



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 24 de mayo de 2021

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Laura Alejandra Gutiérrez Rojas, con C.C. No. 1.75.286.144 de Neiva Huila Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado: “ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE LA SULFADIAZINA, SULFAMETAZINA Y SULFAMERAZINA CATALOGADAS COMO CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN.”

presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de Magister en Ingeniería y Gestión ambiental; Autorizo al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

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

Vigilada Mineducación

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



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

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

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Análisis termodinámico de la solubilidad de la sulfadiazina, sulfametazina y sulfamerazina catalogadas como contaminantes emergentes por la red Norman

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Gutiérrez Rojas	Laura Alejandra

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

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

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
----------------------------	--------------------------

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Magister en Ingeniería y Gestión Ambiental

FACULTAD: Ingeniería

PROGRAMA O POSGRADO: Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 89

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas
o Cuadros_X_

Vigilada Mineducación

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



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

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

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

MATERIAL ANEXO: N/A

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

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

Solubilidad

Solubility

modelos matemáticos

mathematical models

medio ambiente

environment

contaminantes emergentes

emerging pollutants

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Se determinó la solubilidad de tres sustancias de uso farmacéutico consideradas contaminantes emergentes de acuerdo a la red NORMAN: Sulfadiazina, sulfametazina y sulfamerazina, en mezclas cosolventes Etanol + acetonitrilo a diferentes temperaturas : 293,15K, 298,15K, 303,15K, 308,15K y 313,15K; obteniendo datos que presentan gran importancia en el campo de la investigación y el desarrollo del área ambiental debido a que aportarán resultados útiles a la hora de minimizar el impacto que genera la industria farmacéutica al verter estas sustancias al medio ambiente. Por medio del método de espectrofotometría UV se desafiaron los modelos matemáticos propuestos por Yalkowsky-Roseman, Van't Hoff, Buchowski-Ksiazczak, Apelblat, Hildebrand y el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman- Van't Hoff, para predecir la solubilidad de estas sustancias.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The solubility of three pharmaceutical substances considered emerging according to contaminants in the Norman network was determined: sulfadiazine, sulfamethazine and sulfamerazine, in different solvent mixtures temperatures ethanol + acetonitrile 293.15k, at 298.15k, 303.15k, 308.15k and 313.15k; Obtaining data that have great importance in the field of research and development of the environmental area because they will provide useful results to minimize the impact generated by the pharmaceutical industry to dump these substances into the environment. Using the uv spectrophotometry method, the mathematical models proposed by yalkowsky-roseman, van't hoff, buchowski-ksiazczak, apelblat, Hildebrand yalkow and the -roseman-van't hoff combined model were challenged to predict the solubility of these substances.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Jennifer Katiusca Castro Camacho

Firma:

Nombre Jurado: Jennifer Katiusca Castro Camacho

Firma:

Nombre Jurado: Jorge Antonio Polanía Puentes

Firma:

Atentamente

Jorge Antonio Polanía Puentes
CC. 12.102.044 de Neiva.

**ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE LA SULFADIAZINA,
SULFAMETAZINA Y SULFAMERAZINA CATALOGADAS COMO
CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN**

LAURA ALEJANDRA GUTIÉRREZ ROJAS



**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE INGENIERÍA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL
NEIVA HUILA
2021**

**ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE LA SULFADIAZINA,
SULFAMETAZINA Y SULFAMERAZINA CATALOGADAS COMO
CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN**

LAURA ALEJANDRA GUTIÉRREZ ROJAS
Ingeniera industrial

Trabajo para optar al título de Magister en Ingeniería y Gestión Ambiental

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

Codirector
Néstor Enrique Cerquera Peña M.Sc



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE INGENIERÍA
MAESTRÍA EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL
NEIVA HUILA
2021

Dedicatoria

A Dios por darme la bendición de la vida, a mis padres *José Arquímedes Gutiérrez Ríos* y *Olga Lucía Rojas Silva*, quienes han estado siempre a mi lado sin importar las circunstancias; a mi hermano *Diego Felipe Gutiérrez Rojas* por ser la persona que me motiva cada día a ser mejor y convertirme en un ejemplo en su vida y *Diego Fernando Torres* quien me brindó su apoyo incondicional animándome a iniciar este nuevo capítulo en mi vida.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta este punto, y mostrarme que solo es un capítulo de los muchos que me faltan por vivir.

