	293.15	7.02±0.06		293.15	6.50±0.15		293.15	5.55±0.04
0.20	298.15	7.92±0.11	0.55	298.15	7.57±0.16	0.90	298.15	6.38±0.03
	303.15	9.24±0.19		303.15	8.29±0.26		303.15	7.11±0.07
	308.15	9.84±0.20		308.15	9.52±0.28		308.15	8.01±0.18
	313.15	11.2±0.12		313.15	10.5±0.22		313.15	9.20±0.04
	318.15	12.3±0.3		318.15	11.6±0.30		318.15	9.73±0.27
	278.15	4.284±0.006		278.15	3.85±0.09		278.15	3.27±0.07
	283.15	5.354±0.009		283.15	4.65±0.05		283.15	3.96±0.08
	288.15	6.46±0.08		288.15	5.65±0.13		288.15	4.73±0.03
	293.15	7.41±0.09		293.15	6.39±0.03		293.15	5.41±0.16
0.25	298.15	8.26±0.05	0.60	298.15	7.31±0.09	0.95	298.15	6.17±0.16
	303.15	9.53±0.06		303.15	8.09±0.06		303.15	6.89±0.06
	308.15	10.7±0.35		308.15	9.41±0.08		308.15	7.83±0.16
	313.15	12.0±0.28		313.15	10.5±0.13		313.15	9.01±0.09
	318.15	13.0±0.11		318.15	11.5±0.25		318.15	9.58±0.25
	278.15	4.60±0.19		278.15	3.68±0.08		278.15	3.16±0.03
	283.15	5.38±0.05		283.15	4.64±0.04		283.15	3.84±0.04
	288.15	6.42±0.09		288.15	5.45±0.16		288.15	4.65±0.03
0.30	293.15	7.37±0.05	0.65	293.15	6.30±0.05		293.15	5.32±0.08
	298.15	8.53±0.27		298.15	7.12±0.09	1.00	298.15	6.02±0.06
	303.15	9.67±0.03		303.15	7.98±0.16		303.15	6.66±0.15
	308.15	10.7±0.06		308.15	9.07±0.18		308.15	7.748±0.014
	313.15	12.3±0.24		313.15	10.2±0.11		313.15	8.64±0.09
	318.15	13.4±0.19		318.15	10.9±0.32		318.15	9.35±0.04

Sulfamerazina

w_1^a	T/K	$10^5 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$
	278.15	4.60±0.05		278.15	15.34±0.23		278.15	14.34±0.17
	283.15	5.35±0.09		283.15	19.02±0.30		283.15	17.81±0.31
	288.15	6.23±0.07		288.15	24.5±0.3		288.15	21.1±0.5
	293.15	7.407±0.026		293.15	30.3±0.4		293.15	27.05±0.5
0.00	298.15	8.406±0.016	0.35	298.15	36.8±0.3	0.70	298.15	31.5±0.6
	303.15	10.01±0.05		303.15	45.5±0.6		303.15	39.2±0.3
	308.15	11.31±0.07		308.15	53.9±0.6		308.15	47.3±0.5
	313.15	13.07±0.03		313.15	67.0±1.3		313.15	56.1±0.6
	318.15	14.93±0.26		318.15	79.1±0.9		318.15	67.42±1.23
	278.15	5.41±0.09		278.15	15.27±0.22		278.15	13.96±0.20
	283.15	6.60±0.08		283.15	19.29±0.19		283.15	17.31±0.17
	288.15	7.98±0.11		288.15	24.3±0.3		288.15	21.6±0.4
	293.15	10.09±0.21		293.15	29.8±0.4		293.15	25.95±0.17
0.05	298.15	11.59±0.13	0.40	298.15	36.7±0.4	0.75	298.15	31.4±0.3
	303.15	14.03±0.13		303.15	44.5±0.4		303.15	37.9±0.5
	308.15	16.79±0.21		308.15	53.40±1.05		308.15	45.8±0.4
	313.15	19.72±0.24		313.15	66.0±0.4		313.15	55.4±1.01
	318.15	22.50±0.15		318.15	78.35±1.19		318.15	63.7±0.9
	278.15	7.00±0.10		278.15	15.25±0.17		278.15	14.00±0.21
	283.15	8.59±0.09		283.15	19.1±0.3		283.15	16.76±0.26

	288.15	10.60±0.10		288.15	23.7±0.5		288.15	21.2±0.3
	293.15	13.10±0.20		293.15	29.8±0.5		293.15	25.9±0.3
0.1	298.15	15.95±0.21	0.45	298.15	37.0±0.7	0.80	298.15	31.08±0.29
	303.15	19.18±0.18		303.15	44.3±0.4		303.15	37.8±0.5
	308.15	22.9±0.3		308.15	53.0±0.5		308.15	44.2±0.5
	313.15	27.3±0.4		313.15	64.8±0.7		313.15	54.2±1.08
	318.15	32.0±0.3		318.15	77.0±1.3		318.15	63.3±0.7
	278.15	8.52±0.15		278.15	15.44±0.15		278.15	13.53±0.19
	283.15	10.65±0.11		283.15	18.31±0.28		283.15	16.82±0.16
	288.15	13.32±0.19		288.15	23.7±0.4		288.15	20.87±0.27
	293.15	16.9±0.3		293.15	28.6±0.4		293.15	24.7±0.3
0.15	298.15	20.32±0.30	0.50	298.15	35.8±0.6	0.85	298.15	30.6±0.3
	303.15	25.7±0.3		303.15	43.1±0.4		303.15	36.2±0.3
	308.15	31.3±0.5		308.15	51.10±1.13		308.15	42.9±0.8
	313.15	37.8±0.4		313.15	63.4±0.4		313.15	51.9±0.3
	318.15	45.4±0.4		318.15	76.56±1.01		318.15	61.4±0.9
	278.15	10.25±0.08		278.15	14.81±0.22		278.15	13.65±0.15
	283.15	12.73±0.19		283.15	18.32±0.20		283.15	16.83±0.29
	288.15	15.98±0.20		288.15	22.77±0.23		288.15	19.8±0.4
	293.15	20.41±0.27		293.15	28.3±0.4		293.15	25.2±0.4
0.20	298.15	24.59±0.28	0.55	298.15	34.7±0.4	0.90	298.15	29.2±0.5
	303.15	30.6±0.3		303.15	42.0±0.3		303.15	36.1±0.3
	308.15	36.3±0.7		308.15	50.6±0.7		308.15	43.3±0.4
	313.15	44.2±0.7		313.15	60.6±1.00		313.15	51.1±0.6
	318.15	58.65±1.07		318.15	71.5±0.7		318.15	61.03±1.08
	278.15	12.08±0.14		278.15	14.68±0.27		278.15	13.27±0.12
	283.15	15.49±0.27		283.15	18.06±0.19		283.15	16.06±0.25
	288.15	18.7±0.4		288.15	22.2±0.3		288.15	20.0±0.4
	293.15	24.5±0.4		293.15	27.9±0.5		293.15	23.5±0.3
0.25	298.15	29.1±0.5	0.60	298.15	32.9±0.5	0.95	298.15	28.8±0.4
	303.15	37.0±0.3		303.15	41.1±0.5		303.15	33.8±0.3
	308.15	45.5±0.5		308.15	49.4±0.8		308.15	39.7±0.8
	313.15	55.0±0.6		313.15	58.8±0.7		313.15	48.5±0.3
	318.15	67.21±1.22		318.15	69.8±0.6		318.15	59.4±0.7
	278.15	14.60±0.21		278.15	14.36±0.11		278.15	13.09±0.10
	283.15	18.45±0.18		283.15	17.57±0.26		283.15	15.10±0.07
	288.15	23.4±0.4		288.15	21.71±0.28		288.15	17.40±0.09
0.30	293.15	28.67±0.18	0.65	293.15	27.3±0.3		293.15	20.09±0.18
	298.15	35.3±0.3		298.15	32.4±0.3	1.00	298.15	22.86±0.26
	303.15	43.3±0.6		303.15	39.8±0.4		303.15	27.14±0.14
	308.15	53.2±0.5		308.15	46.64±1.01		308.15	34.7±0.4
	313.15	65.39±1.20		313.15	56.1±1.0		313.15	43.1±0.3
	318.15	76.32±1.11		318.15	69.17±1.26		318.15	57.1±0.8

Sulfametazina

w_1^a	T/K	$10^5 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$
	278.15	7.52±0.14		278.15	20.9±0.3		278.15	20.4±0.3
	283.15	9.78±0.16		283.15	27.0±0.4		283.15	25.1±0.4
	288.15	12.60±0.17		288.15	34.2±0.9		288.15	31.0±0.3
	293.15	16.13±0.12		293.15	43.1±0.5		293.15	37.7±0.5
0.00	298.15	20.1±0.3	0.35	298.15	53.8±0.7	0.70	298.15	46.05±1.11

	303.15	26.16±0.22		303.15	66.7±1.6		303.15	55.03±1.02
	308.15	31.9±0.3		308.15	82.22±1.09		308.15	66.55±1.07
	313.15	39.52±0.07		313.15	100.5±1.3		313.15	79.1±1.9
	318.15	48.88±0.12		318.15	121.98±4.19		318.15	93.48±0.96
	278.15	7.81±0.15		278.15	22.0±0.4		278.15	20.1±0.4
	283.15	10.23±0.21		283.15	28.4±0.4		283.15	24.6±0.5
	288.15	13.1±0.3		288.15	36.0±0.7		288.15	30.4±0.4
	293.15	16.70±0.20		293.15	45.1±0.3		293.15	37.0±0.8
0.05	298.15	21.1±0.3	0.40	298.15	56.3±0.7	0.75	298.15	45.2±1.6
	303.15	26.4±0.4		303.15	69.6±0.5		303.15	53.8±1.4
	308.15	33.2±0.7		308.15	85.6±1.8		308.15	65.4±1.5
	313.15	41.0±0.7		313.15	104.4±1.7		313.15	77.7±2.7
	318.15	49.82±1.10		318.15	126.6±0.8		318.15	91.7±1.3
	278.15	8.17±0.11		278.15	22.1±0.4		278.15	19.68±0.28
	283.15	10.64±0.15		283.15	28.6±0.5		283.15	24.2±0.3
	288.15	13.64±0.27		288.15	36.11±1.03		288.15	29.87±0.26
	293.15	17.32±0.14		293.15	45.2±0.5		293.15	36.3±0.4
0.1	298.15	21.91±0.26	0.45	298.15	56.4±0.9	0.80	298.15	44.3±0.9
	303.15	27.3±0.3		303.15	69.2±1.3		303.15	53.0±0.7
	308.15	34.1±0.5		308.15	85.8±1.9		308.15	64.0±0.9
	313.15	42.1±0.5		313.15	104.4±1.9		313.15	76.2±1.6
	318.15	51.2±0.7		318.15	125.0±2.8		318.15	90.0±0.7
	278.15	10.24±0.13		278.15	22.0±0.3		278.15	19.18±0.25
	283.15	13.31±0.22		283.15	28.1±0.9		283.15	23.7±0.6
	288.15	17.0±0.3		288.15	35.4±1.4		288.15	29.2±0.3
	293.15	21.57±0.21		293.15	44.0±0.6		293.15	35.6±0.8
0.15	298.15	27.2±0.3	0.50	298.15	54.7±1.4	0.85	298.15	43.2±1.16
	303.15	33.8±0.4		303.15	67.26±1.04		303.15	52.0±1.7
	308.15	42.3±0.7		308.15	82.66±3.26		308.15	62.4±0.8
	313.15	52.0±0.8		313.15	100.2±3.1		313.15	74.3±1.9
	318.15	63.18±1.12		318.15	120.6±1.5		318.15	88.17±1.18
	278.15	12.19±0.23		278.15	21.6±0.4		278.15	18.8±0.3
	283.15	15.89±0.27		283.15	26.9±0.5		283.15	23.30±0.18
	288.15	20.2±0.4		288.15	33.7±0.4		288.15	28.65±0.22
	293.15	25.61±0.26		293.15	41.6±0.7		293.15	34.99±0.28
0.20	298.15	32.2±0.4	0.55	298.15	51.3±1.4	0.90	298.15	42.4±0.9
	303.15	40.0±0.6		303.15	62.0±1.3		303.15	51.1±0.3
	308.15	49.9±0.9		308.15	76.0±1.4		308.15	61.34±1.02
	313.15	61.3±0.9		313.15	91.3±2.6		313.15	73.0±1.5
	318.15	74.1±1.3		318.15	109.1±1.3		318.15	86.5±0.6
	278.15	16.04±0.30		278.15	21.26±0.28		278.15	18.4±0.3
	283.15	20.8±0.5		283.15	26.2±0.3		283.15	22.6±0.4
	288.15	26.5±0.9		288.15	32.52±0.28		288.15	28.0±0.3
	293.15	33.4±0.5		293.15	39.7±0.5		293.15	34.1±0.6
0.25	298.15	42.1±0.8	0.60	298.15	48.5±0.9	0.95	298.15	41.62±1.19
	303.15	51.97±1.17		303.15	58.3±0.9		303.15	49.7±1.1
	308.15	65.0±1.8		308.15	70.6±0.9		308.15	60.26±1.13
	313.15	79.5±1.8		313.15	84.2±1.7		313.15	71.64±2.05
	318.15	95.6±2.6		318.15	99.94±0.8		318.15	84.70±1.04
	278.15	18.8±0.3		278.15	20.8±0.3		278.15	17.7±0.3

	283.15	24.5±0.3		283.15	25.6±0.3		283.15	22.0±0.1
	288.15	31.1±0.6		288.15	31.6±0.3		288.15	27.13±0.13
0.30	293.15	39.1±0.3	0.65	293.15	38.5±0.5		293.15	33.0±0.3
	298.15	49.0±0.6		298.15	46.93±1.08	1.00	298.15	43.52±0.30
	303.15	60.6±0.7		303.15	56.0±0.9		303.15	50.8±0.9
	308.15	75.3±1.3		308.15	67.80±1.04		308.15	58.1±0.4
	313.15	92.0±1.3		313.15	80.6±1.8		313.15	69.9±1.6
	318.15	111.1±1.6		318.15	95.23±0.94		318.15	83.0±0.5

Nota: ^a w_1 es la masa de acetonitrilo (1) en las mezclas de acetonitrilo (1) + metanol (2) sin SD, SMR y SMT (3).

Figura 4

Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas (\circ : 278.15 K; \bullet : 283.15 K; Δ : 288.15 K; \blacktriangle : 293.15 K; \square : 298.15 K; \blacksquare : 303.15 K; \diamond : 308.15 K; \blacklozenge : 313.15 K; \times : 318.15 K.) expresada en fracción molar (x_3).

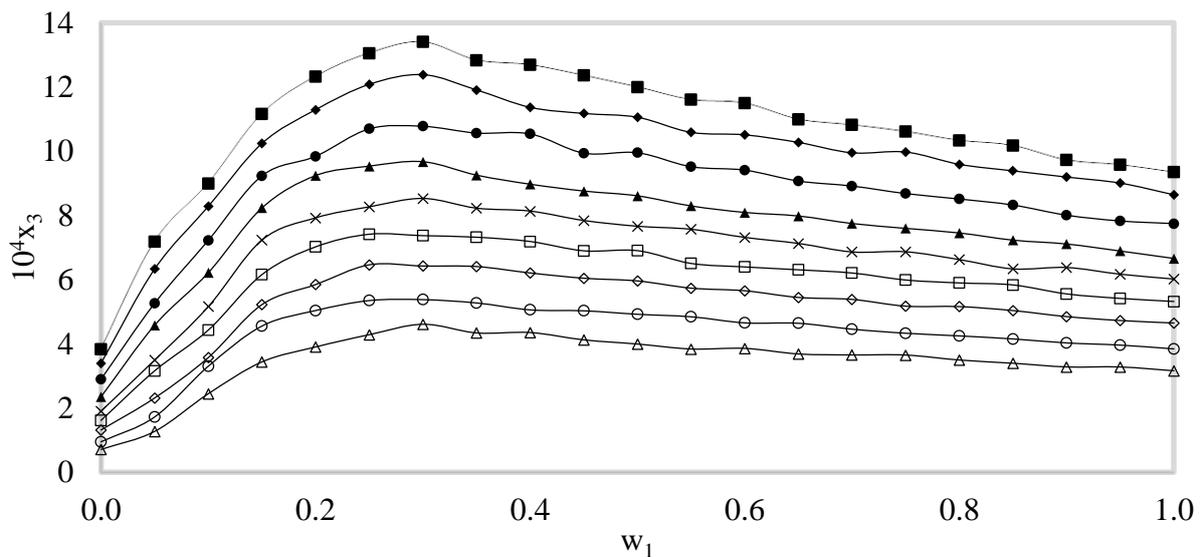


Figura 5

Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas (\circ : 278.15 K; \bullet : 283.15 K; Δ : 288.15 K; \blacktriangle : 293.15 K; \square : 298.15 K; \blacksquare : 303.15 K; \diamond : 308.15 K; \blacklozenge : 313.15 K; \times : 318.15 K.) expresada en fracción molar (x_3).

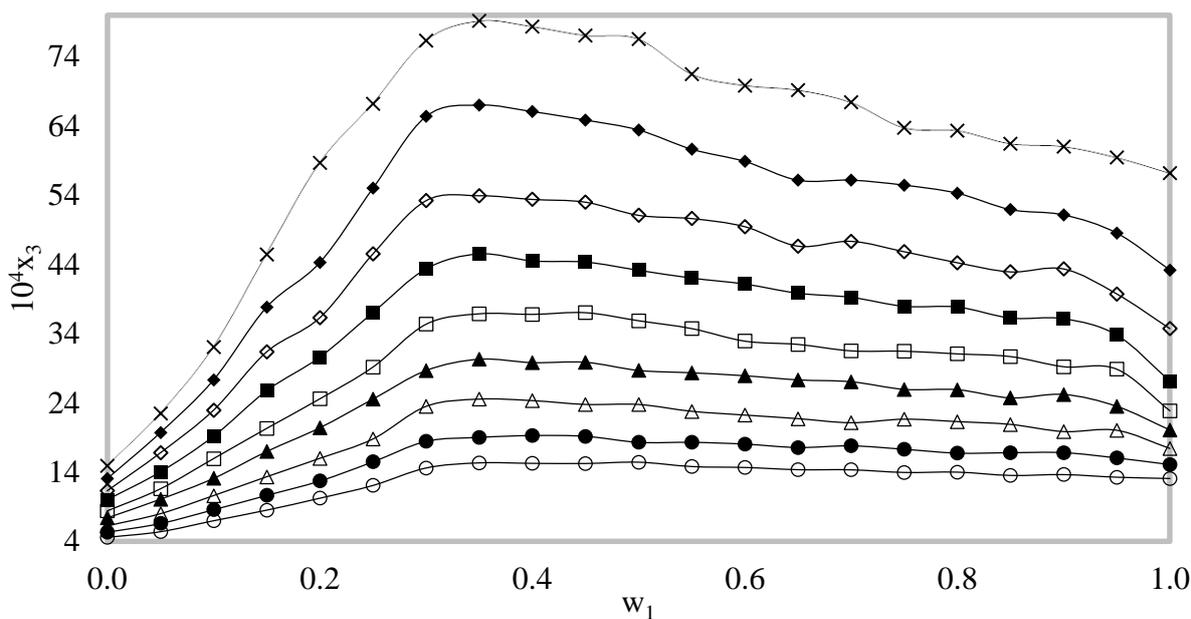
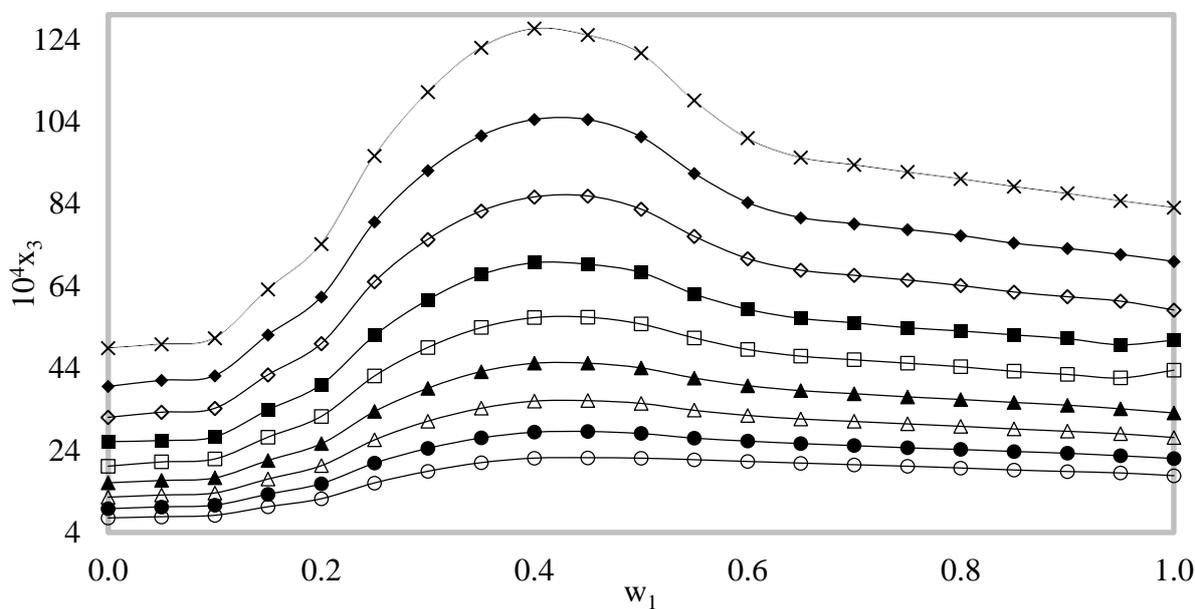


Figura 6

Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas (\circ : 278.15 K; \bullet : 283.15 K; \triangle : 288.15 K; \blacktriangle : 293.15 K; \square : 298.15 K; \blacksquare : 303.15 K; \diamond : 308.15 K; \blacklozenge : 313.15 K; \times : 318.15 K.) expresada en fracción molar (x_3).



5.1.2. Coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

La Tabla 6 muestra los coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT, calculados mediante la Ecuación 1 y la Ecuación 2 a partir del cálculo de la solubilidad ideal de cada sulfonamida y la solubilidad experimental expresada en fracción molar. En todos los casos los

coeficientes de actividad son mayores a la unidad lo que de acuerdo a la Ecuación 3, indica que las interacciones moleculares soluto-soluto (e_{33}) y solvente-solvente (e_{11}), desfavorecen el proceso de solución, superan a las interacciones soluto-solvente las cuales favorecen el proceso. Entre 0.05 y 1.00 en fracción másica de MeCN, se observa una disminución del coeficiente de actividad por el incremento MeCN y la temperatura, factores que aumentan la solubilidad de las sulfonamidas, favoreciendo las interacciones solvente-soluto (e_{13}). De otro lado, el aumento de la agitación molecular por el incremento de la temperatura promovió la ruptura de enlaces soluto-soluto (e_{11}) y solvente-solvente (e_{33}).

Se evidencia que la SD y SMT presentan mayores coeficientes de actividad en MeOH puro a 278.15 K. En el caso de la SMR se presenta en la temperatura de 318.15 K. Además, en los tres sistemas se puede comprobar como al aumentar la concentración de MeCN y disminuir el MeOH el coeficiente de actividad se hace más grande después de superar la concentración másica de 0.5. En el caso específico de la SD a 298.15 K γ_3 los valores varían de 15.8 en MeOH puro a 3.5 en la mezcla $w_1 = 0.30$ donde la máxima solubilidad se observa a esta temperatura. Es de destacar que en MeOH puro y la mezcla $w_1 = 0.05$ los coeficientes de actividad disminuyen con el aumento de temperatura, lo que implica una tendencia a un comportamiento de disolución ideal con el aumento de esta. Para la SMR y SMT a 298.15 K γ_3 los valores varían de 6.5 a 1.5 y de 5.2 a 1.9 respectivamente en la mezcla, siendo $w_1 = 0.50$ donde se presenta la máxima solubilidad a dicha temperatura analizada.

De manera cualitativa, el siguiente enfoque podría realizarse en base a las cantidades energéticas descritas en la Ecuación. 3: El término e_{11} es más alto en MeOH puro (2) ($\delta = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$) y más bajo en MeCN (1) ($\delta = 24,1 \text{ MPa}^{1/2}$). MeOH puro que exhibe valores de γ_3 cercanos a 15 implicaría valores de e_{11} moderadamente altos y e_{13} relativamente bajos, mientras que, en la mezcla $w_1 = 0.30$, los valores de e_{11} son relativamente más bajos y los valores de e_{13} serían relativamente más altos para la SD. En el caso de la SMR y SMT, MeOH puro que exhibe valores de γ_3 cercanos a 6 y 5 implicaría valores de e_{11} moderadamente altos y e_{13} relativamente bajos, mientras que, en la mezcla $w_1 = 0.50$, los valores de e_{11} son relativamente más bajos y los valores de e_{13} serían relativamente más altos.

Para el cálculo del coeficiente de actividad se tiene en cuenta el siguiente proceso; se realizará una demostración del cálculo con una sola sulfonamida siendo la SD la utilizada; a

una sola concentración y temperatura determinada; se debe aclarar que para que la Ecuación 1 sea usada se debe hallar la T_{hm} , lo cual se logra mediante la aplicación de la ecuación de la media armónica de un conjunto de números, en este caso las temperaturas de estudio, así:

$$T_{hm} = \frac{N}{\frac{1}{X_1} + \frac{1}{X_2} + \dots + \frac{1}{X_n}} = \frac{9}{\frac{1}{278.15} + \frac{1}{283.15} + \frac{1}{288.15} + \frac{1}{293.15} + \frac{1}{298.15} + \frac{1}{303.15} + \frac{1}{308.15} + \frac{1}{313.15} + \frac{1}{318.15}} = 297.59$$

Posteriormente se emplea la Ecuación 1 para el cálculo de la solubilidad ideal de cada una de las sulfonamidas en estudio, ver la Tabla 5.

Tabla 5

Solubilidad ideal de la SD, SMR y SMT a diferentes temperaturas expresada en fracción molar.

Sulfadiazina

	<i>Temperatura K</i>								
	<i>278.15</i>	<i>283.15</i>	<i>288.15</i>	<i>293.15</i>	<i>298.15</i>	<i>303.15</i>	<i>308.15</i>	<i>313.15</i>	<i>318.15</i>
<i>Sol - Ideal</i>	0.00151	0.00180	0.00214	0.00255	0.00301	0.00356	0.00419	0.00493	0.00577

Sulfamerazina

	<i>Temperatura K</i>								
	<i>278.15</i>	<i>283.15</i>	<i>288.15</i>	<i>293.15</i>	<i>298.15</i>	<i>303.15</i>	<i>308.15</i>	<i>313.15</i>	<i>318.15</i>
<i>Sol - Ideal</i>	0.00276	0.00328	0.00390	0.00461	0.00544	0.00640	0.00750	0.00878	0.01025

Sulfametazina

	<i>Temperatura K</i>								
	<i>278.15</i>	<i>283.15</i>	<i>288.15</i>	<i>293.15</i>	<i>298.15</i>	<i>303.15</i>	<i>308.15</i>	<i>313.15</i>	<i>318.15</i>
<i>Sol - Ideal</i>	0.00524	0.00627	0.00747	0.00889	0.01053	0.01245	0.01467	0.01725	0.02023

Nota: Sol – Ideal, hace referencia a la solubilidad ideal.

Finalmente se procede a la aplicación de la Ecuación 2, donde se divide la solubilidad ideal sobre la solubilidad calculada permitiendo hallar el coeficiente de actividad así;

SD → $w_1^a = 0.45$ → *Temperatura en K* = 298.15

$$Ca = \frac{X_3^{id}}{X_3^{exp}} \rightarrow \frac{0.00301}{0.00078438} = 3.8$$

Tabla 6

Coeficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH, a diferentes temperaturas.

