



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 04 de junio de 2021

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Joaquín Humberto Blanco Márquez, con C.C. No. 7.731.234,

_____, con C.C. No. _____,

_____, con C.C. No. _____,

_____, con C.C. No. _____,

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

Titulado Aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas hacia organismos acuáticos a partir de datos termodinámicos y de solubilidad.

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



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:

Firma: 

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas hacia organismos acuáticos a partir de datos termodinámicos y de solubilidad.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Blanco Márquez	Joaquín Humberto

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
Castro Camacho	Jennifer Katusca
Botero Rojas	Luz Marina

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: MAGISTER EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

FACULTAD: Ingeniería

PROGRAMA O POSGRADO: MAGISTER EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 95



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__X__ o Cuadros__

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

MATERIAL ANEXO: no

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

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>	<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Ecuaciones de Van`t Hoff y Gibbs	Van`t Hoff and Gibbs equations,	6. _____	
2. Solubilidad	Solubility_____	7. _____	_____
3. _Sulfadiazina	Sulfadiazine__	8. _____	_____
4. Sulfamerazina _	Sulfamerazine_	9. _____	_____
5. _ Sulfametazina	Sulfamethazine	10. _____	_____

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La solubilidad es uno de los mecanismos que medía la velocidad del agente terapéutico de un fármaco y tiene relación directa con los procesos de tratamiento y depuración de los efluentes hídricos, contaminantes provenientes de la industria farmacológica y hospitalaria. A continuación, se refieren tres artículos producto de investigación que abordan análisis del modelo de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas en dirección a organismos acuáticos a partir de datos termodinámicos y de solubilidad e incidencia directa en la sostenibilidad y resiliencia de ecosistemas acuáticos. Se presenta el análisis termodinámico y solvatación preferencial de la solubilidad de la sulfamerazina (SMR) en mezclas cosolventes {Acetonitrilo (1) +agua (2)}



a diferentes temperaturas, Mediante las ecuaciones de Gibbs y van't Hoff. Para la solubilidad de la sulfametazina (SMT) en el sistema cosolvente acetonitrilo (MeCN) + agua (W) a 9 temperaturas. Se calculan las funciones termodinámicas de solución, mezcla y transferencias, se analizan mediante el método grafico de Perlovich. Se investigó la solubilidad de sulfadiazina (SD), sulfamerazina (SMR) y sulfametazina (SMT) en mezclas codisolventes de octanol + metanol, la solubilidad más baja de cada fármaco se obtuvo en octanol puro. La solubilidad máxima depende de la polaridad del fármaco, por lo que SMR y SMT alcanzaron su máxima solubilidad en mezclas cosolventes ricas en metanol. Las funciones termodinámicas de solución se calcularon a partir de los datos experimentales de solubilidad, La entalpía de la solución es positiva en todos los casos.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Solubility is one of the mechanisms that measured the speed of a drug's therapeutic agent and is directly related to the treatment and purification processes of water effluents, pollutants from the pharmacological and hospital industries. The following are three research product articles that address analysis of the Abraham solvation model for estimating the mean lethal molar concentration of bioactive molecules in the direction of aquatic organisms from thermodynamic and solubility data and direct impact on sustainability. and resilience of aquatic ecosystems. The thermodynamic analysis and preferential solvation of the solubility of sulfamerazine (SMR) in co-solvent mixtures {Acetonitrile (1) + water (2)} at different temperatures, by means of the Gibbs and van't Hoff equations, is presented. For the solubility of sulfamethazine (SMT) in the acetonitrile (MeCN) + water (W) cosolvent system at 9 temperatures. The thermodynamic functions of solution, mixture and transfers are calculated, they are analyzed by the Perlovich graphical method. The solubility of sulfadiazine (SD), sulfamerazine (SMR) and sulfamethazine (SMT) in co-solvent mixtures of octanol + methanol was investigated, the lowest solubility of each drug was obtained in pure octanol. The maximum solubility depends on the polarity of the drug, so SMR and SMT reached their maximum solubility in co-solvent mixtures rich in methanol. The thermodynamic functions of the solution were calculated from the experimental solubility data. The enthalpy of the solution is positive in all cases.

APROBACIÓN DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: MSc. JENNIFER KATIUSCA CASTRO CAMACHO

Firma: Jennifer Katiusca Castro Camacho



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	4 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Nombre Jurado: MSc. LUZ MARINA BOTERO ROJAS

Firma:

Nombre Jurado: MSc. JENNIFER KATIUSCA CASTRO CAMACHO

Firma:

Aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas hacia organismos acuáticos a partir de datos termodinámicos y de solubilidad.

Ing. Joaquín Humberto Blanco Márquez

Código: 20162153755

Facultad De Ingeniería
Universidad Surcolombiana
Maestría En Ingeniería Y Gestión Ambiental
Neiva
2021

Aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas hacia organismos acuáticos a partir de datos de termodinámicos y de solubilidad

Joaquín Humberto Blanco Márquez

Trabajo presentado como requisito parcial para optar el título de Magíster en ingeniería y gestión ambiental.

Director

Daniel Ricardo Delgado

M.Sc. Química

PhD. Ciencias Farmacéuticas

Codirector

Néstor Enrique Cerquera

MSc. Ingeniería Agrícola

Facultad De Ingeniería
Universidad Surcolombiana
Maestría En Ingeniería Y Gestión Ambiental
Neiva
2021

Nota de Aceptación:

Firma Jurado

Firma jurado

Neiva, enero de 2021.

DEDICATORIA

Al ser maravilloso que con su sonrisa renueva mi energía y me invita a ser feliz, Samuel.

Red de conocimiento

Agradecimientos

A Dios por todo lo que me da y me enseña día a día.

A mi hijo Samuel que me ha enseñado el valor y el sentido de la vida, te amo hijo.

A mi madre, mi eterna amiga y mejor refugio

A mi padre y su presencia en mi vida

A Daniel Ricardo Delgado, mi director y entrañable amigo

Al grupo de maestría en ingeniería y gestión ambiental cohorte 7

A la Universidad Surcolombiana

A la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Neiva por prestar sus laboratorios y financiar los reactivos que se necesitaron para desarrollar las actividades experimentales.

Resumen

La solubilidad es uno de los mecanismos que medía la velocidad del agente terapéutico de un fármaco y tiene relación directa con los procesos de tratamiento y depuración de los efluentes hídricos, contaminantes provenientes de la industria farmacológica y hospitalaria. A continuación, se refieren tres artículos producto de investigación que abordan análisis del modelo de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas en dirección a organismos acuáticos a partir de datos termodinámicos y de solubilidad e incidencia directa en la sostenibilidad y resiliencia de ecosistemas acuáticos. Se presenta el análisis termodinámico y solvatación preferencial de la solubilidad de la sulfamerazina (SMR) en mezclas cosolventes {Acetonitrilo (1) + agua (2)} a diferentes temperaturas, Mediante las ecuaciones de Gibbs y van't Hoff. Para la solubilidad de la sulfametazina (SMT) en el sistema cosolvente acetonitrilo (MeCN) + agua (W) a 9 temperaturas. Se calculan las funciones termodinámicas de solución, mezcla y transferencias, se analizan mediante el método grafico de Perlovich. Se investigó la solubilidad de sulfadiazina (SD), sulfamerazina (SMR) y sulfametazina (SMT) en mezclas codisolventes de octanol + metanol, la solubilidad más baja de cada fármaco se obtuvo en octanol puro. La solubilidad máxima depende de la polaridad del fármaco, por lo que SMR y SMT alcanzaron su máxima solubilidad en mezclas cosolventes ricas en metanol. Las funciones termodinámicas de solución se calcularon a partir de los datos experimentales de solubilidad, La entalpía de la solución es positiva en todos los casos, La solubilidad teórica y la concentración letal media se calcularon utilizando el modelo de Abraham.

Palabras clave: Ecuaciones de Van't Hoff y Gibbs, solubilidad, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina.

Tabla de Contenido

1	Introducción.....	11
2	Revisión de literatura	13
2.1.	Parámetros de solvatación Abraham	15
2.2.	Solvatación Preferencial.....	16
2.2.1.	Integrales Inversas de Kirkwood-Buff (IKBI, Inverse Kirkwood-Buff Integral).....	18
2.3.	Coeficientes actividad	22
2.4.	Funciones termodinámicas de solución.....	23
2.5.	Funciones termodinámicas de mezcla.....	24
2.6.	Funciones termodinámicas de transferencia.....	24
2.7.	Análisis de compensación entálpica-entrópica	25
3.	Objetivos	25
3.2.	objetivo general.....	26
3.3.	Objetivos específicos	26
4.	Materiales y Métodos.....	27
4.1.	Materiales.	27
4.2.	Reactivos	27
4.3.	Metodología.....	28
4.3.1.	Preparación de las mezclas cosolventes.....	28
4.3.2.	Determinación de la solubilidad.....	28
5.	Análisis de Resultados.....	31
5.1.	Análisis Termodinámico de la solubilidad de la Sulfamerazina y solvatación preferencial en mezclas cosolventes Acetonitrilo + agua a diferentes temperaturas.....	31
5.1.1.	Solubilidad de Sulfamerazina mezclas cosolventes acetonitrilo (1) + agua (2).....	31
5.1.2.	Coeficientes actividad.....	37
5.1.3.	Funciones termodinámicas de solución correspondientes al proceso de solución de la SMR.....	39
5.1.4.	Funciones termodinámicas de transferencia.....	40
5.1.5.	Funciones termodinámicas de mezcla.....	43
5.1.6.	Análisis de compensación entálpica-entrópica.....	44
5.1.7.	Solvatación preferencial.....	45

5.2.	Análisis termodinámico y solvatación preferencial del agente bacteriostático sulfametazina en mezclas cosolventes acetonitrilo + agua	48
5.2.1.	<i>Solubilidad de la sulfametazina en mezclas cosolventes acetonitrilo + agua.....</i>	48
5.2.2.	<i>Coefficientes de actividad.....</i>	55
5.2.3.	<i>Funciones termodinámicas de solución.....</i>	57
5.2.4.	<i>Funciones termodinámicas de transferencia.</i>	60
5.2.5.	<i>Funciones termodinámicas de la mezcla.....</i>	62
5.2.6.	<i>Compensación entálpica-entrópica.....</i>	65
5.2.7.	<i>Solvatación preferencial.</i>	66
5.3.	Análisis termodinámico y aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham en el estudio de la solubilidad de algunas sulfonamidas	67
5.3.1.	<i>Solubilidad de SD, SMR y SMT en {octanol (1) + metanol (2)} mezcla cosolventes.</i>	67
5.3.2.	<i>Coefficiente de actividad.....</i>	71
5.3.3.	<i>Funciones termodinámicas de solución.....</i>	72
5.3.4.	<i>Funciones termodinámicas de la mezcla SD, SMR y SMT.</i>	75
5.3.5.	<i>Compensación de entalpía-entropía.</i>	78
5.3.6.	<i>Estimación de la solubilidad y la concentración molar mediana letal de SD, SMR y SMT hacia organismos acuáticos a partir de descriptores de solutos del modelo de Abraham.....</i>	79
6.	Conclusiones.....	82
7	Referencias Bibliográficas.....	84

Lista de Tablas

Tabla 1	<i>Fuentes y compuestos usados en esta investigación</i>	27
Tabla 2	<i>Solubilidad experimental de la sulfamerazina en mezclas cosolventes {acetoniitrilo (1) + agua (2)} expresas en fracción molar (104 x3) a diferentes temperaturas</i>	32
Tabla 3	<i>Solubilidad ideal de la sulfamerazina</i>	37
Tabla 4	<i>Coefficientes de actividad (γ_3) de la sulfamerazina</i>	38
Tabla 5	<i>Funciones termodinámicas estándar de solución de la sulfamerazina en mezclas</i>	39
Tabla 6	<i>Funciones termodinámicas estándar de transferencia de la sulfamerazina en mezclas {acetoniitrilo (1) + agua (2)} a $T_{hm} = 297.6$ K</i>	41
Tabla 7	<i>Solubilidad experimental de Sulfametazina en mezclas cosolventes</i>	50
Tabla 8	<i>Datos térmicos de la Sulfametazina</i>	55
Tabla 9	<i>Coefficientes de actividad de sulfametazina (3) en acetoniitrilo (1) + agua (2)</i>	56
Tabla 10	<i>Funciones termodinámicas de la solución de Sulfametazina (3) en acetoniitrilo (1) + agua (2)</i>	57
Tabla 11	<i>Funciones termodinámicas de transferencia de Sulfametazina (3) en acetoniitrilo (1) + agua (2)</i>	60
Tabla 12	<i>Funciones termodinámicas de mezcla de Sulfametazina (3) acetoniitrilo (1) + agua (2)</i>	63
Tabla 13	<i>Solubilidad de SD, SMR y SM (3) expresado en fracción molar ($x_3 10^5$)^b en {octanol (1) + metanol (2)}</i>	68
Tabla 14	<i>Coefficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT</i>	71
Tabla 15	<i>Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de SD en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)}</i>	72
Tabla 16	<i>Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de SMR en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)}</i>	73
Tabla 17	<i>Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de SMT en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)}</i>	73
Tabla 18	<i>Coefficientes de la ecuación (14) para varios procesos de reparto y relación de solubilidad a 298,15 K</i>	79
Tabla 19	<i>Descriptorios E, S, A, B y V del modelo SD, SMR y SMT para Abraham</i>	79
Tabla 20	<i>Solubilidad calculada de sulfonamidas en mezclas de {octanol (1) + metanol (2)} utilizando el modelo de Abraham a 298,15 K</i>	80
Tabla 21	<i>Concentración molar letal mediana predicha de SD, SMR y SMT, como LC50, hacía varias especies de peces y pulgas de agua</i>	81

Lista de Figuras

Figura 1 Estructura química de la Sulfadiazina ($R1 = H$, $R2 = H$), sulfamerazina ($R1 = CH_3$, $R2 = H$) y Sulfametazina ($R1 = CH_3$, $R2 = CH_3$).....	13
Figura 2 Solubilidad de la Sulfamerazina (1) (104x3) en mezclas cosolventes.....	35
Figura 3 Termogramas DSC de las fases sólidas de SMR.....	36
Figura 4 Funciones termodinámicas de mezcla de la sulfamerazina en mezcla cosolventes...44	
Figura 5 Gráfica de compensación entálpica-entrópica $\Delta solnH_o$ vs $\Delta solnG_o$ de SMR en mezcla.....	45
Figura 6 Valores de $\delta_{x1,3}$ de la sulfamerazina en mezclas cosolventes.....	47
Figura 7 Solubilidad de Sulfametazina (3) en fracción molar (103x3) en mezcla cosolvente....52	
Figura 8 Solubilidad de la Sulfadiazina (3) (103x3) y Sulfametazina (3) (103x3).....	53
Figura 9 Termogramas DSC de la Sulfametazina.....	54
Figura 10 Relación entre entalpía ($\Delta solnH_o$) y entropía ($T\Delta solnS_o$).....	59
Figura 11 Relación entre la entalpía (ΔtaH_o) y entropía ($T\Delta trS_o$).....	61
Figura 12 Relación entre los términos de entalpía ($\Delta mixH_o$) y entropía ($T\Delta mixS_o$) en términos del proceso de mezcla de sulfametazina a 297.6 K.....	64
Figura 13 Gráfico de compensación de Entalpía-entropía $\Delta solnH_o$ vs $\Delta solnG_o$ para el proceso de solución del Etilparabeno (3) en acetonitrilo (1) + agua (2).....	65
Figura 14 Valores $\delta_{x1,3}$ de Sulfametazina en (3) acetonitrilo (1) + agua (2)	67
Figura 15 Solubilidad de SD (3) expresada en fracción molar (x3105) en {octanol (1) + metanol (2)}.....	69
Figura 16 Solubilidad de SMR (3) expresada en fracción molar (x 105) en {octanol (1) + metanol (2)}.....	70
Figura 17 Solubilidad de SMT (3) expresada en fracción molar (x 105) en {octanol (1) + metanol (2)}.....	70
Figura 18 Relación entre los términos de entalpía ($\Delta mixH_o$) y entropía ($T\Delta mixS_o$) del proceso de mezcla de SD a 294,12 K.....	76
Figura 19 Relación entre los términos de entalpía ($\Delta mixH_o$) y entropía ($T\Delta mixS_o$) del proceso de mezcla de SMR a 294,12 K.....	77
Figura 20 Relación entre los términos de entalpía ($\Delta mixH_o$) y entropía ($T\Delta mixS_o$) del proceso de mezcla de SMT a 294,12 K.....	77
Figura 21 Gráfico de compensación de entalpía-entropía $\Delta solnH_o$ vs $\Delta solnG_o$ para el proceso de solución de SD, SMR y SMT (3) en mezclas de codisolventes.....	78

1 Introducción.

La industria farmacéutica, es uno de los mayores responsables de verter contaminantes emergentes a cuerpos de agua de manera directa o indirecta. Esa contaminación está generando cambios drásticos en los sistemas bióticos especialmente en la base de los mismos generando alteraciones o eliminando microorganismos benéficos como bacterias, algas, protozoos o alteraciones fisiológicas en organismos de mayor tamaño.

Una alternativa frente a esta problemática es el desafío de modelos matemáticos que permitan reducir el número de ensayos experimentales o en su efecto que arrojen datos que permitan tomar decisiones en pro de optimizar procesos industriales y/o ambientales reduciendo el volumen de contaminantes.

El método para predecir las concentraciones molares letales medias de compuestos orgánicos hacia organismos acuáticos a partir de los datos de solubilidad se basa en el modelo de parámetros de solvatación de Abraham, que se ha utilizado para correlacionar los logaritmos de los coeficientes de reparto de gas a disolvente orgánico

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 farmacéutica además de laboratorios de investigación invierte una gran cantidad de recursos en esta etapa. De otro lado, el enorme volumen de desechos vertidos en esta etapa de preformación es muy alta lo que está generando desequilibrios importantes en sistemas acuáticos ocasionando consecuencias irreparables.

Por tanto, la determinación experimental de la solubilidad de fármacos en diferentes sistemas co-solvente en función de la temperatura, arroja datos de gran relevancia que permiten esclarecer de mejor manera los mecanismos involucrados en las interacciones moleculares fármaco-solvente, lo que, a su vez, permite desarrollar estrategias más racionales que apunten

hacia un proceso más limpio y eficiente.

Es así como los descriptores de soluto del modelo de Abraham pueden ser usados para estimar la solubilidad de las sustancias bioactivas en solventes orgánicos diferentes a los empleados en la presente investigación, así como varias propiedades ambientales y farmacéuticas importantes, como la concentración molar media letal de estos fármacos en diversos organismos acuáticos y coeficientes de reparto del órgano (o tejido) del cuerpo.

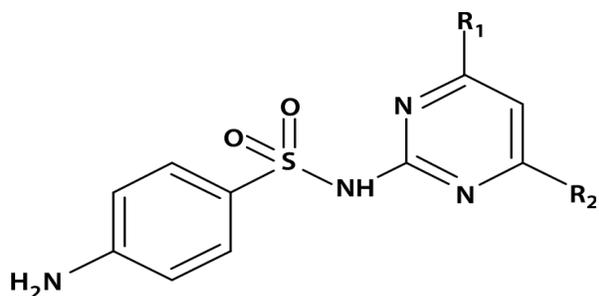
Por tal motivo; ¿El modelo de parámetros de solvatación de Abraham, puede ser útil en el desarrollo de estrategias para reducir el impacto de sustancias bioactivas en sistemas acuáticos?

2 Revisión de literatura

Las sulfonamidas (Figura 1), fueron los primeros fármacos antimicrobianos sintéticos (Klotz, 1944), se han utilizado ampliamente para tratamiento de la salud humana, en la cría y manejo de animales (Auta et al., 2019; Sarmah et al., 2006). Las sulfonamidas son eficaces contra bacterias Gram-positivas, y su espectro de acción incluye muchas Bacterias gramnegativas, así como algunos protozoos y hongos (Lahtinen et al., 2014). Las sulfonamidas también experimentan otras actividades farmacológicas, a saber, antitumoral (Puccetti et al., 2005), diurético (Carta & Supuran, 2013), antineuropático, acciones de dolor (Carta et al., 2015) y anhidrasa carbónica (Carta & Supuran, 2013).

Figura 1

Estructura química de la Sulfadiazina (R1 = H, R2 = H), sulfamerazina (R1 = CH3, R2 = H) y Sulfametazina (R1 = CH3, R2 = CH3)



Debido a su amplio uso, las sulfonamidas se han convertido en un problema ambiental relativamente grave. Y son uno de los contaminantes emergentes con mayor presencia en las aguas residuales, acuíferos y cuerpos de agua como lagos. Esto eventualmente podría poner ecosistemas de alto riesgo (Blanco-Márquez et al., 2020). Esto hace que estos agentes antimicrobianos sean uno de los más peligrosos contaminantes emergentes para microorganismos acuáticos beneficiosos debido a su toxicidad, con el correspondiente riesgo para la salud humana también (Camacho Feria et al., 2017).

Aunque los estudios de solubilidad son de gran importancia para las actividades del diseño y desarrollo de medicamentos, debido a los problemas ambientales que se han generado por su liberación al medio ambiente. Un ejemplo claro es la fracción significativa de los compuestos farmacéuticamente activos vendidos cada año que llegan al medio ambiente como resultado de la excreción de orina y heces humanas/animales (excretadas como fármacos inalterados o como metabolitos de fármacos). O mediante la eliminación directa de drogas no utilizadas en el hogar, por descarga en sistemas de alcantarillado, derrames accidentales y escapes de fabricación en sitios de producción y fugas subterráneas de los sistemas de alcantarillado municipal e infraestructuras. Actualmente, varios miles de toneladas de compuestos medicinales encuentran su camino hacia los ambientes acuáticos anualmente. La aparición de productos farmacéuticos los residuos y metabolitos en el medio ambiente son una preocupación pública significativa.

Por tanto, informes de la red NORMAN, promueven que los estudios de solubilidad han recuperado importancia en los estudios ambientales y/o desarrollo de sistemas más eficientes y metodologías para procesos de remediación. En este contexto, otra área donde la solubilidad ha incurrido es en una producción más limpia(Romero-Nieto et al., 2019).

En este sentido, si bien, se han desarrollado algunos estudios, encaminados a la generación de datos fisicoquímicos como la solubilidad (Daniel R. Delgado et al., 2016a; Daniel R. Delgado & Martínez, 2014b; Daniel Ricardo Delgado & Martínez, 2015; Muñoz et al., 2015) la necesidad de hacer más eficientes los procesos, conduce a promover el desarrollo de nuevos estudios que permitan obtener datos en diferentes sistemas, lo que a su vez permite, por ejemplo, optimizar herramientas como los modelos matemáticos para predecir la solubilidad(Cárdenas et al., 2020; Del Mar Muñoz et al., 2015; D.R. Delgado et al., 2019), y en términos ambientales permite reducir el número de ensayos experimentales, disminuyendo de esta manera el volumen de

desechos, producto de los procesos químicos tendientes a preformulación, cuantificación, cristalización entre otras actividades propias de la industria farmacéutica (De Fina, y otros).

Así la solubilidad, además de ser un dato de suma importancia para la industria farmacéutica (Florence & Attwood, 2016; Martin & Bustamante, 1993; Yalkowsky, 1999), en la actualidad también está tomando relevancia en áreas como la ingeniería industrial (optimización de procesos) y ciencias ambientales (Letcher, 2007).

2.1. Parámetros de solvatación Abraham

Para las concentraciones molares letales medias de compuestos orgánicos hacia organismos acuáticos a partir de los datos de solubilidad se basan en el modelo de parámetros de solvatación de Abraham, que se ha utilizado para correlacionar los logaritmos de los coeficientes de reparto de gas a disolvente orgánico, $\log K_{\text{Solvente Orgánico/Gas}}$ (Acree et al., 2012)

$$\log K_{\text{Solvente Orgánico/gas}} = c_k + e_k E + s_k S + a_k A + b_k B + l_k L \quad \text{Ec. 1}$$

El logaritmo del coeficiente de reparto agua al solvente orgánico se expresa como:

$$\log P_{\text{Solvente Orgánico/agua}} = c_p + e_p E + s_p S + a_p A + b_p B + v_p V \quad \text{Ec. 2}$$

El logaritmo de la concentración molar letal media de las sustancias bioactivas hacia organismos acuáticos, $\log L_{C50}$:

$$-\log K_{CL50} = c_p + e_p E + s_p S + a_p A + b_p B + v_p V \quad \text{Ec. 3}$$

y logaritmos de los rangos de solubilidad molar:

$$\log(C_{S,organico} / C_{S,Agua}) = \log P_{\text{Solvente Orgánico/agua}} \quad \text{Ec. 4}$$

$$\log(C_{S,organico} / C_{S,gas}) = \log K_{\text{Solvente Orgánico/gas}} \quad \text{Ec. 5}$$

Donde los subíndices (orgánico, agua y gas) indican la fase a la que pertenecen las concentraciones molares del soluto. Las ecuaciones (1) - (5) están vinculadas entre sí a través de los descriptores moleculares del soluto, que se definen a continuación: **E** denota la refracción

molar del soluto dado en exceso de la de un alcano lineal que tiene un tamaño molecular comparable; **S** es una combinación de la polaridad electrostática y la polarización del soluto; **A** y **B** se refieren a las capacidades respectivas de donación y aceptación de hidrógeno en enlace del soluto disuelto; **V** corresponde al volumen molecular de McGowan del soluto calculado a partir de tamaños atómicos y números de enlaces químicos; y **L** es el logaritmo del coeficiente de reparto de gas a hexadecano del soluto medido a 298.15 K. Los descriptores de soluto son específicos para un compuesto dado, independientemente de la propiedad del soluto que se describe. En otras palabras, el mismo conjunto de valores numéricos de **E**, **S**, **A**, **B**, **L** y **V** para cada fármaco se utilizaría en todas las ecuaciones del modelo de Abraham (Acree et al., 2012). Las letras minúsculas (**c_p**, **e_p**, **s_p**, **a_p**, **b_p**, **v_p**, **c_k**, **e_k**, **s_k**, **a_k**, **b_k** y **l_k**) en el lado derecho de las ecuaciones (1) - (5) pertenecen a las propiedades del solvente, que se determinan mediante el análisis de regresión multilíneal de los valores medidos de $\log (P \text{ o } C_{S, \text{orgánico}}/C_{S, \text{agua}})$ y $\log (K \text{ o } C_{S, \text{orgánico}}/C_{S, \text{gas}})$ para los valores descriptores de los solutos conocidos. Las letras minúsculas son específicas para un proceso de transferencia de un soluto dado. Los coeficientes de ecuación para la concentración molar letal media para toxicidades acuáticas son diferentes de los coeficientes de ecuación para describir los coeficientes de reparto de agua a octanol. Hasta la fecha, se han informado los coeficientes de ecuación para describir la transferencia de soluto a más de 100 solventes orgánicos comunes (Adjei et al., 1980; Ayad et al., 2016; A. Ben-Naim, 1988; Brumfield, Acree, et al., 2015; Brumfield, Wadawadigi, et al., 2015) y a más de 85 solventes líquidos iónicos diferentes (Hart et al., 2015, 2018) Los coeficientes de ecuación para 1-octanol pertenecen al proceso de reparto directo y práctica donde la fase orgánica (1-octanol) y la fase acuosa (agua) están en contacto físico directo entre sí.