A mis padres, a quienes les debo ser la mujer que soy hoy en día.

Al director de la investigación, el Doctor Daniel Ricardo Delgado, y al codirector, el ingeniero Néstor Enrique Cerquera Peña quienes con su inagotable paciencia me acompañaron en todo el proceso de elaboración de esta investigación, aportando su conocimiento para obtener el mejor resultado.

Al cuerpo docente en cabeza del ingeniero Néstor Enrique Cerquera Peña, quienes desde el primer momento siempre estuvieron dispuestos a compartir su conocimiento, dando lo mejor de cada uno de ellos.

A mi abuela Rosalba Silva de Rojas, quien en vida siempre me dijo que quería verme convertida en una profesional, este título es en tu honor, te amaré por siempre.

Resumen

Se determinó la solubilidad de tres sustancias de uso farmacéutico consideradas contaminantes emergentes de acuerdo a la red NORMAN: Sulfadiazina, sulfametazina y sulfamerazina, en mezclas cosolventes Etanol + acetonitrilo a diferentes temperaturas : 278,15 K, 283,15 K, 288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K y 313,15 K, 318,15 K; obteniendo datos que presentan gran importancia en el campo de la investigación y el desarrollo del área ambiental debido a que aportarán resultados útiles a la hora de minimizar el impacto que genera la industria farmacéutica al verter estas sustancias al medio ambiente. Por medio del método de espectrofotometría UV se desafiaron los modelos matemáticos propuestos por Yalkowsky-Roseman, Van't Hoff, Buchowski-Ksiazczak, Apelblat, Hildebrand y el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman- Van't Hoff, para predecir la solubilidad de estas sustancias.

Palabras claves: Solubilidad, modelos matemáticos, medio ambiente, contaminantes emergentes

Abstract

The solubility of three pharmaceutical substances considered emerging according to contaminants in the Norman network was determined: sulfadiazine, sulfamethazine and sulfamerazine, in different solvent mixtures temperatures ethanol + acetonitrile 278,15 K, 283,15 K, 288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K y 313,15 K, 318,15 K; Obtaining data that have great importance in the field of research and development of the environmental area because they will provide useful results to minimize the impact generated by the pharmaceutical industry to dump these substances into the environment. Using the uv spectrophotometry method, the mathematical models proposed by yalkowsky-roseman, van't hoff, buchowski-ksiazczak, apelblat, Hildebrand yalkow and the -roseman-van't hoff combined model were challenged to predict the solubility of these substances.

Keywords: solubility, mathematical models, environment, emerging pollutants

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatoria.....	iv
Resumen.....	vi
Lista de tablas.....	ix
Lista de figuras.....	xi
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento de la pregunta o problema de investigación	3
1.2. Justificación.....	4
2. Objetivos	6
2.1. Objetivo general	6
2.2. Objetivos específicos.....	6
3. Marco Teórico	7
4. Metodología	14
4.1. Materiales	14
4.2. Equipos.....	14
4.3. Determinación de la solubilidad.....	14
4.3.1. Funciones termodinámicas de solución.	16
4.3.2. Funciones termodinámicas de mezcla	16
4.3.3. Funciones termodinámicas de transferencia	17
4.3.4. Modelos matemáticos	17
4.3.4.1. Modelo Log-lineal de Yalkowsky-Roseman	17
4.3.4.2. Modelo van't Hoff	18
4.3.4.3. Modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff	18
4.3.4.4. Modelo Apelblat	19
4.3.4.5. Modelo Buchowski- Ksiazaczak	19
4.3.4.6. Modelo Extendido de Hildebrand.....	19
4.3.5. Desarrollo experimental.....	21
4.3.5.7. Primer Etapa	21
4.3.5.8. Segunda etapa	22
4.3.5.9. Tercer Etapa.....	22
4.3.5.10. Cuarta etapa	22
5. Resultados y discusión	23