<i>Sulfadiazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	21.1	18.9	16.2	15.7	15.8	15.1	14.5	14.5	15.0
0.05	11.8	10.4	9.2	8.0	8.6	7.8	8.0	7.8	8.0
0.10	6.1	5.4	6.0	5.7	5.8	5.7	5.8	5.9	6.4
0.15	4.4	3.9	4.1	4.1	4.2	4.3	4.5	4.8	5.2
0.20	3.9	3.6	3.7	3.6	3.8	3.9	4.3	4.4	4.7
0.25	3.5	3.4	3.3	3.4	3.6	3.7	3.9	4.1	4.4
0.30	3.3	3.3	3.3	3.5	3.5	3.7	3.9	4.0	4.3
0.35	3.5	3.4	3.3	3.5	3.7	3.8	4.0	4.1	4.5
0.40	3.5	3.6	3.4	3.5	3.7	4.0	4.0	4.3	4.5
0.45	3.7	3.6	3.5	3.7	3.8	4.1	4.2	4.4	4.7
0.50	3.8	3.6	3.6	3.7	3.9	4.1	4.2	4.5	4.8
0.55	3.9	3.7	3.7	3.9	4.0	4.3	4.4	4.6	5.0
0.60	3.9	3.9	3.8	4.0	4.1	4.4	4.5	4.7	5.0
0.65	4.1	3.9	3.9	4.0	4.2	4.5	4.6	4.8	5.2
0.70	4.1	4.0	4.0	4.1	4.4	4.6	4.7	4.9	5.3
0.75	4.1	4.1	4.1	4.2	4.4	4.7	4.8	4.9	5.4
0.80	4.3	4.2	4.1	4.3	4.5	4.8	4.9	5.1	5.6
0.85	4.4	4.3	4.3	4.4	4.8	4.9	5.0	5.2	5.7
0.90	4.6	4.5	4.4	4.6	4.7	5.0	5.2	5.4	5.9
0.95	4.6	4.5	4.5	4.7	4.9	5.2	5.4	5.5	6.0
1.00	4.8	4.7	4.6	4.8	5.0	5.3	5.4	5.7	6.2

<i>Sulfamerazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	6.0	6.1	6.3	6.2	6.5	6.4	6.6	6.7	6.9
0.05	5.1	5.0	4.9	4.6	4.7	4.6	4.5	4.5	4.6
0.10	3.9	3.8	3.7	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.2
0.15	3.2	3.1	2.9	2.7	2.7	2.5	2.4	2.3	2.3
0.20	2.7	2.6	2.4	2.3	2.2	2.1	2.1	2.0	1.7
0.25	2.3	2.1	2.1	1.9	1.9	1.7	1.6	1.6	1.5
0.30	1.9	1.8	1.7	1.6	1.5	1.5	1.4	1.3	1.3
0.35	1.8	1.7	1.6	1.5	1.5	1.4	1.4	1.3	1.3
0.40	1.8	1.7	1.6	1.5	1.5	1.4	1.4	1.3	1.3
0.45	1.8	1.7	1.6	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.3
0.50	1.8	1.8	1.6	1.6	1.5	1.5	1.5	1.4	1.3
0.55	1.9	1.8	1.7	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4	1.4
0.60	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7	1.6	1.5	1.5	1.5
0.65	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.5
0.70	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.5
0.75	2.0	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6
0.80	2.0	2.0	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.6	1.6

0.85	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7
0.90	2.0	2.0	2.0	1.8	1.9	1.8	1.7	1.7	1.7
0.95	2.1	2.0	1.9	2.0	1.9	1.9	1.9	1.8	1.7
1.00	2.1	2.2	2.2	2.3	2.4	2.4	2.2	2.0	1.8
<i>Sulfametazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	7.0	6.4	5.9	5.5	5.2	4.8	4.6	4.4	4.1
0.05	6.7	6.1	5.7	5.3	5.0	4.7	4.4	4.2	4.1
0.10	6.4	5.9	5.5	5.1	4.8	4.6	4.3	4.1	3.9
0.15	5.1	4.7	4.4	4.1	3.9	3.7	3.5	3.3	3.2
0.20	4.3	3.9	3.7	3.5	3.3	3.1	2.9	2.8	2.7
0.25	3.3	3.0	2.8	2.7	2.5	2.4	2.3	2.2	2.1
0.30	2.8	2.6	2.4	2.3	2.1	2.1	1.9	1.9	1.8
0.35	2.5	2.3	2.2	2.1	2.0	1.9	1.8	1.7	1.7
0.40	2.4	2.2	2.1	2.0	1.9	1.8	1.7	1.7	1.6
0.45	2.4	2.2	2.1	2.0	1.9	1.8	1.7	1.7	1.6
0.50	2.4	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.7	1.7
0.55	2.4	2.3	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	1.9
0.60	2.5	2.4	2.3	2.2	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0
0.65	2.5	2.4	2.4	2.3	2.2	2.2	2.2	2.1	2.1
0.70	2.6	2.5	2.4	2.4	2.3	2.3	2.2	2.2	2.2
0.75	2.6	2.5	2.5	2.4	2.3	2.3	2.2	2.2	2.2
0.80	2.7	2.6	2.5	2.4	2.4	2.3	2.3	2.3	2.2
0.85	2.7	2.6	2.6	2.5	2.4	2.4	2.3	2.3	2.3
0.90	2.8	2.7	2.6	2.5	2.5	2.4	2.4	2.4	2.3
0.95	2.8	2.8	2.7	2.6	2.5	2.5	2.4	2.4	2.4
1.00	2.9	2.8	2.8	2.7	2.4	2.4	2.5	2.5	2.4

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

5.1.3. Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.

Las funciones termodinámicas estándar para el proceso de disolución de la SD, la SMR y la SMT, se calcularon mediante las variaciones hechas por Krug et al. a las ecuaciones de Van't Hoff, ver Ecuación 4, Ecuación 5 y Ecuación 6, graficadas en la Figura 7, Figura 8 y Figura 9 respectivamente. La T_{hm} media para la presente investigación es 297,59 K la cual fue calculada con anterioridad; los valores de la pendiente y el intercepto con sus respectivas desviaciones estándar fueron calculados mediante el programa Microsoft Office Professional Plus Excel® versión 2016, para comprender dichos cálculos se recomienda ver el *Anexo 1. Memoria de cálculo funciones termodinámicas de solución para la SD*; permitirán entender el proceso de análisis con las tres sulfas. Las gráficas resultantes son lineales para cada una de las

sulfonamidas estudiadas en todas las mezclas cosolventes MeCN + MeOH, obteniéndose coeficientes de correlación muy cercanos para regresión lineal de primer orden ($y = a + bx$), las desviaciones estándar para los cambios de la energía Gibbs se calcularon como el promedio de la incertidumbres en x_3 y para la entalpia de solución es proporcional a la desviación de la pendiente, y la desviación estándar para el cambio de la entropía de solución, se calculó como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía Gibbs y la entalpia de solución, respectivamente.

Figura 7

Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeCN + MeOH (\bullet : $w_1=0,00$; $*$: $w_1=0,5$; \blacksquare : $w_1=0,25$; \blacklozenge : $w_1=0,75$ y \blacktriangle : $w_1=1$).

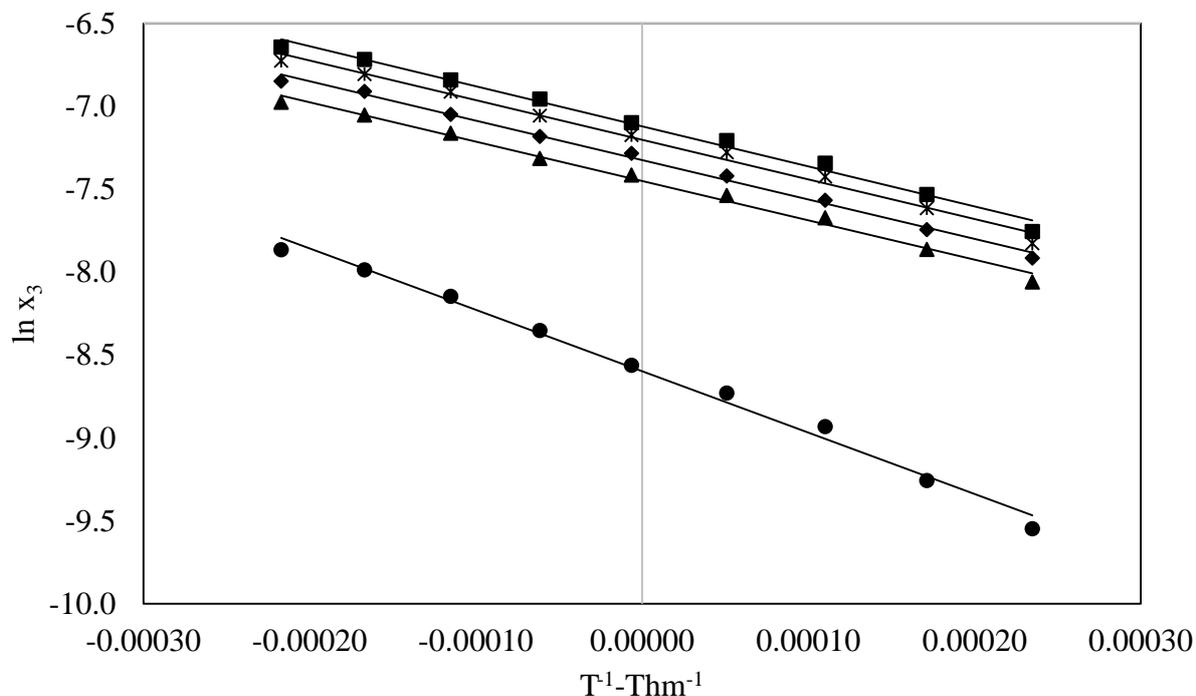


Figura 826

Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeCN + MeOH (\bullet : $w_1=0,00$; $*$: $w_1=0,5$; \blacksquare : $w_1=0,25$; \blacklozenge : $w_1=0,75$ y \blacktriangle : $w_1=1$).

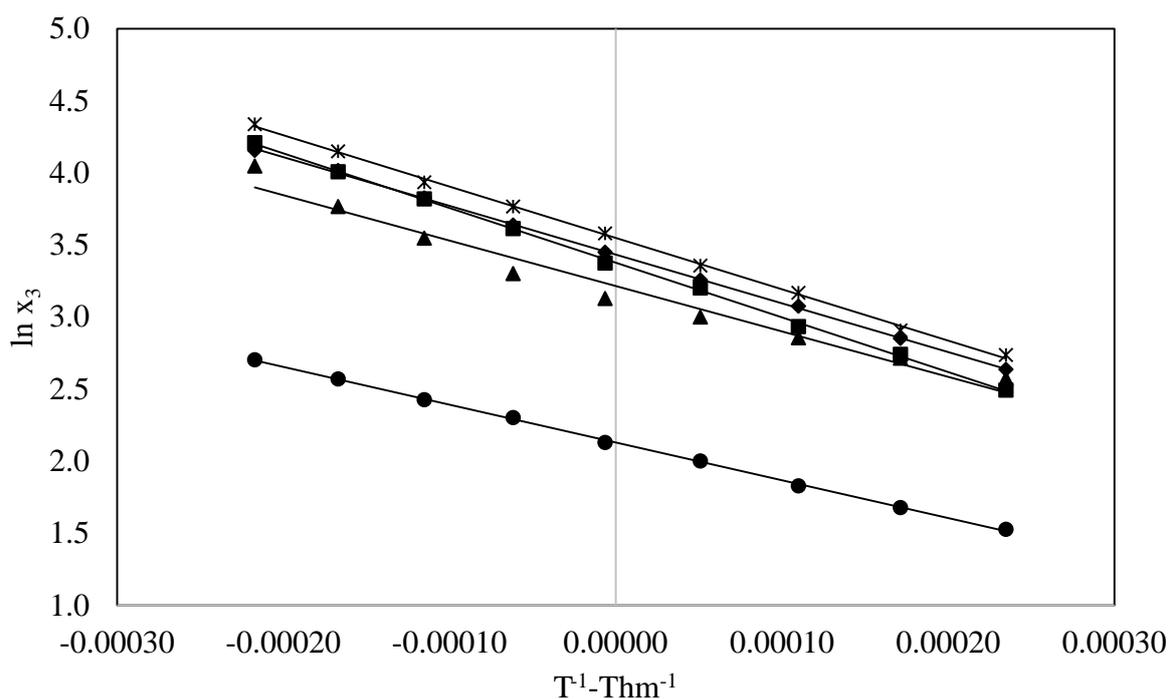
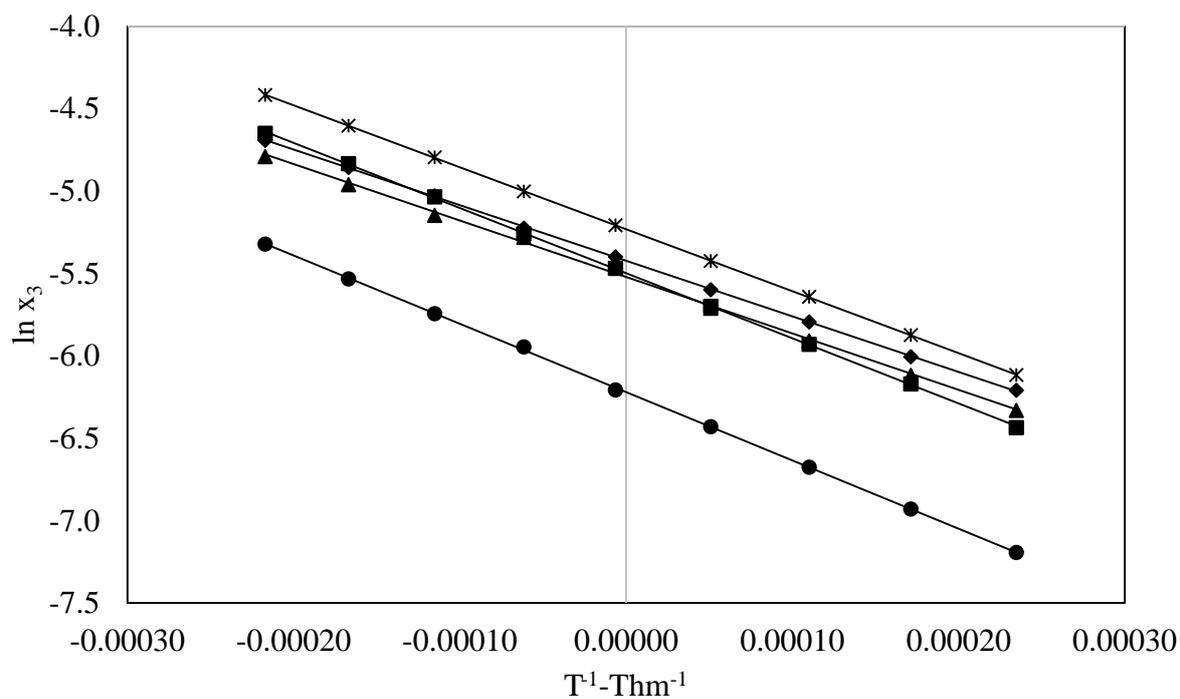


Figura 9

Gráfico de Van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH (•: $w_1=0,00$; *: $w_1=0,5$; ■: $w_1=0,25$; ◆: $w_1=0,75$ y ▲: $w_1=1$).



En la Tabla 7, se presentan las funciones termodinámicas estándar de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH. Se evidencia que el estándar de la energía libre de Gibbs de disolución de las tres sulfonamidas son positivas en todos los casos como también lo son las respectivas entalpías y entropías de disolución. Por lo tanto, los procesos de disolución global siempre son endotérmicos y están impulsados por la entropía.

La $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ más baja para la SD, SMR y la SMT se evidencia en la mezcla $w_1 = 0.30$; $w_1 = 0.35$ y $w_1 = 0.40$ respectivamente, donde se observa la máxima solubilidad. Los valores de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ y $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ en la SD aumentan de MeOH puro a la mezcla $w_1 = 0.05$ y luego disminuyen con la proporción de MeCN para alcanzar valores mínimos de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ en las mezclas $w_1 = 0.30$ (donde se observan cambios de entalpía similares), mientras que el valor mínimo de $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ se observa en MeCN puro. Además, las contribuciones relativas de la entalpía (ζ_H) y la entropía (ζ_{TS}) hacia los procesos de disolución están dadas por las Ecuaciones 7 y 8. Para la SMR los valores de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ y $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ aumentan de MeOH puro a la mezcla hasta $w_1 = 0.25$ y luego disminuyen con la proporción de MeCN para alcanzar valores mínimos de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ y $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ en MeCN puro. Finalmente, para la SMT los valores de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ disminuyen desde MeOH puro hasta alcanzar valores mínimos en MeCN puro. Por otro lado, los valores de $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ disminuyen de $w_1 = 0.00$ hasta $w_1 = 0.10$, luego aumenta de $w_1 = 0.15$ hasta $w_1 = 0.35$ y finalmente tuvo su descenso de $w_1 = 0.40$ alcanzar valores mínimos en $w_1 = 1.0$ o MeCN puro. Además, se reportan los datos de la contribución del factor energético $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ y organizacional $T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ al valor de la energía Gibbs estándar de solución; en todos los casos la contribución entálpica (ζ_H) es mayor que la contribución entrópica (ζ_{TS}). Como se observa en la Tabla , el principal contribuyente a la energía de Gibbs molares estándar positivas de disolución de la SD es la entalpía positiva ($\zeta_H > 0,72$); SMR es de ($\zeta_H > 0,64$) y para la SMT es de ($\zeta_H > 0,62$) que demuestra el predominio energético en la mayoría de estos procesos de disolución.

Tabla 7

Funciones termodinámicas de solución de la SD, SMR y SMT (3) en acetonitrilo (1) + metanol (2) mezclas de codisolventes a 297.6 K y presión $p = 0.1$ MPa.

<i>Sulfadiazina</i>						
w_1^a	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ /$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ /$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ /$ J mol ⁻¹ * K ⁻¹	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ /$ kJ mol ⁻¹	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	21.27±0.13	30.7±0.5	31.9±0.6	9.50±0.18	0.764	0.236
0.05	19.75±0.21	31.6±0.7	39.8±0.9	11.86±0.29	0.727	0.273
0.10	18.7±0.4	23.8±0.4	17.1±0.5	5.10±0.14	0.824	0.176

0.15	18.04±0.26	21.1±0.5	10.36±0.29	3.08±0.08	0.873	0.127
0.20	17.78±0.30	20.5±0.5	9.28±0.28	2.76±0.08	0.881	0.119
0.25	17.61±0.21	20.0±0.4	8.30±0.19	2.47±0.05	0.890	0.110
0.30	17.57±0.29	19.87±0.27	7.72±0.16	2.30±0.05	0.896	0.104
0.35	17.64±0.25	19.7±0.3	7.00±0.16	2.08±0.04	0.904	0.096
0.40	17.70±0.24	19.6±0.3	6.60±0.14	1.96±0.04	0.909	0.091
0.45	17.78±0.26	19.7±0.3	6.57±0.14	1.95±0.04	0.910	0.090
0.50	17.82±0.19	19.8±0.3	6.95±0.15	2.06±0.04	0.906	0.094
0.55	17.9±0.4	19.7±0.4	6.23±0.19	1.85±0.05	0.914	0.086
0.60	17.95±0.25	19.8±0.3	6.37±0.13	1.89±0.04	0.913	0.087
0.65	18.0±0.3	19.7±0.4	5.75±0.16	1.71±0.04	0.920	0.080
0.70	18.07±0.26	19.6±0.3	5.27±0.12	1.56±0.03	0.926	0.074
0.75	18.12±0.26	19.7±0.3	5.59±0.11	1.66±0.03	0.922	0.078
0.80	18.18±0.25	19.7±0.3	5.20±0.12	1.55±0.03	0.927	0.073
0.85	18.2±0.3	19.8±0.3	5.32±0.14	1.58±0.04	0.926	0.074
0.90	18.31±0.23	19.8±0.3	5.24±0.12	1.56±0.03	0.927	0.073
0.95	18.3±0.3	19.6±0.3	4.42±0.11	1.31±0.03	0.937	0.063
1.00	18.43±0.20	19.7±0.3	4.34±0.09	1.29±0.02	0.939	0.061

Sulfamerazina

w_1^a	$\Delta_{\text{sonl}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	17.51±0.15	21.78±0.15	14.33±0.16	4.26±0.04	0.836	0.164
0.05	16.74±0.22	26.52±0.21	32.8±0.5	9.77±0.15	0.731	0.269
0.10	16.00±0.20	28.20±0.14	40.9±0.5	12.19±0.17	0.698	0.302
0.15	15.34±0.22	31.00±0.18	52.6±0.8	15.65±0.24	0.664	0.336
0.20	14.88±0.21	31.3±0.3	55.1±1.0	16.41±0.29	0.656	0.344
0.25	14.43±0.23	31.53±0.23	57.4±1.0	17.09±0.30	0.648	0.352
0.30	14.00±0.18	30.59±0.16	55.7±0.7	16.58±0.23	0.648	0.352
0.35	13.91±0.19	30.26±0.18	54.9±0.8	16.35±0.25	0.649	0.351
0.40	13.93±0.18	29.97±0.15	53.8±0.7	16.03±0.22	0.651	0.349
0.45	13.95±0.22	29.79±0.18	53.2±0.9	15.84±0.26	0.653	0.347
0.50	14.00±0.20	29.62±0.24	52.4±0.8	15.61±0.26	0.655	0.345
0.55	14.08±0.18	29.17±0.14	50.7±0.7	15.09±0.21	0.659	0.341
0.60	14.14±0.20	28.90±0.18	49.5±0.7	14.75±0.23	0.662	0.338
0.65	14.21±0.20	28.66±0.21	48.5±0.7	14.45±0.23	0.665	0.335
0.70	14.23±0.23	28.52±0.23	48.0±0.8	14.28±0.26	0.666	0.334
0.75	14.29±0.18	28.10±0.16	46.4±0.6	13.81±0.19	0.670	0.330
0.80	14.32±0.20	28.00±0.19	45.9±0.7	13.67±0.21	0.672	0.328
0.85	14.39±0.18	27.63±0.16	44.4±0.6	13.24±0.18	0.676	0.324
0.90	14.42±0.22	27.60±0.23	44.2±0.7	13.18±0.23	0.677	0.323
0.95	14.52±0.21	27.09±0.26	42.2±0.7	12.56±0.22	0.683	0.317
1.00	14.83±0.13	26.1±0.9	38.1±1.4	11.3±0.4	0.698	0.302

Sulfametazina

w_1^a	$\Delta_{\text{sonl}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	15.39±0.17	34.43±0.14	63.9±0.7	19.04±0.22	0.644	0.356
0.05	15.30±0.30	34.11±0.19	63.2±1.3	18.8±0.3	0.645	0.355
0.10	15.21±0.21	33.81±0.13	62.4±0.9	18.59±0.27	0.645	0.355
0.15	14.68±0.23	33.49±0.15	63.23±1.04	18.8±0.3	0.640	0.360
0.20	14.26±0.24	33.21±0.17	63.68±1.14	18.9±0.3	0.637	0.363

0.25	13.60±0.32	32.86±0.24	64.7±1.6	19.2±0.4	0.631	0.369
0.30	13.22±0.20	32.58±0.15	65.06±1.03	19.3±0.3	0.627	0.373
0.35	12.98±0.25	32.33±0.19	65.0±1.3	19.3±0.3	0.626	0.374
0.40	12.87±0.18	32.06±0.14	64.4±0.9	19.18±0.29	0.626	0.374
0.45	12.87±0.25	31.83±0.19	63.7±1.3	18.9±0.3	0.627	0.373
0.50	12.9±0.3	31.24±0.25	61.5±1.6	18.3±0.4	0.631	0.369
0.55	13.10±0.26	29.81±0.19	56.14±1.18	16.7±0.3	0.641	0.359
0.60	13.23±0.18	28.53±0.13	51.3±0.7	15.29±0.22	0.651	0.349
0.65	13.32±0.21	28.00±0.15	49.3±0.8	14.67±0.25	0.656	0.344
0.70	13.37±0.22	28.01±0.16	49.2±0.8	14.64±0.26	0.657	0.343
0.75	13.4±0.3	28.04±0.24	49.12±1.28	14.6±0.3	0.657	0.343
0.80	13.46±0.19	28.05±0.14	49.0±0.7	14.58±0.22	0.658	0.342
0.85	13.52±0.29	28.05±0.21	48.83±1.11	14.5±0.3	0.659	0.341
0.90	13.56±0.17	28.07±0.13	48.7±0.6	14.51±0.19	0.659	0.341
0.95	13.62±0.27	28.10±0.19	48.68±1.04	14.4±0.3	0.660	0.340
1.00	13.66±0.15	28.4±0.3	49.7±0.7	14.8±0.2	0.658	0.342

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

5.1.4. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

En la Tabla 8 se presentan las funciones termodinámicas de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolvente MeCN + MeOH. La energía Gibbs de mezcla es positiva en todos los casos y disminuye con la adición de MeCN; mientras que los valores de la entalpía de mezcla para SD son todos positivos a excepción $w_1 = 0.00$ y 0.05 , lo cual desfavorece el proceso de solución y se presenta un descenso desde $w_1 = 0.10$ hasta $w_1 = 1.00$ de la entalpía de mezcla. Así, la entalpía de formación de la cavidad entre las moléculas de solvente para contener la molécula de soluto es positiva, puesto que es necesario suministrar energía para romper las fuerzas cohesivas entre las moléculas del solvente, por lo que este proceso no es favorable para la solubilidad. En el caso de la entropía los resultados son negativos lo que desfavorece el proceso de solución.

Por otro lado, la entalpía para la SMR, es negativa lo cual demuestra que el proceso de solución es favorecido por el proceso de mezcla, para la mayoría de los casos con la excepción en MeOH puro, demostrando que la adición de MeCN beneficia el proceso de solución. En cuanto a la entropía es mayormente positiva lo cual favorece al proceso de solución, excluyendo $w_1 = 0.00$; 0.05 y 0.55 que son negativas siendo desfavorables en estas concentraciones. En último lugar, la entalpía para la SMT, es negativa lo cual demuestra que el proceso de solución es favorecido por el proceso de mezcla, indicando que la adición de

MeCN beneficia el proceso de solución. En cuanto a la entropía es positiva lo cual favorece al proceso de solución.

Tabla 8

Funciones termodinámicas de mezcla de SD, SMR y SMT (3) en mezclas de codisolvente de acetonitrilo (1) + metanol (2) a 297,6 K y presión $p = 0,1$ MPa.