2.2. Solvatación Preferencial

En concordancia con el modelo de Abraham, la determinación de los parámetros de solvatación preferencial, contribuirían a mejorar la eficiencia del modelo en cuestión, este modelo de solvatación preferencial propone que al considerar una molécula de soluto (3) en una mezcla de solventes binaria, (1) + (2), en solución diluida, el soluto es solvatado, en principio, por ambos solventes, pero puede ser solvatado preferencialmente por uno de ellos. En este caso la fracción molar local, $x_{1,3}^L$, describe la fracción del componente (1) alrededor de la molécula de soluto (3), el cual es diferente a la fracción molar de (1) en el grueso de la solución, x_1 , por tanto:

$$x_{1,3}^L + x_{2,3}^L = x_1 + x_2 = 1 \quad \text{Ec. 6}$$

La solvatación preferencial puede también ser descrita en términos del parámetro de solvatación preferencial, el cual describe el exceso o deficiencia de moléculas del componente (1) en la vecindad de (3) referido a la composición de la mezcla cosolvente:

$$\delta x_{1,3} = x_{1,3}^L - x_1 \quad \text{Ec. 7}$$

Valores positivos de δx_1 significan que el soluto (3) se solvata preferiblemente por el solvente (1), y valores negativos denotan preferencia por el solvente (2). Otra forma de expresar la solvatación preferencial es mediante el valor de la constante de solvatación preferencial $K_{12/3}$, calculada como:

$$K_{12/3} = \left[\frac{x_{13}^L}{1 - x_{13}^L} \right] / \left[\frac{x_1}{1 - x_1} \right] \quad \text{Ec. 8}$$

Valores de $K_{12/3} > 1$ denotan solvatación preferencial del soluto (3) por el solvente (1) y $K_{12/3} < 1$ denotan solvatación preferencial por (2). Cuando la constante de solvatación preferencial es aproximadamente (1) ($K_{12/3} \approx 1$), esto indica que no hay solvatación preferencial significativa. Si las energías de interacción solvente-solvente en la esfera de solvatación son

iguales a las que se presentan en la totalidad de la solución (bulk), la constante de solvatación preferencial ($K_{12/3}$), depende únicamente de la diferencia de las energías de interacción soluto-solvente e_{13} :

$$K_{12/3} = \exp[(e_{13} - e_{23})/k_2T] = \exp[\Delta_r G^0_{(3,1 \rightarrow B)} / RT] \quad \text{Ec. 9}$$

En donde $\Delta_r G^0$ es la energía Gibbs estándar de transferencia del soluto (3) en la mezcla cosolvente (1) + (2). Puesto que esta condición es poco probable que ocurra, $K_{12/3}$ también será dependiente de la interacción solvente-solvente (Mutelet et al., 2010).

2.2.1. Integrales Inversas de Kirkwood-Buff (IKBI, Inverse Kirkwood-Buff Integral)

La fracción molar local del solvente (1) alrededor del soluto 3 (x_{13}^L), la cual expresa la solvatación preferencial de (3) en la mezcla, puede ser obtenido a partir del espacio integral de Kirkwood-Buff, mediante la función de correlación, $g_{13}(r)$, empleando el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI). La función $g_{13}(r)$, expresa la probabilidad de encontrar una molécula de solvente (1) en un determinado volumen infinitesimal a una distancia r desde el centro de la molécula del soluto (3), localizado en cierta posición en la mezcla, promediado sobre todas las posibles orientaciones mutuas. La integral de Kirkwood-Buff es: (Mutelet et al., 2010)

$$G_{ij} = \int_0^\infty [g_{ij}(r) - 1] 4\pi r^2 dr \quad \text{Ec. 10}$$

y expresa la afinidad del solvente (1) por el soluto 3. La función $g_{1.3}(r)$, difiere de la unidad sólo en una región de unos pocos diámetros moleculares de distancia desde el centro de (3), de modo que la contribución principal a G_{13} proviene de la región de correlación, que se extiende

una distancia r_{corr} . El volumen de esta región, en donde se presenta una influencia del soluto 3, sobre sus alrededores, es $V_{cor} = (4\pi/3)r_{cor}^3$. El promedio del número de moléculas de (1) en la región de correlación alrededor de (3), N_{13} , viene dado por el producto del número de densidad de 1 en la solución ρ_1 , y la integral de la función de correlación entre (1) y (3) en el volumen de correlación, con lo cual, de acuerdo a Ben-Naim se tiene que(Newman, 1994):

$$\begin{aligned}
 N_{1,3} &= \rho_1 \int_0^{R_{corr}} g_{1,3}(r) 4\pi r^2 dr \\
 &= \rho_1 \int_0^{R_{corr}} [g_{AS}(r) - 1] 4\pi r^2 dr + \rho_1 \int_0^{R_{corr}} 4\pi r^2 dr \\
 &= \rho_1 \int_0^{\infty} [g_{AS}(r) - 1] 4\pi r^2 dr + \rho_1 (4\pi/3) R_{cor}^3 \\
 &= \rho_1 G_{1,3} + \rho_1 V_{cor}
 \end{aligned} \tag{Ec. 11}$$

La igualdad de la tercera línea de la ecuación 11 se deriva de la sustitución de r_{cor} por Infinito en el límite superior de la primera integral, teniendo en cuenta que más allá de r_{cor} , donde $g_{13} = 1$, se presenta una contribución insignificante a la establecida por la integral. El número promedio de moléculas de (2) en esta región es por tanto $N_{23} = \rho_2 G_{23} + \rho_2 V_{cor}$.

La fracción molar local del componente (1) alrededor de (3), entendiéndose "local" como perteneciente a la región de correlación, es:

$$\begin{aligned}
 x_{13}^L &= N_{13} / (N_{13} + N_{23}) \\
 &= [\rho_1 G_{13} + \rho_1 V_{cor}] / [\rho_1 G_{13} + \rho_2 G_{23} + (\rho_1 + \rho_2) V_{cor}] \\
 &= [x_1 G_{13} + x_1 V_{cor}] / [x_1 G_{13} + x_2 G_{23} + V_{cor}]
 \end{aligned} \tag{Ec. 12}$$

Donde al dividir por $(\rho_1 + \rho_2)$ y sustituir x_1 por $\rho_1 / (\rho_1 + \rho_2)$, el parámetro de solvatación preferencial se obtiene a partir de la ecuación 7 como:

$$\delta x_{13} = x_1 x_2 (G_{13} - G_{23}) / [x_1 G_{13} + x_2 G_{23} + V_{cor}] \tag{Ec. 13}$$

La ecuación 8, muestra que (3) está rodeado preferencialmente por moléculas de (1) si $G_{13} > G_{23}$ por lo que se obtienen valores positivos para δx_{13} o por moléculas de (2) si $G_{13} < G_{23}$ puesto que se obtienen valores negativos de δx_{13} , ya que el denominador en esta ecuación es siempre positivo. Así, las magnitudes relativas de las integrales de Kirkwood-Buff, G_{13} y G_{23} , son una medida de la afinidad de (1) y (2) por (3), determinando la solvatación preferencial del soluto (3) en la mezcla cosolvente de (1) y (2).

Mediante una manipulación algebraica de las expresiones básicas presentadas por Newman (Newman, 1994) se conduce a las expresiones para las integrales Kirkwood-Buff (en $cm^3 mol^{-1}$), para los componentes individuales, en términos de algunas magnitudes termodinámicas (Yizhak Marcus, 1999), como se muestra en las ecuaciones 14 y 15. Estas ecuaciones muestran que si (3) está rodeado preferentemente por las moléculas de (1) ($G_{13} > G_{23}$) o por el contrario si (3) está rodeado preferentemente por las moléculas de (2) ($G_{13} < G_{23}$). Por lo tanto, las magnitudes relativas de las integrales de Kirkwood-Buff, G_{13} y G_{23} , son una medida de las afinidades de (1) y (2) por (3) (Peña et al., 2016)

$$G_{1,3} = RT\kappa_T - V_3^o + x_2 V_2 \left[\partial \Delta_{ir} G_3^o / \partial x_B \right] / Q \quad (\text{Ec. 14})$$

$$G_{2,3} = RT\kappa_T - V_3^o + x_1 V_1 \left[\partial \Delta_{ir} G_3^o / \partial x_B \right] / Q \quad (\text{Ec. 15})$$

Donde κ_T es la compresibilidad isotérmica del solvente puro o mezcla cosolvente (en $GP a^{-1}$), V_1 y V_2 , son volúmenes molares parciales de los solventes en la mezcla (en $cm^3 mol^{-1}$), V_3 es el volumen molar parcial estándar del soluto (en $cm^3 mol^{-1}$). La función Q (en $kJ mol^{-1}$) depende las propiedades de la mezcla cosolvente en ausencia de soluto, definida como la segunda derivada de la energía Gibbs de exceso de la mezcla de los dos solventes en función

de la fracción molar del solvente de mayor polaridad (2) (ecuación 16) y la función D (en $kJ mol^{-1}$) es definida como la derivada de la energía Gibbs estándar de transferencia del soluto desde el solvente de mayor polaridad hasta las diferentes composiciones de la mezcla cosolvente, en función la fracción molar del cosolvente (1) ($\Delta_r G^0_{(3,2 \rightarrow 1+2)}$) ecuación 17(Yizhak Marcus, 2008)

$$Q = RT + x_1 x_2 \left[\frac{\partial^2 G_{1,2}^E}{\partial x_2^2} \right]_{P,T} \quad (\text{Ec. 16})$$

$$D = \left[\frac{\partial \Delta_r G^0_{(3,2 \rightarrow 1+2)}}{\partial x_1} \right]_{P,T} \quad (\text{Ec. 17})$$

Como k_T depende de la composición cosolvente, puede ser calculada asumiendo comportamiento aditivo, donde la compresibilidad isotérmica de la mezcla cosolvente es calculada a partir de la compresibilidad isotérmica de los componentes puros, multiplicada por sus respectivas fracciones molares en la mezcla cosolvente (ecuación 18)(D.R. Delgado et al., 2013)

$$k_T = \sum_{i=1}^n x_i k_{T,i}^0 \quad (\text{Ec. 18})$$

Donde x_i es la fracción molar del componente i en la mezcla cosolvente, y $k_{T,i}^0$ es la compresibilidad isotérmica estándar del componente i .

Como se indicó previamente, Ben Naim(Arieh Ben-Naim, 2013) demostró que el parámetro de solvatación preferencial puede calcularse a partir de las integrales Kirkwood-Buff de la siguiente manera:

$$\delta x_{13} = \frac{x_1 x_2 (G_{13} - G_{23})}{x_1 G_{13} + x_2 G_{23} + V_{cor}} \quad (\text{Ec. 19})$$

Donde el volumen de correlación es calculado mediante la siguiente expresión propuesta por el profesor Marcus (Y. Marcus, 2002)

$$V_{cor} = 2522,5(r_3 + 0,1363\sqrt[3]{(x_{13}^L V_1 + x_{23}^L V_2) - 0,085})^3 \quad (\text{Ec. 20})$$

En la cual r_3 es el radio molecular del soluto en nm , y puede ser calculado como:

$$r_3 = \sqrt[3]{\frac{3V_m}{4\pi}} \quad (\text{Ec. 21})$$

Siendo V_m el volumen molecular del soluto. Para calcular el volumen de correlación es necesario realizar iteración con las ecuaciones 20 y 21, reemplazando 2 en 13 hasta obtener un valor constante.

2.3. Coeficientes actividad

A partir de la solubilidad ideal (Ecuación 1) y la solubilidad experimental de acuerdo a la ecuación 2, se calcula el coeficiente de actividad, el cual es una medida de la desviación con respecto a la idealidad de la solubilidad experimental (Prausnitz, 2000; Subrahmanyam et al., 1992)

$$x_3^{id} = -\frac{\Delta_f H}{R} \left(\frac{T_m - T}{T_m T} \right) + \frac{\Delta C_P}{T} \left(\frac{T_m - T}{T} \right) - \frac{\Delta C_P}{T} \ln \frac{T_m}{T} \quad (22)$$

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (23)$$

Una interpretación molecular del coeficiente de actividad, puede ser dada a partir de la ecuación 3(Kristl & Vesnaver, 1995).

$$\ln \gamma_3 = V_3 \phi_1^2 R^{-1} T^{-1} (e_{11} + e_{22} - 2e_{12}) \quad (24)$$

2.4. Funciones termodinámicas de solución

Las expresiones matemáticas para el cálculo de las funciones termodinámicas aparentes de solución de acuerdo con los enfoques de Gibbs y van't Hoff, modificados por Krug et al.(Krug et al., 1976a, 1976b), son:

$$\Delta_{\text{soln}} H^{\circ} = -R \left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial T^{-1} - T_{\text{hm}}^{-1}} \right)_p \quad (25)$$

$$\Delta_{\text{soln}} G^{\circ} = -RT_{\text{hm}} \times \text{intercept} \quad (26)$$

$$\Delta_{\text{soln}} S^{\circ} = \frac{(\Delta_{\text{soln}} H^{\circ} - \Delta_{\text{soln}} G^{\circ})}{T_{\text{hm}}} \quad (27)$$

En donde $\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}$, $\Delta_{\text{soln}} G^{\circ}$ y $\Delta_{\text{soln}} S^{\circ}$ son la entalpía, la energía Gibbs y la entropía de solución respectivamente; T_{hm} es la media armónica de las temperaturas de estudio y R es la constante universal de los gases. El intercepto, corresponde a la ecuación lineal de la gráfica $\ln x_3$ vs $(T^{-1} - T_{\text{hm}}^{-1})$.

La contribución de los factores energéticos (entalpía de solución) y organizacionales (entropía) a la energía Gibbs de solución se evalúa a partir de las ecuaciones 7 y 8 (Perlovich et al., 2014).

$$\zeta_H = |\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| \left(|\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}| + |T \Delta_{\text{soln}} S^{\circ}| \right)^{-1} \quad (28)$$

$$\zeta_{TS} = |T\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}| \left(|\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}| + |T\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}| \right)^{-1} \quad (29)$$

2.5. Funciones termodinámicas de mezcla

Hipotéticamente, el proceso de solución se desarrolla de acuerdo con los siguientes pasos:

Soluto_(Sólido a T_{hm}) → Soluto_(Sólido a T_f) → Soluto_(Líquido a T_f) → Soluto_(Líquido a T_{hm}) → Soluto_(solución a T_{hm})

En donde T_{hm} es la temperatura armónica media y T_f es la temperatura de fusión del soluto en estudio.

En términos generales el proceso de solución podría separarse en dos etapas: 1) la fusión del soluto, la cual se desarrolla en tres pasos hasta llegar a un estado hipotético de líquido súper-enfriado T_{hm} y 2) la mezcla entre el líquido súper-enfriado y el solvente para obtener una solución. Este proceso puede ser representado matemáticamente como:

$$\Delta_{\text{soln}}f^{\circ} = \Delta_f f^{297.6} + \Delta_{\text{mix}}f^{\circ} \quad (30)$$

Donde f , corresponde a las funciones termodinámicas (G, H o S). Usualmente las funciones termodinámicas de fusión a la temperatura armónica ($\Delta_f f^{297.6}$) son reemplazadas por las funciones termodinámicas de solución para procesos ideales ($\Delta_{\text{soln}}f^{\circ-\text{id}}$) (Mora et al., 2005).

2.6. Funciones termodinámicas de transferencia

Las funciones termodinámicas de transferencia son calculadas mediante la ecuación 9, en donde f , representa la función termodinámica (Energía Gibbs, entalpía o entropía de transferencia) y el subíndice A→B indica la transferencia desde el medio A (más polar) hasta el

medio B (menos polar). El análisis de estas funciones permite definir el efecto del cosolvente en el proceso de solución del fármaco(Daniel R. Delgado et al., 2016a).

$$\Delta_{A \rightarrow B} f^{\circ} = \Delta_{\text{soln}} f_{\text{less polar}}^{\circ} - \Delta_{\text{soln}} f_{\text{more polar}}^{\circ} \quad (31).$$

2.7. Análisis de compensación entálpica-entrópica

Al graficar $\Delta_{\text{soln}} G^{\circ}$ vs $\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}$, se pueden identificar los cambios del mecanismo que controla la acción co-disolvente del MeCN, esto debido a que la $\Delta_{\text{soln}} H^{\circ}$ puede ser interpretada como la consecuencia de los cambios en las interacciones moleculares del soluto y el solvente, de tal manera que puede ser considerada como un indicador cuantitativo de los cambios energéticos correspondientes a las interacciones soluto-solvente; en cuanto a la entropía, su interpretación se da en términos de reordenamiento de las moléculas tanto del soluto como del solvente durante el proceso de solución(Bustamante et al., 1994; Martínez et al., 2011).

3. Objetivos

3.2. objetivo general

Evaluar la utilidad del modelo de parámetros de solvatación de Abraham, en la determinación de estimación de la concentración molar letal media hacia organismos acuáticos

3.3. Objetivos específicos

- Determinar experimentalmente de la solubilidad de tres agentes bacteriostáticos (sulfonamidas) en mezclas acetonitrilo + agua a (278,15; 283,15, 288,15; 293,15; 298,15; 303,15; 308,15; 313,15 y 318,18 \pm 0,05 K).
- Determinar los parámetros de solvatación de Abraham para sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina.
- Interpretar los resultados en términos de las posibles interacciones moleculares que puedan presentarse entre los solutos en estudio y los solventes empleados.

4. Materiales y Métodos

4.1. Materiales.

La presente investigación fue desarrollada en el laboratorio de Investigación de Ciencias Básicas de Ingeniería de la Universidad Cooperativa de Colombia-Campus Neiva.

Los equipos de laboratorio empleados fueron:

- Balanza analítica ± 0.1 mg (RADWAG AS 220.R2, Polonia)
- Baños de recirculación (criostatos) (Medingen K-22/T100, Alemania)
- Espectrofotómetro UV/Vis EMC-11-UV, Alemania
- Destilador de agua
- Multiparámetro Thermo Fisher Scientific, USA.

4.2. Reactivos

Los reactivos utilizados en la presente investigación fueron donados por la Universidad Cooperativa de Colombia. En la tabla 1 se presentan cada uno de los reactivos utilizados y algunos datos de importancia científica.

Tabla 1

Fuentes y compuestos usados en esta investigación.

Nombre químico	CAS ^a	Formula	Masa molar/ g mol ⁻¹	Fuente	Pureza en fracción másica	Técnica analítica ^b
Sulfadiazina	68-35-9	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	250,28	Sigma-Aldrich, USA	0.990	HPLC

Sulfamerazina	127-79-7	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	264,305	Sigma-Aldrich, USA	0.990	HPLC
Sulfametazina	57-68-1	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	278.33	Sigma-Aldrich, USA	0.990	HPLC
Acetonitrilo	75-05-8	C ₂ H ₃ N	41.05	Merck, Germany	0.998	GC
Agua	7732-18-5	H ₂ O	18.02	Obtenido por destilación	>0.999	-

Fuente: Autor

^a Registro numérico químico.

^bHPLC es cromatografía líquida de alta eficiencia; GC es cromatografía de gas (De acuerdo a certificados de pureza).

4.3. Metodología

4.3.1. Preparación de las mezclas cosolventes.

Todas las mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)}, se prepararon en masa en cantidades de 10 gramos aproximadamente, utilizando una balanza analítica con una sensibilidad de ± 0.1 mg (RADWAG AS 220.R2, Polonia). Las 19 mezclas cosolventes, se prepararon variando la fracción másica de acetonitrilo (1), w_1 , de 0,05 en 0,05 desde 0,05 hasta 0,95. Cada mezcla se preparó por triplicado desde la pesada.

4.3.2. Determinación de la solubilidad

En frascos de vidrio de color ámbar se vertieron entre 8 -10 gramos de cada una de las mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)}; posteriormente a cada frasco se le adiciono sulfonamida (3) (SD, SMR, SMT), hasta obtener una solución saturada en equilibrio con una fase sólida de fármaco sin disolver en el fondo de frasco.

Una vez saturadas las muestras a temperatura ambiente, los frascos fueron depositados en baños de recirculación (criostatos) (Medingen K-22/T100, Alemania), a cada una de las temperaturas de estudio, 278.15, 283.15, 288.15, 293.15, 298.15, 303.15, 308.15, 313.15 y 318.15 K (± 0.05 K) durante aproximadamente tres días (72 horas) agitando cada una de las muestras de manera periódica para garantizar la saturación, tal y como se reporta en diferentes trabajos realizados por el grupo de investigación (Daniel R. Delgado et al., 2016a, 2016b; Romero-Nieto et al., 2019).

Después de las 72 horas, con la ayuda de una jeringa en condiciones semi-isotérmicas, se toma una muestra del sobrenadante de cada solución y se filtra con membranas de diámetro de poro de $0,45 \mu\text{m}$ (Millipore Corp. Swinnex-13, USA) para garantizar la ausencia de partículas sólidas.

Posteriormente, se realiza la dilución gravimétrica correspondiente con hidróxido de sodio 0,1 N para evitar la precipitación del fármaco, esto debido a que se forma la sal sódica correspondiente, la cual es mucho más soluble en agua que la forma molecular, para luego determinar la concentración del fármaco en cada muestra mediante espectrofotometría UV (Espectrofotómetro UV/Vis EMC-11-UV, Alemania) siguiendo un método de cuantificación validado. (Daniel Ricardo Delgado et al., 2013).

Para determinar cambios polimórficos, mediante Calorimetría Diferencias de Barrido (CDB) (DSC 204 F1 Phoenix, Germany) se determinó la temperatura y la entalpía de fusión de muestras de cada fármaco (muestra original, fase sólida en agua, fase sólida en MeCN y fases sólidas en las mezclas $w_1=0.35$ y $w_1=0.70$). El procedimiento informado por el laboratorio de investigaciones Farmacéutico Físicoquímicos de la Universidad Nacional de Colombia fue: Se pesaron muestras, entre 3 y 10 mg de fármaco, dentro de un crisol de aluminio, se colocaron las muestras dentro del calorímetro con una corriente de Nitrógeno (10 ml/min), las muestras fueron sometidas a un programa de temperatura que

consistió en: calentamiento de las muestras desde 30°C bajo una corriente de Nitrógeno de 10 ml/min hasta 30°C por encima del punto de fusión del fármaco analizado. El equipo se calibró utilizando polvo de indio al 99.99% de pureza.

5. Análisis de Resultados

5.1. Análisis Termodinámico de la solubilidad de la Sulfamerazina y solvatación preferencial en mezclas cosolventes Acetonitrilo + agua a diferentes temperaturas

5.1.1. Solubilidad de Sulfamerazina mezclas cosolventes acetonitrilo (1) + agua (2).

En la tabla 2 se registran los datos de solubilidad de la SMR expresados en fracción molar, en 19 mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)} y dos solventes puros (MeCN (1) y W (2)) a 9 temperaturas diferentes (278.15, 283.15, 288.15, 293.15, 298.15, 303.15, 308.15, 313.15 y 318.15 K (± 0.05 K)).

Tabla 2

Solubilidad experimental de la sulfamerazina en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)} expresas en fracción molar ($10^4 \times x_3$) a diferentes temperaturas.

<i>T/K</i>	Fracción mática de MeCN libre de SMR (w_1)						
	0.00	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30
278,15	0.0623±0.0014	0.2274±0.0033	0.3708±0.0022	0.519±0.015	0.678±0.005	1.015±0.031	1.658±0.019
283,15	0.0870±0.001444	0.331±0.007	0.5799±0.0019	0.729±0.015	1.039±0.005	1.369±0.006	2.590±0.016
288,15	0.1063±0.0005	0.465±0.007	0.732±0.006	1.029±0.026	1.358±0.005	2.35±0.06	3.450±0.018
293,15	0.134±0.00224	0.669±0.003	1.002±0.021	1.396±0.032	1.760±0.016	3.13±0.07	4.45±0.05
298,15	0.171±0.003	0.896±0.006	1.282±0.031	1.85±0.04	2.23±0.05	4.07±0.06	6.22±0.13
303,15	0.209±0.001	1.102±0.005	1.66±0.05	2.37±0.05	3.04±0.06	5.06±0.14	7.64±0.17
308,15	0.258±0.003	1.446±0.006	2.13±0.04	3.04±0.06	3.536±0.025	6.24±0.13	9.99±0.15
313,15	0.316±0.004	1.77±0.04	2.76±0.05	3.89±0.06	4.78±0.04	7.53±0.17	12.58±0.30
318,15	0.426±0.009	2.106±0.033	3.89±0.03	4.70±0.12	7.43±0.14	9.18±0.024	15.8±0.4
	Fracción mática de MeCN libre de SMR (w_1)						
	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65
278,15	2.469±0.028	2.895±0.023	4.19±0.11	5.35±0.05	6.62±0.10	7.76±0.07	9.24±0.24
283,15	3.03±0.08	3.884±0.016	5.26±0.05	7.11±0.04	8.09±0.15	10.07±0.05	11.6±0.4
288,15	4.16±0.10	5.173±0.022	6.96±0.15	9.36±0.06	10.4±0.3	13.24±0.05	14.8±0.3
293,15	5.72±0.18	6.65±0.16	9.24±0.31	12.27±0.04	14.0±0.4	17.5±0.4	19.2±0.5
298,15	7.65±0.23	9.162±0.030	12.61±0.29	16.15±0.29	18.4±0.5	21.87±0.22	25.2±0.1
303,15	10.10±0.26	12.42±0.24	16.3±0.4	20.73±0.32	24.3±0.5	27.7±0.4	31.9±0.5
308,15	13.0±0.4	15.36±0.14	20.58±0.18	26.54±0.18	31.1±0.8	37.0±0.7	38.9±1.0
313,15	16.2±0.5	18.64±0.09	26.6±0.6	33.2±0.3	38.8±1.1	44.52±0.24	48.5±1.1
318,15	20.26±0.29	23.80±0.14	32.3±0.8	41.8±0.5	48.1±0.8	55.0±0.9	59.2±1.1
	Fracción mática de MeCN libre de SMR (w_1)						
	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	1.0
278,15	10.76±0.09	11.77±0.12	13.57±0.37	14.6±0.5	15.06±0.04	14.0±0.3	13.09±0.10
283,15	13.73±0.07	15.4±0.4	16.51±0.06	17.7±0.5	18.22±0.09	17.72±0.25	15.10±0.07

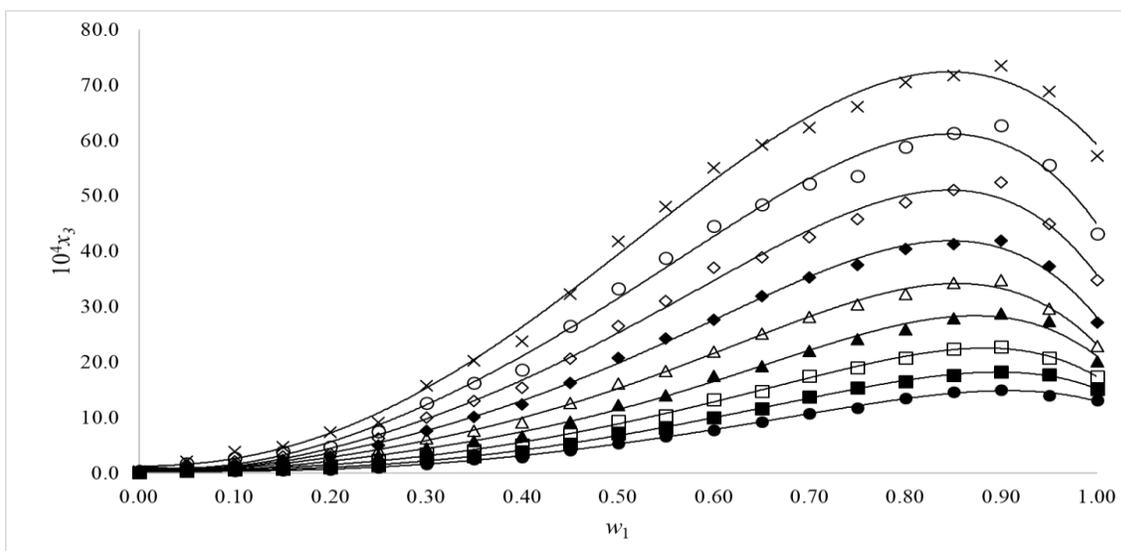
288,15	17.49±0.08	19.0±0.5	20.74±0.14	22.41±0.10	22.81±0.09	20.8±0.5	17.40±0.09
293,15	22.01±0.10	24.2±0.6	25.95±0.08	27.87±0.30	28.76±0.21	27.5±0.5	20.09±0.18
298,15	28.11±0.28	30.4±1.0	32.31±0.15	34.3±1.0	34.8±0.5	29.6±0.5	22.86±0.27
303,15	35.34±0.30	37.5±0.9	40.4±0.4	41.3±1.2	41.9±0.3	37.3±1.0	27.14±0.14
308,15	42.55±0.10	45.8±1.1	48.8±0.7	51.0±1.2	52.4±1.4	44.9±0.9	34.7±0.5
313,15	52.19±0.04	53.6±0.9	58.8±0.2	61.4±1.1	62.63±0.21	55.6±1.4	43.19±0.32
318,15	62.3±1.2	66.1±1.1	70.5±0.8	71.7±1.7	73.5±1.1	68.8±0.5	57.2±0.9

Fuente: Autor

En la Figura 2 se observa un aumento de la solubilidad de la SMR por el incremento de la temperatura, lo que implica que el proceso de solución del fármaco, en las mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)}, es favorecido al suministrar energía al sistema y demostrado además que el proceso es endotérmico, en donde la mínima solubilidad se alcanza en agua pura a 278.15 K y la máxima solubilidad se alcanza en la mezcla cosolvente $w_1=0.90$, la cual tiene un parámetro de solubilidad aproximado de $26,04 \text{ MPa}^{1/2}$ similar a la de SMR ($\delta_3 = 28,1 \text{ MPa}^{1/2}$)⁸. Teóricamente se esperaría que la máxima solubilidad se presentara en la mezcla cosolvente $w_1=0.80$ la cual tiene una polaridad más aproximada a la SMR, sin embargo, el método para calcular la polaridad tanto de la mezcla como la del fármaco no tienen en cuenta un sinnúmero de interacciones que se pueden estar presentando entre el soluto y el solvente. Cabe destacar, que este fenómeno también se presentó con otros fármacos en donde la polaridad de los mismos era igual o similar a una mezcla cosolvente (D.M. Jiménez et al., 2014; Ruidiaz et al., 2011) En cuanto a la SMR, Delgado et al.(Daniel R. Delgado & Martínez, 2014a), han reportado algunos estudios en donde el comportamiento de este fármaco es similar(Daniel M. Jiménez et al., 2014), la máxima solubilidad se alcanza en la mezcla cosolvente cuya polaridad es similar a la del fármaco.

Figura 2

Solubilidad de la Sulfamerazina (1) ($10^4 \times 3$) en mezclas cosolventes



Fuente: Autor

Nota. Solubilidad de la sulfamerazina (1) ($10^4 x_3$) en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)} 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; x: 318.15 K.

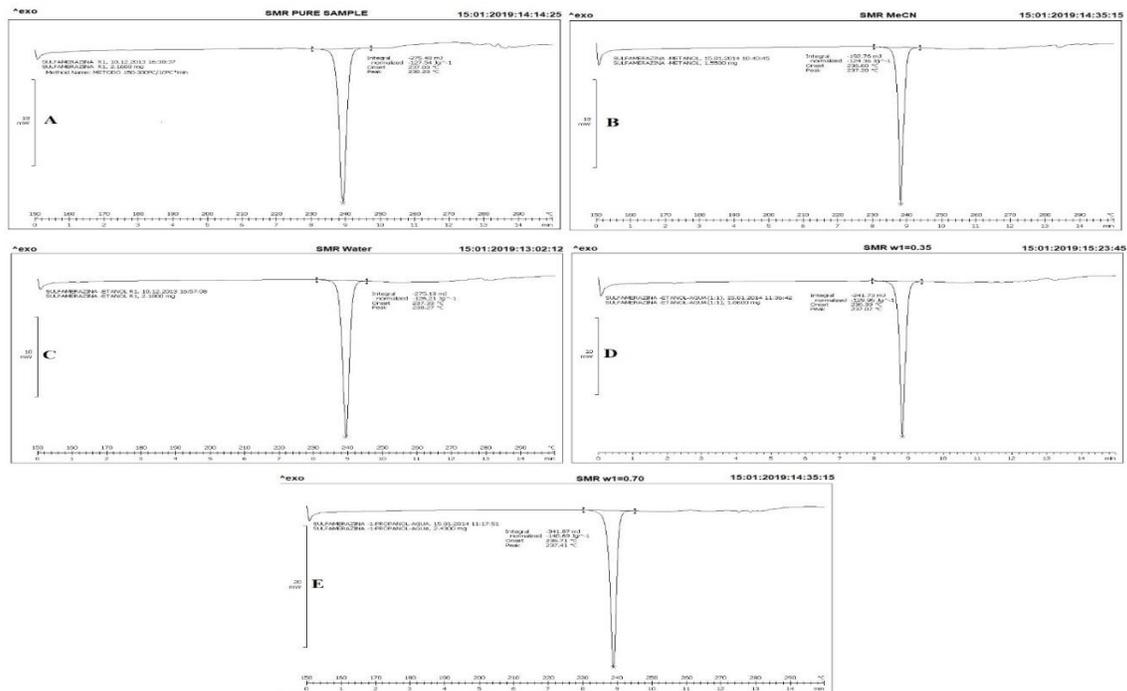
En mezclas ricas en agua e intermedias la adición de MeCN, favorece el aumento la solubilidad de la SMR en todas las temperaturas de estudio. Debido a que el MeCN es un solvente aprótico, este incremento en la solubilidad de la SMR de sebe posiblemente a una mejor afinidad SMR-MeCN y/o disminución de la polaridad disminuyendo el efecto “squeezing out” debido a la disminución de moléculas de agua en el sistema, y no por una posible desestructuración del agua por efecto de la adición de MeCN.

Así, la solubilidad de la SMR aumenta desde el agua pura hasta la mezcla $w_1=0.90$, y luego disminuye desde esta mezcla hasta el MeCN puro, en todas las temperaturas de estudio.

Al realizar un análisis de la fase sólida en equilibrio con la solución saturada de las soluciones en agua pura, $w_1=0.35$, $w_1=0.70$, MeCN puro y una muestra de fármaco puro, mediante calorimetría diferencial de barrido (Fig. 3), se observa que la SMR no sufre cambios polimórficos, puesto que todos los DSC de las cuatro fase sólidas analizadas presentan un pico similar al DSC de la muestra original del fármaco y este a su vez concuerda con los datos publicados en literatura(Aloisio et al., 2014; Delombaerde, 2018; Hwang et al., 2008) .

Figura 3

Termogramas DSC de las fases sólidas de SMR



Fuente: Autor

Nota. Termogramas DSC de las fases sólidas de SMR en equilibrio con las soluciones saturadas. A=Muestra original, B=MeCN puro, C=agua pura, D= $w_1=0.35$ y E= $w_1=0.70$.

5.1.2. Coeficientes actividad.

En la tabla 4, se presentan los coeficientes de actividad de la SMR, calculados a partir de la solubilidad ideal (Tabla 3) (Ecuación 22) y la solubilidad experimental (Tabla 2) de acuerdo con la ecuación 23 (Abrams & Prausnitz, 1975; Subrahmanyam et al., 1992)

Una interpretación molecular del coeficiente de actividad puede ser dada a partir de la ecuación 24 (Kristl & Vesnaver, 1995).

Tabla 3

Solubilidad ideal de la sulfamerazina.

T/K	$10^4 x_3^{id}$
278.15	27.6±0.5
283.15	32.8±0.7
288.15	38.9±0.9 ^a
293.15	46,1±1,1 ^a
298.15	54,3±1,3 ^a
303.15	64.1±15 ^a
308.15	75.3±1.8 ^a
313.15	88.1±2.1 ^a
318.15	102.5±2.3 ^a

Fuente: Autor

Nota. expresada en fracción molar ($10^4 x_3$) a diferentes temperaturas.

^a Valores tomados de Delgado y Martínez (Daniel R. Delgado et al., 2016a)

En este contexto, los valores de coeficientes de actividad disminuyen desde el agua pura hasta $w_1=90$, y luego aumentan hasta el MeCN puro, disminuyendo además con el incremento de la temperatura. Si bien de acuerdo a los resultados analizados a partir de la ecuación 24, las interacciones moleculares soluto-soluto (e_{11}) y solvente-solvente (e_{22}) son

mayores en todos los casos a las interacciones soluto-solvente (e_{12}) las cuales favorecen el proceso de solución de la SMR, en mezclas ricas en MeCN, las interacciones desfavorables (e_{11} y e_{22}) disminuyen a tal punto que la solución se comporta de manera muy similar a una solución ideal en donde las interacciones moleculares soluto-soluto, solvente-solvente son iguales a las interacciones soluto-solvente.

Tabla 4

Coefficientes de actividad (γ_3) de la sulfamerazina

T/K	Fracción másica de MeCN libre de SMR (w_1)									
	0.00	0.05	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
278,15	442.30	121.28	74.37	53.12	40.68	27.16	16.63	11.17	9.52	6.58
283,15	377.19	99.28	56.59	44.99	31.57	23.97	12.67	10.83	8.45	6.24
288,15	366.28	83.69	53.22	37.86	28.68	16.56	11.29	9.36	7.53	5.59
293,15	343.75	68.84	45.96	32.99	26.17	14.73	10.34	8.05	6.93	4.99
298,15	317.76	60.63	42.38	29.38	24.31	13.35	8.74	7.10	5.93	4.31
303,15	305.85	58.00	38.48	27.00	21.02	12.64	8.37	6.33	5.15	3.92
308,15	290.69	51.88	35.13	24.66	21.21	12.02	7.50	5.79	4.88	3.64
313,15	277.75	49.46	31.82	22.53	18.38	11.66	6.97	5.41	4.71	3.30
318,15	240.60	48.66	26.36	21.81	13.79	11.16	6.48	5.06	4.30	3.17

T/K	Fracción másica de MeCN libre de SMR (w_1)									
	0.55	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	1.00
278,15	4.16	3.55	2.98	2.56	2.34	2.03	1.89	1.83	1.96	2.11
283,15	4.06	3.26	2.83	2.39	2.13	1.99	1.86	1.80	1.85	2.17
288,15	3.74	2.94	2.63	2.23	2.05	1.88	1.74	1.71	1.87	2.24
293,15	3.28	2.63	2.39	2.09	1.90	1.78	1.65	1.60	1.68	2.29
298,15	2.96	2.49	2.16	1.93	1.79	1.68	1.58	1.56	1.83	2.38
303,15	2.64	2.31	2.00	1.81	1.70	1.58	1.55	1.52	1.71	2.35
308,15	2.41	2.03	1.93	1.76	1.64	1.54	1.47	1.43	1.67	2.16
313,15	2.26	1.97	1.81	1.68	1.64	1.49	1.43	1.40	1.58	2.03
318,15	2.13	1.86	1.73	1.65	1.55	1.45	1.43	1.39	1.49	1.79

Fuente: Autor

Nota. en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)} a diferentes temperaturas.

5.1.3. Funciones termodinámicas de solución correspondientes al proceso de solución de la SMR.

En la Tabla 5 se presentan los resultados del análisis termodinámico del proceso de solución de la SMR en mezclas {acetoneitrilo (1) + agua (2)}.

Tabla 5

Funciones termodinámicas estándar de solución de la sulfamerazina en mezclas

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	27.23±0.19	33.8±0.4	22.07±0.29	6.57±0.009	0.837	0.163
0.05	23.36±0.29	41.2±0.7	59.8±1.3	17.8±0.4	0.698	0.302
0.10	22.23±0.33	41.1±0.5	63.3±1.2	18.8±0.4	0.686	0.314
0.15	21.4±0.5	40.7±0.4	64.6±1.6	19.2±0.5	0.679	0.321
0.20	20.79±0.23	40.7±0.8	67.0±1.5	20.0±0.5	0.671	0.329
0.25	19.6±0.4	40.3±1.1	69.5±2.5	20.7±0.7	0.661	0.339
0.30	18.49±0.29	40.4±0.5	73.6±1.5	21.9±0.4	0.648	0.352
0.35	17.9±0.4	40.0±0.4	74.4±2.0	22.1±0.6	0.644	0.356
0.40	17.42±0.16	39.15±0.33	73.0±0.9	21.72±0.27	0.643	0.357
0.45	16.64±0.4	38.7±0.4	74.1±1.8	22.1±0.5	0.637	0.363
0.50	16.00±0.15	37.97±0.12	73.8±0.7	21.97±0.22	0.633	0.367
0.55	15.6±0.4	37.7±0.4	74.2±1.9	22.1±0.6	0.631	0.369
0.60	15.19±0.18	36.36±0.22	71.1±0.9	21.16±0.28	0.632	0.368
0.65	14.92±0.32	34.77±0.29	66.7±1.5	19.9±0.5	0.637	0.363
0.70	14.63±0.10	32.62±0.16	60.5±0.5	17.99±0.2	0.644	0.356
0.75	14.44±0.32	31.54±0.27	57.4±1.4	17.1±0.4	0.648	0.352
0.80	14.24±0.14	30.82±0.18	55.7±0.6	16.58±0.19	0.650	0.350
0.85	14.11±0.31	29.81±0.26	52.7±1.3	15.7±0.4	0.655	0.345
0.90	14.05±0.13	29.67±0.19	52.5±0.6	15.62±0.18	0.655	0.345
0.95	14.29±0.28	28.5±0.5	47.8±1.2	14.2±0.4	0.667	0.333
1.00	14.83±0.13	26.2±0.9	38.1±1.4	11.3±0.4	0.698	0.302
Ideal	12.93±0.05	24.14±0.17	37.70±0.31	11.22±0.09	0.683	0.317

Fuente: Autor

Nota. mezclas {acetoneitrilo (1) + agua (2)} a $T_{\text{hm}} = 297.6$ K.

^a w_1 es la fracción másica de MeCN en la mezcla {acetoneitrilo (1) + agua (2)} libre de SMR.

La energía Gibbs de solución es positiva en todos los casos y disminuye a medida que lo hace la polaridad del sistema desde el agua pura ($\delta_2=47,86$ MPa^{1/2})(Barton, 1991) hasta la

mezcla cosolventes con fracción másica de MeCN 0.9 ($\delta_{1+2} \approx 26.04 \text{ MPa}^{1/2}$), debido al aumento de la solubilidad de la SMR, a partir de esta mezcla, la energía Gibbs, presenta un incremento hasta el MeCN puro, puesto que la solubilidad disminuye, posiblemente por efectos del cambio de polaridad del medio haciéndolo menos favorable a la SMR.

De otro lado la entalpía estándar de solución presenta un incremento brusco desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente 0,05 en fracción másica de MeCN, y luego disminuye desde esta mezcla hasta el MeCN puro, debido posiblemente a un incremento en las interacciones moleculares soluto-solvente por la adición de MeCN. Es importante resaltar que en todos los casos la entalpía estándar de solución presenta valores positivos, indicando un proceso endotérmico, lo cual en principio desfavorece el proceso de solución, sin embargo, en contraste con los valores positivos de la entalpía, la entropía estándar de solución también presenta valores positivos favoreciendo el proceso de solución (Van Holde, 1979), este favorecimiento es menor en agua pura, debido posiblemente a que alrededor de moléculas hidrofóbicas, el agua adopta en torno a ellas una estructura muy ordenada que maximiza las interacciones entre sus propias moléculas (hidratación hidrofóbica) y fomenta la formación de “estructuras tipo clatrato”, lo cual disminuye la entropía del sistema (De Lisi et al., 1990).

En cuanto a la contribución de los factores energético y organizacional, la entalpía de solución es el factor que mayor contribuye a los valores de la energía Gibbs de solución en todos los casos.

5.1.4. Funciones termodinámicas de transferencia.

En la Tabla 6, se presentan las funciones termodinámicas de transferencia de la SMR desde el medio de mayor polaridad al medio de menor polaridad.

Tabla 6.

Funciones termodinámicas estándar de transferencia de la sulfamerazina en mezclas {acetoniitrilo (1) + agua (2)} a $T_{hm} = 297.6$ K.

A→B (w_1^a)		$\Delta G^0_{A\rightarrow B}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta H^0_{A\rightarrow B}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta S^0_{A\rightarrow B}/\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta S^0_{A\rightarrow B}/\text{KJ.mol}^{-1}$
0.00	0.05	-3.9±0.3	7.4±0.8	37.8±1.3	11.2±0.4
0.05	0.10	-1.1±0.4	-0.1±0.9	3.4±1.8	1.0±0.5
0.10	0.15	-0.8±0.6	-0.4±0.7	1.3±2.0	0.4±0.6
0.15	0.20	-0.7±0.5	0.1±0.9	2.5±2.2	0.7±0.7
0.20	0.25	-1.1±0.5	-0.4±1.4	2.5±2.9	0.7±0.9
0.25	0.30	-1.2±0.5	0.1±1.2	4.1±2.9	1.2±0.9
0.30	0.35	-0.6±0.5	-0.4±0.7	0.8±2.5	0.2±0.7
0.35	0.40	-0.4±0.5	-0.9±0.5	-1.4±2.2	-0.4±0.7
0.40	0.45	-0.8±0.4	-0.4±0.5	1.1±2.0	0.3±0.6
0.45	0.50	-0.6±0.4	-0.7±0.4	-0.3±1.9	-0.1±0.6
0.50	0.55	-0.4±0.4	-0.3±0.4	0.4±2.1	0.1±0.6
0.55	0.60	-0.4±0.4	-1.4±0.5	-3.1±2.1	-0.9±0.6
0.60	0.65	-0.3±0.4	-1.6±0.4	-4.4±1.8	-1.3±0.5
0.65	0.70	-0.3±0.3	-2.1±0.3	-6.2±1.6	-1.9±0.5
0.70	0.75	-0.2±0.3	-1.1±0.3	-3.0±1.5	-0.9±0.4
0.75	0.80	-0.2±0.4	-0.7±0.3	-1.7±1.5	-0.5±0.5
0.80	0.85	-0.1±0.3	-1.0±0.3	-3.0±1.4	-0.9±0.4
0.85	0.90	-0.1±0.3	-0.1±0.3	-0.3±1.4	-0.1±0.4
0.90	0.95	0.2±0.3	-1.1±0.5	-4.7±1.4	-1.4±0.4
0.95	1.00	0.5±0.3	-2.3±1.0	-9.7±1.9	-2.9±0.6

Fuente: Autor

Nota. mezclas {acetoniitrilo (1) + agua (2)} a $T_{hm} = 297.6$ K.

^a w_1 es la fracción másica de MeCN en la mezcla {acetoniitrilo (1) + agua (2)} libre de SMR.

Así, la energía Gibbs de transferencia es positiva desde el agua pura ($\delta_2=47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) hasta $w_1=0.90$ ($\delta_{1+2}\approx 26.04 \text{ MPa}^{1/2}$), indicado una preferencia de la SMR hacia medios de menor polaridad, sin embargo, entre $w_1=0.90$ y MeCN puro, la energía Gibbs de transferencia es positiva, indicado que el proceso de transferencia a sistemas menos polares no se presentaría de manera espontánea, esto debido a que la solubilidad de la SMR en medios con polaridad menor a $26.04 \text{ MPa}^{1/2}$ tiende a disminuir.

En términos puntuales, la transferencia desde el agua pura ($\delta_2=47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) hasta $w_1=0.05$ ($\delta_{1+2}=46.39 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$), el proceso de solución es conducida por la entropía presentado desfavorecimiento entálpico, entre $w_1=0.05$ y $w_1=0.15$ ($\delta_{1+2}=43.57 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$), el proceso de solución es conducido conjuntamente por la entalpía y entropía; a partir de esta mezcla hasta $w_1=0.20$ ($\delta_{1+2}=42.21 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$), el proceso de solución es conducida por la entropía presentado desfavorecimiento entálpico, posteriormente hasta $w_1=0.25$ ($\delta_{1+2}=40.87 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$), vuelve a presentarse un favorecimiento tanto de la entalpía como de la entropía al proceso de transferencia; entre $w_1=0.25$ y $w_1=0,30$ ($\delta_{1+2}=39.57 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ > 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$), el proceso es conducido solamente por la entropía, y desde esta mezcla hasta $w_1=0,90$ ($\delta_{1+2}=26.04 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ < 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ > 0$), el proceso, de nuevo, es conducido conjuntamente por la entalpía y la entropía de transferencia. Finalmente, desde $w_1=0,90$ hasta el MeCN puro ($\delta_{1+2}=24.10 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^\circ > 0$; $\Delta_{A \rightarrow B}H^\circ < 0$; $T\Delta_{A \rightarrow B}S^\circ < 0$), el hipotético proceso de transferencia no se presentaría desde el medio de mayor polaridad al de menor polaridad, puesto que la energía Gibbs de transferencia es positiva.

Un factor a resaltar es que salvo en dos puntos ($0.0 \rightarrow 0.05$ y $0.25 \rightarrow 0.30$), la entalpía de transferencia es negativa, debido posiblemente a un incremento de las interacciones moleculares soluto-solvente, favorecidas por la adición de MeCN al sistema, además este favorecimiento en mezclas ricas en agua es potenciado por la entropía de transferencia la cual es positiva.