<i>Sulfadiazina</i>				
w_1^a	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}\text{* K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	6.88±0.15	-6.0±0.5	-2.7±0.6	-0.83±0.19
0.05	5.36±0.21	-6.8±0.7	5.12±1.01	1.52±0.30
0.10	4.3±0.4	0.8±0.4	-17.6±0.5	-5.23±0.15
0.15	3.65±0.26	3.5±0.5	-24.3±0.3	-7.25±0.09
0.20	3.39±0.30	4.1±0.5	-25.4±0.3	-7.57±0.09
0.25	3.23±0.22	4.6±0.4	-26.43±0.25	-7.86±0.07
0.30	3.18±0.30	4.85±0.28	-27.01±0.23	-8.03±0.06
0.35	3.26±0.25	4.9±0.3	-27.73±0.23	-8.25±0.06
0.40	3.31±0.24	5.0±0.3	-28.14±0.21	-8.37±0.06
0.45	3.39±0.26	4.9±0.3	-28.17±0.21	-8.38±0.06
0.50	3.43±0.20	4.8±0.4	-27.78±0.22	-8.26±0.06
0.55	3.5±0.4	4.9±0.4	-28.50±0.25	-8.48±0.07
0.60	3.56±0.26	4.8±0.3	-28.36±0.21	-8.44±0.06
0.65	3.6±0.3	4.9±0.4	-28.98±0.23	-8.62±0.06
0.70	3.69±0.26	5.0±0.3	-29.46±0.20	-8.76±0.06
0.75	3.73±0.26	4.9±0.3	-29.14±0.20	-8.67±0.06
0.80	3.79±0.26	4.9±0.3	-29.53±0.20	-8.78±0.06
0.85	3.8±0.3	4.8±0.3	-29.41±0.21	-8.75±0.06
0.90	3.93±0.24	4.8±0.3	-29.49±0.20	-8.77±0.06
0.95	3.9±0.3	5.0±0.3	-30.31±0.20	-9.02±0.05
1.00	4.04±0.20	4.9±0.3	-30.40±0.18	-9.04±0.05
<i>Sulfamerazina</i>				
w_1^a	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}\text{* K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	4.59±0.16	2.36±0.15	-23.37±0.23	-6.95±0.06
0.05	3.82±0.22	-2.37±0.22	-4.8±0.5	-1.44±0.16
0.10	3.08±0.21	-4.05±0.15	3.2±0.5	0.97±0.17
0.15	2.41±0.23	-6.85±0.19	14.9±0.8	4.43±0.25
0.20	1.96±0.22	-7.15±0.34	17.4±1.0	5.19±0.30
0.25	1.51±0.23	-7.38±0.23	19.74±1.03	5.87±0.30
0.30	1.08±0.19	-6.44±0.17	18.0±0.8	5.36±0.24
0.35	0.98±0.20	-6.11±0.19	17.2±0.8	5.12±0.25
0.40	1.01±0.18	-5.82±0.16	16.1±0.7	4.81±0.22
0.45	1.02±0.22	-5.65±0.19	15.5±0.9	4.62±0.27
0.50	1.08±0.20	-5.47±0.25	14.7±0.8	4.39±0.26
0.55	1.16±0.19	-5.0±0.15	13.00±0.7	3.87±0.2

0.60	1.21±0.21	-4.75±0.19	11.8±0.8	3.53±0.24
0.65	1.28±0.21	-4.52±0.21	10.8±0.8	3.23±0.24
0.70	1.31±0.23	-4.37±0.24	10.3±0.8	3.06±0.26
0.75	1.36±0.19	-3.96±0.17	8.7±0.6	2.59±0.20
0.80	1.40±0.20	-3.85±0.19	8.2±0.7	2.45±0.22
0.85	1.47±0.19	-3.49±0.17	6.7±0.6	2.01±0.19
0.90	1.49±0.23	-3.45±0.23	6.5±0.8	1.95±0.24
0.95	1.60±0.21	-2.95±0.27	4.5±0.7	1.34±0.22
1.00	1.90±0.14	-2.03±0.93	0.4±1.4	0.1±0.4
<i>Sulfametazina</i>				
w_1^a	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	4.10±0.17	-9.5±0.23	18.4±0.8	5.48±0.25
0.05	4.0±0.3	-9.26±0.26	17.6±1.3	5.2±0.4
0.10	3.92±0.21	-8.96±0.22	16.±0.9	5.03±0.29
0.15	3.39±0.23	-8.65±0.23	17.67±1.11	5.2±0.3
0.20	2.97±0.24	-8.36±0.24	18.11±1.20	5.3±0.3
0.25	2.3±0.3	-8.01±0.29	19.1±1.6	5.7±0.4
0.30	1.93±0.20	-7.73±0.23	19.50±1.09	5.8±0.3
0.35	1.69±0.25	-7.48±0.26	19.4±1.3	5.7±0.4
0.40	1.58±0.19	-7.21±0.23	18.89±1.06	5.6±0.3
0.45	1.58±0.26	-6.98±0.26	18.1±1.3	5.3±0.4
0.50	1.6±0.3	-6.3±0.3	15.9±1.6	4.7±0.5
0.55	1.81±0.26	-4.9±0.26	10.57±1.24	3.1±0.3
0.60	1.95±0.19	-3.68±0.22	5.83±0.8	1.73±0.25
0.65	2.03±0.21	-3.15±0.23	3.75±0.9	1.11±0.27
0.70	2.08±0.23	-3.16±0.24	3.65±0.9	1.08±0.28
0.75	2.1±0.3	-3.1±0.3	3.5±1.3	1.0±0.3
0.80	2.17±0.19	-3.20±0.22	3.4±0.8	1.02±0.24
0.85	2.23±0.29	-3.20±0.27	3.27±1.17	0.9±0.3
0.90	2.27±0.17	-3.22±0.22	3.1±0.7	0.95±0.22
0.95	2.33±0.27	-3.25±0.26	3.11±1.10	0.9±0.3
1.00	2.37±0.16	-3.6±0.3	4.1±0.8	1.24±0.26

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

5.1.5. Funciones termodinámicas estándar de transferencias de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B)

En la Tabla 9 se describen las funciones termodinámicas de transferencia de SD, SMR y SMT desde un medio de mayor a uno de menor polaridad, mediante las cuales se puede identificar el efecto de la composición cosolvente sobre la conducción del proceso de solución de cada sulfonamida. Estas funciones se calcularon como la diferencia entre la cantidad termodinámica de solución del fármaco en la mezcla cosolvente menos polar y la de la mezcla cosolvente de más polaridad.

En el análisis de transferencia desde el solvente más polar MeOH ($\delta = 29,6 \text{ MPa}^{1/2}$) al menos polar MeCN ($\delta = 24,1 \text{ MPa}^{1/2}$), se obtiene la siguiente evaluación: para la SD, entre $w_I = 0.00$ y 0.10 la energía de Gibbs de transferencia es negativa lo que implica que el proceso de transferencia se presenta con favorecimiento entálpico, pero desfavorecimiento entrópico. De $w_I = 0.05$ hasta 1.00 la energía de Gibbs es positiva lo que indica que la transferencia de un medio de mayor polaridad a uno de menor, no se está presentando.

En el caso de la SMR, entre $w_I = 0.00$ y $w_I = 0.30$ la energía de Gibbs es negativa lo que indica que el proceso de transferencia se presenta, con favorecimiento entálpico y desfavorecimiento entrópico en $w_I = 0.25$ a 0.30 . Por último, en las concentraciones másicas entre $w_I = 0.35$ y 1.00 la energía de Gibbs es positiva lo que indica que el proceso de transferencia no se presenta.

Finalmente, para la SMT, desde $w_I = 0.00$ hasta $w_I = 0.35$ la energía de Gibbs de transferencia es negativa lo que implica que el proceso de transferencia se presenta y presenta un favorecimiento entálpico y un desfavorecimiento entrópico en $w_I = 0.00$ hasta $w_I = 0.10$ y de $w_I = 0.30$ hasta $w_I = 0.40$. En último lugar, de $w_I = 0.40$ hasta 1.00 la energía de Gibbs es positiva lo que significa que la transferencia de un medio de mayor polaridad a uno de menor polaridad ya no se está presentando; en otras palabras, desde $w_I = 0,40$ fracción másica el proceso de transferencia no se presenta puesto que desde allí la energía de Gibbs es positiva, indicando la máxima solubilidad.

Tabla 9

Funciones termodinámicas de transferencia de SD, SMR y SMT (3) en mezclas de codisolvente de acetonitrilo (1) + metanol (2) a 297,6 K y presión $p = 0,1 \text{ MPa}$.

<i>Sulfadiazina</i>				
Más polar → Menos polar	$\Delta_{tr}G^0/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^0/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^0/\text{J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^0/\text{kJ mol}^{-1}$
$w_{0.00} \rightarrow w_{0.05}$	-3.7 ± 0.3	-10.9 ± 0.6	-24.2 ± 0.6	-24.2 ± 0.6
$w_{0.05} \rightarrow w_{0.10}$	0.1 ± 0.3	-0.2 ± 0.4	-1.12 ± 0.22	-1.12 ± 0.22
$w_{0.10} \rightarrow w_{0.15}$	0.07 ± 0.3	$0,07 \pm 0,4$	-0.03 ± 0.20	-0.03 ± 0.20
$w_{0.15} \rightarrow w_{0.20}$	0.04 ± 0.3	0.1 ± 0.5	0.383 ± 0.21	0.38 ± 0.21
$w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	0.08 ± 0.4	$-0,1 \pm 0,5$	-0.71 ± 0.25	-0.71 ± 0.25
$w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0.5	-0.99 ± 0.23	-0.99 ± 0.23
$w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	0.1 ± 0.3	-0.1 ± 0.5	-0.90 ± 0.15	-0.90 ± 0.15
$w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	0.05 ± 0.3	$-0,06 \pm 0,4$	-0.40 ± 0.21	-0.40 ± 0.21

$w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	0.07 ± 0.3	0.07 ± 0.4	-0.03 ± 0.20	-0.03 ± 0.20
$w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	0.04 ± 0.3	0.1 ± 0.5	0.383 ± 0.21	0.38 ± 0.21
$w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	0.08 ± 0.4	-0.1 ± 0.5	-0.71 ± 0.25	-0.71 ± 0.25
$w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	0.04 ± 0.4	0.08 ± 0.5	0.13 ± 0.23	0.13 ± 0.23
$w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	0.06 ± 0.4	-0.1 ± 0.5	-0.61 ± 0.21	-0.61 ± 0.21
$w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	0.05 ± 0.4	-0.08 ± 0.5	-0.48 ± 0.20	-0.48 ± 0.20
$w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	0.04 ± 0.3	0.1 ± 0.4	0.32 ± 0.17	0.32 ± 0.17
$w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	0.06 ± 0.3	-0.05 ± 0.4	-0.38 ± 0.16	-0.38 ± 0.16
$w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	0.06 ± 0.4	0.09 ± 0.5	0.11 ± 0.18	0.11 ± 0.18
$w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	0.07 ± 0.3	0.04 ± 0.5	-0.07 ± 0.18	-0.07 ± 0.18
$w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	0.05 ± 0.4	-0.1 ± 0.5	-0.81 ± 0.16	-0.81 ± 0.16
$w_{0.95} \rightarrow w_{1.00}$	0.06 ± 0.4	0.03 ± 0.4	-0.08 ± 0.14	-0.08 ± 0.14

<i>Sulfamerazina</i>				
Más polar → Menos polar	$\Delta_{tr}G^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{J mol}^{-1} \text{ *K}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$
$^a w_{0.00} \rightarrow w_{0.05}$	-0.77 ± 0.27	4.73 ± 0.26	18.5 ± 0.5	18.5 ± 0.5
$w_{0.05} \rightarrow w_{0.10}$	-0.73 ± 0.30	1.68 ± 0.25	8.14 ± 0.7	8.1 ± 0.7
$w_{0.10} \rightarrow w_{0.15}$	-0.66 ± 0.30	2.79 ± 0.23	11.6 ± 1.0	11.62 ± 1.01
$w_{0.15} \rightarrow w_{0.20}$	-0.45 ± 0.31	0.30 ± 0.38	2.5 ± 1.3	2.53 ± 1.30
$w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	-0.45 ± 0.31	0.2 ± 0.4	2.3 ± 1.4	2.3 ± 1.4
$w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	-0.42 ± 0.29	-0.93 ± 0.28	-1.72 ± 1.29	-1.72 ± 1.29
$w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	-0.09 ± 0.26	-0.3 ± 0.2	-0.7 ± 1.1	-0.78 ± 1.15
$w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	0.020 ± 0.26	-0.29 ± 0.2	-1.05 ± 1.1	-1.05 ± 1.12
$w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	0.018 ± 0.28	-0.17 ± 0.23	-0.64 ± 1.17	-0.64 ± 1.17
$w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	0.054 ± 0.29	-0.17 ± 0.30	-0.77 ± 1.25	-0.77 ± 1.25
$w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	0.075 ± 0.27	-0.4 ± 0.2	-1.75 ± 1.12	-1.75 ± 1.12
$w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	0.058 ± 0.27	-0.2 ± 0.2	-1.12 ± 1.06	-1.12 ± 1.06
$w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	0.07 ± 0.29	-0.23 ± 0.27	-1.01 ± 1.12	-1.01 ± 1.12
$w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	0.02 ± 0.30	-0.14 ± 0.31	-0.56 ± 1.18	-0.56 ± 1.18
$w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	0.05 ± 0.29	-0.41 ± 0.29	-1.58 ± 1.10	-1.58 ± 1.10
$w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	0.03 ± 0.27	-0.10 ± 0.25	-0.4 ± 0.9	-0.4 ± 0.9
$w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	0.07 ± 0.27	-0.36 ± 0.25	-1.4 ± 0.9	-1.4 ± 0.9
$w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	0.02 ± 0.29	-0.03 ± 0.28	-0.19 ± 1.01	-0.19 ± 1.01
$w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	0.10 ± 0.31	-0.5 ± 0.3	-2.05 ± 1.08	-2.05 ± 1.08
$w_{0.95} \rightarrow w_{1.00}$	0.30 ± 0.24	-0.9 ± 0.9	-4.1 ± 1.5	-4.1 ± 1.5

<i>Sulfametazina</i>				
Más polar → Menos polar	$\Delta_{tr}G^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{J mol}^{-1} \text{ *K}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$
$^a w_{0.00} \rightarrow w_{0.05}$	-0.08 ± 0.3	-0.31 ± 0.24	-0.7 ± 1.5	-0.7 ± 1.5
$w_{0.05} \rightarrow w_{0.10}$	-0.08 ± 0.3	-0.30 ± 0.24	-0.7 ± 1.6	-0.7 ± 1.6
$w_{0.10} \rightarrow w_{0.15}$	-0.53 ± 0.3	-0.31 ± 0.20	0.7 ± 1.3	0.7 ± 1.3
$w_{0.15} \rightarrow w_{0.20}$	-0.41 ± 0.3	-0.28 ± 0.23	0.4 ± 1.5	0.4 ± 1.5
$w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	-0.65 ± 0.4	-0.34 ± 0.29	1.0 ± 1.9	1.0 ± 1.9
$w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	-0.38 ± 0.3	-0.27 ± 0.28	0.3 ± 1.9	0.3 ± 1.9
$w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	-0.23 ± 0.3	-0.25 ± 0.24	-0.05 ± 1.6	-0.05 ± 1.6
$w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	-0.11 ± 0.3	-0.27 ± 0.24	-0.5 ± 1.6	-0.55 ± 1.6
$w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	0.0002 ± 0.3	-0.22 ± 0.24	-0.7 ± 1.6	-0.75 ± 1.6
$w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	0.06 ± 0.4	-0.5 ± 0.3	-2.19 ± 2.11	-2.19 ± 2.11
$w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	0.1 ± 0.4	-1.4 ± 0.3	-5.36 ± 2.02	-5.36 ± 2.0
$w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	0.1 ± 0.3	-1.27 ± 0.24	-4.7 ± 1.4	-4.7 ± 1.4

$w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	0.08 ± 0.28	-0.53 ± 0.21	-2.08 ± 1.13	-2.08 ± 1.13
$w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	0.04 ± 0.3	0.01 ± 0.23	-0.10 ± 1.21	-0.10 ± 1.21
$w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	0.04 ± 0.4	0.02 ± 0.29	-0.08 ± 1.56	-0.08 ± 1.5
$w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	0.04 ± 0.3	0.01 ± 0.28	-0.1 ± 1.4	-0.1 ± 1.4
$w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	0.05 ± 0.3	0.00 ± 0.25	-0.1 ± 1.3	-0.1 ± 1.3
$w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	0.04 ± 0.3	0.02 ± 0.25	-0.07 ± 1.29	-0.07 ± 1.29
$w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	0.05 ± 0.3	0.03 ± 0.23	-0.08 ± 1.23	-0.08 ± 1.23
$w_{0.95} \rightarrow w_{1.00}$	0.03 ± 0.3	0.35 ± 0.37	1.05 ± 1.30	1.05 ± 1.30

Nota: ^aw, es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en la mezcla de acetonitrilo (1) + metanol (2) sin SD, SMR y SMT.

5.1.6. *Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH*

El análisis de la compensación entálpica-entrópica se halló graficando $\Delta H^{\circ}_{\text{soln}}$ vs $\Delta G^{\circ}_{\text{soln}}$, en donde se observa una relación no lineal para las tres sulfonamidas estudiadas; estas relaciones, pueden ser observadas en el proceso de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. Varias investigaciones indican efectos de compensación de no entalpía-entropía asociados al proceso de disolución de fármacos en mezclas de codisolventes acuosos y no acuosos. Estos análisis se han realizado para identificar los principales mecanismos moleculares implicados en la acción del codisolvente de disolución según la composición de las mezclas. Los gráficos ponderados de $\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}$ en función de $\Delta_{\text{soln}} G^{\circ}$ permiten tal análisis (Bustamante & Bustamante, 1996; Bustamante et al., 1995, 1998). De acuerdo a Delgado, (2014) el patrón de compensación entálpica-entrópica, es la manifestación termodinámica de la formación y ruptura de enlaces, siendo el puente de hidrogeno el factor más importante en la compensación en soluciones acuosas. En la Figura 10, Figura 11 y Figura 12 se presentan esta relación no lineal entre las funciones termodinámicas $\Delta H^{\circ}_{\text{soln}}$ vs $\Delta G^{\circ}_{\text{soln}}$ del proceso de disolución de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente MeCN + MeOH.

Como se muestra en la Figura 10, la SD muestra una tendencia lineal $\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}$ frente a $\Delta_{\text{soln}} G^{\circ}$ con pendiente negativa desde el MeOH puro a la mezcla $w_1 = 0.05$, de esta composición a la mezcla $w_1 = 0.30$, presentan pendientes principalmente positivas, finalmente, de esta mezcla a MeCN puro la entalpía es constante y por lo tanto la pendiente es cercana a cero. Por lo tanto, en el primer caso, el mecanismo impulsor para la transferencia de SD desde el sistema de solventes más polar (MeOH puro) a una mezcla de solventes menos polar ($w_1 = 0.05$) es el aumento de entropía debido a la posible ruptura de los enlaces de hidrógeno la estructura interna del MeOH puro. En el segundo caso, la transferencia de SD es

impulsada por la disminución de entalpía, que probablemente se deba a una mejor solvatación de SD por moléculas de MeCN.

En el caso de la SMR, la Figura 11 muestra una tendencia lineal $\Delta_{\text{soln}} H^\circ$ frente a $\Delta_{\text{soln}} G^\circ$ con pendiente negativa indicando una conducción entrópica desde el MeOH puro a la mezcla $w_1 = 0.25$, de esta composición a la mezcla $w_1 = 0.35$, presentan pendientes principalmente positivas siendo un proceso conducido por la entalpía, finalmente, de esta mezcla a MeCN puro se presenta una tendencia de pendiente negativa indicando que el proceso de solución es conducido por la entropía. En último lugar, la SMT muestra en la Figura 12 desde MeOH puro hasta $w_1 = 0.40$, se presentan pendientes principalmente positivas siendo un proceso conducido por la entalpía, de esta última composición a la mezcla $w_1 = 0.65$, presentan pendientes principalmente negativas indicando que el proceso de solución es conducido por la entropía. De $w_1 = 0.65$ a $w_1 = 0.95$ la entalpía es casi constante y por lo tanto la pendiente es cercana a cero. Finalmente, de esta última mezcla a MeCN puro presenta pendiente positiva y muestra que el proceso es conducido por la entalpía de solución.

Figura 10

Gráfico de compensación entálpica-entrópica, $\Delta H^\circ_{\text{soln}}$ vs $\Delta G^\circ_{\text{soln}}$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. (Temperatura Armónica)

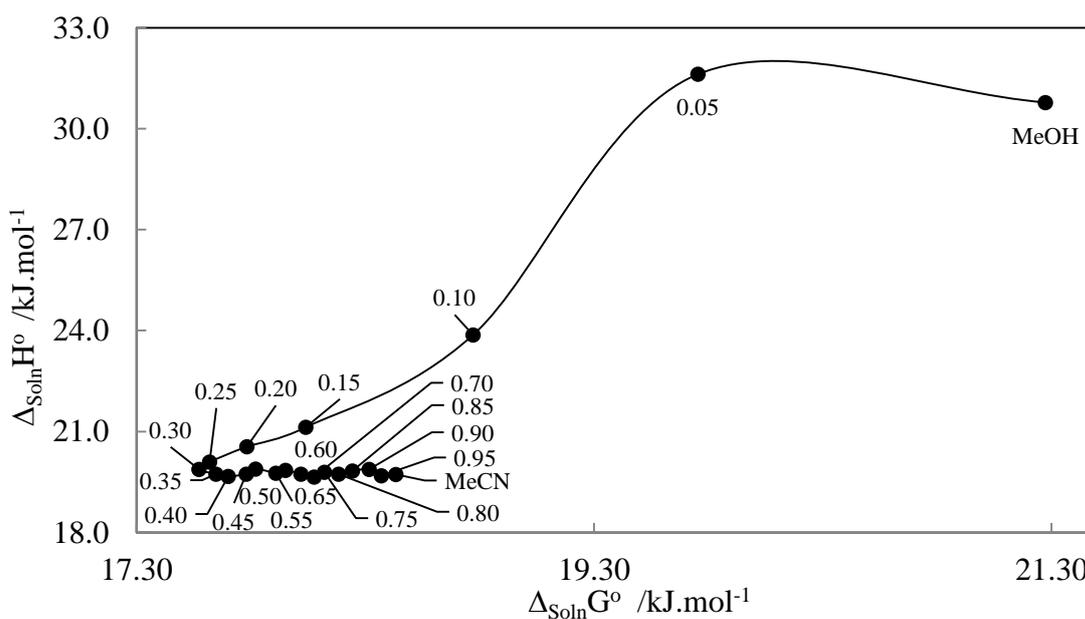


Figura 11

Gráfico de compensación entálpica-entrópica, ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln} para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. (Temperatura Armónica)

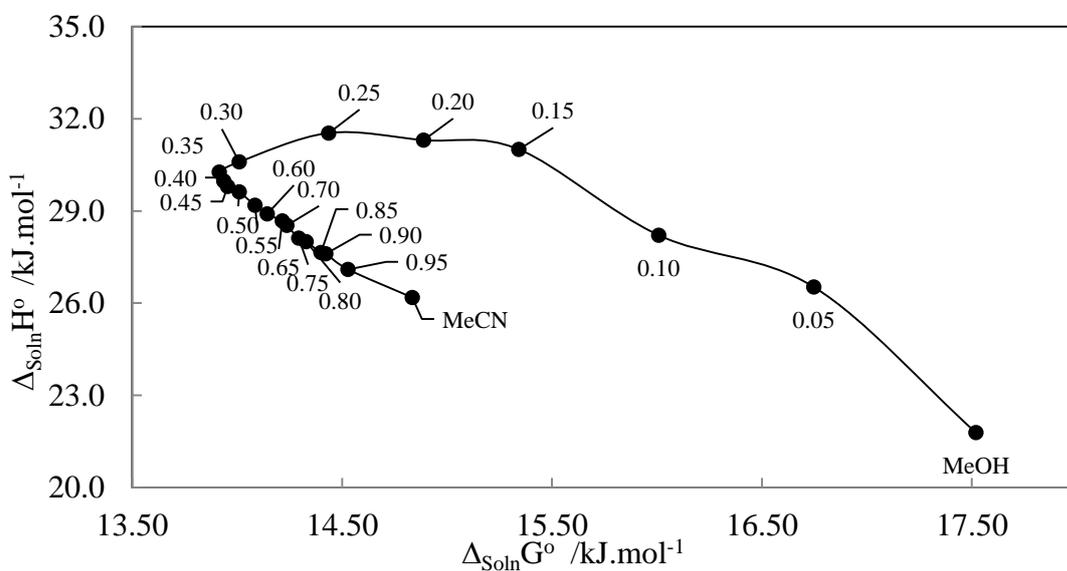
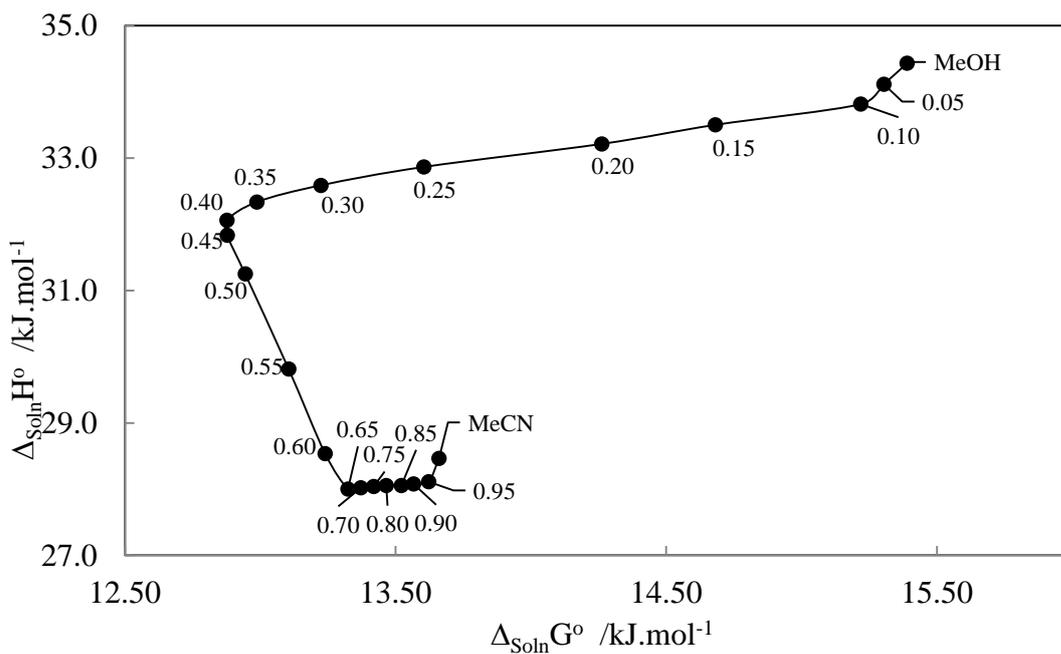


Figura 12

Gráfico de compensación entálpica-entrópica, ΔH°_{soln} vs ΔG°_{soln} para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 297,59 K. (Temperatura Armónica)



5.1.7. Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH de acuerdo a los modelos IKBI y QLQC

De acuerdo con la Figura 13, las tres sulfonamidas presentan comportamientos similares. En mezclas ricas en metanol se solvatan preferencialmente por el metanol. Si bien no hay una diferencia significativa en los valores del parámetro de solvatación preferencial, la presencia de grupo metilo (SD: 0; SMR:1 y SMT:2) induce a un corrimiento del máximo de solvatación por el agua a fracciones molares de acetonitrilo mayores. En mezclas entre 0.3 y 0.4 en fracción molar de acetonitrilo, las tres sulfonamidas presentan una pequeña solvatación por parte del acetonitrilo, y en mezclas ricas en acetonitrilo, las tres sulfonamidas se solvatan nuevamente por el metanol, siendo la SMR la que presenta una mayor solvatación.

En la Tabla 10, se muestran los resultados del análisis de las expresiones matemáticas para la aplicación del modelo IKBI. Además, muestra que los valores $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ son negativos en todas las composiciones de disolventes para las tres sulfonamidas.

Figura 13

Parámetros de solvatación preferenciales de sulfadiazina (•), sulfamerazina (♦) y sulfametazina (▲) (3) por acetonitrilo (1) en Mezclas de {acetonitrilo (1) + metanol (2)} a 298,15 K.

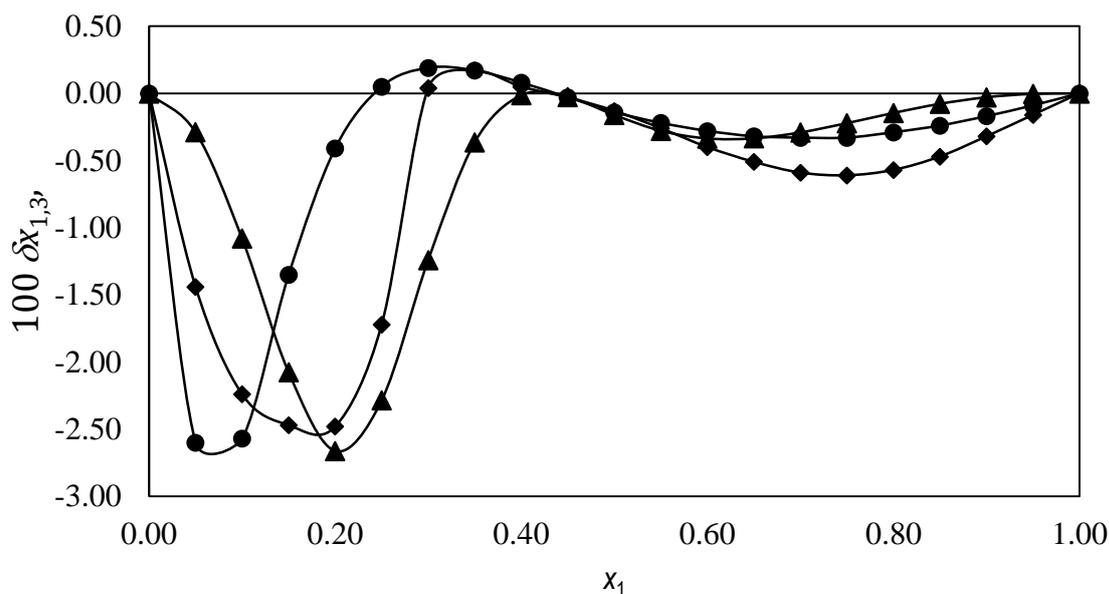


Tabla 10

Algunas propiedades asociadas a la solvatación preferencial de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina (3) en mezclas de {acetonitrilo (1) + metanol (2)} a 298,15 K.