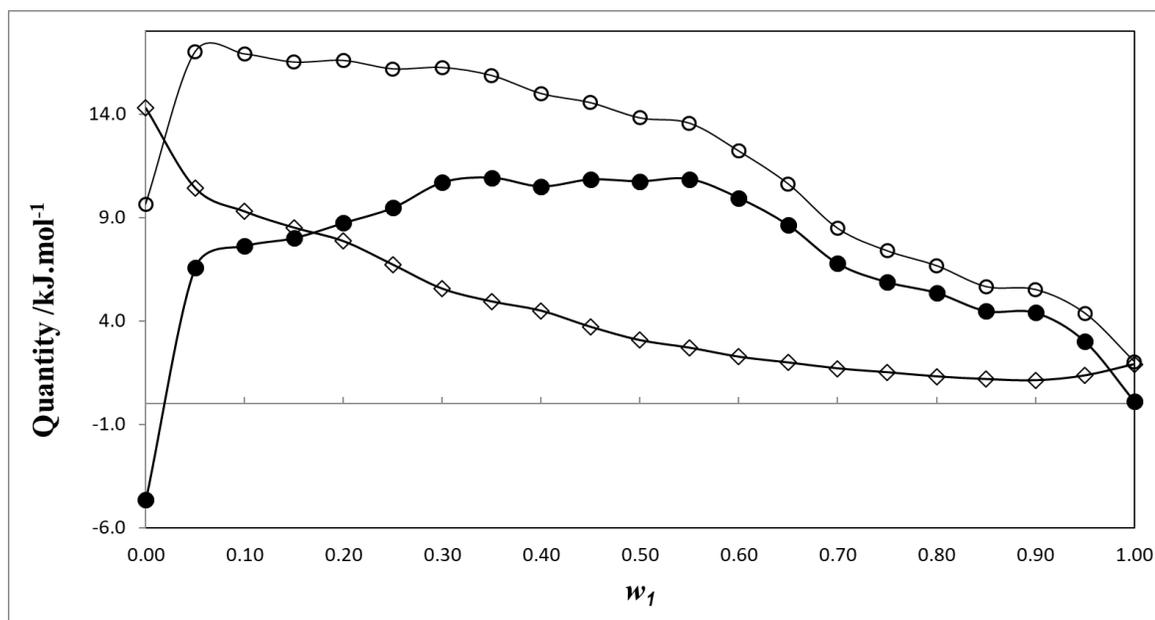
5.1.5. Funciones termodinámicas de mezcla.

La Figura 4, describe el comportamiento de las funciones termodinámicas de mezcla de la SMR en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)} a T_{hm} , la energía Gibbs de mezcla es positiva en todos los casos y disminuye desde el agua pura hasta $w_1=0,90$, y luego presenta un leve incremento hasta el MeCN puro. En cuanto a la entalpía de mezcla, esta presenta un incremento desde el agua pura hasta $w_1=0,05$ y a partir de esta mezcla hasta el MeCN puro disminuye, indicando que la adición de MeCN al sistema favorece el proceso de solución al reducir la energía necesaria para la formación de la cavidad entre las moléculas de solvente, esto se debe posiblemente a que las interacciones moleculares agua-agua, las cuales implican la formación de puentes de hidrógeno, son mucho más energéticas que las interacciones agua-MeCN o MeCN-MeCC, debido a que el MeCN por ser un solvente aprótico no forma puentes de hidrógeno, y por ende la formación de la cavidad en mezclas intermedias y ricas en MeCN implica menos energía.

En cuanto a la entropía de mezcla, esta es positiva a excepción del agua pura, esto debido las interacciones moleculares entre la SMR y el agua, conllevan a la estructuración del agua alrededor de los grupos no polares de este fármaco, así a partir de la mezcla cosolvente $w_1=0,05$ hasta el MeCN puro, el proceso de solución es favorecido por la entropía de mezcla.

Figura 4

Funciones termodinámicas de mezcla de la sulfamerazina en mezcla cosolventes



Fuente: Autor.

Nota. mezcla cosolventes de {acetonitrilo (1) + agua (2)} a $T_{\text{hm}} = 297.6 \text{ K}$. \diamond : $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$; \circ : $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$; \bullet : $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ$

5.1.6. Análisis de compensación entálpica-entrópica.

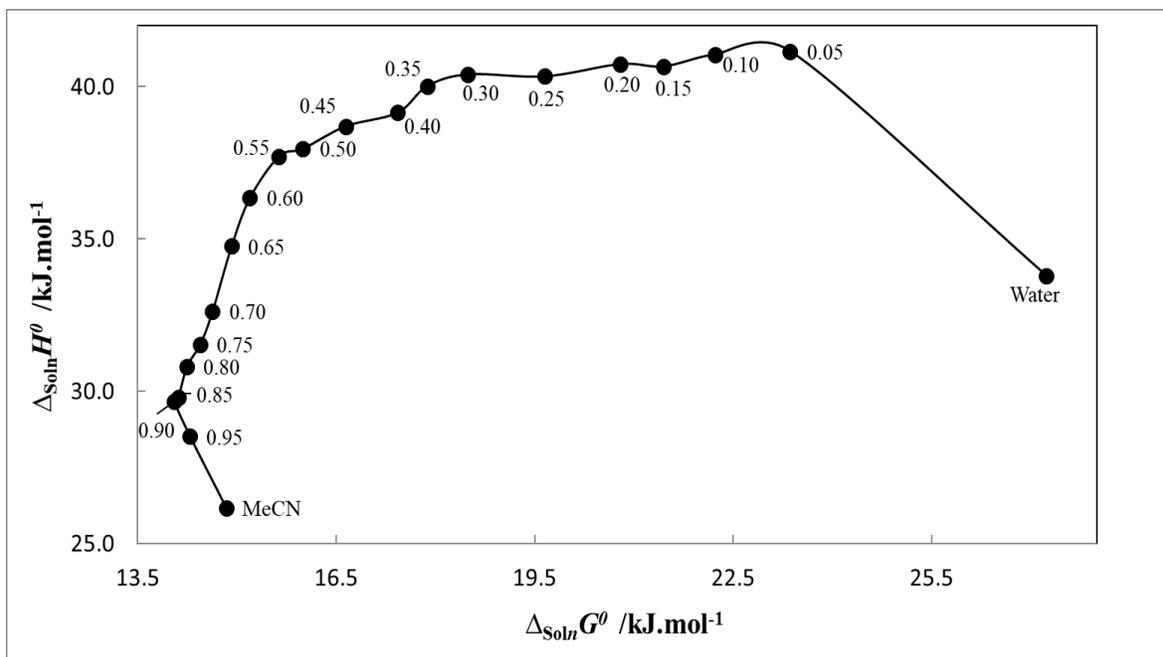
La Figura 5, presenta la relación no lineal de la $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ vs $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ del proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)}. Así desde el agua pura hasta $w_1=0,05$ y $w_1=0,90$ hasta MeCN puro, el proceso de solución es conducido por la entropía (pendientes negativas) y desde $w_1=0,05$ hasta $w_1=0,90$, el proceso es conducido por la entalpía (Tomlinson, 1983).

Así, la adición de MeCN al sistema promueve el aumento de interacciones moleculares que en principio serían mayoritariamente soluto-solvente, lo que conduciría el aumento de la solubilidad de la SMR con la disminución de la polaridad consecuencia del aumento de la proporción de MeCN; en mezclas ricas en MeCN, en donde el proceso de nuevo es

conducido por la entropía, la adición de MeCN al sistema conduciría al aumento de interacciones solvente-solvente lo que explicaría la disminución de la solubilidad de la SMR en estas mezclas.

Figura 5

Gráfica de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^0$ vs $\Delta_{soln}G^0$ de SMR en mezcla.



Fuente: Autor.

Nota. del proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)} a $T_{hm} = 297.6$ K.

5.1.7. Solvatación preferencial.

Si bien los análisis termodinámicos arrojan información de gran importancia que permiten entender el proceso de solución del fármaco, estos no conducen a información sobre el entorno molecular real del fármaco en las mezclas cosolventes (Marcus, 2008). El enfoque de las Integrales Inversas de Kirkwood Buff (IIKB), permite identificar la composición local alrededor de la molécula de SMR de cada uno de los solventes que

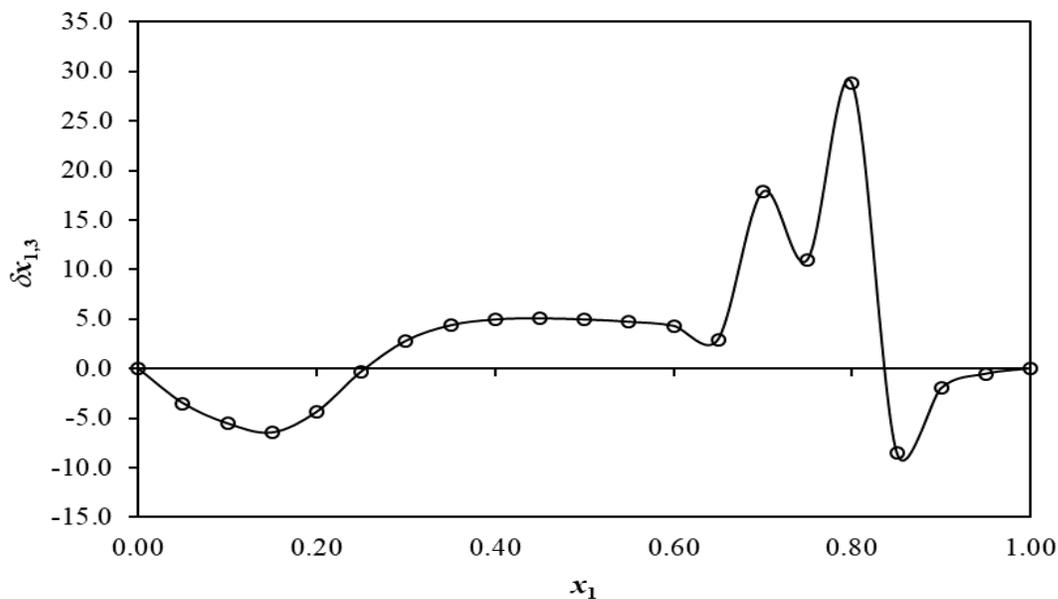
componen la mezcla (agua y MeCN), a partir de los datos de solubilidad y energías Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes libres de SMR. Esto es debido a que la solvatación preferencial de la SMR en la mezcla cosolvente {acetonitrilo (1) + agua (2)} depende tanto de las interacciones moleculares de la SMR con el agua y MeCN, como de las interacciones entre los solventes descritos por la energía Gibbs de exceso de la mezcla (en ausencia de SMR), teniendo presente que en el proceso de solución se presentan interacciones moleculares competitivas entre los tres componentes (SMR, W y MeCN).

En la figura 6, se muestra el comportamiento de $\delta x_{1,3}$ en función de la fracción molar de MeCN. La tendencia del parámetro de solvatación es similar a otros fármacos en donde la máxima solubilidad se alcanza en una mezcla cosolvente y no en un solvente puro (Daniel R. Delgado & Martínez, 2014b).

De esta manera, entre el agua pura y $x_1=0,25$, fracción molar local de agua ($x_{2,3}^L$) es mayor a la fracción molar del agua en la mezcla original (x_2), por lo que el $\delta x_{1,3}$ adquiere valores negativos indicando una hidratación preferencial de las moléculas de SMR, a partir de $x_1=0,25$ hasta $x_1=0.80-0.85$ ($x_{1,3}^L > x_1$), obteniendo valores positivos para $\delta x_{1,3}$, indicando una solvatación preferencial de la SMR por parte del MeCN, y finalmente en mezclas ricas en MeCN, es decir entre $x_1=0.80-0.85$ y MeCN puro, ($x_{1,3}^L < x_1$) obteniendo de nuevo valores negativos para $\delta x_{1,3}$ e indicando nuevamente una hidratación local de la molécula de SMR.

Figura 6

Valores de $\delta x_{1,3}$ de la sulfamerazina en mezclas cosolventes



Fuente: Autor.

Nota. Cosolventes {acetronitrilo (1) + agua (2)} a 298.15 K.

Finalmente se puede conjeturar que la SMR podría actuar en solución como ácidos de Lewis debido a los átomos de hidrógeno presentes en sus grupos $-NH_2$ y $-NH-$ (Fig. 1) para establecer enlaces de hidrógeno con el agua. Además, podría actuar como bases de Lewis debido a pares de electrones libres en los átomos de oxígeno del grupo $-SO_2-$ o los átomos de nitrógeno de los grupos $-NH_2$ y $=N-$ para interactuar con los átomos de hidrógeno en el agua. Así la SMR en mezclas intermedias podría actuar como una base de Lewis frente al agua y como un ácido de Lewis frente al MeCN, puesto que de acuerdo a la escala de acidez propuesta por Taft y Kamlet, el agua es más ácida ($\alpha=1.017\pm 0.023$) en comparación con el MeCN ($\alpha= 0.29 \pm 0.06$)(Taft & Kamlet, 1976a, 1976b)

5.2. Análisis termodinámico y solvatación preferencial del agente bacteriostático sulfametazina en mezclas cosolventes acetonitrilo + agua

5.2.1. Solubilidad de la sulfametazina en mezclas cosolventes acetonitrilo + agua.

En la tabla 7 se reporta la solubilidad de la SMT a 9 temperaturas (278.15-318.15 K), 19 mezclas cosolvente MeCN+W y los dos solventes puros MeCN y W.

La SMT puede actuar como una base de Lewis (debido a sus grupos $-\text{NH}_2$, SO_2^- , y $=\text{N}-$) y, como ácido de Lewis (debido a sus grupos $-\text{NH}_2$ y $>\text{N}-\text{H}$), en la figura 2 se observa un aumento de la solubilidad de la SMT por el incremento de la temperatura, lo que implica que el proceso de solución, en las mezclas cosolventes MeCN+W, es favorecido al suministrar energía al sistema lo que demuestra que el proceso es endotérmico, en donde la menor solubilidad se obtiene en agua pura a 278.15 K ($1.138 \pm 0.029 \times 10^5$) y la máxima solubilidad en la mezcla cosolvente $w_1=0.9$ ($1.186 \pm 0.026 \times 10^2$) a 318.15 K, tal y como se esperaba de acuerdo a la teoría de Scatchard-Hildebrand de soluciones regulares (Subrahmanyam et al., 1992), debido a que el parámetro de solubilidad de la SMT ($\delta_3 = 27.42 \text{ MPa}^{1/2}$ (D.R. Delgado et al., 2011) es mayor que la del MeCN ($\delta_1 = 24.3 \text{ MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991) y menor que la del agua ($\delta_2 = 24.3 \text{ MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991), sin embargo es similar a la de la mezcla cosolvente en donde se alcanza la máxima solubilidad ($w_1=0.9$; $\delta_{1+2} = 26.0 \text{ MPa}^{1/2}$), este fenómeno fue reportado por Delgado et al, tanto para la SMT en otros solventes, como para otros fármacos cuyas polaridades eran similares a la de una mezcla cosolvente (Daniel R. Delgado et al., 2016a; Gaviria-Castillo et al., 2019). Continuando con el análisis de la figura 7, se observa que entre $0.00 \leq w_1 \leq 0.90$, la adición de MeCN presenta un efecto cosolvente positivo, incrementando la solubilidad de la SMT, el cual inicialmente puede contribuir a la reducción de efecto “squeezing out” del agua (Johnson et al., 2002), y al incrementar la proporción de MeCN, las interacciones no polares favorecerían el aumento de la solubilidad de la SMT. Entre

$0.90 \leq w_1 \leq 1.00$, la adición de MeCN presenta un efecto cosolvente negativo, posiblemente que este promueve una mayor diferencia de polaridad entre el medio cosolvente y la SMT, además de una posible auto-asociación del MeCN que promovería las interacciones soluto-soluto, las cuales son desfavorables para el proceso de solución (Yizhak Marcus & Migron, 1991). Al comparar los datos de solubilidad de la SMT presentados en esta investigación, con los datos de la sulfadiazina (SD) reportados por Delgado et al, en mezclas cosolventes MeCN+W, a 5 temperaturas (293.15, 298.15, 303.15, 308.15 y 313.15 K) y 9 de mezclas cosolventes (D.R. Delgado et al., 2020), se observa que en todos los casos en donde, tanto a la temperatura como a la concentración de MeCN en las mezclas cosolventes que coinciden con esta investigación, la SD presenta menor solubilidad que la SMT. Si bien la polaridad de la SD ($\delta_3 = 28.9 \text{ MPa}^{1/2}$) (Daniel R. Delgado & Martínez, 2013), es mayor al de la SMT ($27.27 \text{ MPa}^{1/2}$) (Daniel R. Delgado & Martínez, 2013) esto debido a que la SMT a diferencia de la SD posee dos grupos metilo en el anillo pirimidínico, por lo que teóricamente se esperaría la SD presentará una mayor solubilidad en agua y en mezclas ricas en agua, experimentalmente como se mencionó anteriormente ocurre lo contrario. Sin embargo, si se observan las entalpías y temperaturas de fusión, la SD ($\Delta_{fus}H=44,3(\pm 0, 4) \text{ kJ.mol}^{-1}$, $T_{fus}=259,5 \text{ }^\circ\text{C}$) presenta una magnitud mayor comparada con la SMT ($\Delta_{fus}H=39,2(\pm 0, 7) \text{ kJ.mol}^{-1}$, $T_{fus}=195,8 \text{ }^\circ\text{C}$) (Daniel R. Delgado & Martínez, 2013) indicando que la solubilidad de estos fármacos es claramente influenciada por las interacciones soluto-soluto, las cuales son más fuertes para la SD, razón por la cual, posiblemente esta sulfonamida presenta la menor solubilidad en las mezclas cosolventes más polares. Si bien la magnitud de la solubilidad tanto de la SD como la SMT aparentemente no tienen relación con la polaridad, el perfil de las isotermas de solubilidad si es influenciado por la polaridad (Fig 8). En este contexto, la SD sin grupos metilos, presenta un aumento casi lineal de la solubilidad a medida que aumenta la fracción másica de MeCN, disminuyendo la polaridad del sistema,

en donde la isoterma de solubilidad, no presenta cambios drásticos en la pendiente al pasar de una mezcla cosolvente a otra, sin embargo, si se observa el perfil de solubilidad de SMT (con dos grupos metilo), esta aumenta desde agua hasta aproximadamente una concentración de 0,4 en fracción másica de MeCN sin presentar cambios drásticos en la pendiente, y a partir de esta composición el aumento de la solubilidad por el incremento de MeCN en la mezcla es mucho mayor (>pendiente), finalmente, el punto de máxima solubilidad, la influencia de la polaridad de los solutos es más marcada, presentando un pico más definido para la SMT. Este comportamiento también fue obtenido por Delgado y colaboradores para los solutos en mención en mezclas cosolventes de alcoholes (metanol + agua; etanol + agua y n-propanol + agua)(Daniel R. Delgado et al., 2016a; Daniel R. Delgado & Martínez, 2013), obteniendo resultados similares. Por ende, se puede concluir que la magnitud solubilidad de la SD y SMR depende en gran medida de las interacciones intermoleculares soluto-soluto.

Tabla 7

Solubilidad experimental de Sulfametazina en mezclas cosolventes

w_1^a	T/K	$10^5 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$	w_1^a	T/K	$10^4 x_3$
0.00	278.15	1.138±0.029	0.35	278.15	1.549±0.19	0.70	278.15	13.28±0.11
	283.15	1.317±0.018		283.15	2.472±0.32		283.15	18.23±0.12
	288.15	1.744±0.032		288.15	3.26±0.04		288.15	26.03±0.04
	293.15	2.22±0.01 ^b		293.15	4.22±0.06		293.15	31.44±0.33
	298.15	2.81±0.01 ^b		298.15	5.67±0.07		298.15	38.8±0.4
	303.15	3.67±0.03 ^b		303.15	6.96±0.09		303.15	46.7±0.1
	308.15	4.33±0.01 ^b		308.15	9.01±0.12		308.15	53.64±0.19
	313.15	5.55±0.04 ^b		313.15	10.85±0.14		313.15	67.4±0.6
	318.15	6.17±0.09		318.15	13.67±0.18		318.15	85.7±0.1
	0.05	278.15		1.95±0.05	0.40		278.15	2.074±0.025
283.15		2.34±0.03	283.15	332±0.08		283.15	22.44±0.24	
288.15		2.75±0.04	288.15	4.558±0.019		288.15	29.49±0.30	
293.15		3.74±0.06	293.15	5.88±0.11		293.15	36.1±0.4	
298.15		4.83±0.09	298.15	7.75±0.06		298.15	45.2±0.5	
303.15		6.95±0.14	303.15	9.33±0.06		303.15	54.3±0.6	
308.15		7.84±0.15	308.15	12.54±0.16		308.15	64.6±0.7	
313.15		9.29±0.21	313.15	14.40±0.15		313.15	77.9±0.8	
318.15		11.34±0.20	318.15	18.1±0.4		318.15	99.3±0.1	

	278.15	2.188±0.024		278.15	3.52±0.06		278.15	20.17±0.25
	283.15	2.962±0.028		283.15	4.98±0.08		283.15	25.41±0.13
	288.15	3.80±0.04		288.15	6.62±0.11		288.15	31.73±0.06
	293.15	4.79±0.11		293.15	8.15±0.13		293.15	38.66±0.09
0.1	298.15	6.41±0.11	0.45	298.15	10.88±0.21	0.80	298.15	50.72±0.23
	303.15	8.27±0.24		303.15	14.36±0.28		303.15	60.8±0.9
	308.15	9.30±0.16		308.15	17.5±0.3		308.15	75.3±0.9
	313.15	12.24±0.23		313.15	22.2±0.4		313.15	87.4±0.3
	318.15	14.74±0.14		318.15	28.5±0.5		318.15	109.2±0.2
	278.15	3.768±0.022		278.15	5.11±0.06		278.15	23.97±0.18
	283.15	4.934±0.021		283.15	6.78±0.08		283.15	29.56±0.22
	288.15	5.72±0.12		288.15	8.98±0.09		288.15	36.58±0.31
	293.15	6.82±0.14		293.15	10.80±0.16		293.15	45.89±0.4
0.15	298.15	9.70±0.20	0.50	298.15	14.56±0.12	0.85	298.15	56.8±0.5
	303.15	14.28±0.30		303.15	19.74±0.17		303.15	69.3±0.6
	308.15	18.1±0.4		308.15	23.1±0.5		308.15	83.7±0.7
	313.15	21.2±0.5		313.15	31.60±0.30		313.15	96.2±0.7
	318.15	24.4±0.4		318.15	39.5±0.4		318.15	118.4±0.9
	278.15	4.554±0.025		278.15	7.07±0.09		278.15	25.48±0.10
	283.15	6.34±0.04		283.15	8.99±0.12		283.15	31.02±0.09
	288.15	8.23±0.05		288.15	11.96±0.16		288.15	38.24±0.11
	293.15	10.37±0.27		293.15	14.00±0.18		293.15	48.70±0.10
0.20	298.15	13.7±0.4	0.55	298.15	18.73±0.23	0.90	298.15	58.46±0.12
	303.15	17.87±0.31		303.15	26.80±0.33		303.15	72.1±0.5
	308.15	21.0±0.3		308.15	30.3±0.4		308.15	85.4±0.5
	313.15	25.93±0.16		313.15	41.3±0.5		313.15	98.81±0.12
	318.15	37.5±0.4		318.15	52.8±0.7		318.15	118.6±0.3
	278.15	6.81±0.13		278.15	8.46±0.19		278.15	23.41±0.19
	283.15	10.98±0.20		283.15	11.13±0.06		283.15	28.24±0.23
	288.15	14.05±0.26		288.15	14.70±0.09		288.15	39.3±0.25
	293.15	18.6±0.3		293.15	18.77±0.19		293.15	43.1±0.4
0.25	298.15	25.4±0.5	0.60	298.15	25.33±0.28	0.95	298.15	53.1±0.4
	303.15	30.7±0.6		303.15	31.1±0.8		303.15	65.3±0.5
	308.15	39.1±0.7		308.15	38.8±0.9		308.15	77.6±0.6
	313.15	47.4±0.9		313.15	49.38±0.21		313.15	89.3±0.7
	318.15	59.2±0.1		318.15	61.1±0.5		318.15	107.1±0.9
	278.15	12.83±0.12		278.15	9.81±0.11		278.15	17.8±0.3
	283.15	19.24±0.09		283.15	13.80±0.14		283.15	22.04±0.11
	288.15	23.19±0.04		288.15	19.58±0.21		288.15	27.14±0.13
0.30	293.15	29.6±0.8	0.65	293.15	23.26±0.24	1.00	293.15	33.10±0.32
	298.15	42.7±0.5		298.15	30.60±0.31		298.15	43.5±0.3
	303.15	53.63±0.10		303.15	36.9±0.4		303.15	50.8±0.9
	308.15	63.6±0.7		308.15	43.4±0.4		308.15	58.1±0.4
	313.15	87.7±0.2		313.15	56.1±0.6		313.15	69.9±0.2
	318.15	111.2±0.5		318.15	71.0±0.7		318.15	83.1±0.6

Fuente: Autor.

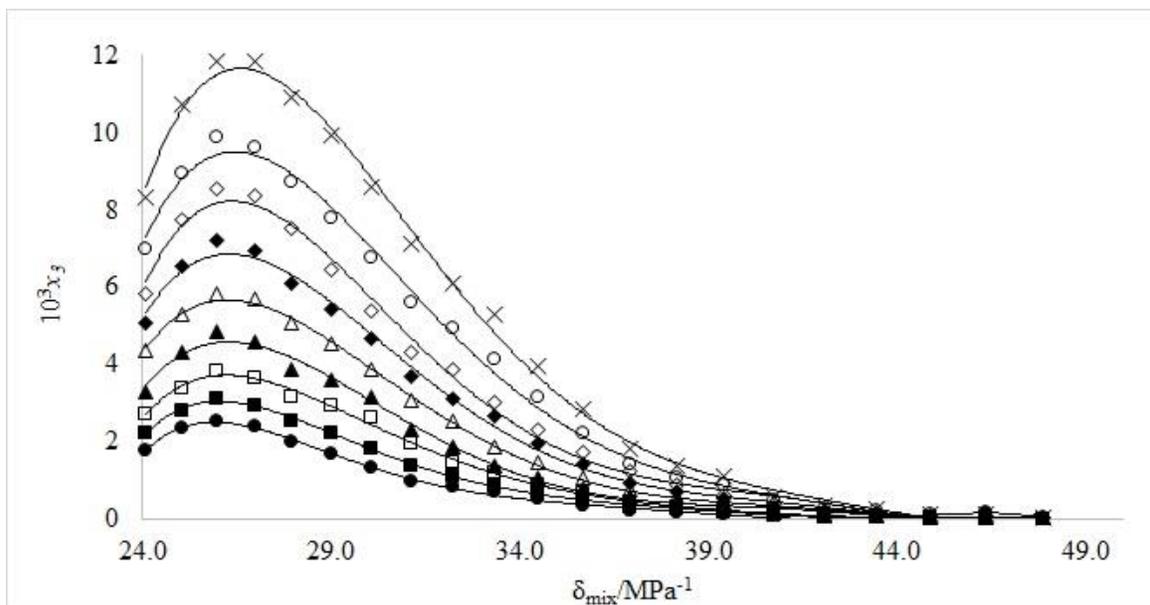
Mezclas cosolventes de {acetonitrilo (1) + agua (2)} expresado en fracción molar a diferentes temperaturas y presión $p = 0.1$ MPa.

^a w_1 es la masa de acetonitrilo (1) en acetonitrilo (1) + agua (2) mezclas libres de sulfametazina (3).

^b. Valores de referencia.

Figura 7

Solubilidad de Sulfametazina (3) en fracción molar (10^3x_3) en mezcla cosolvente



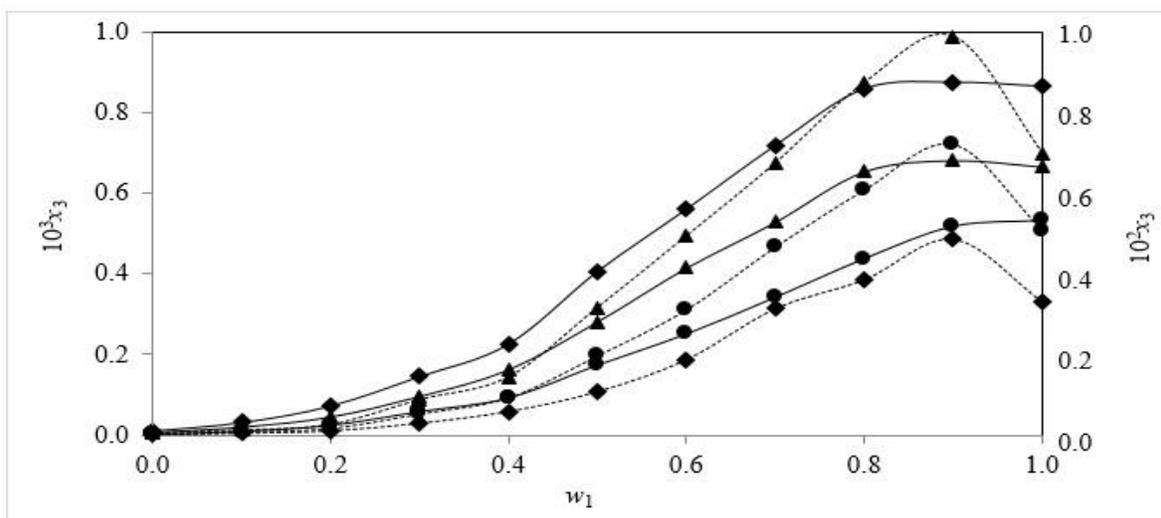
Fuente: Autor.

Nota. Solubilidad de Sulfametazina (3) expresada en fracción molar (10^3x_3) en acetonitrilo (1) + agua (2) mezcla cosolvente en función de la polaridad a diferentes temperaturas.

●: 278.15; ■: 283.15 K; □: 288.15 K; ▲: 293.15 K; △: 298.15 K; ◆: 303.15 K; ◇: 308.15 K and x: 313.15 K

Figura 8

Solubilidad de la Sulfadiazina (3) (10^3x_3) y Sulfametazina (3) (10^3x_3)



Fuente: Autor.

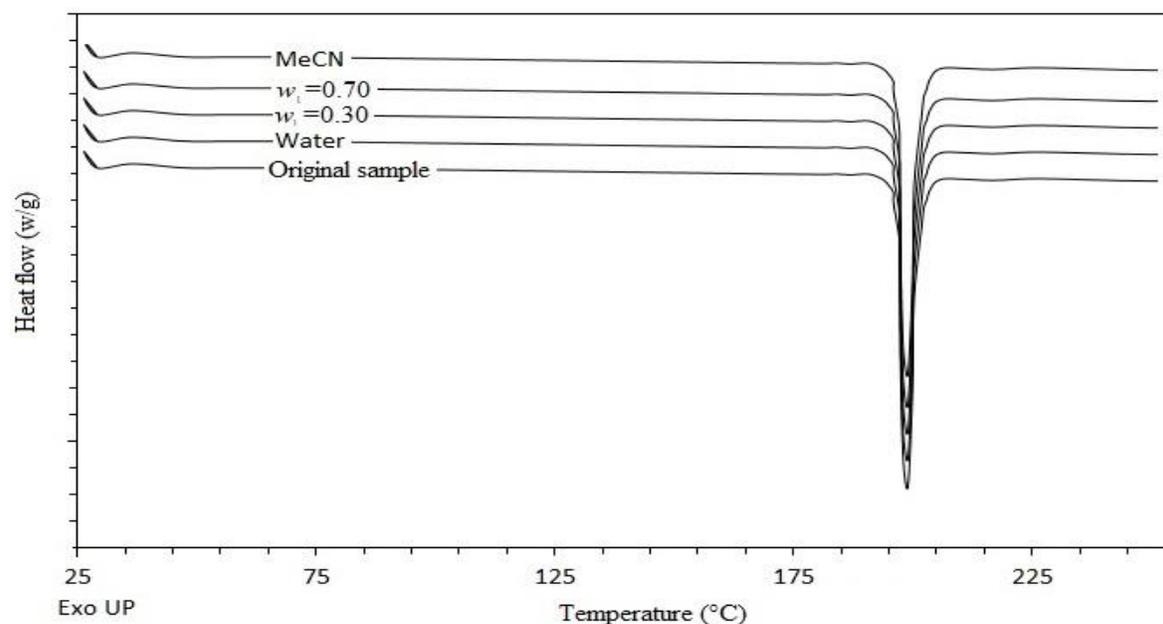
Nota. Solubilidad de la Sulfadiazina (3) (10^3x_3) y Sulfametazina (3) (10^3x_3) expresado en fracción molar en acetoneitrilo (1) + agua (2) mezcla de cosolventes en función de la fracción molar a diferentes temperaturas. (SMT: Línea punteada, \blacklozenge : 293.15 K; \bullet : 303.15 K; y \blacktriangle : 313.15 K) (SD: línea continua, \bullet : 293.15 K; \blacktriangle : 303.15 K; y \blacklozenge : 313.15 K).

De otro lado, la Fig. 9 muestra los termogramas DSC de la muestra original de SMT y de las fases sólidas en equilibrio con las soluciones saturadas en agua pura, $w_1 = 0.30$, $w_1 = 0.70$ y en MeCN puro, estos demostrarían que no se presentan transiciones polimórficas o solvatomorfos después de la saturación de SMT en agua pura, en las mezclas cosolventes con $w_1 = 0.30$ y $w_1 = 0.70$ ni en el MeCN puro (Maury et al., 1985; Sorrenti et al., 1998; Zhang et al., 2015), sin embargo, para el presente trabajo los termogramas muestran un pico endotérmico similar en todos los análisis de DSC (Figura 9), lo que podría indicar que en las mezclas cosolventes MeCN + W no se presentan estas transiciones o solvatos.

Al comparar los resultados de temperatura de fusión y entalpías de fusión reportados por otros investigadores (Tabla 8), se observa similitud con los datos reportados por Delgado et al(Daniel R. Delgado et al., 2016a)(Hamada et al., 2016) y una pequeña discrepancia (cerca del 9%) con los datos reportados por Sunwoo and Eisen(Sunwoo & Eisen, 1971) y Bustamante et al(Bustamante et al., 1994); sin embargo, al comparar los datos de esta investigación con los reportados por Martínez and Gómez(Martínez & Gómez, 2001) y Khattab(Khattab, 1983) las diferencias pueden llegar hasta el 13 y 22% aproximadamente, debido posiblemente a la calidad de la muestra o en su efecto al método empleado. En cuanto a la temperatura de fusión, el dato reportado en esta investigación concuerda con los reportados por los autores consultados.

Figura 9

Termogramas DSC de la Sulfametazina



Fuente: Autor.

Nota. Termogramas DSC de la Sulfametazina (muestra original, agua pura, $w_1 = 0.30$; $w_1 = 0.70$ y MeCN puro).

Tabla 8.*Datos térmicos de la Sulfametazina*

T_f (K)	H_f (kJ mol ⁻¹)	Ref.
471.6 ±0.5	34.1 ±0.5	Original Sample (Sigma-Aldrich)
472.1 ±0.5	33.8 ±0.5	$w_1=0.30$
472.8 ±0.5	33.9 ±0.5	$w_1=0.70$
471.9 ±0.5	34.1 ±0.5	MeCN
469.2 ±0.4	33.96	Delgado et al (Daniel R. Delgado et al., 2016a)
473.15	33.96	Hamada et al (Hamada et al., 2016)
471.6	31.12	Sunwoo & Eisen (Sunwoo & Eisen, 1971)
471.65	31.12	Bustamante et al (Bustamante et al., 1994)
469.0	39.22	Martínez and Gómez (Martínez & Gómez, 2001)
468.6	44.81	Khattab (Khattab, 1983)
470.15-471.15	----	Maury et al (Maury et al., 1985)
472.25	----	Lu and Rohani (Lu & Rohani, 2010)

Fuente: Autor

5.2.2. Coeficientes de actividad.

A partir de los coeficientes de actividad, se puede inferir las posibles interacciones moleculares que gobiernan el proceso de solubilidad de la SMT en la mezcla cosolventes MeCN + W.

Así, en la tabla 9, se presenta los coeficientes de actividad de la SMT en el sistema cosolvente MeCN + W a 9 temperaturas, calculado mediante la ecuación 23, a partir de los datos de solubilidad experimental (Tabla 7) y los datos de solubilidad ideal tomados de la literatura (D.R. Delgado & Martínez, 2015), los cuales pueden ser analizados en función de las interacciones moleculares soluto-soluto (e_{33}) solvente-solvente (e_{11}) y soluto-solvente (e_{13}).

En todos los casos (tabla 9) los coeficientes de actividad son mayores a la unidad lo que de acuerdo a la ecuación 24 indica que las interacciones moleculares soluto-soluto (e_{33}) y

solvente-solvente (ϵ_{11}), las cuales desfavorecen el proceso de solución, superan a las interacciones soluto-solvente las cuales favorecen el proceso.

En general, los coeficientes de actividad disminuyen a medida que aumenta la temperatura y disminuye la polaridad del sistema cosolvente, así, desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1=0.90$, los coeficientes de actividad disminuyen mostrando un aumento de las interacciones soluto-solvente (ϵ_{13}) y a partir de esta mezcla hasta el MeCN puro, se presenta un pequeño incremento lo que concuerda con la disminución de la solubilidad de la SMT por el incremento de MeCN. Los altos valores de los coeficientes de actividad en mezclas ricas en agua se pueden deber a la estructuración del agua lo cual contribuiría al aumento de las interacciones solvente-solvente (ϵ_{11}), además de la solvatación de las moléculas de MeCN, fenómeno reportado por Marcus y Migron (Marcus & Migron, 1991). A partir de la mezcla $w_1=0.50$, se presenta una disminución importante del coeficiente actividad y en mezclas ricas en MeCN, $0.50 \leq w_1 \leq 1.0$ las interacciones soluto-solvente aumentan a tal punto que la solubilidad experimental se aproxima a la solubilidad ideal, obteniendo valores para el coeficiente de actividad cercanos a 1.

Tabla 9

Coefficientes de actividad de sulfametazina (3) en acetonitrilo (1) + agua (2)

w_1^a	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	460.1	475.7	428.3	400.0	374.6	339.0	338.7	310.6	327.5
0.05	268.8	268.1	271.8	237.3	217.8	179.0	187.0	185.5	178.3
0.10	239.4	211.5	196.4	185.5	164.2	150.4	157.6	140.8	137.1
0.15	139.0	127.0	130.6	130.1	108.5	87.1	81.1	81.1	82.9
0.20	115.0	98.8	90.7	85.6	76.7	69.6	69.8	66.5	53.9
0.25	76.9	57.0	53.2	47.8	41.5	40.5	37.5	36.4	34.2
0.30	40.8	32.6	32.2	30.0	24.7	23.2	23.1	19.7	18.2
0.35	33.8	25.3	22.9	21.0	18.6	17.9	16.3	15.9	14.8
0.40	25.3	18.9	16.4	15.1	13.6	13.3	11.7	12.0	11.2
0.45	14.9	12.6	11.3	10.9	9.7	8.7	8.4	7.7	7.1
0.50	10.3	9.2	8.3	8.2	7.2	6.3	6.3	5.5	5.1
0.55	7.4	7.0	6.2	6.3	5.6	4.6	4.8	4.2	3.8
0.60	6.2	5.6	5.1	4.7	4.2	4.0	3.8	3.5	3.3
0.65	5.3	4.5	3.8	3.8	3.4	3.4	3.4	3.1	2.8

0.70	3.9	3.4	2.9	2.8	2.7	2.7	2.7	2.6	2.4
0.75	3.1	2.8	2.5	2.5	2.3	2.3	2.3	2.2	2.0
0.80	2.6	2.5	2.4	2.3	2.1	2.0	1.9	2.0	1.9
0.85	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8	1.8	1.7
0.90	2.1	2.0	2.0	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7
0.95	2.2	2.2	2.2	2.1	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9
1.00	2.9	2.8	2.8	2.7	2.4	2.4	2.5	2.5	2.4

Fuente: Autor.

Nota. Mezcla cosolvente a diferentes temperaturas y presión $p = 0.1$ MPa.

^a w_1 , es la fracción de masa del Acetonitrilo (1) en acetonitrilo libre de Sulfametazina (1) + agua (2) mezcla.

5.2.3. Funciones termodinámicas de solución.

Las funciones termodinámicas estándar de solución (Tabla 10) se calculan a partir de los datos de solubilidad experimental y temperaturas de estudio.

Tabla 10

Funciones termodinámicas de la solución de Sulfametazina (3) en acetonitrilo (1) + agua (2).

w_1^a	$\Delta_{\text{sonl}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	ξ_H	ξ_{TS}
0.00	25.99±0.21	32.9±0.4	23.3±0.4	6.92±0.11	0.826	0.174
0.05	24.6±0.5	34.1±0.7	32.0±0.9	9.5±0.27	0.782	0.218
0.10	24.0±0.4	35.0±0.4	36.7±0.7	10.91±0.21	0.762	0.238
0.15	22.8±0.4	36.5±0.9	46.1±1.4	13.7±0.4	0.727	0.273
0.20	22.1±0.30	37.0±0.5	50.1±1.0	14.91±0.28	0.713	0.287
0.25	20.8±0.4	38.4±0.7	59.2±1.5	17.6±0.5	0.685	0.315
0.30	19.38±0.20	38.8±0.5	65.2±1.1	19.40±0.33	0.667	0.333
0.35	18.71±0.24	38.6±0.6	66.8±1.4	19.9±0.4	0.660	0.340
0.40	17.95±0.23	38.3±0.8	68.5±1.7	20.4±0.5	0.653	0.347
0.45	16.96±0.30	37.7±0.3	69.8±1.4	20.8±0.4	0.645	0.355
0.50	16.18±0.19	37.5±0.4	71.7±1.2	21.3±0.3	0.637	0.363
0.55	15.48±0.20	37.1±0.6	72.6±1.5	21.6±0.4	0.632	0.368
0.60	14.95±0.19	36.4±0.21	72.1±1.0	21.46±0.30	0.629	0.371
0.65	14.51±0.15	34.9±0.6	68.4±1.3	20.4±0.4	0.631	0.369
0.70	13.90±0.14	32.6±0.6	62.7±1.4	18.7±0.4	0.636	0.364
0.75	13.49±0.14	31.5±0.4	60.6±0.9	18.04±0.28	0.636	0.364
0.80	13.20±0.10	31.04±0.22	59.9±0.6	17.84±0.19	0.635	0.365
0.85	12.88±0.10	29.46±0.18	55.7±0.6	16.58±0.17	0.640	0.360

0.90	12.79±0.12	28.56±0.22	53.0±0.7	15.77±0.20	0.644	0.356
0.95	13.04±0.10	28.51±0.24	52.0±0.6	15.47±0.18	0.648	0.352
1.00	13.66±0.16	28.46±0.32	49.7±0.8	14.80±0.24	0.658	0.342

Fuente: Autor.

Nota. Mezcla cosolvente a 297.6 K y presión $p = 0.1$ MPa.

^a w_1 , es la fracción de masa de acetonitrilo (1) en acetonitrilo libre de sulfametazina (1) + agua (2) mezcla.

La energía Gibbs es positiva en todos los casos y disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1=0.90$, a partir de esta mezcla cosolvente hasta el MeCN puro presenta un pequeño incremento debido a que a partir de esta mezcla se presenta una disminución de solubilidad de sulfonamida. En cuanto a la entalpía estándar de solución, esta es positiva en todos los casos indicando un proceso endotérmico y aumenta desde el agua pura hasta la mezcla cosolventes $w_1=0.30$, posiblemente al incrementar la proporción de MeCN, la interacción del MeCN con los grupos apolares de la SMT, promueve la disminución de la estructuración del agua y con ello la de una mejor disposición de agua desestructura, además, al disminuir la proporción de agua en el sistema, las interacciones MeCN-Agua, debido a la hidratación del MeCN disminuirían conduciendo a la disminución de la entalpía; a partir de $w_1=0.30$ hasta el MeCN puro la entalpía estándar de solución tiende a disminuir, debido posiblemente al incremento de interacciones soluto-solvente lo que concuerda con el aumento de solubilidad de la SMT en mezclas intermedias y ricas en MeCN.

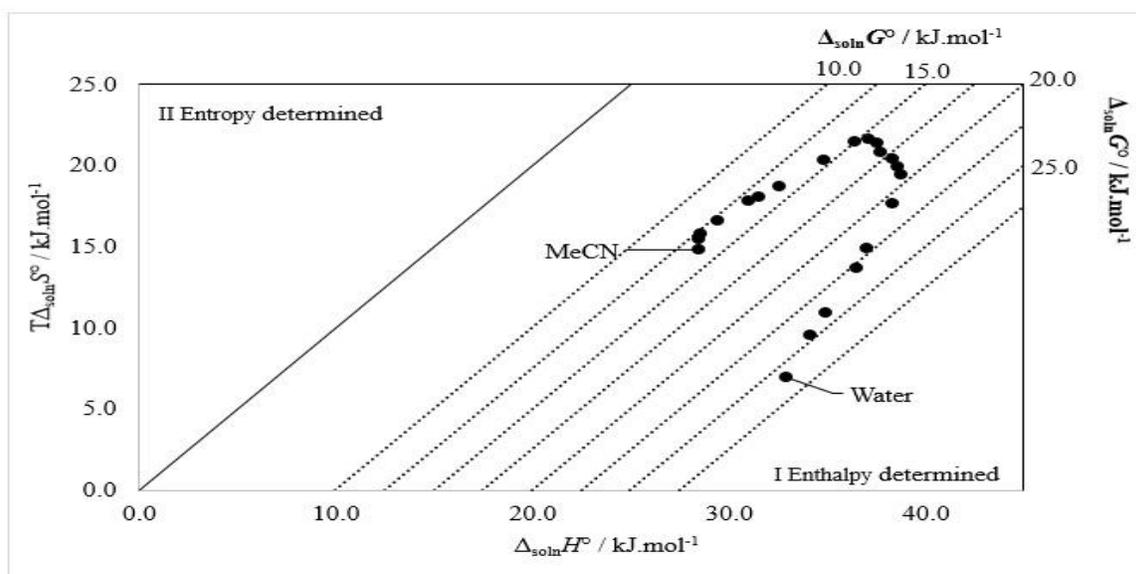
En cuanto a la entropía estándar de solución, esta es positiva en todos los casos, presentado un favorecimiento entrópico al proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeCN+W.

A partir de los resultados de las ecuaciones 28 y 29 el proceso de solución es conducido en todos los casos por la entalpía; un método gráfico que permite corroborar los datos arrojados por las ecuaciones 28 y 29, es el desarrollado por Perlovich (Figura 10) (todos los valores se encuentran dentro del sector I: $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ} > T\Delta_{\text{soln}}S^{\circ} > 0$ (Romero-Nieto et al., 2019).

Así, la contribución de la entalpía estándar de solución a los valores de la energía Gibbs en todos los casos es mayor al 64%, siendo mayor en mezclas ricas en agua y menos en mezclas ricas en MeCN. Si bien, se presenta un predominio entálpico, la entropía de solución promueve la disminución de los valores de la energía Gibbs, lo que en términos generales favorece el proceso de solución.

Figura 10

Relación entre entalpía ($\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}$) y entropía ($T\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}$)



Fuente: Autor.

Nota. términos del proceso de solución de Sulfametazina en acetoneitrilo (1) + agua (2) mezcla cosolvente a 297.6 K. Las curvas isoenergéticas para $\Delta_{\text{soln}}G^{\circ}$ son representadas por líneas punteadas.

5.2.4. Funciones termodinámicas de transferencia.

En la tabla 11, se presentan los valores más representativos del proceso de transferencia de la SMT desde al agua pura hasta el MeCN puro. A partir de los resultados de la ecuación 31, se realiza una gráfica de Perlovich(Perlovich et al., 2004) (Figura 11), la cual permite realizar un buen análisis de los resultados.

Tabla 11

Funciones termodinámicas de transferencia de Sulfametazina (3) en acetonitrilo (1) + agua (2)

+ polar → - polar	$\Delta_{tr}G^\circ/kJ\ mol^{-1}$	$\Delta_{tr}H^\circ/kJ\ mol^{-1}$	$\Delta_{tr}S^\circ/J\ mol^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^\circ/kJ\ mol^{-1}$
^a W _{0.00} → W _{0.30}	-6.60±0.29	5.9±0.7	41.9±1.2	12.5±0.3
W _{0.30} → W _{0.40}	-1.43±0.31	-0.5±0.8	3.3±2.0	1.0±0.6
W _{0.40} → W _{0.45}	-1.0±0.4	-0.6±0.8	1.4±2.8	0.4±0.6
W _{0.45} → W _{0.50}	-0.8±0.4	-0.2±0.5	1.9±1.2	0.6±0.5
W _{0.50} → W _{0.55}	-0.70±0.27	-0.4±0.7	0.9±2.7	0.3±0.6
W _{0.55} → W _{0.90}	-2.68±0.23	-8.5±0.6	-19.6±1.8	-5.8±0.5
W _{0.90} → W _{1.00}	0.87±0.20	-0.1±0.4	-3.3±0.5	-0.97±0.31

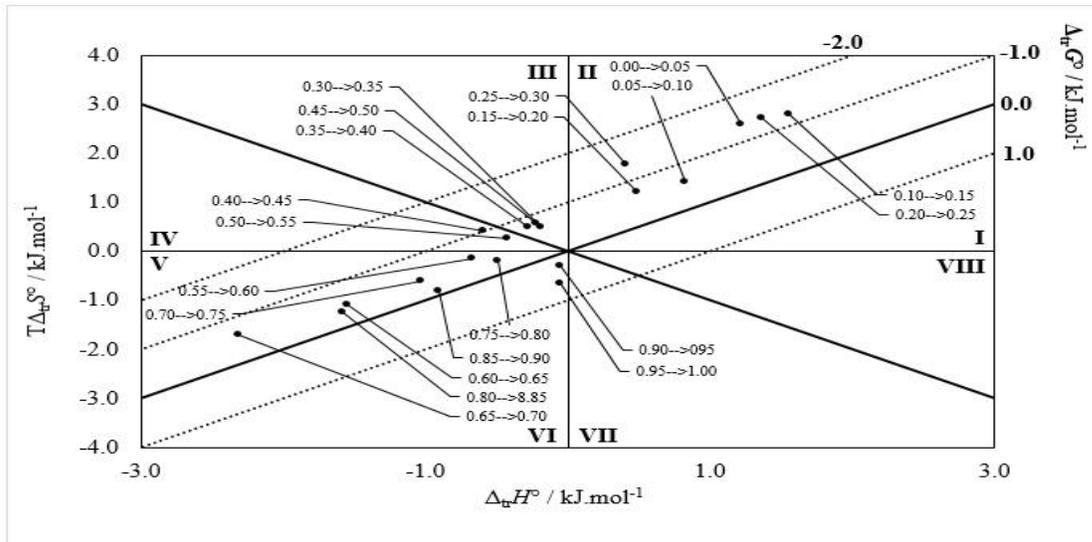
Fuente: Autor.

Nota. Mezclas cosolventes a 297.6 K y presión p = 0.1 MPa.

^a w₁, es la fracción en masa de acetonitrilo (1) en acetonitrilo libre de Sulfametazina (1) + agua (2) mezcla.

Figura 11

Relación entre la entalpía ($\Delta_{ta}H^o$) y entropía ($T\Delta_{tr}S^o$)



Fuente: Autor.