<i>Sulfadiazina</i>									
x_1^a	$D /$ kJ mol^{-1}	$Q /$ kJ mol^{-1}	$RT \kappa_T /$ kJ mol^{-1}	$V_1 /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$V_2 /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$G_{1,3} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$G_{2,3} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$V_{cor} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$100 \delta x_{1,3}$
0.00	-37.96	2.479	3.094	52.85	41.66	-784.9	-146.9	1187	0.00
0.05	-30.30	2.085	3.072	52.80	41.45	-719.2	-185.3	1188	-2.60
0.10	-15.72	1.800	3.050	52.76	41.26	-471.2	-193.0	1195	-2.57
0.15	-6.34	1.602	3.028	52.74	41.09	-285.1	-178.3	1205	-1.35
0.20	-1.77	1.472	3.006	52.72	40.95	-186.4	-159.7	1215	-0.41
0.25	0.24	1.391	2.983	52.72	40.82	-141.7	-144.7	1224	0.05
0.30	1.07	1.345	2.961	52.72	40.72	-124.3	-134.4	1233	0.19
0.35	1.37	1.323	2.939	52.74	40.64	-119.6	-127.9	1242	0.17
0.40	1.44	1.314	2.917	52.75	40.57	-120.4	-124.0	1252	0.08
0.45	1.40	1.312	2.895	52.78	40.52	-123.3	-121.7	1262	-0.03
0.50	1.33	1.313	2.873	52.80	40.48	-126.6	-120.4	1272	-0.14
0.55	1.24	1.316	2.851	52.83	40.46	-129.9	-119.7	1282	-0.22
0.60	1.16	1.321	2.829	52.86	40.45	-133.0	-119.3	1292	-0.28
0.65	1.09	1.333	2.807	52.89	40.46	-135.6	-119.2	1303	-0.32
0.70	1.03	1.357	2.785	52.92	40.47	-138.0	-119.2	1314	-0.33
0.75	0.98	1.404	2.763	52.95	40.50	-140.2	-119.5	1325	-0.33
0.80	0.95	1.485	2.741	52.98	40.53	-142.1	-120.2	1335	-0.29
0.85	0.94	1.615	2.719	53.00	40.57	-143.8	-121.1	1346	-0.24
0.90	0.95	1.810	2.697	53.01	40.61	-145.2	-122.3	1357	-0.17
0.95	0.99	2.091	2.675	53.02	40.66	-146.4	-123.5	1367	-0.09
1.00	1.07	2.479	2.652	53.02	40.72	-147.3	-124.4	1378	0.00

<i>Sulfamerazina</i>									
x_1^a	$D /$ kJ mol^{-1}	$Q /$ kJ mol^{-1}	$RT \kappa_T /$ kJ mol^{-1}	$V_1 /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$V_2 /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$G_{1,3} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$G_{2,3} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$V_{cor} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$100 \delta x_{1,3}$
0.00	-21.94	2.479	3.094	52.85	41.66	-530.1	-161.4	1244	0.00
0.05	-18.04	2.085	3.072	52.80	41.45	-502.1	-184.3	1247	-1.44
0.10	-14.39	1.800	3.050	52.76	41.26	-458.3	-203.6	1252	-2.24
0.15	-11.64	1.602	3.028	52.74	41.09	-415.1	-218.9	1260	-2.47
0.20	-10.29	1.472	3.006	52.72	40.95	-390.5	-235.2	1268	-2.48
0.25	-7.49	1.391	2.983	52.72	40.82	-326.4	-232.5	1278	-1.72
0.30	0.24	1.345	2.961	52.72	40.72	-156.4	-158.7	1291	0.04
0.35	1.44	1.323	2.939	52.74	40.64	-132.9	-141.5	1301	0.17
0.40	1.06	1.314	2.917	52.75	40.57	-141.9	-144.5	1311	0.05
0.45	1.12	1.312	2.895	52.78	40.52	-142.7	-141.4	1321	-0.03
0.50	1.33	1.313	2.873	52.80	40.48	-141.1	-134.9	1331	-0.13
0.55	1.54	1.316	2.851	52.83	40.46	-140.3	-127.6	1342	-0.26
0.60	1.71	1.321	2.829	52.86	40.45	-140.7	-120.6	1352	-0.40
0.65	1.82	1.333	2.807	52.89	40.46	-142.3	-114.6	1363	-0.51
0.70	1.89	1.357	2.785	52.92	40.47	-144.8	-110.1	1374	-0.59
0.75	1.92	1.404	2.763	52.95	40.50	-147.9	-107.4	1385	-0.61
0.80	1.92	1.485	2.741	52.98	40.53	-151.3	-106.9	1396	-0.57
0.85	1.90	1.615	2.719	53.00	40.57	-154.6	-108.7	1407	-0.47
0.90	1.87	1.810	2.697	53.01	40.61	-157.6	-112.5	1418	-0.32
0.95	1.82	2.091	2.675	53.02	40.66	-160.1	-117.9	1429	-0.16
1.00	1.77	2.479	2.652	53.02	40.72	-161.8	-123.9	1440	0.00
<i>Sulfametazina</i>									
x_1^a	$D /$ kJ mol^{-1}	$Q /$ kJ mol^{-1}	$RT \kappa_T /$ kJ mol^{-1}	$V_1 /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$V_2 /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$G_{1,3} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$G_{2,3} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$V_{cor} /$ $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$100 \delta x_{1,3}$
0.00	0.000	2.479	3.094	52.85	41.66	-175.9	-175.9	1231.9	0.000
0.05	-3.809	2.085	3.072	52.80	41.45	-247.9	-180.8	1274.1	-0.289

0.10	-7.703	1.800	3.050	52.76	41.26	-334.9	-198.5	1315.0	-1.080
0.15	-11.190	1.602	3.028	52.74	41.09	-419.9	-231.2	1355.2	-2.076
0.20	-13.012	1.472	3.006	52.72	40.95	-465.6	-269.2	1396.2	-2.661
0.25	-11.878	1.391	2.983	52.72	40.82	-437.4	-288.6	1438.8	-2.284
0.30	-8.091	1.345	2.961	52.72	40.72	-347.5	-271.2	1482.7	-1.240
0.35	-3.657	1.323	2.939	52.74	40.64	-249.1	-227.1	1526.2	-0.363
0.40	-0.329	1.314	2.917	52.75	40.57	-182.2	-181.4	1568.3	-0.013
0.45	1.480	1.312	2.895	52.78	40.52	-151.0	-149.3	1609.8	-0.027
0.50	2.165	1.313	2.873	52.80	40.48	-142.8	-132.6	1650.8	-0.160
0.55	2.223	1.316	2.851	52.83	40.46	-145.4	-127.1	1691.9	-0.278
0.60	1.997	1.321	2.829	52.86	40.45	-151.7	-128.2	1732.9	-0.335
0.65	1.671	1.333	2.807	52.89	40.46	-158.4	-133.1	1774.0	-0.334
0.70	1.333	1.357	2.785	52.92	40.47	-164.3	-139.8	1814.9	-0.290
0.75	1.016	1.404	2.763	52.95	40.50	-168.9	-147.5	1855.8	-0.221
0.80	0.732	1.485	2.741	52.98	40.53	-172.3	-155.4	1896.5	-0.145
0.85	0.480	1.615	2.719	53.00	40.57	-174.5	-162.9	1936.9	-0.077
0.90	0.255	1.810	2.697	53.01	40.61	-175.7	-169.6	1977.0	-0.028
0.95	0.049	2.091	2.675	53.02	40.66	-176.3	-175.2	2016.8	-0.003
1.00	-0.145	2.479	2.652	53.02	40.72	-176.3	-179.4	2056.4	0.000

Nota: ^a x_1 es la fracción molar de acetonitrilo (1) en las mezclas de {acetonitrilo (1) + metanol (2)} libres de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina (3).

5.2. Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad de SD, SMR y SMT

5.2.1. Aplicación del modelo de Van 't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

En la Tabla 11 se muestran los parámetros de la ecuación de Van 't Hoff para el cálculo de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH; los cuales permitieron mediante la Ecuación (18), hallar la solubilidad calculada para las tres sulfonamidas en estudio. Ver Tabla 12.

Además, en la Tabla 13 se muestra la desviación relativa del modelo Van 't Hoff, donde se evidencia a través del cálculo del error medio de porcentaje absoluto [MAPE], ver Ecuación (28) que los datos calculados con respecto a los datos experimentales tienen un porcentaje de error inferiores al 4.85%, 1.84% y 0.47% respectivamente para la SD, SMR y SMT. Lo cual indica, que los datos calculados con el modelo poseen una muy buena correlación con los datos de solubilidad experimental de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.

Al graficar los datos experimentales frente a los datos calculados, ver Figura 14, Figura 15 y Figura 16, se evidencia una tendencia lineal de los datos. Además, se obtienen coeficientes de correlación iguales a 0.99, corroborando que los datos calculados con este modelo presentan una buena correlación con los datos experimentales; excepto en la Figura 15 de la SMR, cuando la concentración de MeCN es igual a 1,00 mostrando una desalineación de los datos. Por otro lado, la Figura 16 de la SMT es la que presenta mayor concordancia lineal en comparación con las otras dos sulfonamidas.

Tabla 11

Parámetros de la ecuación de Van 't Hoff para el cálculo de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.

w_1^a	<i>Sulfadiazina</i>		<i>Sulfamerazina</i>		<i>Sulfametazina</i>	
	A	B	A	B	A	B
0.00	3.8443	-3725.2	1.6721	-2602.1	7.6937	-4140.6
0.05	4.7906	-3826.8	3.809	-3151.5	7.5781	-4097.7
0.10	2.0413	-2880.7	4.8357	-3365.6	7.4979	-4063.1

0.15	1.3905	-2605.1	6.2438	-3702.5	7.5855	-4024.5
0.20	1.2986	-2544.3	6.9899	-3858.7	7.6528	-3994.8
0.25	1.1046	-2464.4	6.9275	-3795.5	7.7639	-3949.4
0.30	0.8109	-2362.4	6.6216	-3657.8	7.8284	-3922.1
0.35	0.8833	-2399.3	6.5703	-3629.8	7.836	-3894.9
0.40	0.7738	-2368.1	6.5187	-3616.7	7.7782	-3864.6
0.45	0.9412	-2429.6	6.3955	-3582.8	7.6468	-3826.8
0.50	0.9273	-2434.6	6.2596	-3541.6	7.394	-3757.8
0.55	0.9362	-2448.1	6.0054	-3482.4	6.7156	-3573.9
0.60	0.8261	-2416.1	5.8794	-3449.9	6.1559	-3423.8
0.65	0.792	-2419.4	5.9562	-3477.3	5.9019	-3358.3
0.70	0.722	-2402.2	5.7617	-3423.6	5.8882	-3359.9
0.75	0.5743	-2361.4	5.5023	-3359	5.8635	-3358.1
0.80	0.667	-2399.3	5.4289	-3337.7	5.8649	-3364.4
0.85	0.746	-2429.3	5.4268	-3346.7	5.8753	-3374.4
0.90	0.6242	-2405	5.3136	-3312.7	5.8602	-3375.5
0.95	0.5057	-2372.2	5.2967	-3315.8	5.8203	-3369.7
1.00	0.5665	-2399.3	5.0874	-3261.5	5.9236	-3408.7

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla; A es el valor del intercepto y B es la pendiente.

Tabla 12

Solubilidad calculada por el modelo Van't Hoff para la SD, SMR y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

<i>Sulfadiazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.71	0.90	1.14	1.42	1.75	2.15	2.63	3.19	3.84
0.05	1.27	1.63	2.06	2.58	3.21	3.96	4.87	5.93	7.19
0.10	2.45	2.94	3.51	4.16	4.90	5.75	6.71	7.79	9.00
0.15	3.44	4.06	4.76	5.55	6.44	7.44	8.56	9.79	11.16
0.20	3.90	4.59	5.36	6.23	7.21	8.30	9.51	10.85	12.33
0.25	4.28	5.01	5.83	6.74	7.76	8.90	10.15	11.53	13.05
0.30	4.61	5.35	6.19	7.12	8.15	9.28	10.54	11.91	13.41
0.35	4.34	5.05	5.85	6.75	7.74	8.84	10.05	11.38	12.84
0.40	4.35	5.06	5.85	6.73	7.70	8.78	9.97	11.27	12.69
0.45	4.12	4.81	5.58	6.45	7.41	8.47	9.65	10.95	12.37
0.50	3.99	4.66	5.41	6.25	7.18	8.22	9.36	10.62	12.00
0.55	3.84	4.48	5.21	6.02	6.93	7.93	9.04	10.27	11.61
0.60	3.86	4.50	5.22	6.02	6.91	7.90	8.99	10.19	11.50
0.65	3.68	4.30	4.98	5.75	6.60	7.55	8.59	9.74	11.00
0.70	3.65	4.26	4.93	5.69	6.52	7.45	8.47	9.60	10.82
0.75	3.65	4.24	4.90	5.64	6.45	7.35	8.34	9.43	10.62

0.80	3.50	4.07	4.72	5.43	6.23	7.12	8.09	9.17	10.34
0.85	3.40	3.96	4.60	5.31	6.10	6.98	7.95	9.01	10.18
0.90	3.28	3.82	4.43	5.11	5.86	6.69	7.61	8.62	9.73
0.95	3.28	3.81	4.41	5.07	5.81	6.63	7.52	8.51	9.58
1.00	3.16	3.68	4.26	4.92	5.64	6.44	7.32	8.29	9.35

Sulfamerazina

w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	4.61	5.43	6.37	7.43	8.63	9.96	11.45	13.11	14.93
0.05	5.41	6.61	8.02	9.67	11.58	13.78	16.32	19.21	22.50
0.10	7.00	8.67	10.65	13.00	15.76	18.99	22.74	27.07	32.05
0.15	8.52	10.78	13.53	16.85	20.82	25.55	31.15	37.74	45.45
0.20	10.25	13.10	16.59	20.85	26.00	32.19	39.57	48.33	58.66
0.25	12.09	15.38	19.41	24.30	30.19	37.25	45.64	55.56	67.22
0.30	14.61	18.42	23.05	28.63	35.29	43.21	52.55	63.52	76.31
0.35	15.35	19.32	24.14	29.92	36.83	45.02	54.67	65.98	79.17
0.40	15.28	19.22	23.99	29.72	36.55	44.64	54.18	65.34	78.35
0.45	15.26	19.15	23.86	29.49	36.20	44.14	53.47	64.37	77.05
0.50	15.44	19.34	24.03	29.63	36.28	44.14	53.35	64.09	76.56
0.55	14.82	18.48	22.88	28.12	34.32	41.61	50.14	60.05	71.52
0.60	14.68	18.28	22.58	27.70	33.74	40.84	49.12	58.73	69.83
0.65	14.37	17.92	22.17	27.24	33.24	40.29	48.53	58.11	69.19
0.70	14.35	17.83	21.99	26.93	32.76	39.59	47.55	56.78	67.43
0.75	13.96	17.28	21.23	25.90	31.39	37.80	45.25	53.85	63.73
0.80	14.01	17.31	21.24	25.88	31.33	37.68	45.05	53.56	63.32
0.85	13.53	16.74	20.55	25.05	30.33	36.50	43.66	51.93	61.43
0.90	13.66	16.85	20.65	25.12	30.36	36.46	43.54	51.69	61.04
0.95	13.28	16.39	20.08	24.44	29.54	35.49	42.38	50.33	59.44
1.00	13.09	16.10	19.67	23.86	28.75	34.43	41.00	48.55	57.18

Sulfametazina

w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	7.52	9.78	12.61	16.11	20.42	25.67	32.04	39.71	48.88
0.05	7.82	10.14	13.04	16.61	21.00	26.35	32.81	40.57	49.83
0.10	8.17	10.58	13.57	17.25	21.77	27.26	33.88	41.82	51.28
0.15	10.25	13.23	16.93	21.49	27.05	33.79	41.91	51.63	63.19
0.20	12.20	15.72	20.08	25.43	31.96	39.87	49.37	60.72	74.20
0.25	16.05	20.62	26.26	33.18	41.59	51.75	63.93	78.44	95.64
0.30	18.88	24.22	30.80	38.85	48.62	60.40	74.50	91.29	111.15
0.35	20.98	26.86	34.10	42.95	53.67	66.57	82.00	100.34	122.00
0.40	22.08	28.22	35.76	44.95	56.07	69.44	85.39	104.32	126.65
0.45	22.18	28.28	35.75	44.84	55.81	68.97	84.65	103.21	125.07
0.50	22.07	28.02	35.28	44.06	54.63	67.26	82.24	99.92	120.65
0.55	21.70	27.22	33.89	41.87	51.37	62.60	75.79	91.21	109.13
0.60	21.26	26.43	32.60	39.92	48.56	58.68	70.49	84.17	99.95
0.65	20.87	25.84	31.74	38.72	46.92	56.50	67.62	80.48	95.25
0.70	20.47	25.34	31.13	37.98	46.03	55.44	66.36	78.98	93.48
0.75	20.10	24.88	30.56	37.29	45.18	54.41	65.12	77.50	91.72
0.80	19.68	24.37	29.95	36.54	44.30	53.36	63.89	76.06	90.05
0.85	19.18	23.77	29.23	35.69	43.29	52.17	62.50	74.44	88.17

0.90	18.82	23.32	28.68	35.02	42.48	51.20	61.34	73.07	86.55
0.95	18.47	22.87	28.12	34.32	41.62	50.15	60.06	71.52	84.70
1.00	17.80	22.10	27.23	33.32	40.49	48.89	58.68	70.02	83.08

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

Tabla 13

Desviación relativa modelo Van't Hoff para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

MAPE		4.85							
<i>Sulfadiazina</i>									
<i>Temperatura K</i>									
w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.001	5.27	14.11	12.54	8.41	8.75	9.35	6.33	0.001
0.05	0.005	5.95	11.35	18.51	8.42	13.53	7.58	6.38	0.004
0.10	0.014	11.23	2.00	6.20	5.08	7.58	7.18	6.04	0.012
0.15	0.012	11.06	8.96	9.87	10.92	9.62	7.38	4.43	0.011
0.20	0.010	9.06	8.37	11.27	9.05	10.22	3.42	3.98	0.009
0.25	0.007	6.44	9.89	9.11	6.13	6.72	5.17	4.60	0.006
0.30	0.009	0.55	3.73	3.46	4.49	4.03	2.28	3.90	0.008
0.35	0.010	4.31	8.71	7.89	5.93	4.53	4.95	4.49	0.009
0.40	0.007	0.16	5.89	6.46	5.34	2.17	5.49	0.92	0.006
0.45	0.008	4.47	7.69	6.57	5.55	3.29	2.95	2.12	0.008
0.50	0.011	5.41	9.26	9.48	6.27	4.56	5.96	3.98	0.009
0.55	0.013	7.53	9.22	7.46	8.49	4.41	5.04	3.09	0.011
0.60	0.018	3.48	7.82	5.97	5.59	2.46	4.55	3.15	0.016
0.65	0.002	7.56	8.57	8.87	7.38	5.46	5.32	5.25	0.002
0.70	0.008	4.62	8.48	8.43	4.99	3.90	5.02	3.63	0.007
0.75	0.000	2.20	5.34	5.91	6.07	3.26	3.93	5.52	0.000
0.80	0.009	4.31	8.71	7.89	5.93	4.53	4.95	4.49	0.008
0.85	0.009	4.74	8.78	9.06	3.74	3.54	4.56	4.05	0.007
0.90	0.004	5.28	8.73	8.12	8.17	5.90	4.96	6.27	0.003
0.95	0.011	3.91	6.82	6.38	5.86	3.91	3.94	5.62	0.010
1.00	0.020	4.35	8.35	7.66	6.38	3.38	5.52	4.15	0.018
MAPE		1.84							
<i>Sulfamerazina</i>									
<i>Temperatura K</i>									
w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.006	1.48	2.28	0.36	2.63	0.48	1.25	0.26	0.005
0.05	0.000	0.06	0.43	4.26	0.14	1.80	2.87	2.63	0.001
0.10	0.016	0.91	0.49	0.79	1.20	1.02	0.97	0.97	0.014
0.15	0.020	1.17	1.55	0.83	2.45	0.86	0.73	0.28	0.018
0.20	0.010	2.82	3.81	2.14	5.73	5.13	8.97	9.13	0.009
0.25	0.003	0.75	3.36	1.02	3.46	0.50	0.23	0.97	0.003
0.30	0.010	0.15	1.84	0.17	0.23	0.40	1.27	2.87	0.009
0.35	0.009	1.55	1.62	1.27	0.13	1.15	1.36	1.56	0.008

0.40	0.015	0.40	1.35	0.33	0.67	0.27	1.45	1.12	0.014
0.45	0.017	0.17	0.38	1.24	2.26	0.50	0.87	0.75	0.015
0.50	0.006	5.59	1.13	3.28	1.15	2.24	4.40	1.06	0.005
0.55	0.016	0.90	0.48	0.80	1.21	1.03	0.98	0.98	0.014
0.60	0.005	1.21	1.59	0.80	2.48	0.83	0.69	0.25	0.005
0.65	0.019	1.97	2.12	0.32	2.41	1.08	4.03	3.46	0.017
0.70	0.006	0.10	4.10	0.45	3.93	0.84	0.44	1.07	0.005
0.75	0.020	0.19	1.88	0.21	0.26	0.43	1.30	2.90	0.018
0.80	0.014	3.30	0.20	0.10	0.80	0.48	1.81	1.35	0.012
0.85	0.020	0.51	1.59	1.30	1.17	0.65	1.71	0.01	0.018
0.90	0.014	0.12	4.02	0.42	3.86	0.82	0.43	1.04	0.012
0.95	0.002	2.05	0.26	3.96	2.33	4.98	6.64	3.70	0.002
1.00	0.005	6.62	13.02	18.74	25.76	26.86	18.07	12.40	0.004
<i>MAPE</i>		0.47							
<i>Sulfametazina</i>									
<i>Temperatura K</i>									
w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.004	0.005	0.006	0.13	1.34	1.88	0.18	0.47	0.004
0.05	0.017	0.87	0.76	0.54	0.89	0.26	1.31	1.12	0.015
0.10	0.001	0.63	0.55	0.39	0.64	0.20	0.93	0.80	0.002
0.15	0.002	0.65	0.56	0.39	0.68	0.18	1.03	0.88	0.002
0.20	0.006	1.14	0.98	0.74	0.97	0.38	1.21	1.00	0.005
0.25	0.006	1.35	1.17	0.86	1.25	0.44	1.69	1.43	0.005
0.30	0.007	1.17	1.04	0.71	0.91	0.38	1.08	0.85	0.007
0.35	0.010	0.65	0.49	0.50	0.42	0.27	0.27	0.20	0.008
0.40	0.006	0.82	0.72	0.53	0.45	0.31	0.28	0.16	0.006
0.45	0.012	1.20	1.01	0.80	1.10	0.42	1.41	1.20	0.011
0.50	0.021	0.34	0.50	0.00	0.24	0.02	0.52	0.36	0.019
0.55	0.012	0.84	0.35	0.65	0.03	0.90	0.32	0.18	0.010
0.60	0.004	0.58	0.23	0.44	0.03	0.62	0.23	0.14	0.003
0.65	0.014	0.66	0.27	0.51	0.03	0.72	0.26	0.15	0.013
0.70	0.006	0.67	0.26	0.51	0.06	0.72	0.30	0.19	0.005
0.75	0.016	0.97	0.37	0.74	0.09	1.06	0.44	0.28	0.015
0.80	0.007	0.56	0.25	0.42	0.12	0.58	0.28	0.25	0.006
0.85	0.002	0.10	0.01	0.08	0.09	0.14	0.01	0.09	0.002
0.90	0.018	0.08	0.07	0.06	0.02	0.06	0.01	0.04	0.016
0.95	0.006	0.80	0.29	0.61	0.02	0.89	0.34	0.17	0.006
1.00	0.011	0.28	0.34	0.66	6.97	3.79	0.96	0.09	0.009

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

Figura 14

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Van 't Hoff y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

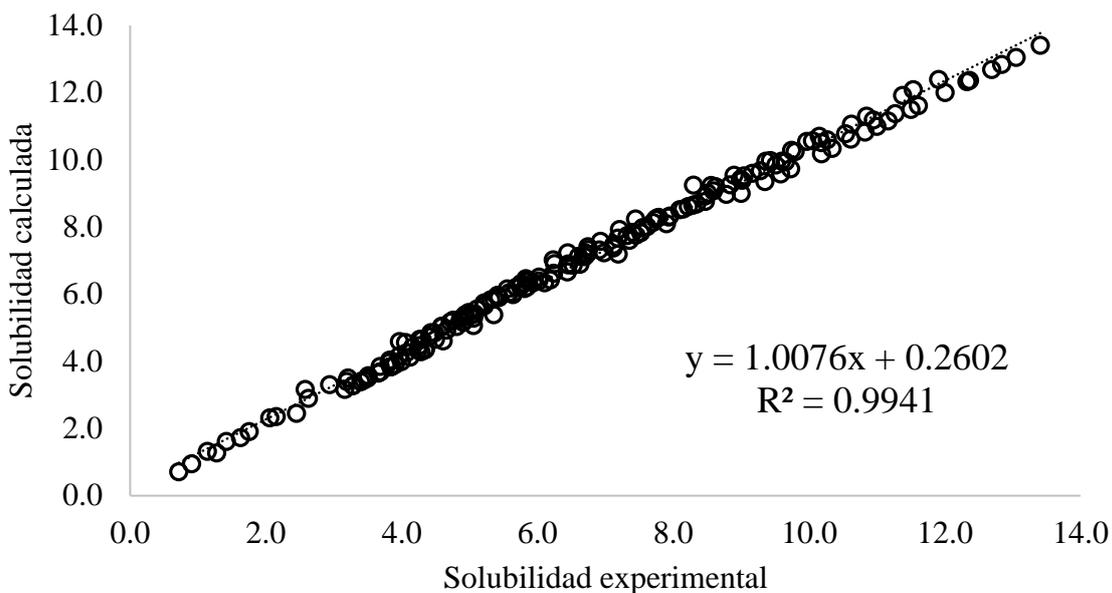


Figura 15

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Van 't Hoff y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

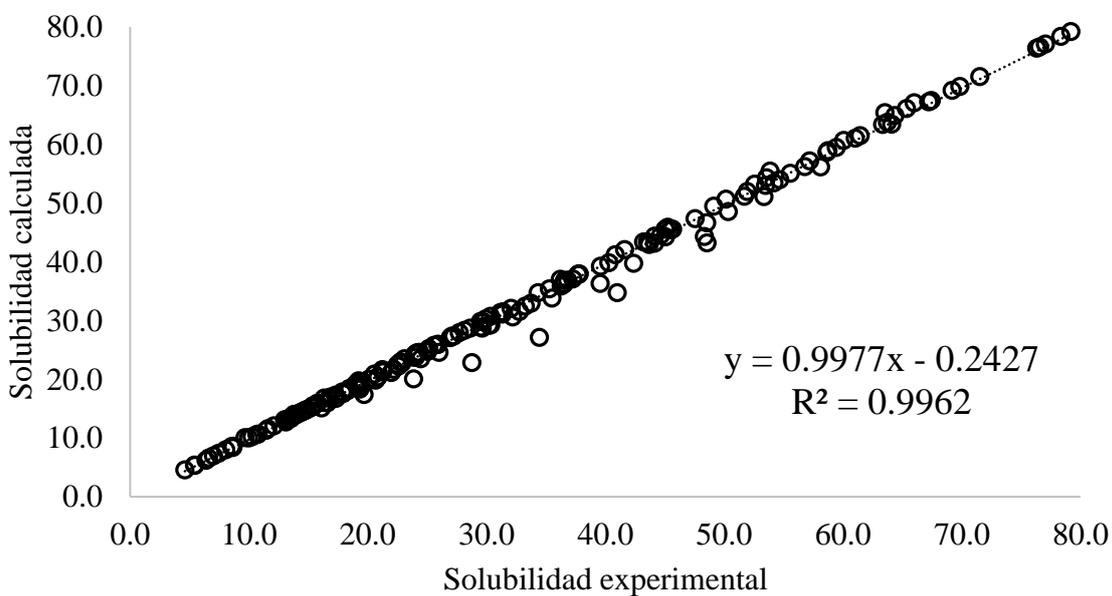
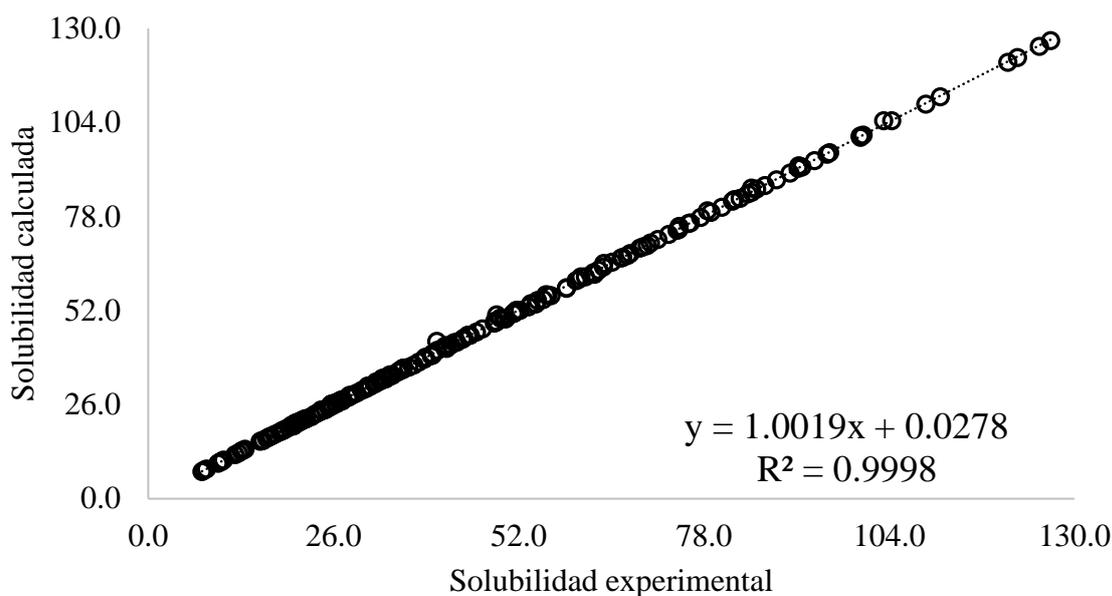


Figura 16

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Van 't Hoff y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.