Nota. términos del proceso de transferencia de sulfamerazina de mezclas polares a mezclas menos polares a 297.6 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{tr}G^o$ son representadas por líneas punteadas.

Así, de acuerdo a la gráfica de Perlovich, desde agua pura hasta $w_{0.30}$ (Sector II $\Delta_{ta}H^o < T\Delta_{tr}S^o$ y $|T\Delta_{tr}S^o| > |\Delta_{ta}H^o|$) el proceso es dirigido por la entropía, desde $w_{0.30}$ hasta $w_{0.40}$ (Sector III $\Delta_{ta}H^o < 0$; $T\Delta_{tr}S^o > 0$ y $|T\Delta_{tr}S^o| > |\Delta_{ta}H^o|$) el proceso también es dirigido por la entropía, desde $w_{0.40}$ hasta $w_{0.45}$ (Sector IV $\Delta_{ta}H^o < 0$; $T\Delta_{tr}S^o > 0$ y $|T\Delta_{tr}S^o| < |\Delta_{ta}H^o|$) el proceso es dirigido por la entalpía, desde $w_{0.45}$ hasta $w_{0.50}$ (Sector III $\Delta_{ta}H^o < 0$; $T\Delta_{tr}S^o > 0$ y $|T\Delta_{tr}S^o| > |\Delta_{ta}H^o|$) de nuevo el proceso es dirigido por la entropía, desde $w_{0.50}$ hasta $w_{0.55}$ (Sector IV $\Delta_{ta}H^o < 0$; $T\Delta_{tr}S^o > 0$ y $|T\Delta_{tr}S^o| < |\Delta_{ta}H^o|$) el proceso es dirigido por la entalpía, desde $w_{0.55}$ hasta $w_{0.90}$ (Sector V $\Delta_{ta}H^o < 0$; $T\Delta_{tr}S^o < 0$ y $|T\Delta_{tr}S^o| < |\Delta_{ta}H^o|$) el proceso continua siendo dirigido por la entalpía y finalmente desde $w_{0.90}$ hasta $w_{1.00}$ (Sector VI $\Delta_{ta}H^o < 0$; $T\Delta_{tr}S^o < 0$ y $|T\Delta_{tr}S^o| > |\Delta_{ta}H^o|$) el proceso es conducido por la entropía. Cabe

destacar que en el sector 6 la energía Gibbs de transferencia es positiva, por lo que el proceso hipotético de transferencia desde una mezcla con fracción másica de MeCN de 0.9 hasta una mezcla con una concentración mayor de MeCN no se prestaría. Por tanto, en el sector 6, la entropía está conduciendo al proceso hacia el lado contrario, de menor polaridad hacia mayor polaridad (desde $w_{1.00}$ hasta $w_{0.90}$).

Corroborando el análisis obtenido de la figura 11, a partir de la tabla 11 se puede ratificar lo planteado anteriormente, desde agua pura hasta $w_{0.30}$ se presenta un favorecimiento entrópico (entropía positiva) y a su vez un desfavorecimiento entálpico (entalpía positiva), sin embargo, el proceso de transferencia se presenta; desde $w_{0.30}$ hasta $w_{0.40}$ y $w_{0.45}$ hasta $w_{0.50}$, se verifica que el proceso es dirigido por la entropía (entropía positiva) y además presenta favorecimiento tanto entálpico (entalpía negativa) como entrópico (entropía positiva); desde $w_{0.40}$ hasta $w_{0.45}$ y $w_{0.50}$ hasta $w_{0.55}$, se verifica que el proceso es dirigido por la entalpía con favorecimiento tanto entálpico (entalpía negativa) como entrópico (entropía positiva); desde $w_{0.55}$ hasta $w_{0.90}$, el proceso es conducido por la entalpía y presenta desfavorecimiento entrópico (entropía negativa), finalmente desde $w_{0.90}$ hasta $w_{1.00}$, como se mencionó anteriormente al tener una energía Gibbs de transferencia positiva, indica que el proceso no se presenta, y esto se debe específicamente a un desfavorecimiento entrópico, aunque la entalpía del proceso de transferencia sea negativa y favorezca en parte el proceso.

5.2.5. Funciones termodinámicas de la mezcla.

En la tabla 12, se presentan las funciones termodinámicas de mezcla; desde el agua pura hasta $w_1=0.80$ la energía Gibbs de mezcla y disminuye de valor a medida que la concentración de MeCN aumenta, por lo que la adición de MeCN presenta un efecto

cosolvente positivo, favoreciendo las interacciones soluto-solvente (e_{13}); entre $w_1=0.85$ y $w_1=0.9$ en donde se alcanza la máxima solubilidad, la energía Gibbs de mezcla es negativa favoreciendo el proceso de solución. En cuanto a la entalpía de mezcla, es positiva en todos los casos, por los que en primera instancia desfavorece el proceso de disolución, además es mayor en mezclas ricas en agua y mezclas intermedias, debido posiblemente a que la formación de la cavidad en el solvente para alojar el soluto en mezclas ricas en agua necesita una mayor energía debido a que las interacciones moleculares agua-agua son mucho más fuertes que las interacciones dipolo-dipolo MeCN-Agua (Yizhak Marcus & Migron, 1991), en cuanto a la entropía de mezcla esta es positiva en mezclas ricas en agua ($0.00 \leq w_1 \leq 0.10$), debido posiblemente a la estructuración del agua y en su efecto a la hidratación de MeCN. En mezclas intermedias y ricas en MeCN ($0.10 \leq w_1 \leq 1.00$) la entropía es positiva lo que favorece el proceso de mezcla y a su vez el proceso global de solución.

Tabla 12

Funciones termodinámicas de mezcla de Sulfametazina (3) acetonitrilo (1) + agua (2)

w_1^a	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	13.06±0.21	8.8±0.5	-14.4±0.5	-4.30±0.14
0.05	11.7±0.5	10.0±0.7	-5.7±1.0	-1.71±0.28
0.10	11.1±0.4	10.8±0.4	-1.0±0.8	-0.30±0.23
0.15	9.9±0.4	12.4±0.9	8.4±1.4	2.5±0.4
0.20	9.17±0.30	12.9±0.5	12.4±1.0	3.69±0.30
0.25	7.8±0.4	14.2±0.7	21.5±1.6	6.4±0.5
0.30	6.46±0.21	14.6±0.5	27.5±1.2	8.2±0.3
0.35	5.78±0.25	14.5±0.7	29.1±1.4	8.7±0.4
0.40	5.03±0.24	14.2±0.8	30.8±1.7	9.2±0.5
0.45	4.03±0.30	13.6±0.4	32.1±1.4	9.6±0.4
0.50	3.25±0.20	13.4±0.4	34.0±1.2	10.1±0.4
0.55	2.55±0.20	12.9±0.6	34.9±1.5	10.4±0.4
0.60	2.03±0.20	12.27±0.27	34.4±1.1	10.25±0.31
0.65	1.58±0.16	10.7±0.6	30.7±1.3	9.1±0.4
0.70	0.97±0.15	8.4±0.7	25.0±1.4	7.4±0.4
0.75	0.56±0.15	7.4±0.4	22.9±1.0	6.82±0.29
0.80	0.28±0.12	6.89±0.28	22.2±0.7	6.62±0.21
0.85	-0.04±0.12	5.32±0.25	18.0±0.6	5.36±0.19

0.90	-0.13±0.13	4.42±0.28	15.3±0.7	4.55±0.22
0.95	0.12±0.12	4.37±0.30	14.3±0.7	4.25±0.20
1.00	0.73±0.16	4.3±0.4	12.0±0.9	3.58±0.25

Fuente: Autor.

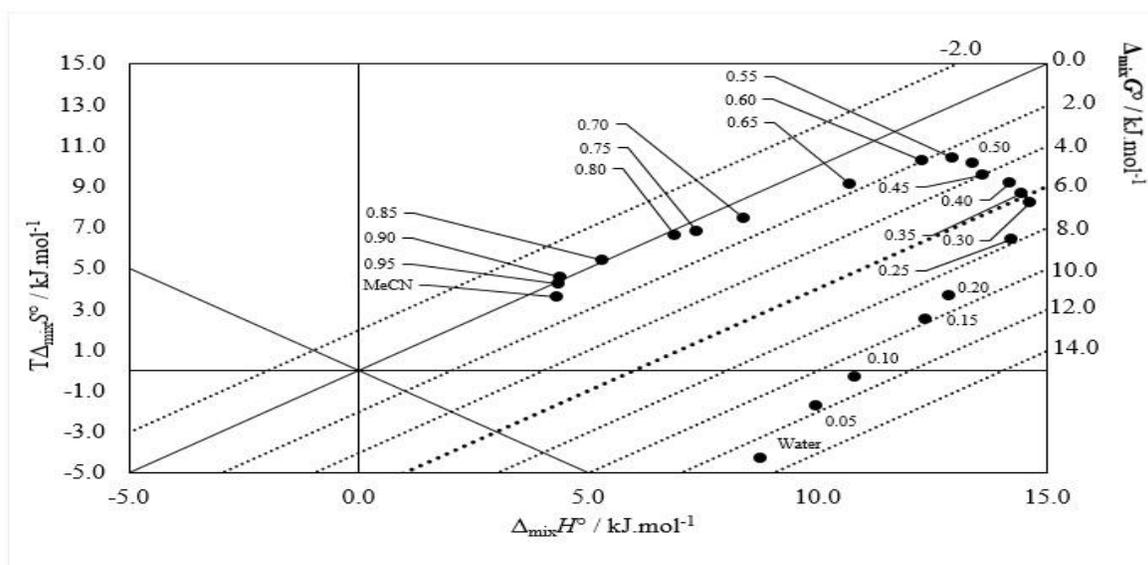
Nota. Mezcla cosolvente a 297.6 K y presión $p = 0.1$ MPa.

^a w_1 , Es la fracción molar de acetonitrilo (1) en acetonitrilo libre de Sulfametazina (1) + agua (2) mezcla.

A partir del análisis de Perlovich (Figura 12), se concluye que desde el agua pura hasta $w_1=0.10$ (sector VIII: $\Delta_{\text{mix}}H^p < 0$; $T\Delta_{\text{mix}}S^o < 0$ y $|T\Delta_{\text{tr}}S^o| < |\Delta_{\text{ta}}H^p|$) el proceso de mezcla es conducido por la entalpía, entre $w_1=0.10$ hasta $w_1=0.80$ (sector I: $\Delta_{\text{mix}}H^p > T\Delta_{\text{mix}}S^o$) el proceso de mezcla es conducido nuevamente por la entalpía, entre $w_1=0.85$ hasta $w_1=0.90$ (sector VII: $\Delta_{\text{mix}}H^p < T\Delta_{\text{mix}}S^o$ y $|T\Delta_{\text{tr}}S^o| > |\Delta_{\text{ta}}H^p|$) el proceso de mezcla es conducido por la entropía, finalmente entre $w_1=0.95$ hasta $w_1=1.0$ (sector II), el proceso es conducido por la entalpía.

Figura 12

Relación entre los términos de entalpía ($\Delta_{\text{mix}}H^o$) y entropía ($T\Delta_{\text{mix}}S^o$) en términos del proceso de mezcla de sulfametazina a 297.6 K.



Fuente: Autor.

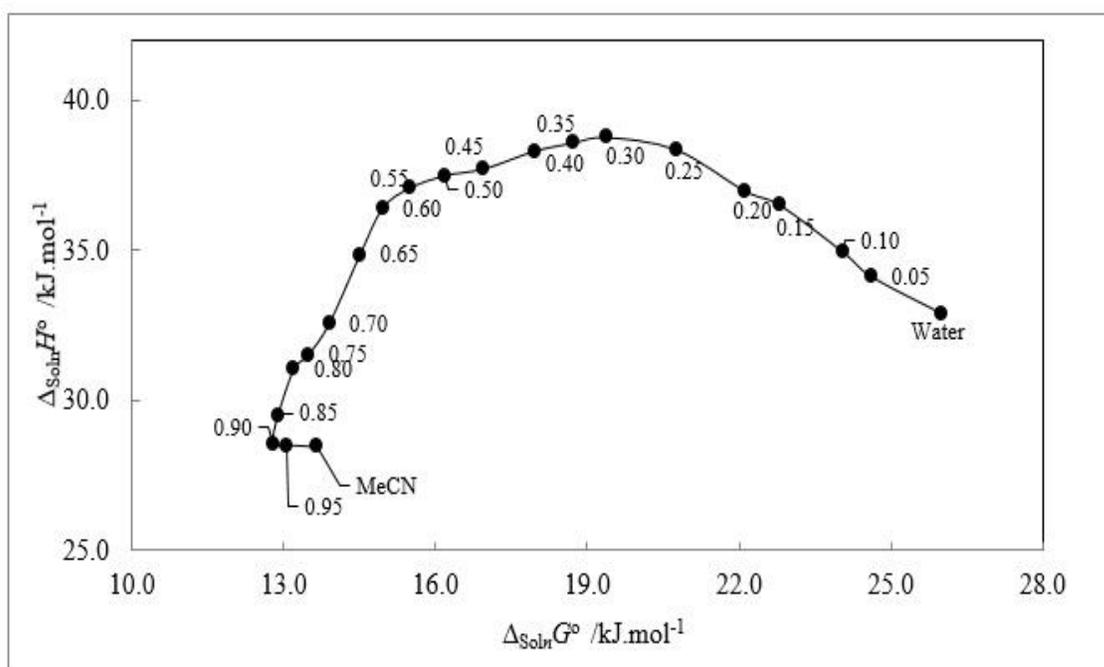
Nota. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ son representadas por líneas punteadas.

5.2.6. Compensación entálpica-entrópica

La figura 13, muestra el comportamiento de la compensación entálpica-entrópica de la SMT en el sistema MeCN + W. Así desde el agua pura hasta $w_1=0.30$, el proceso de solución es conducido por la entropía y desde $w_1=0.30$ hasta $w_1=0.90$ el proceso es conducido por la entalpia. Entre $w_1=0.90$ y el MeCN puro el comportamiento de la gráfica no es claro, puesto que presenta valores constantes por lo que el análisis es impreciso.

Figura 13

Gráfico de compensación de Entalpía-entropía $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ para el proceso de solución del Etilparabeno (3) en acetonitrilo (1) + agua (2)



Fuente: Autor.

Nota. Mezcla cosolvente a 297.6 K

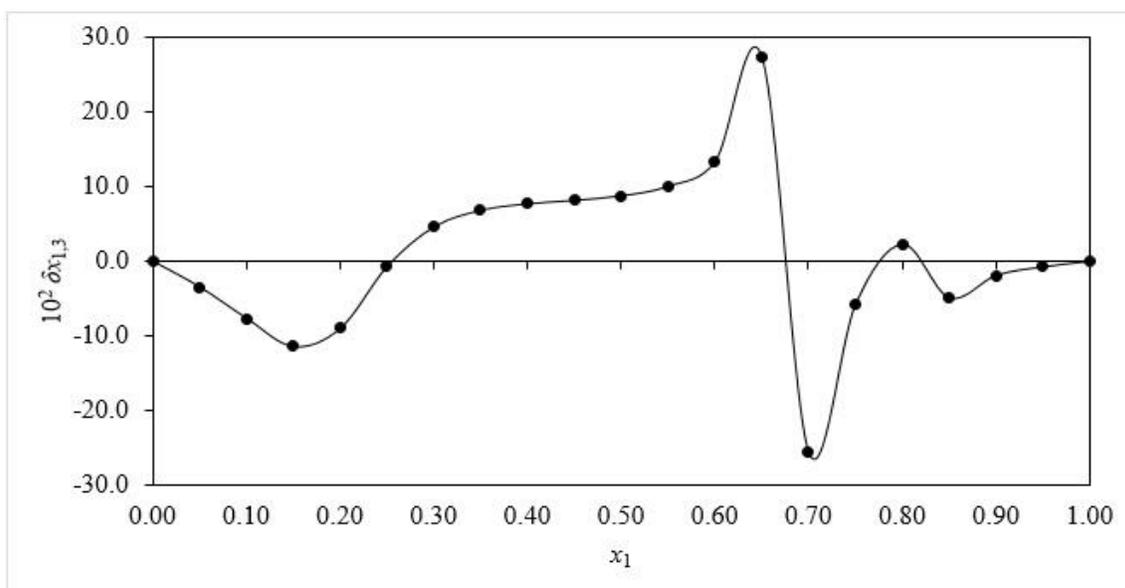
5.2.7. Solvatación preferencial.

En la figura 14 se presenta el comportamiento de $\delta x_{1,3}$. Así, desde agua pura hasta $w_1=0.20$, $\delta x_{1,3}$ presenta valores negativos indicando una hidratación de la SMT por parte del agua, en la mezcla con $w_1=0.25$ el valor absoluto de $\delta x_{1,3}$ es menor a 0.01, por lo que se estima que la hidratación es insignificante. En este orden de ideas, se puede inferir que la SMT puede conducir a una estructuración de las moléculas de agua alrededor de sus grupos no polares (hidratación hidrofóbica), además de comportarse como una base de Lewis frente al medio rico en agua debido a que el agua ($\alpha = 1.017 \pm 0.023$) presenta un mayor carácter ácido que el MeCN ($\alpha = 0.29 \pm 0.06$) de acuerdo a la escala de acides de Taft and Kamlet (Taft & Kamlet, 1976a)

A partir de $w_1=0.25$ hasta $w_1=0.65$ la SMT es solvatada preferencialmente por la MeCN, lo que de acuerdo al comportamiento de la solubilidad conduce a que la adición de MeCN promueve un mayor número de interacciones soluto-solvente (e_{13}) que el caso particular del MeCN serían interacciones dipolo-dipolo (Marcus, 2012), además la SMT se comportaría como un ácido de Lewis, debido a los átomos de hidrógeno presentes en los grupos $-\text{NH}_2$ and $-\text{NH}-$ (Fig. 9). A partir de $w_1=0.65$ hasta el MeCN, la molécula de SMT de nuevo es hidratada por el agua, comportándose como una base de Lewis debido al par de electrones libres del átomo de oxígeno en los grupos $-\text{SO}_2-$ o en átomo de nitrógeno de los grupos $-\text{NH}_2$ y $=\text{N}-$ que podrían interaccionar con los átomos de hidrógeno del agua.

Figura 14

Valores $\delta x_{1,3}$ de Sulfametazina en (3) acetonitrilo (1) + agua (2)



Fuente: Autor.

Nota. Mezcla a 298.15 K.

5.3. Análisis termodinámico y aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham en el estudio de la solubilidad de algunas sulfonamidas

5.3.1. Solubilidad de SD, SMR y SMT en {octanol (1) + metanol (2)} mezcla cosolventes.

Tabla 13 muestra la solubilidad de SD, SMR, SMT en {OcOH (1) + MeOH (2)} mezclas cosolventes a tres temperaturas (278.15, 293.15 y 313.15) K y nueve mezclas cosolventes ($0.10 < w_1 < 0.90$ y variando en 0,10 en fracción de masa) y dos disolventes puros, MeOH y OcOH.

Las Figuras 15, 16 y 17 muestran el comportamiento de la solubilidad de SD, SMR y SMT en la mezcla de codisolvente octanol + metanol a tres temperaturas, en todos los casos, la solubilidad aumenta debido a los incrementos de temperatura, lo que implica que el

proceso de solución del fármaco en las mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)} se ve favorecido por el suministro de energía al sistema. Además, demostrando que el proceso es endotérmico, donde los valores mínimos de solubilidad de todas las sulfonamidas se obtienen en octanol puro a 278,15 K y la máxima solubilidad, la cual depende de la polaridad de la sulfonamida.

En el caso de SD, es obtenida en Metanol puro ($\delta_{SD} = 28.89$ MPa; $\delta_2 = 29.3$ MPa)(Daniel R. Delgado et al., 2016a) a 318.15 K; para SMR en la mezcla cosolvente $w_1 = 0.1$ ($\delta_{SMR} = 28.10$ MPa(Daniel R. Delgado et al., 2016a); $\delta_{w=0.1} = 28.14$ MPa(Y Marcus, 2013) a 318.15 K; y para SMT en la mezcla cosolvente $w_1 = 0.2$ ($\delta_{SMT} = 27.42$ MPa; $\delta_{w=0.1} = 27.64$ MPa a 318.15 K. En todos los casos, la solubilidad máxima de las sustancias estudiadas se alcanza en el solvente o mezcla cosolvente de esta investigación cuya polaridad es similar a la de cada una de las sulfonamidas.

Tabla 13

Solubilidad de SD, SMR y SM (3) expresado en fracción molar ($x_3 10^5$)^b en {octanol (1) + metanol (2)}.

W_i^a	SD			SMR			SMT		
	278.15	293.15	313.15	278.15	293.15	313.15	278.15	293.15	313.15
0.00	32.31	13.76	7.91	123.60	68.78	46.91	375.25	147.57	81.24
0.10	26.19	12.71	6.05	135.58	78.72	47.98	384.98	166.54	82.86
0.20	21.14	9.03	4.86	134.16	81.13	46.76	391.29	186.73	81.13
0.30	15.19	7.07	3.22	123.82	63.17	40.68	381.65	172.08	77.64
0.40	12.34	5.49	2.48	97.17	48.16	30.92	375.13	145.84	73.33
0.50	9.31	3.55	1.75	61.55	31.07	17.47	299.34	121.23	56.04
0.60	7.73	3.42	1.37	35.27	17.43	8.17	247.51	105.66	45.35
0.70	5.55	1.74	0.85	29.32	11.64	6.71	176.86	62.90	31.13
0.80	4.67	1.52	0.70	24.42	10.18	4.87	117.77	44.52	19.62
0.90	3.91	1.34	0.56	17.49	6.79	3.41	63.61	24.77	10.70
1.0	3.31	1.07	0.45	14.72	6.15	2.55	44.19	23.85	8.10
Ideal	150	254	494	287	482	924	524	888	1725

Fuente: autor

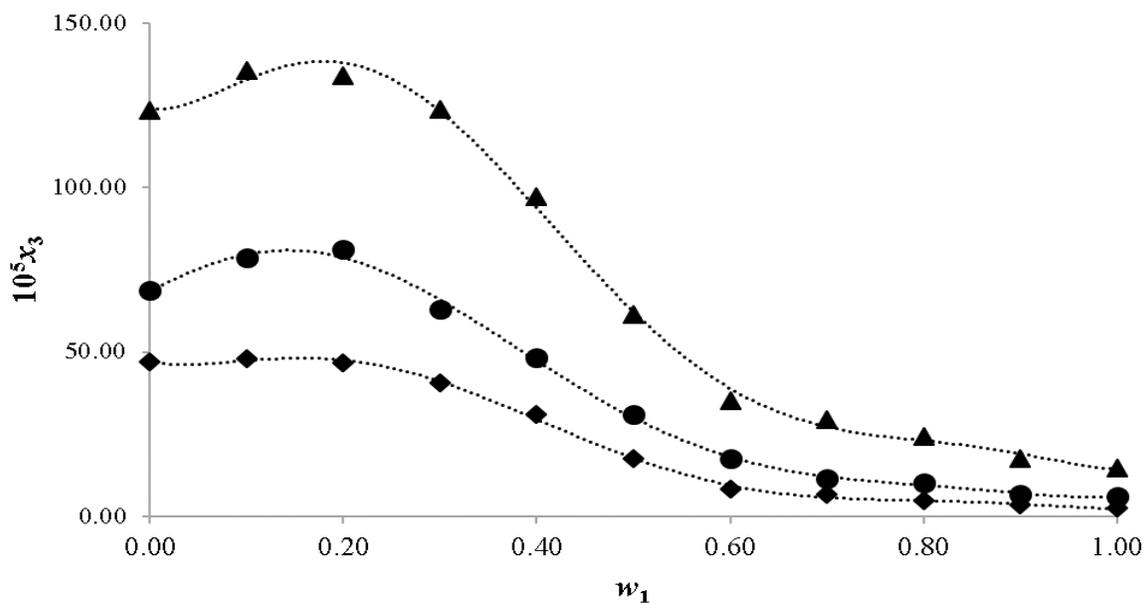
Nota. Mezclas cosolvente a diferentes temperaturas (K).

^a w_1 Es la fracción en masa de OcOH en la mezcla cosolvente libre de soluto.

^b La incertidumbre estándar de la temperatura es $u(T) = 0.05$ K; La incertidumbre estándar relativa de solubilidad es $u_r(x_3) = 0.05$ (Calculada como $u_r(x_3) = u(x_3) / x_3$ (NIST, 2018)).

Figura 15

Solubilidad de SD (3) expresada en fracción molar ($x_3 \times 10^5$) en {octanol (1) + metanol (2)}

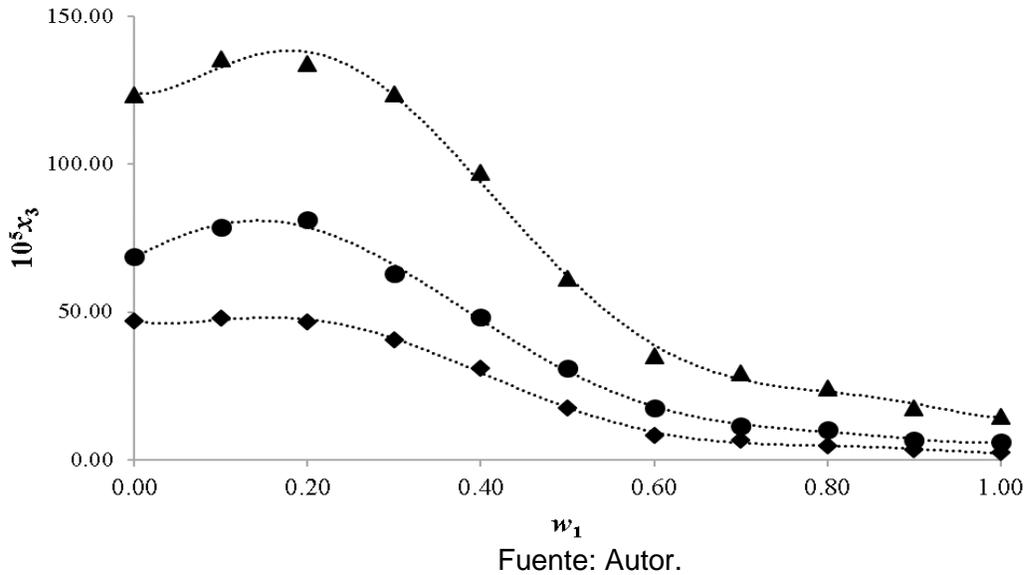


Fuente: Autor.

mezclas de codisolventes a diferentes temperaturas ($\blacklozenge = 278.15$ K, $\bullet = 293.15$ K and $\blacktriangle = 313.15$ K).