5.2.2. Aplicación del modelo Buchowski–Ksiazaczak para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

En la Tabla 14 se evidencia la solubilidad calculada por el modelo Buchowski–Ksiazaczak mediante la Ecuación 21 para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas. Por otro lado, en la Tabla 15 se muestra la desviación relativa del modelo, donde se evidencia a través del cálculo del [MAPE] que los datos calculados con respecto a los datos experimentales tienen un porcentaje de error inferiores al 39.78%, 19.58% y 21.70% respectivamente para la SD, SMR y SMT. Lo cual indica que los datos calculados con el modelo poseen una correlación media con los datos de la solubilidad experimental de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes MeCN + MeOH; teniendo menos similitud en el caso de la SD.

Al graficar los datos experimentales frente a los datos calculados en la Figura 17, Figura 18 y Figura 19, se evidencia una tendencia lineal de los datos, aunque un poco segregada en el plano. Además, se obtienen coeficientes de correlación iguales a 0.85 en el caso de la SD demostrando una menor correlación de los datos respecto a las otras dos sulfonamidas con un 0.98 de correlación para la SMR y la SMT. Estas observaciones corroboran que los datos calculados poseen mayor concordancia con los datos experimentales de solubilidad para la SMR y SMT. De los modelos matemáticos usados en la investigación, este es el que difiere en mayor medida en la correlación de los datos experimentales con los calculados.

Tabla 14

Solubilidad calculada por el modelo Buchowski–Ksiazaczak para la SD, SMR y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

<i>Sulfadiazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.23	0.35	0.53	0.79	1.17	1.70	2.44	3.47	4.87
0.05	0.53	0.78	1.15	1.66	2.38	3.37	4.71	6.52	8.93
0.10	0.77	1.13	1.64	2.34	3.30	4.61	6.37	8.71	11.79
0.15	1.08	1.56	2.23	3.14	4.39	6.06	8.27	11.19	14.99
0.20	1.23	1.77	2.51	3.53	4.90	6.74	9.16	12.34	16.47
0.25	1.33	1.91	2.71	3.80	5.26	7.21	9.78	13.14	17.48
0.30	1.37	1.96	2.78	3.89	5.38	7.37	9.98	13.40	17.82
0.35	1.30	1.87	2.66	3.73	5.17	7.09	9.62	12.93	17.22
0.40	1.27	1.82	2.59	3.63	5.04	6.92	9.41	12.66	16.87
0.45	1.22	1.75	2.49	3.50	4.87	6.70	9.11	12.27	16.38
0.50	1.19	1.72	2.44	3.44	4.78	6.58	8.95	12.07	16.12
0.55	1.13	1.63	2.33	3.29	4.58	6.31	8.60	11.62	15.54
0.60	1.11	1.61	2.29	3.23	4.51	6.22	8.48	11.46	15.33
0.65	1.06	1.54	2.20	3.11	4.35	6.00	8.21	11.10	14.87
0.70	1.03	1.50	2.14	3.03	4.23	5.85	8.01	10.84	14.54
0.75	1.01	1.47	2.10	2.97	4.16	5.75	7.88	10.67	14.33
0.80	0.97	1.41	2.03	2.88	4.03	5.58	7.65	10.38	13.95
0.85	0.95	1.38	1.98	2.80	3.93	5.45	7.48	10.16	13.66
0.90	0.91	1.32	1.90	2.70	3.79	5.27	7.23	9.84	13.25
0.95	0.88	1.29	1.85	2.63	3.70	5.14	7.07	9.63	12.97
1.00	0.85	1.24	1.79	2.55	3.59	4.99	6.87	9.37	12.64

<i>Sulfamerazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	1.24	1.82	2.63	3.77	5.34	7.46	10.32	14.13	19.16
0.05	2.08	3.00	4.26	5.97	8.29	11.37	15.45	20.78	27.69
0.10	3.25	4.59	6.40	8.83	12.05	16.27	21.76	28.82	37.84
0.15	4.98	6.91	9.47	12.85	17.25	22.94	30.21	39.44	51.06
0.20	6.49	8.90	12.07	16.21	21.54	28.37	37.02	47.89	61.44
0.25	8.26	11.22	15.07	20.05	26.41	34.46	44.58	57.19	72.79
0.30	10.18	13.70	18.24	24.06	31.45	40.72	52.29	66.60	84.17
0.35	10.63	14.29	19.00	25.01	32.63	42.19	54.09	68.79	86.80
0.40	10.47	14.08	18.73	24.67	32.21	41.67	53.45	68.01	85.86
0.45	10.31	13.87	18.46	24.34	31.79	41.15	52.81	67.23	84.93
0.50	10.03	13.50	18.00	23.75	31.06	40.24	51.70	65.88	83.30
0.55	9.48	12.80	17.09	22.61	29.63	38.47	49.52	63.23	80.10
0.60	9.15	12.37	16.55	21.93	28.77	37.40	48.21	61.63	78.17
0.65	8.79	11.90	15.95	21.16	27.81	36.21	46.74	59.84	75.99
0.70	8.66	11.74	15.74	20.90	27.47	35.79	46.22	59.20	75.23
0.75	8.29	11.26	15.13	20.11	26.49	34.56	44.71	57.35	72.97
0.80	8.13	11.05	14.85	19.76	26.04	34.01	44.02	56.51	71.96

0.85	7.77	10.58	14.25	18.99	25.07	32.80	42.52	54.67	69.72
0.90	7.68	10.47	14.10	18.81	24.84	32.51	42.16	54.22	69.18
0.95	7.22	9.86	13.31	17.80	23.56	30.91	40.18	51.79	66.21
1.00	6.23	8.55	11.63	15.63	20.81	27.45	35.87	46.47	59.70
<i>Sulfametazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	3.75	5.48	7.90	11.23	15.80	21.96	30.20	41.10	55.40
0.05	3.91	5.70	8.19	11.64	16.34	22.67	31.13	42.31	56.93
0.10	4.08	5.93	8.51	12.07	16.91	23.43	32.12	43.58	58.55
0.15	5.51	7.90	11.19	15.66	21.67	29.65	40.17	53.87	71.58
0.20	6.95	9.86	13.82	19.14	26.23	35.56	47.73	63.44	83.56
0.25	10.03	13.98	19.28	26.28	35.45	47.34	62.62	82.07	106.62
0.30	12.38	17.10	23.34	31.52	42.15	55.80	73.19	95.14	122.62
0.35	14.09	19.33	26.24	35.24	46.85	61.70	80.51	104.14	133.57
0.40	14.91	20.40	27.62	37.00	49.07	64.47	83.94	108.34	138.65
0.45	14.82	20.29	27.47	36.81	48.84	64.18	83.58	107.90	138.12
0.50	14.11	19.36	26.28	35.29	46.92	61.78	80.61	104.26	133.71
0.55	12.50	17.25	23.53	31.77	42.46	56.20	73.68	95.75	123.37
0.60	11.25	15.61	21.40	29.03	38.97	51.79	68.20	88.98	115.10
0.65	10.60	14.74	20.27	27.57	37.10	49.43	65.24	85.33	110.62
0.70	10.33	14.38	19.79	26.95	36.31	48.43	63.98	83.76	108.70
0.75	10.05	14.02	19.32	26.33	35.52	47.43	62.73	82.21	106.79
0.80	9.79	13.67	18.86	25.74	34.76	46.46	61.52	80.70	104.94
0.85	9.48	13.26	18.32	25.04	33.85	45.31	60.07	78.91	102.73
0.90	9.24	12.93	17.89	24.48	33.14	44.41	58.93	77.49	100.98
0.95	8.96	12.56	17.41	23.85	32.32	43.36	57.62	75.85	98.95
1.00	8.77	12.30	17.06	23.40	31.75	42.63	56.69	74.69	97.52

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

Tabla 15

Desviación relativa modelo Buchowski–Ksiazaczak para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

<i>MAPE</i>		<i>39.78</i>							
<i>Sulfadiazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	68.14	63.36	59.93	51.10	39.00	28.02	15.78	1.96	26.90
0.05	58.82	54.77	50.48	47.39	32.01	26.51	10.49	2.90	24.24
0.10	68.49	65.83	54.23	47.21	36.01	25.83	11.82	5.10	30.99
0.15	68.71	65.85	57.41	48.97	39.35	26.46	10.46	9.18	34.30
0.20	68.59	65.00	57.08	49.76	38.15	27.11	6.92	9.24	33.59
0.25	68.92	64.30	58.08	48.80	36.38	24.40	8.63	8.65	33.92
0.30	70.33	63.57	56.79	47.26	36.91	23.85	7.40	8.14	32.90
0.35	69.94	64.50	58.52	49.08	37.16	23.41	8.97	8.56	34.17

0.40	70.88	64.01	58.31	49.45	38.01	22.86	10.79	11.28	32.91
0.45	70.50	65.20	58.78	49.20	37.90	23.58	8.40	9.73	32.44
0.50	70.21	65.19	59.04	50.23	37.64	23.66	10.10	9.08	34.26
0.55	70.54	66.30	59.38	49.51	39.53	23.97	9.65	9.67	33.84
0.60	71.22	65.54	59.49	49.47	38.40	23.23	9.92	8.96	33.34
0.65	71.11	66.83	59.55	50.64	39.01	24.80	9.59	7.98	35.24
0.70	71.77	66.48	60.25	51.21	38.33	24.50	10.24	8.90	34.37
0.75	72.32	66.18	59.43	50.37	39.45	24.29	9.30	6.96	34.95
0.80	72.15	66.74	60.70	51.24	39.20	25.15	10.17	8.14	34.88
0.85	72.14	66.91	60.78	51.96	37.96	24.64	10.18	8.12	34.17
0.90	72.37	67.25	60.83	51.40	40.57	25.97	9.69	6.92	36.16
0.95	73.14	67.60	60.88	51.42	40.05	25.41	9.69	6.81	35.41
1.00	73.14	67.75	61.53	52.11	40.42	25.07	11.29	8.30	35.15
<i>MAPE</i>		<i>19.58</i>							
<i>Sulfamerazina</i>									
<i>Temperatura K</i>									
w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	73.17	66.08	57.73	49.08	36.53	25.46	8.73	8.12	28.28
0.05	61.51	54.65	46.71	40.84	28.52	18.96	8.03	5.32	23.04
0.10	53.57	46.58	39.62	32.63	24.49	15.19	5.24	5.44	18.08
0.15	41.60	35.20	28.91	24.36	15.11	11.01	3.72	4.21	12.32
0.20	36.73	30.15	24.47	20.60	12.39	7.34	1.94	8.14	4.76
0.25	31.64	27.60	19.73	18.35	9.52	7.02	2.10	3.94	8.29
0.30	30.34	25.78	22.32	16.08	11.10	6.12	1.75	1.86	10.29
0.35	30.70	24.92	22.57	17.46	11.51	7.35	0.28	2.63	9.64
0.40	31.48	27.06	22.99	17.24	12.47	6.41	0.09	2.91	9.58
0.45	32.45	27.73	22.32	18.50	14.17	7.24	0.36	3.66	10.21
0.50	35.09	26.27	24.24	17.20	13.42	6.78	1.17	3.89	8.80
0.55	36.03	30.16	24.94	20.24	14.72	8.50	2.19	4.27	12.02
0.60	37.67	31.49	25.53	21.46	12.62	9.16	2.52	4.68	11.93
0.65	38.81	32.25	26.53	22.55	14.31	9.14	0.21	6.54	9.86
0.70	39.61	34.09	25.49	22.77	12.84	8.84	2.37	5.38	11.57
0.75	40.61	34.96	30.10	22.52	15.84	8.96	2.48	3.41	14.47
0.80	41.97	34.10	30.23	23.73	16.21	10.18	0.52	4.09	13.62
0.85	42.60	37.12	31.77	23.19	18.31	9.57	0.95	5.28	13.47
0.90	43.72	37.82	28.95	25.44	15.02	10.13	2.75	5.99	13.34
0.95	45.65	38.64	33.54	24.28	18.38	8.57	1.09	6.71	11.39
1.00	52.45	43.37	33.20	22.19	8.96	1.12	3.29	7.58	4.41
<i>MAPE</i>		<i>21.70</i>							
<i>Sulfametazina</i>									
<i>Temperatura K</i>									
w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	50.10	43.98	37.38	30.36	21.59	16.07	5.58	4.00	13.33
0.05	49.98	44.31	37.62	30.33	22.91	14.17	6.35	3.11	14.26
0.10	50.10	44.28	37.59	30.33	22.82	14.21	6.08	3.38	14.18
0.15	46.23	40.66	34.28	27.40	20.44	12.41	5.15	3.42	13.28
0.20	43.00	37.97	31.84	25.28	18.73	11.15	4.50	3.44	12.62
0.25	37.50	33.09	27.46	21.49	15.84	8.92	3.70	3.13	11.48
0.30	34.41	30.23	25.01	19.42	14.09	7.97	2.83	3.33	10.33
0.35	32.84	28.50	23.44	18.36	13.06	7.56	2.08	3.58	9.49

0.40	32.49	28.29	23.32	18.12	12.88	7.43	1.98	3.68	9.47
0.45	33.19	29.11	23.93	18.56	13.45	7.33	2.66	3.28	10.43
0.50	36.06	31.13	25.88	19.91	14.33	8.16	2.49	3.97	10.85
0.55	42.40	36.11	30.31	23.62	17.36	9.41	3.09	4.78	13.06
0.60	47.07	40.60	34.19	26.96	19.77	11.19	3.47	5.57	15.17
0.65	49.21	42.55	35.95	28.44	20.95	11.88	3.77	5.86	16.15
0.70	49.57	42.88	36.26	28.70	21.18	12.01	3.87	5.86	16.27
0.75	50.00	43.12	36.56	28.86	21.47	11.91	4.10	5.78	16.41
0.80	50.25	43.59	36.86	29.27	21.64	12.43	3.99	5.84	16.53
0.85	50.57	44.16	37.31	29.79	21.72	13.02	3.87	6.10	16.51
0.90	50.90	44.49	37.56	30.05	22.00	13.22	3.93	6.01	16.68
0.95	51.47	44.63	37.91	30.10	22.36	12.76	4.39	5.87	16.82
1.00	50.73	44.16	37.12	29.30	27.06	16.11	2.46	6.77	17.40

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

Figura 17

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Buchowski–Ksiazaczak y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

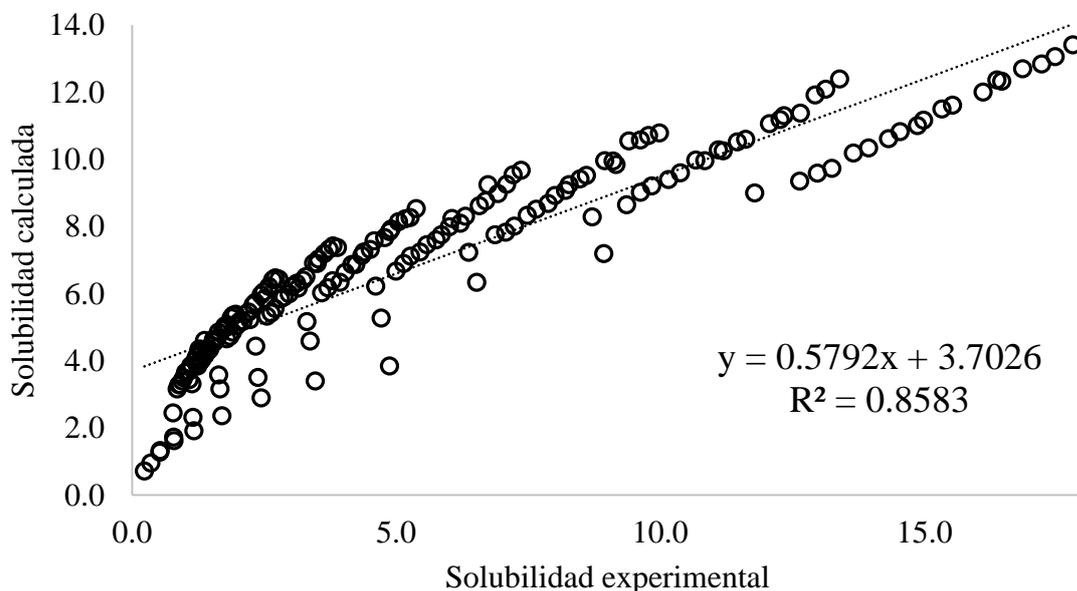


Figura 18

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Buchowski–Ksiazaczak y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

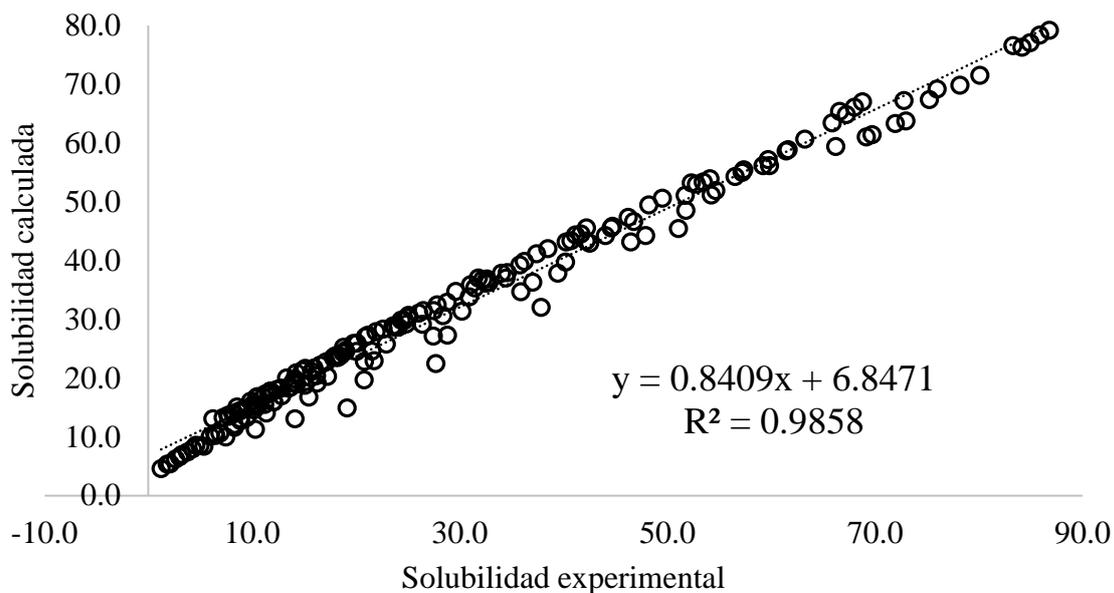
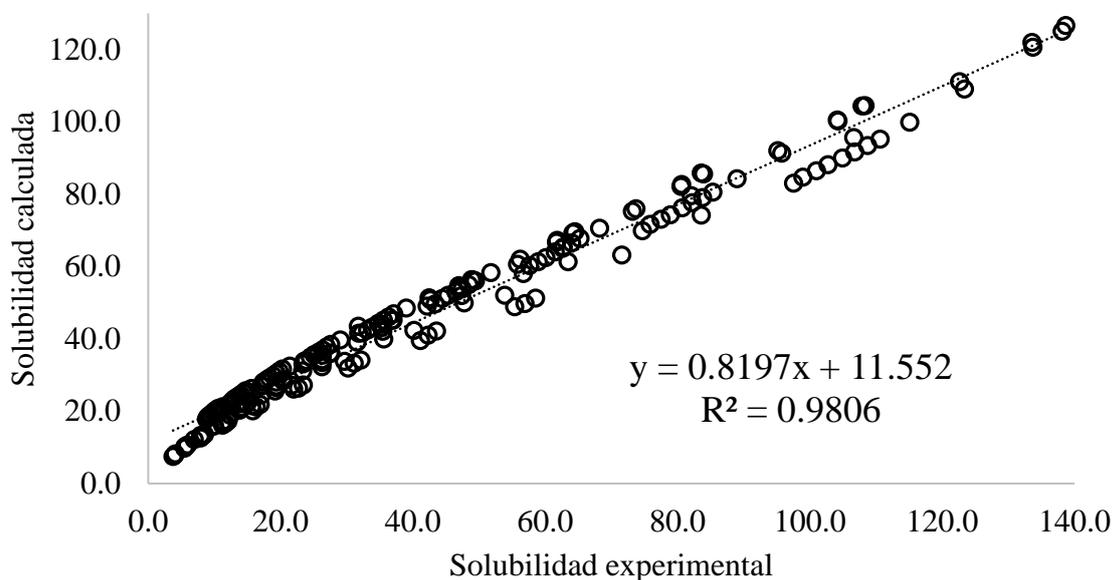


Figura 19

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Buchowski–Ksiazaczak y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.



5.2.3. Aplicación del modelo Apelblat para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH

En la Tabla 16 se muestran los parámetros de la ecuación de Apelblat para el cálculo de la solubilidad de la SD, SMR y SMT; los cuales permitieron la ejecución del modelo para calcular la solubilidad mediante la Ecuación 22 en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas, ver Tabla 17.

Por otro lado, en la Tabla 18 se muestra la desviación relativa del modelo, donde se evidencia a través del cálculo del [MAPE] que los datos calculados con respecto a los datos experimentales tienen un porcentaje de error inferiores al 1.39%, 1.00% y 0.34% respectivamente para la SD, SMR y SMT. Lo cual indica que los datos calculados con el modelo poseen una correlación alta con los datos de la solubilidad experimental de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.

Al graficar los datos experimentales frente a los datos calculados como se muestra en la Figura 20, Figura 21 y Figura 22, se evidencia una tendencia lineal de los datos, además se obtienen coeficientes de correlación iguales a 0.99, corroborando que los datos calculados con el modelo Apelblat muestra buena correlación con los datos experimentales de solubilidad.

Tabla 16

Parámetros de la ecuación de Apelblat para el cálculo de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH.

w_1	<i>Sulfadiazina</i>			<i>Sulfamerazina</i>			<i>Sulfametazina</i>		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0.00	356.75	-19370.75	-52.71	-34.14	-1027.86	5.36	12.27	-4344.14	-0.68
0.05	439.60	-23107.46	-64.94	56.81	-5536.72	-7.90	25.09	-4879.32	-2.61
0.10	156.42	-9730.90	-23.05	32.71	-4625.83	-4.15	19.90	-4616.67	-1.85
0.15	326.78	-16997.19	-48.62	-7.21	-3127.18	2.02	20.33	-4594.23	-1.90
0.20	313.11	-16317.21	-46.60	-112.40	1520.00	17.78	29.06	-4944.64	-3.20
0.25	237.49	-12917.25	-35.32	-37.57	-1817.85	6.64	33.52	-5095.47	-3.84
0.30	111.83	-7321.27	-16.56	14.21	-4012.78	-1.12	28.79	-4849.80	-3.13
0.35	213.31	-11808.23	-31.73	30.26	-4690.25	-3.53	19.82	-4421.88	-1.79
0.40	184.14	-10505.71	-27.38	9.70	-3747.77	-0.48	21.19	-4452.65	-2.01
0.45	178.86	-10267.67	-26.60	36.47	-4918.77	-4.49	30.61	-4847.66	-3.43
0.50	250.71	-13485.64	-37.32	-53.04	-927.92	8.86	12.28	-3974.89	-0.73
0.55	234.62	-12762.05	-34.93	34.18	-4755.85	-4.19	-5.02	-3063.14	1.76
0.60	172.59	-10009.80	-25.67	-8.15	-2849.38	2.11	-1.88	-3074.04	1.20
0.65	228.47	-12490.73	-34.02	-27.16	-1983.19	4.93	-3.15	-2964.44	1.36

0.70	200.31	-11223.20	-29.82	-52.66	-836.29	8.73	-3.39	-2956.47	1.39
0.75	169.22	-9865.58	-25.17	13.78	-3744.84	-1.22	-7.79	-2764.27	2.05
0.80	195.90	-11046.75	-29.16	0.42	-3141.14	0.76	-1.35	-3052.26	1.08
0.85	190.85	-10828.62	-28.41	0.48	-3108.02	0.73	3.63	-3274.73	0.33
0.90	230.37	-12588.22	-34.31	-51.98	-775.71	8.56	5.26	-3350.03	0.09
0.95	160.87	-9486.63	-23.95	-95.40	1202.34	15.01	-5.73	-2866.62	1.73
1.00	201.15	-11287.18	-29.96	-630.33	25040.37	94.83	102.11	-7690.87	-14.36

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla. A, B y C: son parámetros del modelo, donde C representa el efecto de la temperatura que influye en la entalpia de fusión, mientras que A y B describen la variación en los coeficientes de actividad en solución.

Tabla 17

Solubilidad calculada por el modelo Apelblat para la SD, SMR y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

<i>Sulfadiazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.72	0.97	1.26	1.60	1.98	2.41	2.87	3.35	3.85
0.05	1.28	1.75	2.31	2.97	3.71	4.52	5.38	6.27	7.15
0.10	2.50	3.08	3.73	4.47	5.28	6.16	7.11	8.13	9.19
0.15	3.52	4.35	5.26	6.24	7.25	8.27	9.27	10.23	11.11
0.20	3.99	4.90	5.89	6.94	8.03	9.12	10.19	11.21	12.15
0.25	4.37	5.28	6.28	7.35	8.47	9.62	10.77	11.92	13.02
0.30	4.59	5.44	6.38	7.40	8.50	9.67	10.92	12.22	13.58
0.35	4.39	5.28	6.25	7.28	8.36	9.48	10.62	11.75	12.85
0.40	4.33	5.18	6.10	7.10	8.15	9.24	10.36	11.49	12.61
0.45	4.20	5.02	5.91	6.87	7.88	8.94	10.02	11.12	12.21
0.50	4.04	4.89	5.82	6.80	7.82	8.87	9.91	10.93	11.91
0.55	3.92	4.73	5.61	6.55	7.53	8.54	9.54	10.54	11.50
0.60	3.90	4.67	5.50	6.39	7.34	8.34	9.36	10.40	11.45
0.65	3.76	4.54	5.38	6.28	7.21	8.18	9.15	10.11	11.04
0.70	3.72	4.46	5.26	6.12	7.03	7.96	8.91	9.86	10.80
0.75	3.64	4.35	5.13	5.96	6.85	7.78	8.74	9.72	10.70
0.80	3.54	4.25	5.02	5.84	6.71	7.61	8.53	9.46	10.38
0.85	3.46	4.15	4.90	5.70	6.55	7.44	8.34	9.25	10.16
0.90	3.32	4.01	4.75	5.55	6.38	7.23	8.10	8.95	9.77
0.95	3.32	3.95	4.65	5.40	6.20	7.04	7.90	8.78	9.68
1.00	3.20	3.84	4.54	5.29	6.08	6.90	7.74	8.57	9.40

<i>Sulfamerazina</i>									
w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	4.58	5.38	6.29	7.33	8.51	9.85	11.36	13.06	14.97

0.05	5.38	6.64	8.12	9.84	11.82	14.08	16.64	19.52	22.74
0.10	6.95	8.65	10.69	13.08	15.89	19.16	22.93	27.26	32.19
0.15	8.47	10.71	13.44	16.75	20.73	25.49	31.14	37.83	45.70
0.20	10.30	12.84	15.97	19.82	24.54	30.32	37.39	46.00	56.49
0.25	12.11	15.30	19.22	23.99	29.79	36.79	45.20	55.27	67.26
0.30	14.62	18.49	23.19	28.85	35.61	43.64	53.11	64.22	77.16
0.35	15.29	19.33	24.23	30.09	37.07	45.31	54.97	66.22	79.23
0.40	15.35	19.30	24.08	29.82	36.65	44.73	54.24	65.36	78.29
0.45	15.23	19.21	24.00	29.72	36.50	44.47	53.77	64.54	76.94
0.50	15.23	18.92	23.39	28.78	35.26	43.01	52.25	63.23	76.23
0.55	14.70	18.45	22.95	28.30	34.60	41.98	50.56	60.46	71.83
0.60	14.59	18.15	22.43	27.53	33.58	40.72	49.09	58.86	70.22
0.65	14.33	17.74	21.84	26.73	32.55	39.42	47.52	57.01	68.08
0.70	14.33	17.66	21.65	26.44	32.14	38.92	46.95	56.42	67.56
0.75	13.98	17.35	21.36	26.11	31.69	38.19	45.74	54.46	64.45
0.80	13.87	17.16	21.08	25.72	31.18	37.58	45.01	53.62	63.54
0.85	13.61	16.80	20.58	25.05	30.30	36.42	43.53	51.73	61.17
0.90	13.64	16.69	20.33	24.66	29.79	35.86	42.99	51.37	61.16
0.95	13.37	16.19	19.56	23.58	28.37	34.07	40.84	48.86	58.34
1.00	13.47	14.88	16.87	19.58	23.24	28.16	34.77	43.71	55.87

Sulfametazina

w_1^a	<i>Temperatura K</i>								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	7.51	9.78	12.61	16.12	20.43	25.69	32.05	39.70	48.84
0.05	7.83	10.19	13.13	16.75	21.19	26.58	33.06	40.82	50.04
0.10	8.18	10.61	13.64	17.36	21.91	27.43	34.07	42.01	51.43
0.15	10.26	13.28	17.02	21.62	27.23	34.02	42.17	51.89	63.40
0.20	12.23	15.82	20.25	25.68	32.29	40.25	49.77	61.08	74.42
0.25	16.10	20.77	26.54	33.59	42.13	52.39	64.62	79.09	96.11
0.30	18.94	24.38	31.06	39.22	49.09	60.94	75.06	91.76	111.39
0.35	21.02	26.96	34.26	43.16	53.92	66.84	82.25	100.48	121.94
0.40	22.15	28.35	35.96	45.21	56.38	69.76	85.67	104.47	126.54
0.45	22.24	28.47	36.09	45.33	56.44	69.71	85.44	103.94	125.56
0.50	22.10	28.07	35.36	44.19	54.79	67.44	82.44	100.11	120.81
0.55	21.63	27.11	33.73	41.68	51.16	62.41	75.67	91.23	109.40
0.60	21.22	26.36	32.50	39.80	48.43	58.56	70.41	84.19	100.12
0.65	20.83	25.75	31.63	38.58	46.77	56.37	67.54	80.49	95.43
0.70	20.43	25.26	31.03	37.85	45.90	55.32	66.29	79.01	93.69
0.75	20.04	24.77	30.41	37.10	44.99	54.23	65.02	77.55	92.02
0.80	19.64	24.30	29.86	36.45	44.20	53.28	63.86	76.12	90.25
0.85	19.18	23.76	29.21	35.66	43.25	52.13	62.45	74.40	88.16
0.90	18.81	23.31	28.67	35.01	42.47	51.19	61.33	73.07	86.57
0.95	18.42	22.79	28.00	34.18	41.46	50.01	59.97	71.54	84.90
1.00	17.57	22.17	27.63	34.03	41.44	49.95	59.61	70.48	82.59

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT

(1) + metanol (2) en mezcla.

Tabla 18

Desviación relativa modelo Apelblat para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

MAPE		1.39								
		Sulfadiazina								
		Temperatura K								
w_1^a		278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00		1.20	1.21	4.86	1.23	3.81	2.28	0.88	1.37	0.19
0.05		0.41	0.99	0.44	6.24	5.86	1.37	2.26	1.09	0.61
0.10		2.23	7.01	4.35	0.77	2.18	0.95	1.56	1.93	2.15
0.15		2.29	4.61	0.71	1.27	0.19	0.40	0.34	0.20	0.44
0.20		2.21	2.87	0.68	1.17	1.27	1.33	3.51	0.77	1.39
0.25		1.89	1.34	2.83	0.90	2.42	0.84	0.67	1.43	0.22
0.30		0.39	1.04	0.81	0.33	0.37	0.01	1.26	1.36	1.28
0.35		1.17	0.03	2.58	0.62	1.66	2.43	0.42	1.42	0.11
0.40		0.51	2.24	1.75	1.31	0.12	2.93	1.78	1.02	0.60
0.45		1.91	0.32	2.26	0.44	0.49	1.99	0.75	0.60	1.25
0.50		1.15	0.76	2.49	1.54	2.06	2.95	0.47	1.19	0.78
0.55		2.16	2.40	2.19	0.68	0.51	2.86	0.23	0.52	0.95
0.60		1.17	0.13	2.83	0.08	0.36	2.98	0.57	1.07	0.44
0.65		2.17	2.34	1.29	0.52	1.19	2.40	0.79	1.69	0.34
0.70		1.83	0.06	2.31	1.37	2.36	2.71	0.08	0.92	0.20
0.75		0.19	0.38	0.96	0.45	0.26	2.37	0.63	2.63	0.80
0.80		1.31	0.15	2.86	0.99	1.27	2.10	0.22	1.42	0.36
0.85		1.85	0.32	2.86	2.34	3.38	2.79	0.16	1.49	0.21
0.90		1.17	0.73	2.08	0.19	0.03	1.69	1.06	2.77	0.42
0.95		1.17	0.30	1.69	0.32	0.43	2.04	0.89	2.52	0.99
1.00		1.28	0.10	2.33	0.54	1.03	3.58	0.17	0.90	0.47
MAPE		1.00								
		Sulfamerazina								
		Temperatura K								
w_1^a		278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00		0.57	0.45	0.96	1.03	1.26	1.62	0.43	0.09	0.24
0.05		0.67	0.47	1.64	2.58	1.90	0.28	0.96	1.06	1.07
0.10		0.76	0.73	0.78	0.19	0.40	0.15	0.14	0.29	0.45
0.15		0.62	0.51	0.90	1.39	2.00	1.11	0.75	0.04	0.55
0.20		0.50	0.80	0.09	2.92	0.22	0.97	2.95	3.87	3.69
0.25		0.21	1.25	2.33	2.28	2.06	0.75	0.74	0.44	0.07
0.30		0.11	0.22	1.26	0.59	0.67	0.60	0.21	1.79	1.11
0.35		0.39	1.60	1.26	0.70	0.53	0.51	1.91	1.21	0.07
0.40		0.44	0.03	0.96	0.02	0.39	0.48	1.58	1.09	0.09
0.45		0.22	0.11	0.99	0.46	1.44	0.26	1.44	0.49	0.17
0.50		1.38	3.31	1.55	0.32	1.72	0.38	2.25	0.30	0.44
0.55		0.76	0.73	0.78	0.19	0.40	0.15	0.14	0.29	0.45
0.60		0.63	0.52	0.91	1.39	2.00	1.12	0.75	0.03	0.54
0.65		0.27	0.96	0.57	2.18	0.28	1.09	1.87	1.50	1.57
0.70		0.10	0.89	2.48	2.29	1.97	0.87	0.84	0.43	0.20

0.75	0.11	0.22	1.27	0.59	0.68	0.61	0.22	1.80	1.11
0.80	1.02	2.37	0.96	0.72	0.33	0.76	1.72	1.23	0.33
0.85	0.57	0.14	1.41	1.32	1.29	0.42	1.39	0.37	0.44
0.90	0.11	0.85	2.43	2.24	1.93	0.86	0.83	0.41	0.21
0.95	0.72	0.80	2.36	0.31	1.73	0.79	2.75	0.68	1.85
1.00	2.89	1.47	3.06	2.52	1.66	3.73	0.13	1.19	2.30
<i>MAPE</i>		0.34							
<i>Sulfametazina</i>									
<i>Temperatura K</i>									
w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.09	0.01	0.04	0.07	1.41	1.82	0.21	0.45	0.08
0.05	0.19	0.39	0.06	0.29	0.01	0.61	0.54	0.50	0.42
0.10	0.13	0.28	0.04	0.20	0.00	0.43	0.38	0.35	0.30
0.15	0.13	0.29	0.04	0.23	0.01	0.48	0.43	0.39	0.34
0.20	0.31	0.51	0.12	0.25	0.04	0.57	0.41	0.41	0.29
0.25	0.32	0.60	0.12	0.36	0.02	0.79	0.63	0.61	0.48
0.30	0.35	0.52	0.19	0.25	0.07	0.52	0.34	0.34	0.22
0.35	0.22	0.29	0.04	0.01	0.05	0.14	0.03	0.05	0.04
0.40	0.30	0.36	0.17	0.05	0.09	0.15	0.04	0.01	0.09
0.45	0.29	0.53	0.08	0.27	0.02	0.65	0.50	0.50	0.38
0.50	0.13	0.16	0.26	0.28	0.04	0.25	0.28	0.16	0.15
0.55	0.28	0.43	0.11	0.19	0.43	0.60	0.48	0.16	0.25
0.60	0.20	0.30	0.08	0.13	0.30	0.42	0.34	0.12	0.18
0.65	0.22	0.34	0.09	0.15	0.34	0.48	0.38	0.14	0.20
0.70	0.23	0.36	0.09	0.16	0.36	0.50	0.40	0.15	0.22
0.75	0.34	0.52	0.13	0.24	0.52	0.74	0.59	0.21	0.32
0.80	0.22	0.30	0.03	0.15	0.34	0.43	0.33	0.17	0.22
0.85	0.01	0.05	0.06	0.00	0.00	0.06	0.06	0.04	0.02
0.90	0.03	0.03	0.02	0.02	0.05	0.03	0.02	0.04	0.04
0.95	0.27	0.43	0.13	0.18	0.40	0.60	0.49	0.14	0.24
1.00	1.25	0.62	1.81	2.81	4.78	1.71	2.56	0.75	0.59

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

Figura 20

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Apelblat y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

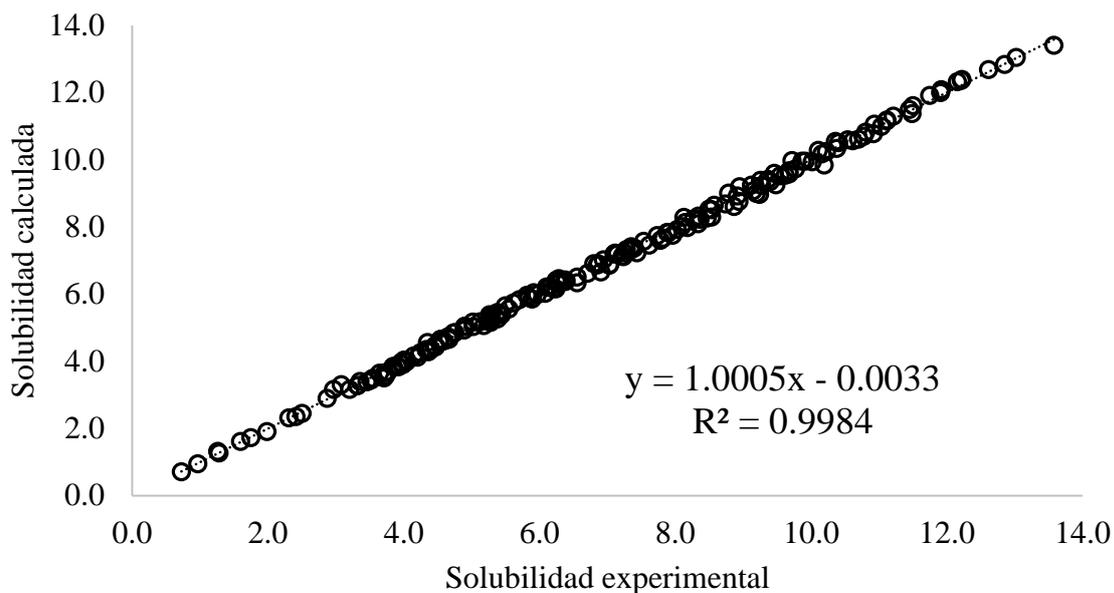


Figura 21

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Apelblat y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.

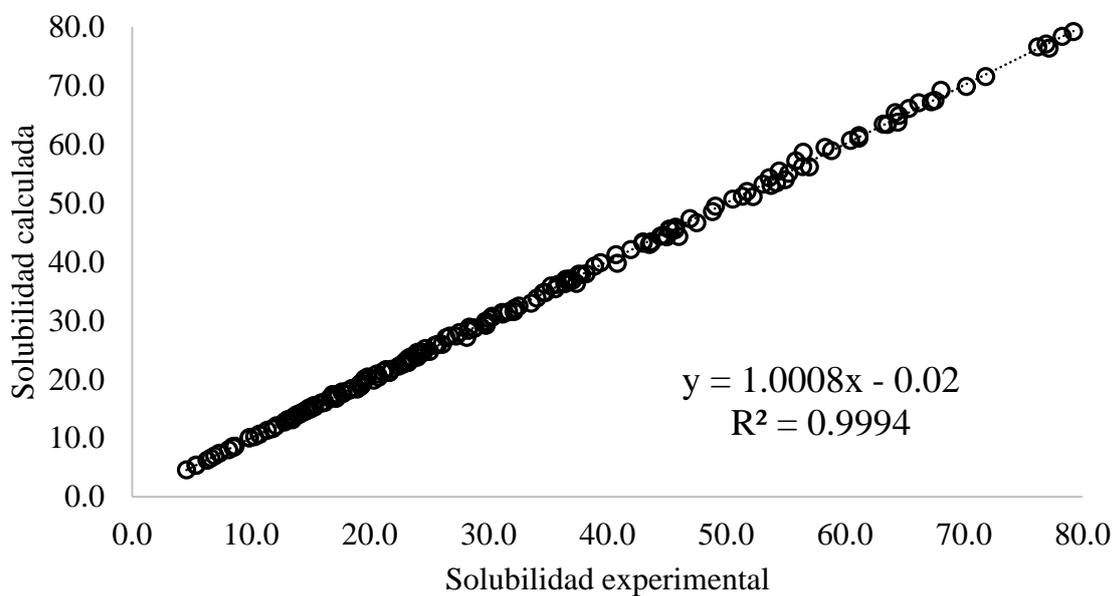
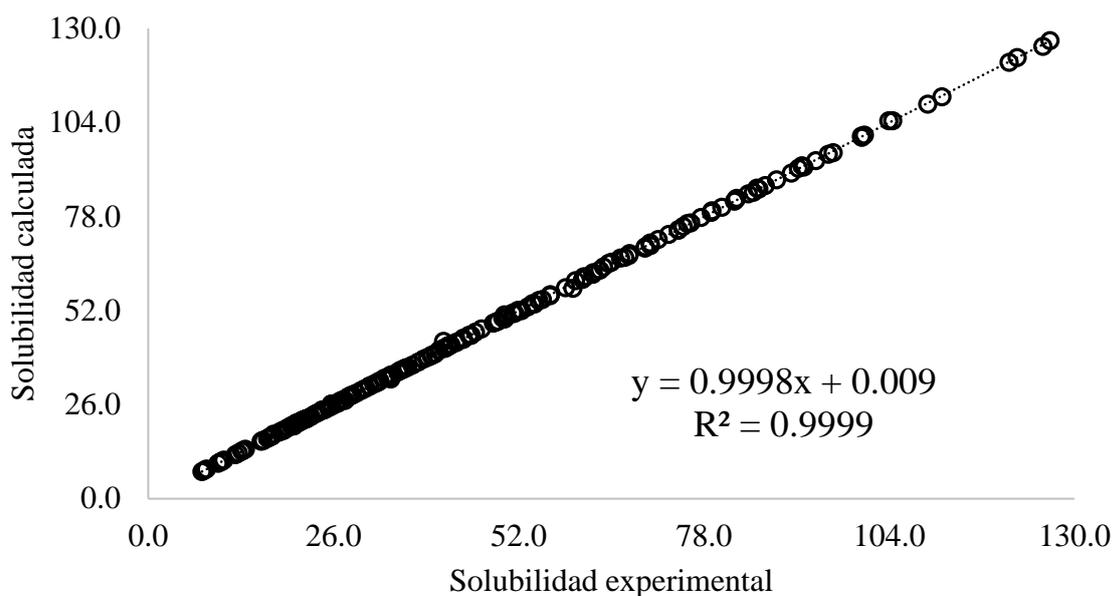


Figura 22

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Apelblat y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a diferentes temperaturas.



5.2.4. Aplicación del modelo extendido de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K

En la Tabla 19 pueden observarse los valores de solubilidad calculados por cálculo reverso, utilizando los diferentes valores del factor W obtenidos mediante las regresiones polinómicas de diferente orden para la SD, SMR y SMT a 298.15 K, y en la Tabla 20 los porcentajes de diferencia entre el valor de solubilidad experimental y calculada usando los diferentes modelos de regresión; donde puede observarse que a medida que se van haciendo más complejos los polinomios, se van obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales, lo que se confirma al verificar los resultados en el cálculo del [MAPE] en el cual, los datos calculados con respecto a los datos experimentales tienen un porcentaje de error de: SD (18.14%, 16.46%, 8.14%, 3.10%, 1.21% y 1.20%); SMR (17.93%, 10.92%, 4.41%, 4.12%, 1.46% y 1.42%) y para la SMT de (12.75% 10.12%, 6.66%, 5.77%, 2.45% y 2.11%) del orden 1 al 6 respectivamente. De manera similar a lo encontrado en Aragón et al., (2009).

En el caso de las tres sulfonamidas, la tendencia es a que los datos calculados se acercan a los datos experimentales en los órdenes 4, 5 y 6. Esto se confirma con los porcentajes de diferencia donde claramente se constata que al ser más complejo el polinomio esta diferencia disminuye, siendo de mayor utilidad el orden 6. El descenso más notable en la concordancia

obtenida, se presenta al pasar del orden 1 al 2 y del 2 al 3 si bien en los siguientes pasos también se encuentran descensos visibles, no son cambios tan drásticos.

Finalmente, en la Figura 23, Figura 24 y Figura 25 se grafica la comparación de la solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K, donde se obtienen coeficiente de correlación que van desde 0.56 orden 2, hasta 0.99 orden 6 para el caso de la SD; 0.82 orden 2, hasta 0.99 orden 6 para SMR y finalmente para la SMT de 0.79 orden 2, hasta 0.99 orden 6, esto demuestra que los datos calculados se correlacionan de manera más óptima con los datos experimentales cuando el polinomio es más complejo.

Tabla 19

Solubilidad calculada para la SD, SMR y SMT utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en TableCurve 2D a 298.15 K.

<i>Sulfadiazina</i>		<i>X3-Cal</i>				
<i>w₁</i>	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
1.91E-04	4.42E-04	3.35E-04	2.37E-04	2.00E-04	1.90E-04	1.89E-04
3.50E-04	4.78E-04	3.94E-04	3.44E-04	3.45E-04	3.54E-04	3.54E-04
5.16E-04	5.15E-04	4.57E-04	4.65E-04	5.09E-04	5.33E-04	5.34E-04
7.23E-04	5.50E-04	5.22E-04	5.89E-04	6.64E-04	6.87E-04	6.87E-04
7.93E-04	5.83E-04	5.86E-04	7.03E-04	7.82E-04	7.90E-04	7.89E-04
8.27E-04	6.14E-04	6.47E-04	7.96E-04	8.53E-04	8.40E-04	8.39E-04
8.53E-04	6.43E-04	7.04E-04	8.61E-04	8.78E-04	8.51E-04	8.50E-04
8.23E-04	6.68E-04	7.55E-04	8.95E-04	8.70E-04	8.38E-04	8.37E-04
8.14E-04	6.91E-04	7.97E-04	9.00E-04	8.40E-04	8.14E-04	8.14E-04
7.84E-04	7.09E-04	8.29E-04	8.82E-04	8.02E-04	7.88E-04	7.88E-04
7.67E-04	7.24E-04	8.49E-04	8.46E-04	7.63E-04	7.64E-04	7.65E-04
7.57E-04	7.34E-04	8.57E-04	8.01E-04	7.29E-04	7.44E-04	7.44E-04
7.32E-04	7.41E-04	8.53E-04	7.51E-04	7.04E-04	7.27E-04	7.27E-04
7.13E-04	7.42E-04	8.36E-04	7.03E-04	6.86E-04	7.12E-04	7.12E-04
6.87E-04	7.39E-04	8.08E-04	6.60E-04	6.77E-04	6.98E-04	6.97E-04
6.87E-04	7.32E-04	7.69E-04	6.27E-04	6.74E-04	6.83E-04	6.82E-04
6.63E-04	7.21E-04	7.22E-04	6.04E-04	6.73E-04	6.65E-04	6.64E-04
6.34E-04	7.05E-04	6.67E-04	5.94E-04	6.69E-04	6.46E-04	6.46E-04
6.38E-04	6.86E-04	6.08E-04	6.01E-04	6.56E-04	6.27E-04	6.28E-04
6.17E-04	6.63E-04	5.47E-04	6.28E-04	6.27E-04	6.12E-04	6.13E-04
6.02E-04	6.37E-04	4.84E-04	6.83E-04	5.76E-04	6.07E-04	6.06E-04

<i>Sulfamerazina</i>		χ^2 -Cal				
w_1	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
8.41E-04	1.52E-03	1.05E-03	8.41E-04	7.91E-04	8.49E-04	8.46E-04
1.16E-03	1.68E-03	1.30E-03	1.19E-03	1.19E-03	1.15E-03	1.16E-03
1.60E-03	1.85E-03	1.58E-03	1.60E-03	1.66E-03	1.55E-03	1.56E-03
2.03E-03	2.02E-03	1.89E-03	2.04E-03	2.13E-03	2.03E-03	2.03E-03
2.46E-03	2.19E-03	2.21E-03	2.48E-03	2.57E-03	2.54E-03	2.53E-03
2.92E-03	2.36E-03	2.53E-03	2.88E-03	2.95E-03	3.01E-03	3.00E-03
3.54E-03	2.52E-03	2.84E-03	3.23E-03	3.25E-03	3.39E-03	3.38E-03
3.69E-03	2.67E-03	3.13E-03	3.49E-03	3.45E-03	3.63E-03	3.63E-03
3.68E-03	2.81E-03	3.39E-03	3.66E-03	3.57E-03	3.72E-03	3.73E-03
3.70E-03	2.93E-03	3.59E-03	3.74E-03	3.61E-03	3.70E-03	3.71E-03
3.59E-03	3.04E-03	3.75E-03	3.74E-03	3.60E-03	3.60E-03	3.61E-03
3.47E-03	3.13E-03	3.84E-03	3.67E-03	3.55E-03	3.46E-03	3.47E-03
3.29E-03	3.21E-03	3.86E-03	3.56E-03	3.48E-03	3.33E-03	3.33E-03
3.25E-03	3.26E-03	3.81E-03	3.42E-03	3.39E-03	3.22E-03	3.22E-03
3.15E-03	3.30E-03	3.70E-03	3.26E-03	3.29E-03	3.15E-03	3.14E-03
3.15E-03	3.31E-03	3.53E-03	3.10E-03	3.18E-03	3.12E-03	3.11E-03
3.11E-03	3.30E-03	3.31E-03	2.95E-03	3.07E-03	3.12E-03	3.11E-03
3.07E-03	3.27E-03	3.04E-03	2.83E-03	2.95E-03	3.09E-03	3.09E-03
2.92E-03	3.22E-03	2.75E-03	2.73E-03	2.82E-03	3.00E-03	3.01E-03
2.89E-03	3.15E-03	2.44E-03	2.67E-03	2.67E-03	2.76E-03	2.77E-03
2.29E-03	3.06E-03	2.13E-03	2.65E-03	2.49E-03	2.33E-03	2.32E-03

<i>Sulfametazina</i>		χ^2 -Cal				
w_1	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
2.35E-03	1.92E-03	1.66E-03	1.85E-03	2.03E-03	2.05E-03	2.35E-03
2.60E-03	2.26E-03	2.13E-03	2.13E-03	2.02E-03	2.00E-03	2.60E-03
2.85E-03	2.62E-03	2.63E-03	2.49E-03	2.28E-03	2.26E-03	2.85E-03
3.12E-03	3.00E-03	3.16E-03	2.93E-03	2.75E-03	2.74E-03	3.12E-03
3.38E-03	3.39E-03	3.67E-03	3.43E-03	3.37E-03	3.39E-03	3.38E-03
3.66E-03	3.80E-03	4.14E-03	3.96E-03	4.08E-03	4.11E-03	3.66E-03
3.91E-03	4.17E-03	4.54E-03	4.48E-03	4.75E-03	4.78E-03	3.91E-03
4.14E-03	4.51E-03	4.85E-03	4.93E-03	5.28E-03	5.30E-03	4.14E-03
4.35E-03	4.81E-03	5.06E-03	5.28E-03	5.60E-03	5.59E-03	4.35E-03
4.53E-03	5.05E-03	5.18E-03	5.50E-03	5.68E-03	5.64E-03	4.53E-03
4.67E-03	5.23E-03	5.22E-03	5.57E-03	5.56E-03	5.51E-03	4.67E-03
4.78E-03	5.34E-03	5.18E-03	5.50E-03	5.30E-03	5.27E-03	4.78E-03
4.86E-03	5.38E-03	5.10E-03	5.31E-03	5.00E-03	4.99E-03	4.86E-03
4.92E-03	5.35E-03	4.98E-03	5.05E-03	4.71E-03	4.73E-03	4.92E-03
4.94E-03	5.26E-03	4.83E-03	4.76E-03	4.49E-03	4.53E-03	4.94E-03
4.92E-03	5.10E-03	4.68E-03	4.47E-03	4.36E-03	4.40E-03	4.92E-03
4.88E-03	4.88E-03	4.53E-03	4.23E-03	4.32E-03	4.34E-03	4.88E-03
4.79E-03	4.61E-03	4.39E-03	4.07E-03	4.35E-03	4.34E-03	4.79E-03

4.60E-03	4.22E-03	4.20E-03	3.98E-03	4.33E-03	4.29E-03	4.60E-03
4.50E-03	3.92E-03	4.16E-03	4.17E-03	4.36E-03	4.32E-03	4.50E-03
4.38E-03	3.60E-03	4.16E-03	4.63E-03	4.21E-03	4.25E-03	4.38E-03

Nota: w_1^a , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en el acetonitrilo sin SD, SMR y SMT (1) + metanol (2) en mezcla.