Figura 16

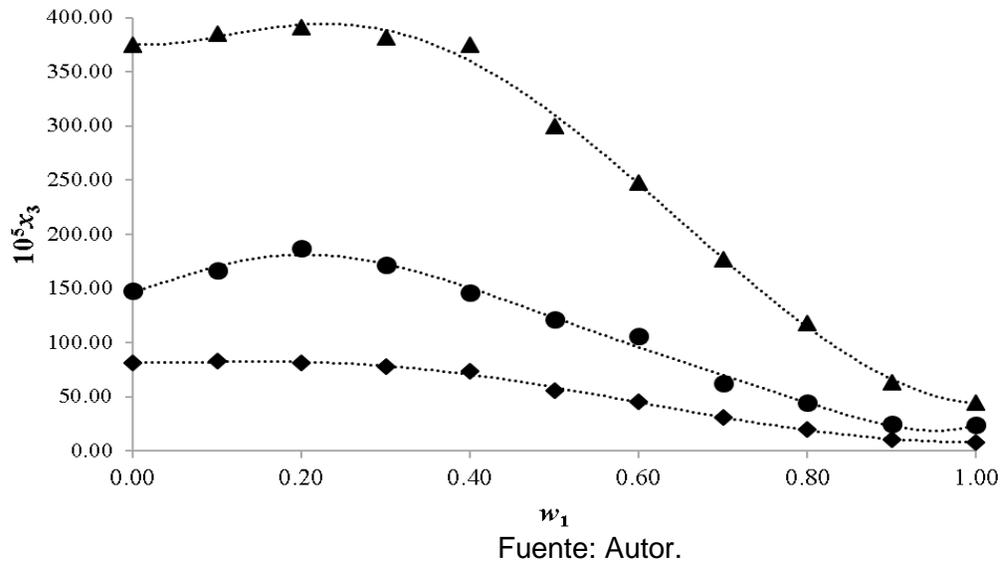
Solubilidad de SMR (3) expresada en fracción molar ($\times 10^5$) en {octanol (1) + metanol (2)}



Nota. Mezclas de codisolventes a diferentes temperaturas (\blacklozenge = 278.15 K, \bullet = 293.15 K and \blacktriangle = 313.15 K).

Figura 17

Solubilidad de SMT (3) expresada en fracción molar ($\times 10^5$) en {octanol (1) + metanol (2)}



Nota. Mezclas de codisolventes a diferentes temperaturas (\blacklozenge = 278,15 K, \bullet = 293,15 K y \blacktriangle = 313,15 K).

5.3.2. Coeficiente de actividad

El coeficiente de actividad (tabla 14) es calculado mediante la ecuación 23, y puede ser interpretado basado en las posibles interacciones moleculares soluto-soluto, solvente-solvente y soluto-solvente acorde a la ecuación 24.

Tabla 14

Coeficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT.

w^a	SD			SMR			SMT		
	278.15	293.15	313.15	278.15	293.15	313.15	278.15	293.15	313.15
0.00	4.64	18.45	62.43	2.32	7.01	19.70	1.40	6.02	21.29
0.10	5.73	19.98	81.69	2.12	6.12	19.26	1.36	5.33	20.88
0.20	7.09	28.12	101.65	2.14	5.94	19.76	1.34	4.76	21.32
0.30	9.88	35.95	153.31	2.32	7.63	22.71	1.37	5.16	22.28
0.40	12.16	46.27	199.05	2.95	10.01	29.88	1.40	6.09	23.59
0.50	16.11	71.56	282.18	4.66	15.52	52.89	1.75	7.33	30.87
0.60	19.40	74.33	361.77	8.14	27.65	113.11	2.12	8.40	38.15
0.70	27.03	145.96	582.00	9.79	41.41	137.66	2.96	14.12	55.57
0.80	32.14	167.05	704.43	11.75	47.37	189.84	4.45	19.95	88.18
0.90	38.37	189.75	878.83	16.41	71.03	270.64	8.24	35.85	161.68
1.00	45.37	238.10	1097.18	19.49	78.36	362.72	11.86	37.24	213.51

Fuente: Autor.

Nota. Coeficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)} a diferentes temperaturas (K).

^a w_1 Es la fracción en masa de OcoH en la mezcla cosolvente libre de soluto

Con respecto a la SD, los coeficientes de actividad aumentan de metanol puro a octanol puro; sin embargo, disminuyen y disminuyen con la temperatura. Para SMR y SMT, el coeficiente de actividad disminuye de metanol puro a $w_1 = 0.1$ o $w_1 = 0.2$ y los valores del coeficiente de actividad aumentan de $w_1 = 0.1$ o $w_1 = 0.2$ a octanol puro.

Aunque en todos los casos las interacciones moleculares soluto-soluto (e_{11}) y solvente-solvente (e_{22}) son mayores con respecto a las interacciones moleculares soluto-solvente (e_{12}), de acuerdo con los resultados analizados de la Ec. (24), las interacciones desfavorables (e_{11} y e_{22}) disminuyen hasta tal punto que la solución se comporta casi como una solución ideal, donde las interacciones moleculares soluto-soluto y solvente-solvente son iguales a las interacciones moleculares soluto-solvente.

5.3.3. Funciones termodinámicas de solución.

Las funciones termodinámicas (tablas 15-17) se calculan a partir de los datos de solubilidad experimental (tabla 13), utilizando las ecuaciones de van't Hoff y Gibbs, siguiendo el enfoque propuesto por Krug *et al.* (Krug *et al.*, 1976a).

Tabla 15

Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de SD en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)}.

w_1^a	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	21.50	29.22	26.24	7.72	0.79	0.21
0.10	21.95	30.25	28.20	8.29	0.78	0.22
0.20	22.58	30.49	26.86	7.90	0.79	0.21
0.30	23.39	31.99	29.25	8.60	0.79	0.21
0.40	23.98	33.11	31.05	9.13	0.78	0.22
0.50	24.85	34.65	33.34	9.81	0.78	0.22
0.60	25.23	35.74	35.72	10.51	0.77	0.23
0.70	26.44	39.01	42.75	12.57	0.76	0.24
0.80	26.85	39.33	42.44	12.48	0.76	0.24
0.90	27.28	40.16	43.79	12.88	0.76	0.24
1.00	27.78	41.31	46.02	13.54	0.75	0.25

Fuente: Autor.

Nota. Funciones dadas a 294,12 K.

^a w_1 es la fracción de masa de OcOH en la mezcla de codisolvente libre de soluto.

Tabla 16

Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de SMR en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)}

w_1^a	$\Delta_{soln}G^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$\Delta_{soln}H^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$\Delta_{soln}S^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$T\Delta_{soln}S^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	17.64	20.11	8.41	2.47	0.89	0.11
0.10	17.44	21.47	13.71	4.03	0.84	0.16
0.20	17.44	21.73	14.57	4.28	0.84	0.16
0.30	17.83	23.11	17.97	5.28	0.81	0.19
0.40	18.47	23.79	18.08	5.32	0.82	0.18
0.50	19.66	26.06	21.75	6.40	0.80	0.20
0.60	21.21	30.16	30.44	8.95	0.77	0.23
0.70	21.85	30.65	29.94	8.81	0.78	0.22
0.80	22.37	33.38	37.43	11.01	0.75	0.25
0.90	23.26	33.87	36.09	10.61	0.76	0.24
1.00	23.72	36.21	42.47	12.49	0.74	0.26

Fuente: Autor.

Nota. Funciones dadas a 294,12 K.

^a w_1 es la fracción de masa de OcOH en la mezcla de codisolvente libre de soluto.

Tabla 17.

Funciones termodinámicas aparentes relativas al proceso de solución de SMT en mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)}

w_1^a	$\Delta_{soln}G^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$\Delta_{soln}H^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$\Delta_{soln}S^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	$T\Delta_{soln}S^\circ$ ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	15.67	31.78	54.79	16.11	0.66	0.34
0.10	15.53	31.79	55.27	16.26	0.66	0.34
0.20	15.44	32.42	57.74	16.98	0.66	0.34
0.30	15.56	32.87	58.85	17.31	0.66	0.34

0.40	15.76	33.84	61.48	18.08	0.65	0.35
0.50	16.31	34.67	62.39	18.35	0.65	0.35
0.60	16.75	35.03	62.15	18.28	0.66	0.34
0.70	17.76	36.05	62.19	18.29	0.66	0.34
0.80	18.75	37.09	62.35	18.34	0.67	0.33
0.90	20.22	36.86	56.56	16.63	0.69	0.31
1.00	20.78	34.75	47.51	13.97	0.71	0.29

Fuente: Autor.

Nota. Funciones dadas a 294,12 K.

^a w_1 es la fracción de masa de OcOH en la mezcla de codisolvente libre de soluto.

La energía de solución de Gibbs es positiva en todos los casos. En cuanto a la SD, la energía de Gibbs aumenta de MeOH puro a OcOH puro, debido a que la solubilidad de la SD disminuye con la disminución de la polaridad del sistema, como consecuencia de la adición de octanol.

SMR y SMT, la energía de Gibbs disminuye de MeOH puro a una mezcla con una fracción de masa de 0.10-0.20 OcOH, comenzando a partir de esta mezcla, la energía de Gibbs de la solución denota un aumento hasta OcOH puro porque la solubilidad disminuye, posiblemente debido a los efectos del cambio de polaridad del medio, haciéndolo menos favorable con respecto a SMR y SMT.

Por otro lado, la entalpía de solución es positiva en todos los casos, por lo que el proceso siempre es endotérmico, por lo que, la solución de entropía como la entalpía, es positiva en todos los casos favoreciendo el proceso de solución.

Aunque el principal contribuyente a la energía de Gibbs molar estándar (positiva) de la solución ($\zeta_H > 65\%$) es la entalpía, el proceso presenta un favorecimiento entrópico importante.

5.3.4. Funciones termodinámicas de la mezcla SD, SMR y SMT.

A partir del análisis de Perlovich (figuras 18, 19 y 20) el proceso de mezcla de las tres sulfonamidas tiene una energía de Gibbs positiva (líneas punteadas), lo que indica que el proceso de fusión es lo que impulsa el proceso de solución. Para la SD la entalpía de mezcla es positiva en todos los casos, por lo que primero no favorece el proceso de disolución y es mayor en mezclas ricas en octanol, posiblemente por un mayor requerimiento de energía para la formación de la cavidad necesaria para albergar el soluto.

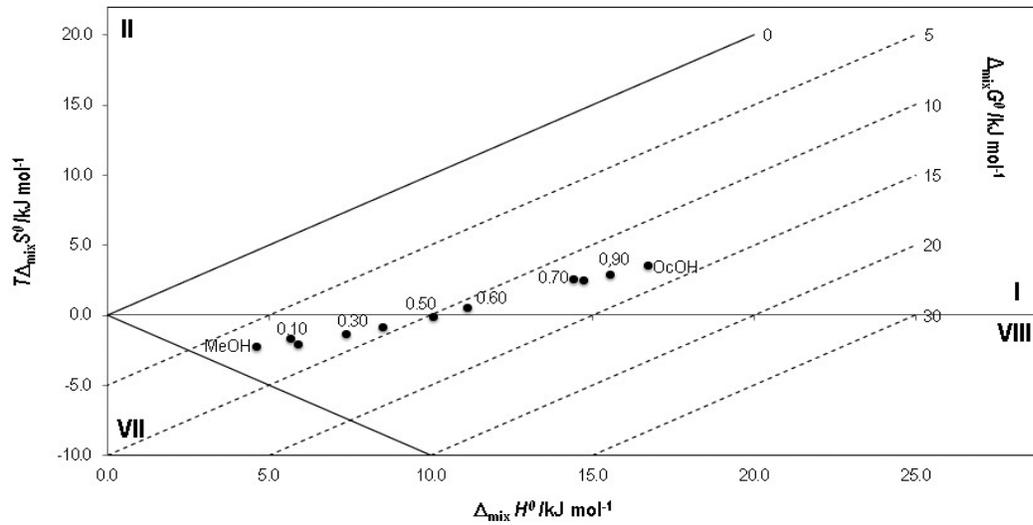
En cuanto a la entropía de mezcla, es negativa en mezclas ricas en MeOH, lo que perjudica el proceso de mezcla y es positiva en mezclas ricas en OcOH favoreciendo el proceso de mezcla. Por otro lado, SMT, en mezclas ricas en MeOH, la entalpía contribuye al proceso de mezcla y la entropía no contribuye al proceso, en mezclas ricas en OcOH ocurre lo contrario. Con respecto al SMT, tanto la entalpía de mezcla como la entropía de mezcla son positivas, lo que indica que la entropía de mezcla es la única función termodinámica que contribuye al proceso.

En términos generales, para SD (figura 18), se concluye que de MeOH puro a $w_1 = 0.50$ (sector VIII: $\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$, y $|T\Delta_{\text{tr}}S^\circ| < |\Delta_{\text{ta}}H^\circ|$), el proceso de mezcla es impulsado por entalpía; entre $w_1 = 0.60$ y $w_1 = \text{OcOH}$ puro (sector I: $\Delta_{\text{mix}}H^\circ > T\Delta_{\text{mix}}S^\circ$), el proceso de mezcla es impulsado nuevamente por entalpía. Para SMR (figura 19), de MeOH puro a $w_1 = 0.4$ (sector VI: $\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$, y $|T\Delta_{\text{tr}}S^\circ| > |\Delta_{\text{ta}}H^\circ|$) el proceso de mezcla es impulsado por la entropía; de $w_1 = 0.4$ a $w_1 = 0.5$ (sector VII: $\Delta_{\text{mix}}H^\circ > 0$, $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$ y $|T\Delta_{\text{tr}}S^\circ| > |\Delta_{\text{ta}}H^\circ|$) el proceso de mezcla es impulsado por la entropía; de $w_1 = 0.6$ a $w_1 = 0.7$ (sector III: $\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$, y $|T\Delta_{\text{tr}}S^\circ| < |\Delta_{\text{ta}}H^\circ|$), el proceso de mezcla es impulsado por entalpía y desde $w_1 = 0.8$ a OcOH puro (sector VIII: $\Delta_{\text{mix}}H^\circ < 0$, $T\Delta_{\text{mix}}S^\circ < 0$, y $|T\Delta_{\text{tr}}S^\circ| < |\Delta_{\text{ta}}H^\circ|$), el proceso de mezcla es impulsado por la entalpía. Para

SMT (figura 20), de MeOH puro a OcOH puro (sector VIII: $\Delta_{mix}H^{\circ} < 0$, $T\Delta_{mix}S^{\circ} < 0$ y $|T\Delta_{tr}S^{\circ}| < |\Delta_{ta}H^{\circ}|$), el proceso de mezcla es impulsado por la entalpía (Cantillo et al., 2013).

Figura 18

Relación entre los términos de entalpía ($\Delta_{mix}H^{\circ}$) y entropía ($T\Delta_{mix}S^{\circ}$) del proceso de mezcla de SD a 294,12 K.

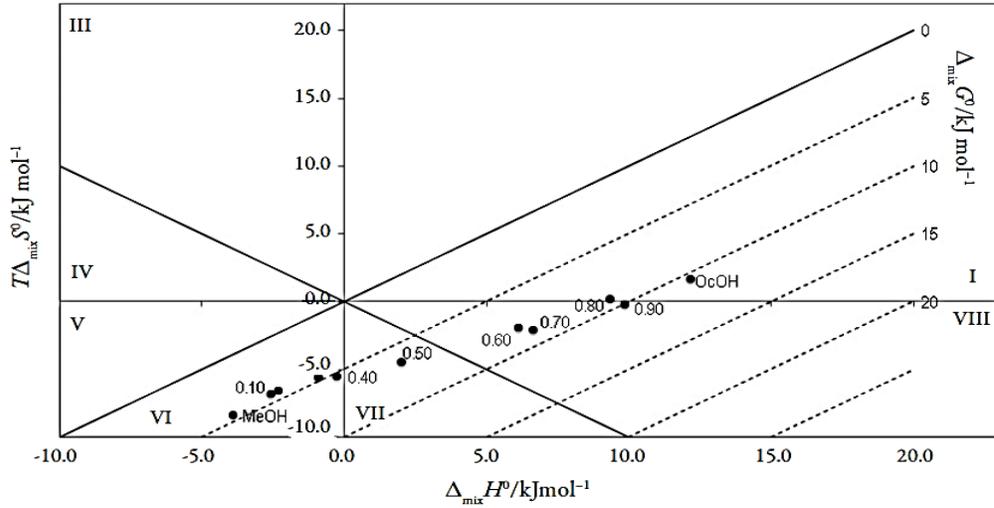


Fuente: Autor.

Nota. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mix}G^{\circ}$ están representadas por líneas de puntos.

Figura 19

Relación entre los términos de entalpía ($\Delta_{mix}H^0$) y entropía ($T\Delta_{mix}S^0$) del proceso de mezcla de SMR a 294,12 K.

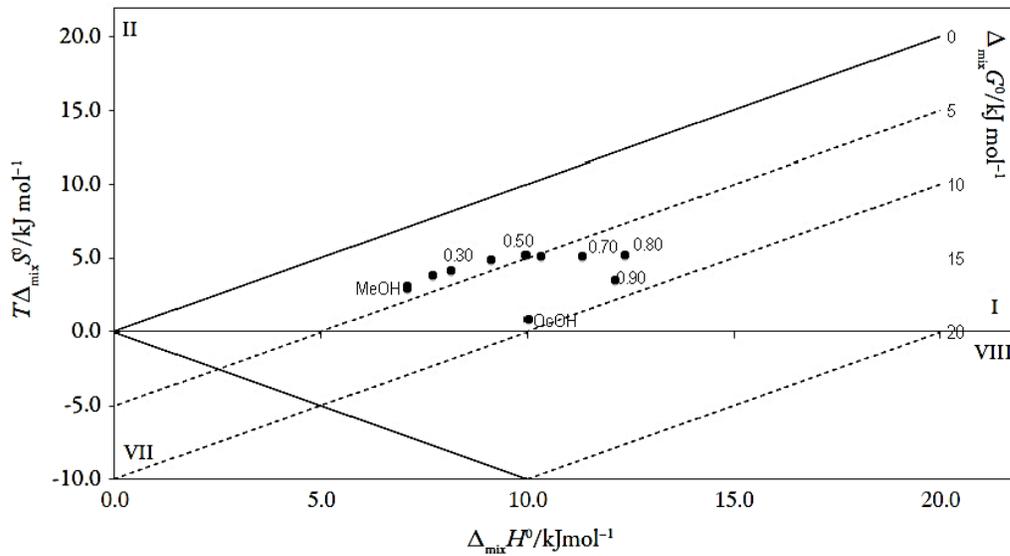


Fuente: Autor.

Nota. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mix}G^0$ están representadas por líneas de puntos.

Figura 20

Relación entre los términos de entalpía ($\Delta_{mix}H^0$) y entropía ($T\Delta_{mix}S^0$) del proceso de mezcla de SMT a 294,12 K.



Fuente: Autor.

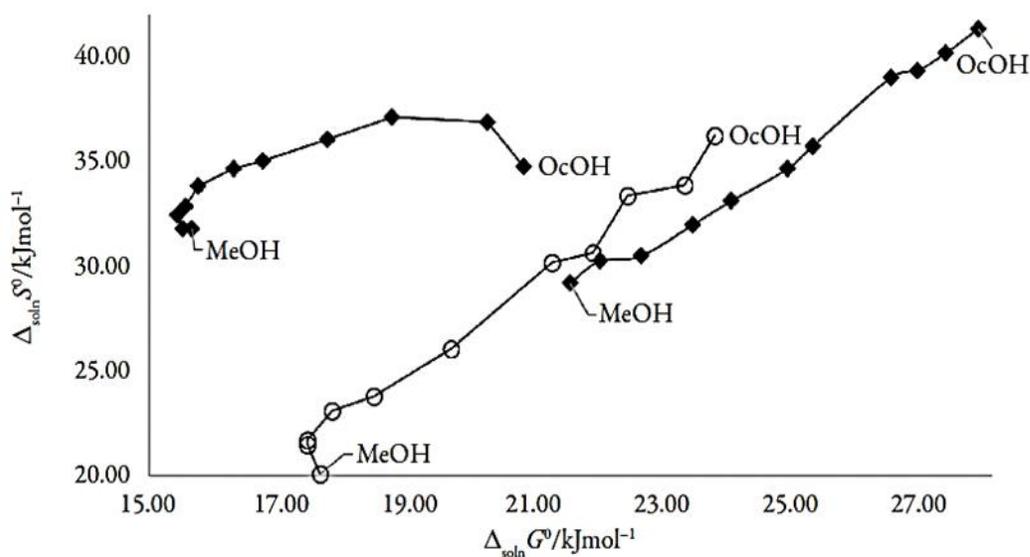
Nota. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mix}G^0$ están representadas por líneas de puntos.

5.3.5. Compensación de entalpía-entropía.

La Figura 8 muestra que las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas de codisolventes {OcOH (1) + MeOH (2)} a 294,12 K presentan una curva $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ no lineal frente a $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$. SD, presenta una pendiente positiva a lo largo de la curva, lo que indica una conducción entálpica; SMR, presenta una entalpía impulsada (pendiente positiva) (Romero-Nieto et al., 2019) en mezclas ricas en OcOH e intermedias y una impulsada por entropía (pendiente negativa) en mezclas ricas en MeOH; finalmente el SMT, presenta una entropía impulsada (pendiente negativa) en mezclas ricas en OcOH y en mezclas ricas en MeOH, y una entalpía impulsada en mezclas intermedias (pendiente positiva).

Figura 21

Gráfico de compensación de entalpía-entropía $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ para el proceso de solución de SD, SMR y SMT (3) en mezclas de codisolventes.



Fuente: Autor.

Nota. Mezclas de codisolventes {octanol (1) + metanol (2)} a 294,12 K.

5.3.6. Estimación de la solubilidad y la concentración molar mediana letal de SD, SMR y SMT hacia organismos acuáticos a partir de descriptores de solutos del modelo de Abraham.

La solubilidad de cada una de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) se puede calcular a partir del modelo de Abraham (ecuación 2), los descriptores de soluto se pueden calcular utilizando la página del Centro de Investigación Ambiental Helmholtz-UFZ, o de los datos de solubilidad de cada sulfonamida en disolventes puros(Ulrich et al., 2017).

Los valores numéricos de los coeficientes del disolvente (c_p , e_p , s_p , a_p , b_p , v_p) se tabulan en la tabla 18 (Tomlinson, 1983)

Tabla 18

Coefficientes de la ecuación (14) para varios procesos de reparto y relación de solubilidad a 298,15 K.

Solvente	c_p	e_p	s_p	a_p	b_p	v_p
Metanol	0.276	0.334	-0.714	0.243	-3.2	3.549
Octanol	0.088	0.562	-1.054	0.034	-3.46	3.814

Fuente: Yue et al., 2019

Nota. Tomado de(Yue et al., 2019)

Los descriptores E, S, A, B y V de SD, SMR y SMT se presentan en la tabla 19.

Tabla 19

Descriptores E, S, A, B y V del modelo SD, SMR y SMT para Abraham.

Droga	A	E	S	A	B	V
SD	2.08	2.55	0.65	1.37	1.7225	10.504
SMR	2.1	2.65	0.65	1.42	1.8634	11.027
SMT	2.13	2.53	0.59	1.53	2.0043	11.504

Fuente: Autor.

La solubilidad experimental y la solubilidad calculada de la ecuación 14 se presentan en la tabla 20.

Tabla 20

Solubilidad calculada de sulfonamidas en mezclas de {octanol (1) + metanol (2)} utilizando el modelo de Abraham a 298,15 K.

Droga	Solvente	Solubilidad experimental / mol/L	Solubilidad calculada/ mol/L	%Deva
SD	Metanol	4.70 x 10 ⁻³ (Delgado & Martínez, 2015)	2.93 x 10 ⁻³	38
SMR	Metanol	2.13 x 10 ⁻² (Delgado & Martínez, 2015)	1.94 x 10 ⁻²	9
SMT	Metanol	4.90 x 10 ⁻² (Delgado, y otros, 2016)	5.42 x 10 ⁻²	11
SD	Octanol	8.80 x 10 ⁻⁵ (Bigman & Levy, 2018)	7.09 x 10 ⁻⁵	19
SMR	Octanol	1.92 x 10 ⁻⁴ (Bigman & Levy, 2018)	1.46 x 10 ⁻⁴	24
SMT	Octanol	1.60 x 10 ⁻³ (Bigman & Levy, 2018)	1.52 x 10 ⁻³	5

Fuente: Autor.

^a Calculando como %Dev = 100 × (C₃^{Exp} - C₃^{Cal}) / C₃^{Exp} (Martin & Bustamante, 1993).

Los resultados del modelo muestran una buena aproximación a los datos experimentales. Aunque se presentan porcentajes de desviación del 38%, que podrían considerarse altos, cualquier enfoque teórico de los datos de solubilidad es de gran importancia.

La principal ventaja que tiene el modelo de Abraham es que se puede utilizar para predecir otras propiedades de los solutos, como la toxicidad de los compuestos orgánicos hacia diferentes organismos acuáticos. Yue *et al.* (Yue et al., 2019), ha compilado coeficientes de la ecuación del modelo de Abraham para predecir la concentración molar letal media de compuestos orgánicos hacia cinco especies de peces (Pececillo de cabeza gorda (*Pimephales promelas*), Guppy o Pez millón (*Poecilia reticulata*), Bluegill o Nariz de cobre (*Lepomis macrochirus*), achuelo o Golden Orfe (*Leuciscus idus*) y Medaka o pez-arroz japonés (*Oryzias latipes*)) y tres especies de pulgas de agua (*Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia* y *Daphnia Pulex*).

En la tabla 21 se muestran tabulados la concentración molar letal mediana predicha de SD, SMR y SMT calculada utilizando la ecuación 32 para varias especies de peces y pulgas de agua según los descriptores de soluto. Los resultados reflejan que especies

como Golden Orfe y Medaka, son extremadamente sensibles a las sulfonamidas, lo que demuestra el gran peligro al que están expuestos algunos organismos acuáticos, debido al vertido de estas sustancias al medio acuático

$$-\log LC_{50} = c_p E_p + s_p S_p + a_p A_p + b_p B_p + v_p V_p \quad (\text{Ec. 32})$$

Tabla 21

Concentración molar letal mediana predicha de SD, SMR y SMT, como LC50, hacia varias especies de peces y pulgas de agua.

Organismo acuático	Endpoint	Droga		
		SD	SMR	SMT
<i>Fathead minnow</i> o <i>Pececillo de cabeza gorda</i> (<i>Pimephales promelas</i>)	96 h	2.55×10^{-3}	1.32×10^{-3}	1.07×10^{-3}
<i>Guppy Guppy</i> o <i>Pez millón</i> (<i>Poecilia reticulata</i>).	96 h	3.22×10^{-4}	1.62×10^{-4}	1.14×10^{-4}
<i>Bluegill</i> o <i>Nariz de cobre</i> (<i>Lepomis macrochirus</i>)	96 h	1.19×10^{-3}	6.42×10^{-4}	6.52×10^{-4}
<i>Golden Orfe</i> o <i>achuelo</i> (<i>Leuciscus idus</i>)	96 h	2.02×10^{-6}	8.15×10^{-7}	6.19×10^{-7}
<i>Medaka high-eyes</i> o o <i>pez-arroz japonés</i> (<i>Oryzias latipes</i>)	96 h	2.45×10^{-7}	9.95×10^{-8}	6.88×10^{-8}
<i>Daphnia magna</i> *	48 h	7.41×10^{-4}	3.47×10^{-4}	2.73×10^{-4}
<i>Ceriodaphnia dubia</i> *	48 h	1.27×10^{-3}	7.52×10^{-4}	6.38×10^{-4}
<i>Daphnia pulex</i> *	48 h	1.57×10^{-4}	6.79×10^5	5.93×10^{-5}

Fuente: Autor.

*Especies de pulgas de agua.

6. Conclusiones

- La solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes {acetonitrilo (1) + agua (2)}, es un proceso endotérmico, el cual depende marcadamente de la polaridad de las mezclas cosolventes, en donde la máxima solubilidad se alcanza en la mezcla cosolvente cuya polaridad es similar a la del fármaco estudiando. De otro lado, la solubilidad en mezclas ricas en agua se aleja drásticamente de la idealidad, sin embargo, la adición de MeCN favorece el proceso de solución, obteniendo valores del coeficiente de actividad cercanos a uno, indicando un proceso cercano a la idealidad.
- En cuanto a las funciones termodinámicas de solución, el proceso es favorecido por la entropía de solución, la cual alcanza su valor más bajo en agua pura, posiblemente debido a la estructuración del agua alrededor de los grupos no polares de la SMR. De acuerdo al análisis de compensación entálpica-entrópica, el proceso es conducido por la entalpía en mezclas intermedias en donde se denota un aumento de la solubilidad, y en mezclas ricas en agua y MeCN el proceso es conducido por la entropía.
- Finalmente, de acuerdo a los valores del parámetro de solvatación preferencial la SMR, este fármaco tiende a hidratarse preferencialmente en mezclas ricas en agua, consolidando la posibilidad de la hidratación hidrofóbica y en mezclas ricas intermedias se solvatación preferencialmente por el MeCN indicando una mejor afinidad con este solvente.
- Frente al análisis termodinámico y solvatación preferencial de la SMT en mezclas cosolventes MeCN + W, se concluye que el proceso de solución es endotérmico con un marcado favorecimiento entrópico el cual incrementa a medida que la polaridad del sistema cosolvente disminuye por la adición de MeCN, presentado un efecto cosolvente positivo que conduce al incremento de la solubilidad de la SMT. La baja solubilidad de la SMT puede estar relacionada con la estructuración del agua

alrededor de los grupos no polares del fármaco, efecto que disminuye al adicionar MeCN al sistema cosolvente. De otro lado, la tendencia a un comportamiento cuasi ideal de la SMT en mezclas ricas en MeCN puede deberse a las interacciones soluto-solvente son poco energéticas en comparación con los enlaces de hidrógeno, esto debido a que el MeCN es un solvente polar aprótico. Finalmente, en cuanto a la solvatación preferencial de la SMT, esta se hidrata preferencialmente en mezclas ricas en agua y ricas en MeCN y se solvata preferencialmente por MeCN en mezclas intermedias, posiblemente dependiente de la polaridad de la esfera de solvatación.

- La solubilidad de las tres sulfonamidas es termodependiente, aumentando al aumentar la temperatura, lo que indica un proceso endotérmico, y el pico de solubilidad máxima se alcanza cuando la mezcla de codisolventes tiene una polaridad como la de la sulfonamida.
- En cuanto a la termodinámica de la solución, tanto la entalpía como la entropía son positivas, lo que indica una conducción entrópica del proceso de la solución. El modelo de Abraham, permite el cálculo de la solubilidad de sulfonamidas de forma aceptable, el cálculo de la CL50, indica que algunas especies acuáticas son extremadamente sensibles a estos fármacos y evidencia el problema ambiental que se está generando por el vertido de fármacos a cuerpos de agua.

7 Referencias Bibliográficas

- Abrams, D. S., & Prausnitz, J. M. (1975). Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE J*, 21(1), 116–128. <https://doi.org/10.1002/aic.690210115>
- Acree, W. E., Baker, G. A., Revelli, A. L., Moise, J. C., & Mutelet, F. (2012). Activity coefficients at infinite dilution for organic compounds dissolved in 1-alkyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide ionic liquids having six-, eight-, and ten-carbon alkyl chains. *J. Chem. Eng. Data*, 57(12), 3510–3518. <https://doi.org/10.1021/je300692s>
- Adjei, A., Newburger, J., & Martin, A. (1980). Extended hildebrand approach: Solubility of caffeine in dioxane–water mixtures. *J Pharm Sci.*, 69(6), 659–661. <https://doi.org/10.1002/jps.2600690613>
- Aloisio, C., de Oliveira, A. G., & Longhi, M. (2014). Solubility and release modulation effect of sulfamerazine ternary complexes with cyclodextrins and meglumine. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 100, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.008>
- Auta, A., Hadi, M. A., Oga, E., Adewuyi, E. O., Abdu-Aguye, S. N., Adeloye, D., Strickland-Hodge, B., & Morgan, D. J. (2019). Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 78(1), 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.07.001>
- Ayad, A., Mutelet, F., Negadi, A., Acree, W. E., Jiang, B., Lu, A., Wagle, D. V., & Baker, G. A. (2016). Activity coefficients at infinite dilution for organic solutes dissolved in two 1-alkylquinuclidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)imides bearing alkyl side chains of six and eight carbons. *J Mol Liq.*, 215, 176–184.

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.029>

- Barton, A. (1991). *CRC handbook of solubility parameters and other cohesion parameters* (Second). CRC Press LLC.
- Ben-Naim, A. (1988). Theory of preferential solvation of nonelectrolytes. *Cell Biophys.*, 12(1), 255–269. <https://doi.org/10.1007/BF02918361>
- Ben-Naim, Arie. (2013). Theoretical aspects of self-assembly of proteins: A Kirkwood-Buff-theory approach. *Journal of Chemical Physics*, 138(22). <https://doi.org/10.1063/1.4810806>
- Blanco-Márquez, J. H., Caviedes Rubio, D. I., Ortiz, C. P., Cerquera, N. E., Martínez, F., & Delgado, D. R. (2020). Thermodynamic analysis and preferential solvation of sulfamethazine in acetonitrile + water cosolvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.*, 505, 112361. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.112361>
- Brumfield, M., Acree, W. E., & Abraham, M. H. (2015). Abraham model correlations for describing solute transfer into diisopropyl ether. *Phys. Chem. Liq.* , 53(1), 25–37. <https://doi.org/10.1080/00319104.2014.974178>
- Brumfield, M., Wadawadigi, A., Kuprasertkul, N., Mehta, S., Acree, W. E., & Abraham, M. H. (2015). Abraham model correlations for solute transfer into tributyl phosphate from both water and the gas phase. *Phys Chem Liq*, 53(1), 10–24. <https://doi.org/10.1080/00319104.2014.947374>
- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., & Escalera, J. B. (1994). Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. Solubility Curves with Two Maxima. *Chem. Pharm. Bull.*, 42(5), 1129–1133. <https://doi.org/10.1248/cpb.42.1129>
- Camacho Feria, D. M., Caviedes Rubio, D. I., & Delgado, D. R. (2017). Tratamientos

para la remoción de antibacteriales y agentes antimicrobiales presentes en aguas residuales | Revista Logos Ciencia & Tecnología. *Revista Logos Ciencia & Tecnología*, 9(1), 43–62. 10.22335/rict.v9i1.370

- Cantillo, E. A., Delgado, D. R., & Martínez, F. (2013). Solution thermodynamics of indomethacin in ethanol + propylene glycol mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 181. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.02.008>
- Cárdenas, R. E., Tinoco, L. E., Galindres, D. M., Beltrán, A., Oviedo, C. D., & Osorio, J. (2020). Prediction of sulfadiazine solubility in some cosolvent mixtures using non-ideal solution models. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 49(3). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n3.91347>
- Carta, F., Di Cesare Mannelli, L., Pinard, M., Ghelardini, C., Scozzafava, A., McKenna, R., & Supuran, C. T. (2015). A class of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors with neuropathic pain modulating effects. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(8), 1828–1840. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.027>
- Carta, F., & Supuran, C. T. (2013). Diuretics with carbonic anhydrase inhibitory action: A patent and literature review (2005-2013). In *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (Vol. 23, Issue 6, pp. 681–691). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1517/13543776.2013.780598>
- De Lisi, R., Milioto, S., & Verrall, R. E. (1990). Partial molar volumes and compressibilities of alkyltrimethylammonium bromides. *J. Solution Chem*, 19(7), 665–692. <https://doi.org/10.1007/BF00647387>
- Del Mar Muñoz, M., Delgado, D. R., Peña, M. Á., Jouyban, A., & Martínez, F. (2015). Solubility and preferential solvation of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in propylene glycol + water mixtures at 298.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, 204.

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.01.047>

- Delgado, D.R., Caviedes-Rubio, D. I., Ortiz, C. P., Parra-Pava, Y. L., Peña, M. Á., Jouyban, A., Mirheydari, S. N., Martínez, F., & Acree, W. E. (2020). Solubility of sulphadiazine in (acetonitrile + water) mixtures: measurement, correlation, thermodynamics and preferential solvation. *Phys. Chem. Liq.*, *58*(3), 381–396. <https://doi.org/10.1080/00319104.2019.1594227>
- Delgado, D.R., & Martínez, F. (2015). Preferential solvation of some structurally related sulfonamides in 1-propanol + water co-solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, *53*(3). <https://doi.org/10.1080/00319104.2014.961191>
- Delgado, D.R., Peña, M. Á., & Martínez, F. (2019). Extended Hildebrand solubility approach applied to sulphadiazine, sulphamerazine and sulphamethazine in some {1-propanol (1) + water (2)} mixtures at 298.15 K. *Phys. Chem. Liq.*, *57*(3), 388–400. <https://doi.org/10.1080/00319104.2018.1476976>
- Delgado, D.R., Vargas, E. F., & Martínez, F. (2011). Thermodynamics of the mixing process of several sodium sulfonamides in ethanol + water cosolvent mixtures. *Vitae*, *18*(2).
- Delgado, D.R., Vargas, E. F., & 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).
- Delgado, Daniel R., Almanza, O. A., Martínez, F., Peña, M. A., Jouyban, A., & Acree, W. E. (2016a). Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in (methanol + water) mixtures. *J. Chem. Thermodyn.*, *97*, 264–276. <https://doi.org/10.1016/J.JCT.2016.02.002>

- Delgado, Daniel R., Almanza, O. A., Martínez, F., Peña, M. A., Jouyban, A., & Acree, W. E. (2016b). Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in (methanol + water) mixtures. *Journal of Chemical Thermodynamics*, *97*, 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2016.02.002>
- Delgado, Daniel R., & Martínez, F. (2013). Solubility and solution thermodynamics of sulfamerazine and sulfamethazine in some ethanol+water mixtures. *Fluid Phase Equilib.*, *360*, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.09.018>
- Delgado, Daniel R., & Martínez, F. (2014a). Solubility and solution thermodynamics of some sulfonamides in 1-propanol + water mixtures. *J. Solut. Chem.*, *43*(5), 836–852. <https://doi.org/10.1007/s10953-014-0169-0>
- Delgado, Daniel R., & Martínez, F. (2014b). Solubility and preferential solvation of sulfadiazine in methanol+water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilib.*, *379*, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.07.013>
- Delgado, Daniel Ricardo, & Martínez, F. (2015). Preferential solvation of some structurally related sulfonamides in 1-propanol + water co-solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, *53*(3), 293–306. <https://doi.org/10.1080/00319104.2014.961191>
- Delgado, Daniel Ricardo, Rodríguez, G., Martínez, J., Rojas, J., & 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. *Rev. Colomb. Quim.*, *42*(3), 31–40. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcolquim/article/view/53429>
- Delombaerde, D. (2018). Co-amorphous drug formulations: Carbamazepine, mefenamic acid and sulfamerazine. In *Submitted in 2018*. 2018.

- Florence, A. T., & Attwood, D. (2016). *Physicochemical Principles of Pharmacy: In Manufacture, Formulation and Clinical Use* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Gaviria-Castillo, A. C., Artunduaga-Tole, J. D., Rodríguez-Rubiano, J. D., Zuñiga-Andrade, J. A., Delgado, D. R., Jouyban, A., & Martínez, F. (2019). Solution thermodynamics and preferential solvation of triclocarban in {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures at 298.15 K. *Physics and Chemistry of Liquids*, 57(1). <https://doi.org/10.1080/00319104.2017.1416613>
- Hamada, Y., Ono, M., Ohara, M., & Yonemochi, E. (2016). The effect of structurally related impurities on crystallinity reduction of sulfamethazine by grinding. *Int. J. Pharm.*, 515(1–2), 416–421. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2016.09.069>
- Hart, E., Grover, D., Zettl, H., Koshevarova, V., Zhang, S., Dai, C., Acree, W. E., Sedov, I. A., Stolov, M. A., & Abraham, M. H. (2015). Abraham model correlations for solute transfer into 2-methoxyethanol from water and from the gas phase. *J Mol Liq.*, 209, 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.05.064>
- Hart, E., Klein, A., Barrera, M., Jodray, M., Rodriguez, K., Acree, W. E., & Abraham, M. H. (2018). Development of Abraham model correlations for describing the transfer of molecular solutes into propanenitrile and butanenitrile from water and from the gas phase. *Phys Chem Liq*, 56(6), 821–833. <https://doi.org/10.1080/00319104.2017.1399268>
- Hwang, H. J., Lee, H. J., Kim, C. J., Shim, I., & Hahm, D. H. (2008). Inhibitory effect of amygdalin on lipopolysaccharide-inducible TNF- α and IL-1 β mRNA expression and carrageenan-induced rat arthritis. *J Microbiol Biotechnol*, 18(10), 1641–1647. <https://europepmc.org/article/med/18955812>
- Jiménez, D.M., Cárdenas, Z. J., Delgado, D. R., Martínez, F., & Jouyban, A. (2014).

Preferential solvation of methocarbamol in aqueous binary co-solvent mixtures at 298.15 K. *Physics and Chemistry of Liquids*, 52(6).
<https://doi.org/10.1080/00319104.2014.915755>

- Jiménez, Daniel M., Cárdenas, Z. J., Delgado, D. R., Jouyban, A., & Martínez, F. (2014). Solubility and solution thermodynamics of meloxicam in 1,4-dioxane and water mixtures. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 53(42), 16550–16558.
<https://doi.org/10.1021/ie503101h>
- Johnson, J. L. H., Yalkowsky, S. H., & Ed, V. (2002). A three-dimensional model for water. *J. Chem. Educ.*, 79(9), 1088–1091. <https://doi.org/10.1021/ed079p1088>
- Khattab, F. I. (1983). Thermal analysis of pharmaceutical compounds. V. The use of differential scanning calorimetry in the analysis of certain pharmaceuticals. *Thermochim. Acta.*, 61(3), 253–268. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(83\)80280-9](https://doi.org/10.1016/0040-6031(83)80280-9)
- Klotz, I. M. (1944). The mode of action of sulfonamides. *Journal of the American Chemical Society*, 66(3), 459–464. <https://doi.org/10.1021/ja01231a046>
- Kristl, A., & Vesnaver, G. (1995). Thermodynamic investigation of the effect of octanol-water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 91(6), 995–998.
<https://doi.org/10.1039/FT9959100995>
- Krug, R. R., Hunter, W. G., & Grieger, R. A. (1976a). Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't Hoff and Arrhenius data. *J. Phys. Chem.*, 80(21), 2335–2341.
<https://doi.org/10.1021/j100562a006>
- Krug, R. R., Hunter, W. G., & Grieger, R. A. (1976b). Enthalpy-entropy compensation.

2. Separation of the chemical from the statistical effect. *J. Phys. Chem.*, 80(21), 2341–2351. <https://doi.org/10.1021/j100562a007>

- Lahtinen, M., Kudva, J., Hegde, P., Bhat, K., Kolehmainen, E., Nonappa, Venkatesh, & Naral, D. (2014). Synthesis, Characterization, Thermal and Antimicrobial studies of N-substituted Sulfanilamide derivatives. *J. Mol. Struct.*, 1060(1), 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.12.063>
- Letcher, T. (2007). *Thermodynamics, Solubility and Environmental Issues - 1st Edition* (1st Edition). Elsevier Science.
- Lu, J., & Rohani, S. (2010). Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal. *J. Pharm. Sci.*, 99(9), 4042–4047. <https://doi.org/10.1002/jps.22142>
- Marcus, Y. (2002). *Solvent mixtures: properties and selective solvation* (1st ed.). Marcel Dekker, Inc.
- Marcus, Y. (2013). Preferential Solvation in Mixed Solvents. In *Fluctuation Theory of Solutions: Applications in Chemistry, Chemical E* (pp. 65–92). CRC Press.
- Marcus, Yizhak. (1999). *The properties of solvents*. John Wiley & Sons Ltd.
- Marcus, Yizhak. (2008). On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *J. Mol. Liq.*, 140(1–3), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2008.01.005>
- Marcus, Yizhak, & Migron, Y. (1991). Polarity, hydrogen bonding, and structure of mixtures of water and cyanomethane. *J. Phys. Chem.*, 95(1), 400–406. <https://doi.org/10.1021/j100154a070>
- Martin, A. N., & Bustamante, P. (1993). *Physical Pharmacy: Physical Chemical*

Principles in the Pharmaceutical Sciences (4th ed.). Lippincott Williams & Wilking.

- Martínez, F., & Gómez, A. (2001). Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents. *Journal of Solution Chemistry*, 30(10), 909–923. <https://doi.org/10.1023/A:1012723731104>
- Martínez, F., Peña, M. Á., & Bustamante, P. (2011). Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures. *Fluid Ph. Equilibria.*, 308(1–2), 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.06.016>
- Maury, L., Rambaud, J., Pauvert, B., Lasserre, Y., Bergé, G., & Audran, M. (1985). Physicochemical and Structural Study of Sulfamethazine. *J. Pharm. Sci.*, 74(4), 422–426. <https://doi.org/10.1002/JPS.2600740411>
- Mora, C. P., Lozano, H. R., & Martínez, F. (2005). Aspectos termodinámicos de la miscibilidad parcial entre el n-octanol y el agua. In *Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 41, Issue 1, pp. 13–26). <https://doi.org/10.1590/s1516-93322005000100003>
- Muñoz, M. M., Rodríguez, C. J., Delgado, D. R., Peña, M., Jouyban, A., & Martínez, F. (2015). Solubility and saturation apparent specific volume of some sodium sulfonamides in propylene glycol + water mixtures at 298.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, 211, 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.07.016>
- Mutelet, F., Revelli, A. L., Jaubert, J. N., Sprunger, L. M., Acree, W. E., & Baker, G. A. (2010). Partition coefficients of organic compounds in new imidazolium and tetralkylammonium based ionic liquids using inverse gas chromatography. *J Chem Eng Data.*, , 55(1), 234–242. <https://doi.org/10.1021/je9003178>

- Newman, K. E. (1994). Kirkwood-Buff solution theory: Derivation and applications. *Chemical Society Reviews*, 23(1), 31–40. <https://doi.org/10.1039/CS9942300031>
- NIST. (2018). *Standard Uncertainty and Relative Standard Uncertainty*. <https://physics.nist.gov/cgi-bin/cuu/Info/Constants/definitions.html>
- Peña, M. Á., Delgado, D. R., & Martínez, F. (2016). Preferential solvation of indomethacin in some aqueous co-solvent mixtures. *Chem Eng Commun.*, 203(5). <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 (+)-naproxen with other NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm* ., 57(2), 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2003.10.021>
- Perlovich, G. L., Ryzhakov, A. M., Strakhova, N. N., Kazachenko, V. P., Schaper, K.-J., & Raevsky, O. A. (2014). Thermodynamic aspects of solubility and partitioning processes of some sulfonamides in the solvents modeling biological media. *J. Chem. Thermodyn.*, 69, 56–65. <https://doi.org/10.1016/J.JCT.2013.09.027>
- Prausnitz, J. M. (2000). *Termodinamica Molecular de los Equilibrios de Fases* (3rd ed.). Prentice Hall.
- Puccetti, L., Fasolis, G., Vullo, D., Chohan, Z. H., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, IX, and XII with Schiff's bases incorporating chromone and aromatic sulfonamide moieties, and their zinc complexes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(12), 3096–3101. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.055>

- Romero-Nieto, A. M., Cerquera, N. E., Martínez, F., & Delgado, D. R. (2019). Thermodynamic study of the solubility of ethylparaben in acetonitrile + water cosolvent mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 287. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.110894>
- Ruidiaz, M. A., Delgado, D. R., & Martínez, F. (2011). Indomethacin solubility estimation in 1,4-dioxane + water mixtures by the extended hildebrand solubility approach. *Quím. Nova*, 34(9), 1569–1574. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000900016>
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T., & Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. In *Chemosphere* (Vol. 65, Issue 5, pp. 725–759). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>
- Sorrenti, M., Bettinetti, G. P., & Negri, A. (1998). Thermoanalytical characterization of pseudopolymorphs of sulphadimidine and sulphadimidine–trimethoprim molecular complexes. *Thermochim. Acta.*, 321(1–2), 67–72. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(98\)00441-9](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(98)00441-9)
- Subrahmanyam, C. V. S., Sreenivasa Reddy, M., Venkata Rao, J., & Gundu Rao, P. (1992). Irregular solution behaviour of paracetamol in binary solvents. *Int J Pharm.*, 78(1–3), 17–24. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90350-B](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90350-B)
- Sunwoo, C., & Eisen, H. (1971). Solubility Parameter of Selected Sulfonamides. *J. Pharm. Sci.*, 60(2), 238–244. <https://doi.org/10.1002/jps.2600600217>
- Taft, R. W., & Kamlet, M. J. (1976a). The solvatochromic comparison method. 2. The .alpha.-scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities. *J. Am. Chem. Soc.*, 98(10), 2886–2894. <https://doi.org/10.1021/ja00426a036>

- Taft, R. W., & Kamlet, M. J. (1976b). The Solvatochromic Comparison Method. 2. The α -Scale of Solvent Hydrogen-Bond Donor (HBD) Acidities. *Journal of the American Chemical Society*, 98(10), 2886–2894. <https://doi.org/10.1021/ja00426a036>
- Tomlinson, E. (1983). Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. In *Int. J. Pharm.* (Vol. 13, Issue 2, pp. 115–144). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90001-7](https://doi.org/10.1016/0378-5173(83)90001-7)
- Ulrich, N., Endo, S., Brown, T. N., Watanabe, N., Bronner, G., Abraham, M. H., & Goss, K. (2017). *UFZ - LSER Database*. [https://www.ufz.de/index.php?en=31698&contentonly=1&m=0&lserd_data\[mvc\]=Public/start](https://www.ufz.de/index.php?en=31698&contentonly=1&m=0&lserd_data[mvc]=Public/start)
- Yalkowsky, S. H. (1999). *Solubility and solubilization in aqueous media*. American Chemical Society.
- Yue, D., Acree, W. E., & Abraham, M. H. (2019). Applications of Abraham solvation parameter model: estimation of the lethal median molar concentration of the antiepileptic drug levetiracetam towards aquatic organisms from measured solubility data. *Phys. Chem. Liq.*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/00319104.2019.1584801>
- 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. Thermodyn.*, 80, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2014.08.012>