Tabla 20

Porcentaje de diferencia entre el valor de solubilidad experimental y calculada utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 a 298.15 K.

<i>Sulfadiazina - Porcentaje de diferencia</i>						
<i>MAPE</i>	<i>18.14</i>	<i>16.46</i>	<i>8.14</i>	<i>3.10</i>	<i>1.21</i>	<i>1.20</i>
	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
131.19	75.16	23.83	4.46	0.77	0.92	
36.57	12.56	1.81	1.64	0.99	1.16	
0.37	11.48	9.94	1.37	3.29	3.44	
23.97	27.85	18.55	8.21	5.02	5.01	
26.41	26.09	11.33	1.33	0.39	0.48	
25.71	21.72	3.78	3.12	1.59	1.44	
24.62	17.42	0.89	2.98	0.24	0.36	
18.76	8.27	8.75	5.69	1.82	1.77	
15.11	2.07	10.64	3.25	0.02	0.06	
9.58	5.64	12.42	2.19	0.40	0.51	
5.56	10.77	10.41	0.48	0.37	0.24	
2.98	13.25	5.76	3.66	1.77	1.66	
1.20	16.55	2.65	3.86	0.65	0.61	
4.09	17.27	1.39	3.72	0.07	0.12	
7.68	17.65	3.79	1.36	1.69	1.57	
6.57	11.95	8.78	1.91	0.62	0.76	
8.73	8.88	8.90	1.50	0.36	0.27	
11.22	5.27	6.25	5.52	1.88	1.91	
7.45	4.67	5.80	2.83	1.76	1.61	
7.40	11.45	1.82	1.65	0.86	0.69	
5.80	19.62	13.41	4.27	0.78	0.63	
<i>Sulfamerazina - Porcentaje de diferencia</i>						
<i>MAPE</i>	<i>17.93</i>	<i>10.92</i>	<i>4.41</i>	<i>4.12</i>	<i>1.46</i>	<i>1.42</i>
	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
80.80	25.12	0.10	5.86	0.98	0.58	
45.18	12.38	2.94	3.00	0.64	0.21	
16.10	0.71	0.39	3.73	2.59	2.22	
0.45	7.10	0.39	4.78	0.03	0.08	

10.83	10.31	0.74	4.66	3.32	3.07
19.14	13.40	1.25	1.22	3.29	2.91
28.65	19.62	8.75	8.08	4.07	4.36
27.52	15.07	5.42	6.37	1.55	1.66
23.64	7.99	0.60	3.01	1.23	1.34
20.78	2.95	0.95	2.41	0.07	0.21
15.19	4.45	4.23	0.46	0.32	0.66
9.78	10.44	5.76	2.31	0.34	0.07
2.60	17.20	8.11	5.62	1.05	1.15
0.50	17.49	5.24	4.35	0.76	0.88
4.55	17.42	3.32	4.24	0.03	0.27
5.14	12.16	1.54	1.04	0.73	1.09
6.20	6.40	5.01	1.28	0.24	0.01
6.58	0.83	7.89	3.92	0.75	0.81
10.16	5.87	6.58	3.62	2.52	2.91
9.12	15.33	7.45	7.51	4.33	3.94
33.68	6.97	15.96	9.12	1.75	1.37

Sulfametazina - Porcentaje de diferencia

<i>MAPE</i>	<i>12.75</i>	<i>10.12</i>	<i>6.66</i>	<i>5.77</i>	<i>2.45</i>	<i>2.11</i>
	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
16.43	4.69	17.79	8.36	0.93	1.89	
22.46	6.52	0.49	0.38	4.49	5.48	
30.00	19.35	20.23	13.44	4.00	3.04	
14.48	10.24	16.07	7.55	0.87	0.75	
4.84	5.16	13.60	6.14	4.28	4.89	
13.15	9.86	1.69	5.89	3.23	2.39	
20.26	14.94	7.51	8.68	3.17	2.48	
23.11	16.23	10.07	8.45	1.94	1.67	
22.78	14.60	10.15	6.19	0.54	0.79	
19.81	10.52	8.16	2.53	0.68	0.02	
14.72	4.56	4.69	1.70	1.50	0.69	
6.94	3.83	0.91	6.99	3.20	2.54	
0.13	10.70	4.96	9.36	2.91	2.68	
4.75	14.02	6.02	7.62	0.45	0.74	
7.19	14.17	4.90	3.26	2.42	1.72	
8.87	12.78	3.46	1.19	3.55	2.73	
9.93	10.06	2.08	4.67	2.62	2.08	
10.87	6.63	1.52	5.82	0.57	0.44	
8.27	0.68	1.10	6.38	1.95	1.03	
8.19	5.78	0.03	0.13	4.82	3.80	
0.66	17.24	4.36	6.43	3.32	2.44	

Figura 23

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SD ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.

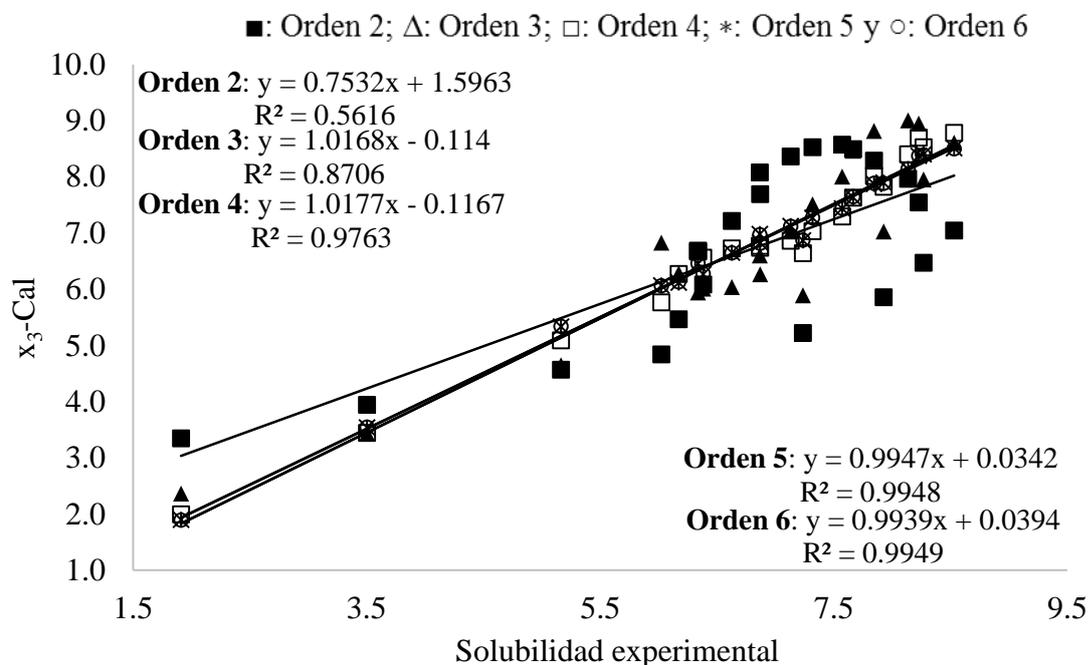


Figura 24

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SMR ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.

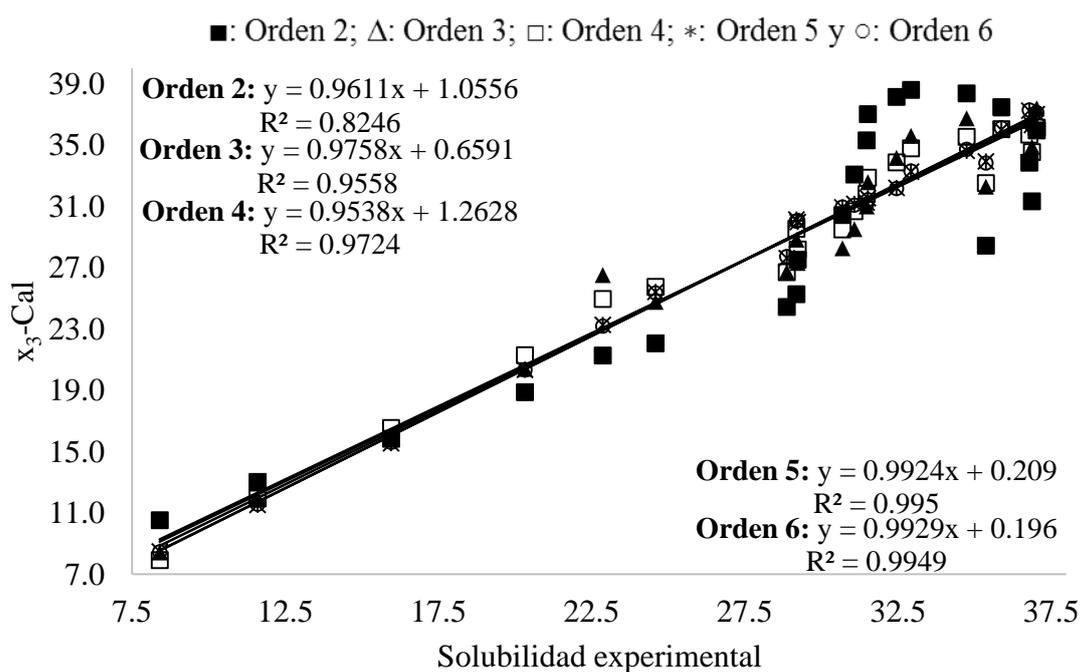
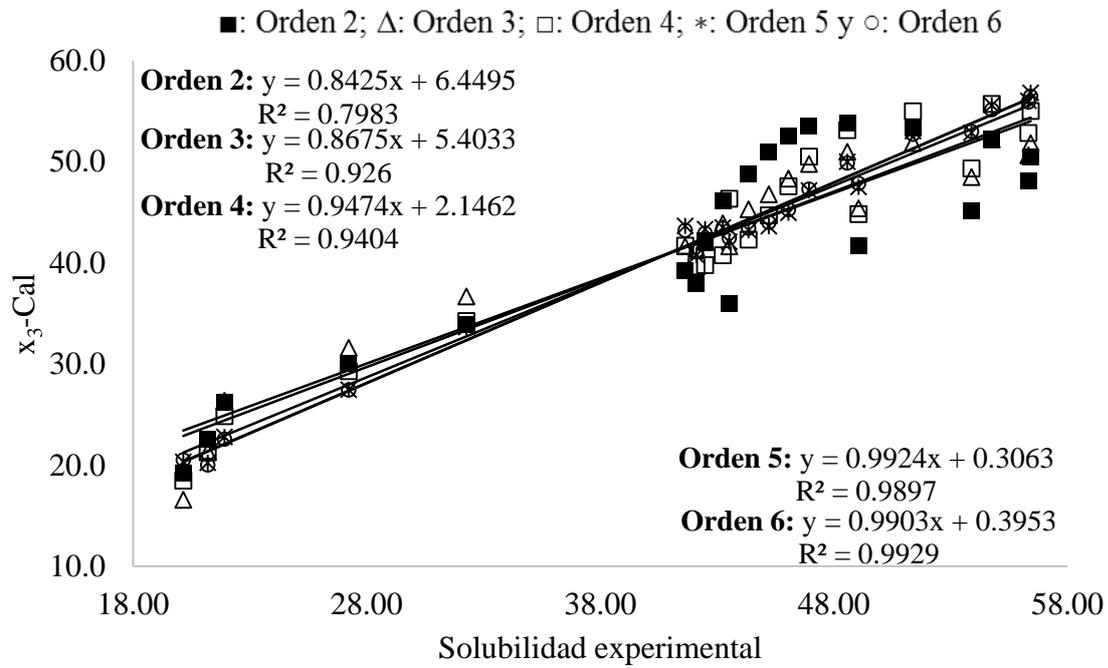


Figura 25

Comparación solubilidad calculada mediante modelo Hildebrand y la solubilidad experimental para la SMT ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes MeCN + MeOH a 298.15 K.



6. Conclusiones

La solubilidad de las tres sulfonamidas es termodépendiente de carácter endotérmico, puesto que a medida que aumenta la temperatura la solubilidad de las sulfonamidas se incrementa. En todos los casos la máxima solubilidad se alcanza en una mezcla cosolvente (0.3 SD; 0.35 SMR y 0.4 SMT en fracción másica), indicando una posible relación entre la polaridad del fármaco y la mezcla cosolvente. La SD presenta la mayor polaridad y presenta el pico de máxima solubilidad en mezclas más polares que el pico de la máxima solubilidad de la SMT. Por otro lado, se puede observar que la solubilidad de la SD es menor a la de la SMR, que a su vez es menor a la solubilidad de la SMT. En términos de temperatura, la máxima solubilidad se logró a 318.15 K para la SMR y SMT y 303,15 K. para la SD.

La solubilidad de la SD, SMR y SMT se ha correlacionado adecuadamente con cuatro modelos de cosolvencia los cuales son Van't Hoff, Buchowski-Ksiazaczak, Apelblat y Hildebrand, donde se constata una menor correlación entre los datos basados en el MAPE para el modelo matemático Buchowski-Ksiazaczak (39.78 SD; 19.58 SMR y 21.70 SMT) y una mayor con el modelo Apelblat (1.39 SD; 1.00 SMR y 0.34 SMT) siendo este el más óptimo para la correlación de la solubilidad experimental; Van't Hoff (4.85 SD; 1.84 SMR y 0.47 SMT) junto con Hildebrand (1.20 SD; 1.42 SMR y 2.11 SMT) poseen una buena correlación de los datos, siendo este último modelo más útil en el sexto orden polinómico. Una vez evaluados estos modelos se puede concluir que los valores de solubilidad informados amplían la base de datos sobre la solubilidad de las tres sulfonamidas que podrían ser útiles para las industrias farmacéutica y química, debido a que estos cálculos pueden ser utilizados para optimizar los procesos industriales a nivel de producción y por lo tanto disminuir el impacto ambiental negativo de la industria farmacéutica.

Finalmente, al analizar los datos en términos de posibles interacciones moleculares se concluye que la SD presenta menor solubilidad en comparación con la SMR y la SMT, debido principalmente a su temperatura de fusión. En síntesis, la SD al poseer la temperatura de fusión más alta necesita más energía para separar los enlaces de su molécula comparada a las otras dos sulfonamidas; esto dificulta su solubilidad, la cual depende en gran medida de las interacciones soluto – soluto, ya que la fuerza de cohesión molecular hace que la SD interactúe con ella misma principalmente que con el solvente. En el caso de la SMR y la SMT, sus temperaturas de fusión son menores y permiten una mayor interacción soluto – solvente.

7. Bibliografía

- Acree, W. E., Tirumala, P., & Huang, J. (2020). Comments on “Solubility modelling and solvent effect on solid- liquid equilibrium of 2,2-bis(hydroxymethyl)butyric acid at different temperatures.” *Journal of Molecular Liquids*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113668>
- Aguirre, L., Garcia, J., Garcia, T., IIIera, M., Juncadella, M., Lizondo, M., Lluch, A. M., Martín, M., Mateos, B., Ochoa de Echaguen, C., Ortega, M. A., Pujol, M., Reig, M., Torres, M., Antúnez, S., Carro, A. M., García, A., Niubó, C., Oliver, M. P., ... Cortés, R. (2001). *Validación de métodos analíticos* (Asociación Española de Farmacéuticos de la industria. (ed.)).
- Ahumada-Herazo, E. A. (2012). Estudio fisicoquímico de la solubilidad del acetaminofeno en mezclas polietilenglicol 400 + agua [Universidad Nacional de Colombia]. In *Universidad Nacional de Colombia*. <http://www.bdigital.unal.edu.co/8821/1/192557.2012.pdf>
- Akay, S., Kayan, B., Cunbin, D., Wang, J., & Yang, Y. (2018). Research of sulfadiazine using subcritical water and water + alcohol mixtures as the solvent: Solubility and thermodynamic property. *Journal of Molecular Liquids*, 253, 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.044>
- Alvarado-López, K. (2015). Uso de cocrystalos para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos. *Pensamiento Actual*, 15(25), 207–215. <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/22606/24030>
- Álvarez-ruiz, R., & Picó, Y. (2020). Analysis of emerging and related pollutants in aquatic biota. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 25, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2020.e00082>
- Aragón, D. M., Pacheco, D., Ruidiaz, M., Alejandro, S., & Martínez, F. (2009). Método extendido de hildebrand en la estimación de la solubilidad de la indometacina en mezclas acetato de etilo + etanol. *Revista Colombiana de Química*, 38(2), 235–247. <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v15n1/v15n1a14.pdf>
- Baroni, E. E. (2004). *Influencia de la edad y estado sanitario sobre el comportamiento farmacocinético de la sulfametazina en bovinos (bos taurus) y su comparación con* [Universidad Complutense de Madrid]. <https://eprints.ucm.es/5330/>
- Barrante, J. (1998). *Applied mathematics for physical chemistry* (Prentice Hall (ed.); Second).
- Batista, A. P. S., Pires, F. C. C., & Teixeira, A. C. S. C. (2014). Journal of Photochemistry and Photobiology A : Chemistry Photochemical degradation of sulfadiazine , sulfamerazine

- and sulfamethazine : Relevance of concentration and heterocyclic aromatic groups to degradation kinetics. *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*, 286, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2014.04.022>
- Ben-Naim, A. (1988). Theory of Preferential Solvation of Nonelectrolytes. *Cepl Biophysics*, 12(1), 255–269. <https://doi.org/10.1007/BF02918361>
- Ben-Naim, A. (1990). Preferential solvation in two- and in three-component systems. *Pure and Applied Chemistry*, 62(1), 25–34. <https://doi.org/10.1351/pac199062010025>
- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., & Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science and Technology*, 43(3), 597–603. <https://doi.org/10.1021/es801845a>
- Bernal, A. A., Beltrán, C. J., & Márquez, A. F. (2016). Producción Más Limpia: una revisión de aspectos generales. *I3+*, 3(2), 66–84. <https://doi.org/10.24267/23462329.219>
- Bevington, P., & Robinson, D. K. (1992). *Data reduction and error analysis for the physical sciences*. (McGraw Hill. (ed.)).
- Bielen, A., Šimatović, A., Kosić-Vukšić, J., Senta, I., Ahel, M., Babić, S., Jurina, T., González Plaza, J. J., Milaković, M., & Udiković-Kolić, N. (2017). Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. *Water Research*, 126, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.019>
- Biniecka, M., Campana, P., & Iannilli, I. (2005). The technological and economic management of the environmental variable in the pharmaceutical – chemical industry. *Microchemical Journal*, 79, 325–329. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2004.10.002>
- Blanco-márquez, J. H., Ortiz, C. P., Enrique, N., Martínez, F., Jouyban, A., & Ricardo, D. (2019). Thermodynamic analysis of the solubility and preferential solvation of sulfamerazine in (acetonitrile + water) cosolvent mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 293, 111507. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111507>
- Bustamante, C., & Bustamante, P. (1996). Nonlinear Enthalpy – Entropy Compensation for the Solubility of Phenacetin in Dioxane – Water Solvent Mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10), 1109–1111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/js950497o>
- Bustamante, P., Romero, S., Peña, A., Escalera, B., & Reillo, A. (1998). Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane-water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(12), 1590–1596. <https://doi.org/10.1021/js980149x>

- Bustamante, P., Romero, S., & Reillo, A. (1995). Thermodynamics of Paracetamol in Amphiprotic and Amphiprotic—aprotic Solvent Mixtures. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, *1*(11), 505–507. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1995.tb00366.x>
- Cárdenas, R. E., Tinoco, L. E., Galindres, D. M., Beltrán, A., & Oviedo, C. D. (2020). Prediction of sulfadiazine solubility in some cosolvent mixtures using non-ideal solution models. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, *49*(3), 1–20. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n3.91347> Prediction
- Caviedes, D., Delgado, D. R., & Olaya, A. (2017). Environmental normativity to regulate the presence of residual pharmaceutical products in aquatic environments. *Revista Jurídica Piélagus*, *16*(1), 121–130. <https://doi.org/10.25054/16576799.1445>
- Cortez-Nunes, N. G. (2010). *Caracterização das interações soluto (ou substrato) – solvente - solvente em misturas ternárias* [Universidade De Lisboa]. <https://core.ac.uk/download/pdf/12422653.pdf>
- Cristancho-Bautista, D. M. (2015). *Estudio termodinámico de la solubilidad y solvatación preferencial de meloxicam y piroxicam en mezclas acetato de etilo + etanol* [Universidad Nacional de Colombia]. <http://bdigital.unal.edu.co/49953/1/1052387674>. 2015.pdf
- Delgado, D. R. (2010). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas sódicas en mezclas cosolventes etanol + agua*. [Universidad Nacional de Colombia]. <http://bdigital.unal.edu.co/3066/1/197460.2010.pdf>
- Delgado, D. R. (2014). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes* [Universidad Nacional de Colombia]. <http://www.bdigital.unal.edu.co/47614/>
- Delgado, D. R., & Martínez, F. (2013). Solubility and solution thermodynamics of sulfamerazine and sulfamethazine in some ethanol + water mixture. *Fluid Phase Equilibria*, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.09.018>
- Delgado, D. R., & Martínez, F. (2015). Solution Thermodynamics and Preferential Solvation of Sulfamerazine in Methanol + Water Mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, *45*, 360–377. <https://doi.org/10.1007/s10953-015-0317-1>
- Delgado, D. R., Rodríguez, G. A., Martínez, J. A., Rojas, J. H., & Martínez, F. (2013). Validación de una metodología analítica empleando espectrofotometría ultravioleta para el estudio de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes alcohol + agua Validation of an analytical method for the study of the solubility of some su. *Revista Colombiana de Química*, *3*, 31–40. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcolquim/article/view/53429/52920>

- Delgado, D. R., Romdhani, A., & Martínez, F. (2012). Fluid Phase Equilibria Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 322–323, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.03.014>
- Delgado, D. R., Sosnik, A., & Martínez, F. (2011). Transfer Thermodynamics of Triclosan from Water to Organic Solvents with Different Hydrogen Bonding Capability. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(3), 2383. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/8163>
- Delgado, D. R., Vargas, E., & Martínez, F. (2013). Preferential solvation of xylitol in ethanol + water co-solvent mixtures according to the IKBI and QLQC methods. *Revista Colombiana de Química*, 42(1), 1–8. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcq/v42n1/v42n1a08.pdf>
- Doria, G. M., Peñuela Meza, G., & Cristina Valencia, G. (2020). 4-Nonilfenol : Efectos , Cuantificación Y Métodos De Remoción En Aguas Superficiales Y Potables. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*, 11(1), 117–132. <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/riaa/article/view/3235>
- El-mekabaty, A., & Awad, H. M. (2019). Convenient synthesis of novel sulfonamide derivatives as promising anticancer agents. *Heterocyclic Chemistry*, June, 1–10. <https://doi.org/10.1002/jhet.3849>
- EPA. (2019a). *Sulfadiazina*. Búsqueda Por ID de Sustancia DSSTox. <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=Sulfadiazina#details>
- EPA. (2019b). *Sulfamerazina*. Búsqueda Por ID de Sustancia DSSTox. <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=sulfamerazina>
- EPA. (2019c). *Sulfamethazine*. Búsqueda Por ID de Sustancia DSSTox. <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID6021290#details>
- Espinoza-Bravo, M. A. (2018). *Determinación de residuos de sulfadiazina en leche cruda transportada por la Asociación de Transportistas de Leche Cruda (ASOLECRUM) del cantón Cayambe mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC)* [Universidad Central del Ecuador]. <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16932/1/T-UCE-0008-CQU-060.pdf>
- Eze, F. U., Okoro, U. C., Ugwu, D. I., & Okafor, S. N. (2019). Biological Activity Evaluation of Some New Benzenesulphonamide Derivatives. *Frontiers in Chemistry*, 7(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00634>
- Fedors, R. F. (1974). A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Engineering and Science*, 14(2), 147–154.
- Förster, M., Laabs, V., Lamshöft, M., Pütz, T., & Amelung, W. (2008). Analysis of aged

- sulfadiazine residues in soils using microwave extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*, 391, 1029–1038. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2081-1>
- Gaffney, V., Cardoso, V., & João, M. (2016). Contaminantes emergentes - fármacos : monitorização , avaliação do risco ambiental e do risco para a saúde humana Emerging contaminants - pharmaceuticals : monitoring , environmental and human health risk assessment. *Aguas & Resíduos*, 4, 15–27. <https://doi.org/10.22181/aer.2016.0102>
- Göbel, A., Mc Ardell, C. S., Joss, A., Siegrist, H., & Giger, W. (2007). Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies. *Science of the Total Environment*, 372(2–3), 361–371. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.07.039>
- Hansen, C. M. (1969). The universality of the solubility parameter. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 8(1), 2–11. <https://doi.org/10.1021/i360029a002>
- Hansen, C. M. (2007). *Hansen solubility parameters: A User's Handbook* (Taylor & F).
- Higuchi, T., & Connors, K. (1965). *Advances in analytical chemistry and instrumentation* (Jonh Wiley (ed.)).
- Hildebrand, J., Prausnitz, J., & Scott, R. (1970). *Regular and related solutions*. (V. N. Reinhold (ed.)).
- Hopkins, T. (2019). *The Role of Methanol and Acetonitrile as Organic Modifiers in Reversed-phase Liquid Chromatography*. Advanced Chromatography Technologies. <https://www.chromatographytoday.com/article/help-desk/63/advanced-chromatography-technologies/the-role-of-methanol-and-acetonitrile-as-organic-modifiers-in-reversed-phase-liquid-chromatography/2507>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update : improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, 1–8. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
- Kristl, A., & Vesnaver, G. (1995). Thermodynamic Investigation of the Effect of Octanol-Water Mutual Miscibility on the Partitioning and Solubility of Some Guanine Derivatives. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 91(6), 995–998. <https://doi.org/10.1039/FT9959100995>
- Lasso-Pineda, J. A., Caviedes, D. I., & Delgado, D. R. (2015). Solvatación preferencial de 4-hidroxi-2,5-dimetil-3(2H)-furanona (HDMF) en mezclas etanol + agua de acuerdo a los

- métodos IKBI y QLQC. *Ingeniería y Región*, 13(1), 139. <https://doi.org/10.25054/22161325.715>
- Li, Y., Zhang, L., Ding, J., & Liu, X. (2020). Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. *Journal of Environmental Management*, 253(July 2019), 109732. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109732>
- Manrique, Y. J., Pacheco, D. P., & Martínez, F. (2008). Thermodynamics of Mixing and Solvation of Ibuprofen and Naproxen in Propylene Glycol + Water Cosolvent Mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 165–181. <https://doi.org/10.1007/s10953-007-9228-0>
- Marcus, Y. (2008). On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 140, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2008.01.005>
- Martínez, F. (2005). Aplicación del Método Extendido de Hildebrand al Estudio de la Solubilidad del Acetaminofén en Mezclas Etanol-Propilenoglicol. *Acta Farm. Bonaerense*, 24(2), 215–224. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6734>
- Martínez, F., Peña, M. Á., & Bustamante, P. (2011). Fluid Phase Equilibria Thermodynamic analysis and enthalpy – entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 308, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.06.016>
- Meléndez-marmolejo, J., García-saavedra, Y., Galván-romero, V., León-martínez, L. D., Vargas, K., Mejía-saavedra, J., & Ramírez, R. F. (2020). Contaminantes emergentes . Problemática ambiental asociada al uso de antibióticos . Nuevas técnicas de detección , remediación y perspectivas de legislación en América Latina. *Revista de Salud Ambiental*, 20(1), 1–9. <http://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/1033/960>
- Milanesi, M., Runfola, A., & Guercini, S. (2020). Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research. *Journal of Cleaner Production*, 261, 121204. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121204>
- Mohdee, V., Fulajtárová, K., Soták, T., Phatanasri, S., Hronec, M., & Pancharoen, U. (2020). Solubility modelling and solvent effect on solid-liquid equilibrium of 2,2-bis(hydroxymethyl)butyric acid at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 1–38. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113370>
- Mora, C. P., Tello, M. E., & Martínez, F. (2006). Validación de una metodología analítica para la cuantificación de naproxeno en estudios de reparto líquido / líquido mediante espectrofotometría ultravioleta. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 35(1), 81–105.

- <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/1597/2263>
- Mota, F. L., Carneiro, A. P., Queimada, A. J., Pinho, S. P., & Macedo, E. A. (2009). Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds : Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37, 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.04.009>
- Norman. (2016). *Emerging substances*. ¿Why Do We Need to Address Emerging Substances? <https://www.norman-network.net/?q=node/19>
- Pabba, S., Kumari, A., Gold, M., Kumar, P., Satyavathi, B., Shah, K., Kundu, S., & Kumar, S. (2020). Experimental determination and modelling of the co-solvent and antisolvent behaviour of binary systems on the dissolution of pharma drug ; L-aspartic acid and thermodynamic correlations. *Journal of Molecular Liquids*, 314, 113657. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113657>
- Pacheco, D. P., Manrique, Y. J., Vargas, E. F., Barbosa, H. J., & Martínez, F. (2007). Validez del método extendido de Hildebrand en la predicción de las solubilidades de ibuprofén y naproxén en mezclas propilenoglicol + etanol. *Rev. Colomb. Quím.*, 36(1), 55–72. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcq/v36n1/v36n1a05.pdf>
- Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J., & Rodriguez-Pinzón, M. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of Environmental Management*, 237(December 2018), 408–423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>
- Peña, M., Delgado, D. R., & Martínez, F. (2016). Preferential Solvation of Indomethacin in Some Aqueous Co-Solvent Mixtures. *Chemical Engineering Communications*, 203(5), 619–627. <https://doi.org/10.1080/00986445.2015.1074898>
- Perlovich, G. L., Kurkov, S. V., Kinchin, A. N., & Bauer-brandl, A. (2004). Thermodynamics of solutions III : comparison of the solvation of (p) -naproxen with other NSAIDs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57, 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2003.10.021>
- Perlovich, G. L., Tkachev, V. V., Schaper, K. J., & Raevsky, O. A. (2006). N-(2-Chlorophenyl)benzenesulfonamide. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 62(2). <https://doi.org/10.1107/S1600536806002303>
- Poynton, H. C., & Robinson, W. E. (2018). Contaminants of Emerging Concern, With an Emphasis on Nanomaterials and Pharmaceuticals. In *Green Chemistry: An Inclusive Approach*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00012-1>

- Prausnitz, J., Lichtenthaler, R., & Gomes de Azevedo, E. (2000). *Termodinámica molecular de los equilibrios de fase* (P. Hall. (ed.); Tercera ed).
- Reinoso, J. del C., Serrano, C. Y., & Orellana, D. F. (2017). Emerging contaminants and its impact on the health. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de La Universidad de Cuenca*, 35(2), 55–59. <http://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/1033/960>
- Rodríguez, A. G. (2018). *Estudio fisicoquímico de soluciones acuosas diluidas de algunas sulfonamidas sódicas estructuralmente relacionadas* [Universidad Nacional de Colombia.].
<https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/69479/1032419449.2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ruidiaz, M. A., & Martínez, F. (2009). Método extendido de Hildebrand en la estimación de la solubilidad de la indometacina en mezclas acetato de etilo + etanol. *Revista Colombiana de Química*, 38(2), 235–247. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcq/v38n2/v38n2a04.pdf>
- Talero-pérez, Y. V., Medina, O. J., & Rozo-Núñez, W. (2014). Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas , quinolonas y cloranfenicol. *Universitas Scientiarum*, 19(1), 11–28. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC19-1.taci>
- Torres, N. S. (2019). *Solubilidad de fármacos y sus dispersiones sólidas en sistemas disolventes* [Universidad de Alcalá]. <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/42906>
- Torres, P. N. (2019). *Solubilidad de fármacos y sus dispersiones sólidas en sistemas disolventes* [Universidad de Alcalá]. <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/42906>
- Trecco, C., Castello, V., Romina, K., Sobrero, C., Sisti, A., & Oviedo, S. (2011). Efficient management of waste within the best practices of the pharmaceutical industries. *Producción + Limpia*, 6(2), 32–46. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-04552011000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Vargas-berrones, K., Bernal-jácome, L., León-martínez, L. D. De, & Flores-ramírez, R. (2020). Science of the Total Environment Emerging pollutants (EPs) in Latin América : A critical review of under- studied EPs , case of study -Nonylphenol-. *Science of the Total Environment*, 726, 138493. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138493>
- Vélez, J., & Nieto, P. (2016). *Validación de medidas de evaluación para el pronóstico de la tasa de cambio en Colombia* [Colegio de Estudios Superiores de Administración –CESA–].
<https://repository.cesa.edu.co/bitstream/handle/10726/1577/MFC00491.pdf?sequence=1>

&isAllowed=y

- Wang, Z., Xu, Z., Xu, X., Yang, A., Luo, W., & Luo, Y. (2020). Solubility of benzoic acid in twelve organic solvents : Experimental measurement and thermodynamic modeling. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2020.106234>
- Yang, S., Cha, J., & Carlson, K. (2005). Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1097(1–2), 40–53. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.08.027>
- Zani, F., & Vicini, P. (1998). Antimicrobial Activity of Some 1, 2-Benzisothiazoles Having a Benzenesulfonamide Moiety. *Archiv Der Pharmazie. Chemistry in Life Sciences*, 331(6), 219–223. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4184\(199806\)331:6%3C219::AID-ARDP219%3E3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4184(199806)331:6%3C219::AID-ARDP219%3E3.0.CO;2-U)
- Zhang, Q., Yang, Y., Cao, C., Cheng, L., Shi, Y., Yang, W., & Hu, Y. (2015). Thermodynamic models for determination of the solubility of dibenzothiophene in (methanol + acetonitrile) binary solvent mixtures. *J Chem. Thermodynamics*, 80, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2014.08.012>
- Żołnowska, B., Sławiński, J., Brzozowski, Z., Kawiak, A., Belka, M., Zielińska, J., Baczek, T., & Chojnacki, J. (2018). Synthesis, molecular structure, anticancer activity, and QSAR study of N-(Aryl/heteroaryl)-4-(1h-pyrrol-1-yl)benzenesulfonamide derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms19051482>

Anexos

Anexo I. Memoria de cálculo para hallar las funciones termodinámicas de solución para la SD.

		w1																			
T	0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95	1.0
278.	7.115	1.267	2.462	3.444	3.947	4.291	4.495	4.269	4.391	4.077	3.980	3.872	3.873	3.703	3.655	3.636	3.438	3.499	3.350	3.335	3.165
15	0E-05	9E-04	5E-04	1E-04	1E-04	2E-04	7E-04	2E-04	9E-04	1E-04	2E-04	1E-04	9E-04	3E-04	6E-04	7E-04	7E-04	8E-04	3E-04	5E-04	1E-04
278.	7.123	1.288	2.455	3.512	3.929	4.278	4.492	4.385	4.392	4.167	4.040	3.856	3.946	3.591	3.695	3.683	3.532	3.329	3.277	3.303	3.121
15	2E-05	6E-04	6E-04	9E-04	0E-04	4E-04	0E-04	9E-04	8E-04	7E-04	5E-04	4E-04	7E-04	1E-04	7E-04	0E-04	7E-04	9E-04	4E-04	2E-04	5E-04
278.	7.154	1.268	2.424	3.357	3.831	4.284	4.837	4.364	4.269	4.124	3.960	3.789	3.755	3.759	3.611	3.633	3.515	3.357	3.215	3.199	3.198
15	7E-05	5E-04	9E-04	2E-04	4E-04	4E-04	7E-04	2E-04	0E-04	5E-04	1E-04	6E-04	1E-04	5E-04	7E-04	1E-04	3E-04	1E-04	5E-04	5E-04	5E-04
283.	9.554	1.738	3.300	4.569	5.048	5.349	5.323	5.217	4.980	5.068	4.947	4.825	4.659	4.690	4.489	4.318	4.202	4.260	4.082	4.060	3.821
15	1E-05	7E-04	2E-04	9E-04	1E-04	6E-04	4E-04	7E-04	9E-04	1E-04	7E-04	5E-04	6E-04	1E-04	8E-04	0E-04	8E-04	1E-04	3E-04	2E-04	5E-04
283.	9.502	1.761	3.379	4.495	5.031	5.366	5.436	5.307	5.140	5.053	5.040	4.968	4.608	4.644	4.498	4.404	4.274	4.131	4.005	3.945	3.825
15	1E-05	7E-04	7E-04	0E-04	5E-04	0E-04	2E-04	2E-04	0E-04	1E-04	7E-04	8E-04	2E-04	5E-04	7E-04	8E-04	8E-04	9E-04	5E-04	9E-04	6E-04
283.	9.552	1.685	3.250	4.619	5.053	5.349	5.392	5.317	5.073	4.987	4.796	4.753	4.710	4.608	4.400	4.287	4.283	4.086	4.017	3.894	3.898
15	2E-05	0E-04	5E-04	3E-04	2E-04	4E-04	5E-04	7E-04	3E-04	9E-04	0E-04	8E-04	9E-04	1E-04	9E-04	7E-04	3E-04	4E-04	7E-04	6E-04	5E-04
288.	1.321	2.302	3.546	5.163	6.028	6.365	6.532	6.295	6.214	6.091	5.922	5.689	5.588	5.615	5.347	5.304	5.071	5.005	4.857	4.770	4.615
15	5E-04	3E-04	0E-04	1E-04	2E-04	1E-04	7E-04	6E-04	3E-04	0E-04	7E-04	6E-04	3E-04	3E-04	5E-04	5E-04	0E-04	5E-04	4E-04	6E-04	5E-04
288.	1.321	2.327	3.556	5.152	5.850	6.500	6.362	6.613	6.282	6.066	5.987	5.706	5.577	5.450	5.379	5.089	5.327	5.060	4.876	4.708	4.685
15	5E-04	6E-04	8E-04	7E-04	9E-04	5E-04	8E-04	5E-04	6E-04	8E-04	8E-04	9E-04	0E-04	1E-04	8E-04	4E-04	1E-04	5E-04	9E-04	7E-04	4E-04
288.	1.321	2.325	3.628	5.366	5.673	6.532	6.390	6.327	6.139	5.988	5.981	5.822	5.808	5.285	5.438	5.141	5.096	5.055	4.823	4.713	4.657
15	5E-04	3E-04	8E-04	3E-04	6E-04	8E-04	2E-04	4E-04	8E-04	0E-04	9E-04	5E-04	2E-04	0E-04	9E-04	8E-04	6E-04	5E-04	2E-04	4E-04	5E-04
293.	1.611	3.134	4.455	6.203	6.954	7.337	7.425	7.353	7.172	6.856	6.842	6.541	6.443	6.246	6.209	6.073	5.923	5.777	5.522	5.505	5.241
15	3E-04	1E-04	0E-04	8E-04	0E-04	0E-04	8E-04	9E-04	2E-04	3E-04	3E-04	1E-04	8E-04	7E-04	0E-04	6E-04	5E-04	1E-04	6E-04	9E-04	2E-04
293.	1.625	3.193	4.320	6.135	7.045	7.399	7.377	7.492	7.385	6.877	6.970	6.342	6.372	6.328	6.178	5.953	6.034	5.948	5.539	5.233	5.312
15	2E-04	0E-04	0E-04	5E-04	2E-04	6E-04	7E-04	1E-04	2E-04	1E-04	9E-04	9E-04	9E-04	6E-04	3E-04	5E-04	8E-04	7E-04	4E-04	4E-04	3E-04
293.	1.617	3.162	4.522	6.141	7.073	7.516	7.314	7.128	7.016	6.967	6.903	6.640	6.379	6.353	6.239	5.947	5.741	5.788	5.611	5.516	5.414
15	3E-04	0E-04	5E-04	7E-04	2E-04	2E-04	5E-04	4E-04	0E-04	2E-04	3E-04	2E-04	3E-04	7E-04	7E-04	5E-04	8E-04	5E-04	9E-04	8E-04	9E-04
298.	1.930	3.503	5.253	7.287	7.960	8.332	8.241	8.238	8.275	7.765	7.665	7.700	7.371	7.160	7.032	6.722	6.635	6.277	6.381	5.983	5.946
15	7E-04	5E-04	0E-04	6E-04	9E-04	1E-04	4E-04	3E-04	7E-04	4E-04	2E-04	0E-04	1E-04	5E-04	1E-04	5E-04	8E-04	6E-04	2E-04	0E-04	2E-04
298.	1.902	3.542	5.202	7.128	7.802	8.219	8.796	8.131	8.195	7.804	7.749	7.625	7.210	7.018	6.747	7.062	6.549	6.342	6.349	6.291	6.041
15	0E-04	0E-04	0E-04	8E-04	4E-04	6E-04	8E-04	3E-04	3E-04	6E-04	4E-04	2E-04	6E-04	0E-04	0E-04	1E-04	6E-04	3E-04	6E-04	4E-04	7E-04

298.	1.902	3.465	5.038	7.287	8.016	8.256	8.552	8.312	7.938	7.961	7.581	7.386	7.371	7.210	6.816	6.824	6.695	6.394	6.412	6.242	6.078
15	9E-04	0E-04	8E-04	6E-04	3E-04	0E-04	1E-04	4E-04	2E-04	5E-04	0E-04	0E-04	1E-04	3E-04	5E-04	4E-04	5E-04	1E-04	8E-04	0E-04	2E-04
303.	2.385	4.550	6.076	8.173	9.024	9.458	9.707	9.187	9.067	8.574	8.548	8.105	8.034	7.796	7.687	7.625	7.400	7.303	7.074	6.960	6.831
15	9E-04	6E-04	0E-04	5E-04	2E-04	6E-04	1E-04	6E-04	2E-04	2E-04	5E-04	6E-04	2E-04	1E-04	9E-04	5E-04	4E-04	5E-04	1E-04	7E-04	2E-04
303.	2.324	4.559	6.138	8.222	9.398	9.581	9.678	9.205	8.978	8.773	8.565	8.188	8.082	8.119	7.788	7.603	7.415	7.231	7.067	6.892	6.618
15	3E-04	6E-04	0E-04	8E-04	3E-04	7E-04	4E-04	8E-04	3E-04	8E-04	4E-04	3E-04	7E-04	3E-04	0E-04	0E-04	1E-04	9E-04	1E-04	4E-04	1E-04
303.	2.364	4.645	6.448	8.313	9.307	9.572	9.640	9.378	8.880	8.938	8.726	8.601	8.171	8.040	7.780	7.573	7.554	7.167	7.199	6.831	6.541
15	5E-04	3E-04	0E-04	1E-04	1E-04	2E-04	2E-04	8E-04	5E-04	6E-04	4E-04	8E-04	5E-04	5E-04	3E-04	0E-04	5E-04	4E-04	9E-04	0E-04	1E-04
308.	2.948	5.163	7.446	9.169	9.835	1.097	1.081	1.070	1.064	9.689	9.764	9.811	9.343	9.066	9.129	8.693	8.623	8.577	7.804	7.698	7.764
15	4E-04	1E-04	0E-04	4E-04	7E-04	7E-03	6E-03	6E-03	9E-03	1E-04	5E-04	5E-04	8E-04	8E-04	0E-04	7E-04	8E-04	2E-04	4E-04	4E-04	8E-04
308.	2.855	5.267	7.227	9.224	1.005	1.083	1.082	1.053	1.054	1.004	9.961	9.523	9.400	9.268	9.039	8.728	8.487	8.160	8.088	7.777	7.736
15	9E-04	3E-04	0E-04	7E-04	5E-03	0E-03	1E-03	7E-03	5E-03	2E-03	5E-04	0E-04	1E-04	5E-04	5E-04	7E-04	3E-04	8E-04	9E-04	8E-04	7E-04
308.	2.888	5.366	7.008	9.326	9.646	1.030	1.071	1.047	1.044	1.010	1.014	9.234	9.503	8.892	8.592	8.632	8.436	8.244	8.137	8.015	7.743
15	7E-04	3E-04	0E-04	1E-04	8E-04	3E-03	1E-03	3E-03	2E-03	3E-03	9E-03	4E-04	4E-04	7E-04	0E-04	6E-04	1E-04	1E-04	7E-04	9E-04	3E-04
313.	3.408	6.331	8.484	1.033	1.135	1.223	1.249	1.196	1.137	1.104	1.105	1.084	1.060	1.033	1.008	9.947	9.635	9.406	9.255	8.964	8.752
15	0E-04	5E-04	0E-04	7E-03	8E-03	9E-03	8E-03	2E-03	8E-03	0E-03	3E-03	4E-03	7E-03	5E-03	0E-03	5E-04	1E-04	2E-04	5E-04	8E-04	0E-04
313.	3.420	6.306	8.148	1.031	1.138	1.226	1.211	1.195	1.135	1.113	1.100	1.041	1.058	1.035	1.010	9.849	9.625	9.201	9.182	8.947	8.568
15	1E-04	3E-04	0E-04	7E-03	1E-03	4E-03	6E-03	0E-03	5E-03	0E-03	9E-03	4E-03	6E-03	5E-03	0E-03	9E-04	5E-04	8E-04	9E-04	1E-04	6E-04
313.	3.376	6.375	8.232	1.009	1.115	1.176	1.256	1.183	1.138	1.137	1.113	1.052	1.035	1.015	9.690	1.014	9.530	9.573	9.164	9.124	8.626
15	1E-04	6E-04	0E-04	2E-03	6E-03	6E-03	0E-03	2E-03	6E-03	8E-03	0E-03	2E-03	6E-03	1E-03	0E-04	3E-03	3E-04	6E-04	7E-04	2E-04	2E-04
318.	3.823	7.180	9.270	1.144	1.254	1.296	1.318	1.293	1.254	1.230	1.198	1.195	1.178	1.119	1.074	1.065	1.041	9.940	9.910	9.684	9.325
15	1E-04	5E-04	0E-04	0E-03	9E-03	1E-03	6E-03	5E-03	1E-03	3E-03	7E-03	8E-03	8E-03	8E-03	8E-03	1E-03	9E-03	2E-04	2E-04	4E-04	5E-04
318.	3.854	7.187	8.820	1.105	1.252	1.301	1.355	1.290	1.280	1.266	1.199	1.137	1.139	1.117	1.079	1.086	1.039	1.035	9.419	9.291	9.398
15	1E-04	7E-04	0E-04	5E-03	4E-03	3E-03	3E-03	9E-03	4E-03	9E-03	9E-03	8E-03	1E-03	6E-03	1E-03	2E-03	8E-03	2E-03	6E-04	7E-04	5E-04
318.	3.845	7.201	8.910	1.098	1.190	1.318	1.348	1.266	1.272	1.212	1.202	1.149	1.132	1.062	1.093	1.033	1.020	1.025	9.861	9.770	9.332
15	2E-04	9E-04	0E-04	9E-03	4E-03	3E-03	0E-03	6E-03	7E-03	1E-03	3E-03	4E-03	3E-03	2E-03	2E-03	5E-03	3E-03	2E-03	1E-04	6E-04	6E-04

Nota: En la anterior tabla se encuentran todos los datos obtenidos en laboratorio en las tres replicas planteadas en la metodología; esta determinado por las concentraciones en fracción molar y las nueve temperaturas de estudio.

$\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}}$	W1																					
	0.00	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95	1.00	
0.0002	-9.6	-9.0	-8.3	-8.0	-7.8	-7.8	-7.7	-7.8	-7.7	-7.8	-7.8	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.1	
0.0002	-9.5	-9.0	-8.3	-8.0	-7.8	-7.8	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.9	-7.8	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.1
0.0002	-9.5	-9.0	-8.3	-8.0	-7.9	-7.8	-7.6	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-7.9	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	
0.0002	-9.3	-8.7	-8.0	-7.7	-7.6	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-7.9
0.0002	-9.3	-8.6	-8.0	-7.7	-7.6	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-7.9
0.0002	-9.3	-8.7	-8.0	-7.7	-7.6	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7	-7.7	-7.7	-7.7	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-7.9	-7.8	
0.0001	-8.9	-8.4	-7.9	-7.6	-7.4	-7.4	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7
0.0001	-8.9	-8.4	-7.9	-7.6	-7.4	-7.3	-7.4	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6	-7.5	-7.6	-7.6	-7.7	-7.7
0.0001	-8.9	-8.4	-7.9	-7.5	-7.5	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.6	-7.7	-7.7
0.0001	-8.7	-8.1	-7.7	-7.4	-7.3	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.6
0.0001	-8.7	-8.0	-7.7	-7.4	-7.3	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.6	-7.5
0.0001	-8.7	-8.1	-7.7	-7.4	-7.3	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5	-7.5
0.0000	-8.6	-8.0	-7.6	-7.2	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4
0.0000	-8.6	-7.9	-7.6	-7.2	-7.2	-7.1	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4
0.0000	-8.6	-8.0	-7.6	-7.2	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3	-7.4	-7.4	-7.4	-7.4
-0.0001	-8.3	-7.7	-7.4	-7.1	-7.0	-7.0	-6.9	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3
-0.0001	-8.4	-7.7	-7.4	-7.1	-7.0	-7.0	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3	-7.3
-0.0001	-8.3	-7.7	-7.3	-7.1	-7.0	-7.0	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.2	-7.3	-7.3
-0.0001	-8.1	-7.6	-7.2	-7.0	-6.9	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2	-7.2
-0.0001	-8.2	-7.5	-7.2	-7.0	-6.9	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2	-7.2
-0.0001	-8.1	-7.5	-7.3	-7.0	-6.9	-6.9	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.1	-7.2
-0.0002	-8.0	-7.4	-7.1	-6.9	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0
-0.0002	-8.0	-7.4	-7.1	-6.9	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1
-0.0002	-8.0	-7.4	-7.1	-6.9	-6.8	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.0	-7.1
-0.0002	-7.9	-7.2	-7.0	-6.8	-6.7	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0

-0.0002	-7.9	-7.2	-7.0	-6.8	-6.7	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-7.0	-7.0	-7.0	
-0.0002	-7.9	-7.2	-7.0	-6.8	-6.7	-6.6	-6.6	-6.7	-6.7	-6.7	-6.7	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.8	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-6.9	-7.0

Nota: en la tabla anterior encontramos el cálculo del logaritmo natural de cada concentración hallada, $\ln x_3$. Adicionalmente en la primera columna se encuentra el resultado de la operación de $(T^{-1} - T_h m^{-1})$.

w₁	a	Δa	b	Δb	S²_{xy}
0.00	-3702.05505	68.53670	-8.59769	0.00999	0.00270
0.05	-3802.85374	86.06633	-7.98377	0.01255	0.00425
0.10	-2871.18739	56.84385	-7.58660	0.00829	0.00186
0.15	-2540.74940	61.58003	-7.29096	0.00898	0.00218
0.20	-2471.11174	61.89342	-7.18677	0.00903	0.00220
0.25	-2416.59826	49.21246	-7.12118	0.00718	0.00139
0.30	-2390.21643	33.25132	-7.10230	0.00485	0.00063
0.35	-2373.32642	43.70853	-7.13236	0.00637	0.00110
0.40	-2365.10886	41.13604	-7.15367	0.00600	0.00097
0.45	-2373.60039	38.87965	-7.18586	0.00567	0.00087
0.50	-2392.13301	47.57306	-7.20206	0.00694	0.00130
0.55	-2377.18533	51.80770	-7.23822	0.00755	0.00154
0.60	-2387.13255	39.16220	-7.25512	0.00571	0.00088
0.65	-2373.22675	49.64666	-7.28229	0.00724	0.00142
0.70	-2362.85879	44.37522	-7.30546	0.00647	0.00113
0.75	-2379.89022	36.70734	-7.32411	0.00535	0.00077
0.80	-2373.32642	43.70853	-7.34867	0.00637	0.00110
0.85	-2384.75747	47.23584	-7.37320	0.00689	0.00128

0.90	-2390.70697	47.28431	-7.40279	0.00689	0.00128
0.95	-2367.82608	41.27728	-7.42416	0.00602	0.00098
1.00	-2372.52245	42.07410	-7.45029	0.00614	0.00102
Ideal	-2973.61	21.4	-5.81	0.003	

Nota: Se presenta el cálculo de la regresión lineal de primer orden de la forma $y = a + bx$, donde $a = \frac{\Sigma y - b \Sigma x}{n}$; $b = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{n}}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}$

Además, se analizan las incertidumbres de a y b , con las siguientes ecuaciones, pero se hace hincapié en que puede corroborarse mediante una regresión en Microsoft Excel con un nivel de confianza del 95%:

$$S_{xy}^2 = \frac{\Sigma y^2 - a \Sigma y - b \Sigma xy}{n - 2}$$

$$S_b^2 = \frac{S_{xy}^2}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}$$

$$S_a^2 = S_b^2 \frac{\Sigma x^2}{n}$$

Con estos datos calculados procedemos a hallar la energía libre de Gibbs, la entalpía y la entropía; se hará para la SD en una concentración de $w_1 = 0.65$.

Entalpia

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

$$\Delta_{soln}H^0 = -R * a$$

Donde R es la constante universal de los gases 8.31447 J/mol*K

$$\Delta_{soln}H^0 = (-0.00831447 \text{ kJ mol}^{-1}) * (-2373.22675 \text{ kJ mol}^{-1})$$

$$\Delta_{soln}H^0 = 19.7321 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Energía libre de Gibbs

$$\Delta_{soln}G^0 = -RT_{hm} \times \text{intercept}$$

$$\Delta_{soln}G^0 = (-0.00831447 \text{ kJ mol}^{-1}) * (297.59 \text{ K}) * (-7.28229 \text{ kJ mol}^{-1})$$

$$\Delta_{soln}G^0 = 18.02 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Entropía

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

$$\Delta_{soln}S^0 = \frac{19.7321 \text{ kJ mol}^{-1} - 18.02 \text{ kJ mol}^{-1}}{297.59 \text{ K}} * 1000 \rightarrow \Delta_{soln}S^0 = 5.753 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

La contribución de los factores energéticos (entalpía de la solución) y los aspectos organizativos (entropía) a la energía de Gibbs de la solución se obtienen así:

$$T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ} = T_{\text{hm}} * \frac{\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}}{1000}$$

$$T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ} = 297.59 \text{ K} * \frac{5.753 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}}{1000}$$

$$T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ} = 1.71 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\zeta_H = |\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| (|\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| + |T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}|)^{-1}$$

$$\zeta_H = |19.73| (|19.73| + |1.71|)^{-1}$$

$$\zeta_H = 0.92$$

$$\zeta_{TS} = |T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}| (|\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| + |T\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}|)^{-1}$$

$$\zeta_{TS} = |1.71| (|19.73| + |1.71|)^{-1}$$

$$\zeta_{TS} = 0.08$$

Anexo 2. Artículo publicado derivado del desarrollo de esta tesis

Delgado, D. R., Bahamón-Hernández, O., Cerquera, N. E., Ortiz, C. P., Martínez, F., Rahimpour, E., Jouyban, A., & Acree, W. E. (2021). *Solubility of sulfadiazine in (acetonitrile + methanol) mixtures: Determination, correlation, dissolution thermodynamics and preferential solvation*. *Journal of Molecular Liquids*, 322 (68), 114979. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114979>