5.1. Solubilidad y termodinámica de soluciones de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + etanol.....	23
5.1.1. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes (Acetonitrilo + etanol)	23
5.1.1.1. Funciones termodinámicas de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	26
5.1.1.2. Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y MST desde el medio más polar (Etanol) hasta el menos polar (Acetonitrilo)	32
5.1.1.3. Funciones termodinámicas de mezcla de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes (Acetonitrilo + etanol).....	35
5.2. Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad de SD, SMR y SMT	38
5.2.2. Aplicación del modelo de Yalkowsky-Roseman para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	38
5.2.3. Aplicación del modelo de van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	42
5.2.4. Combinación de los modelos modelo de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	47
5.2.5. Aplicación del modelo de Apelblat para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	52
5.2.6. Aplicación del modelo de Buchowski - Ksiazaczak para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	57
5.2.7. Aplicación del modelo de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	62
5.3. Porcentaje de error medio absoluto (PEMA)	69
6. Conclusiones	72
Bibliografía	73

Lista de tablas

Tabla 1 Composición química de la Sulfadiazina.....	9
Tabla 2 Composición química de la Sulfamerazina	11
Tabla 3 Composición química de la Sulfametazina.....	12
Tabla 4 Variables que se tuvieron en cuenta en el estudio termodinámico de la solubilidad de las sulfonamidas	14
Tabla 5 Solubilidad Experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo (1) + Etanol (2), expresada en fracción molar a varias temperaturas	24
Tabla 6 Funciones termodinámicas estándar de solución de SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol .	29
Tabla 7 Funciones termodinámicas estándar de solución de SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	30
Tabla 8 Funciones termodinámicas estándar de solución de SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	31
Tabla 9 Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD desde el medio más polar hasta el menos polar	33
Tabla 10 Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SMR desde el medio más polar hasta el menos polar	34
Tabla 11 Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SMT desde el medio más polar hasta el menos polar	35
Tabla 12 Funciones termodinámicas de mezcla de SD.....	36
Tabla 13 Funciones termodinámicas de mezcla de SMR	36
Tabla 14 Funciones termodinámicas de mezcla de SMT	37
Tabla 15 Solubilidad calculada según el modelo Yalkowsky- Roseman de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	39
Tabla 16 Desviación relativa del modelo Yalkowsky- Roseman de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	40
Tabla 17 Parámetros de la ecuación de van't Hoff para SD, SMR y SMT en mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol.....	42
Tabla 18 Solubilidad calculada según el modelo van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	44
Tabla 19 Desviación relativa del modelo van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	45
Tabla 20 Solubilidad calculada según el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	48
Tabla 21 Desviación relativa del modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	51
Tabla 22 Parámetros de la ecuación de Apelblat para SD, SMR y SMT en mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol.....	52
Tabla 23 Solubilidad calculada según el modelo Apelblat de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	53
Tabla 24 Desviación relativa del modelo Apelblat de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	54
Tabla 25 Parámetros del modelo de Buchowski - Ksiazaczak	57
Tabla 26 Solubilidad calculada según el modelo de Buchowski - Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	58
Tabla 27 Desviación relativa del modelo Buchowski - Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	59
Tabla 28 Coeficientes de actividad, factor A, factor W experimental y calculado utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1,2,3,4,5 y 6 a 298,15 K, para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	63

Tabla 29 Solubilidad calculada según el modelo de Hildebrand utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol	65
Tabla 30 Porcentaje de error medio absoluto (PEMA) para la SD, SMR y SMT para los modelos matemáticos de Yalkowsky-Roseman, van 't Hoff, Yalkowsky-Roseman y Van 't Hoff, Apelblat y Buchowski- Ksiazaczak	69
Tabla 31 Porcentaje de error medio absoluto (PEMA) para la SD, SMR y SMT, mediante el modelo de Hildebrand.....	71

Lista de figuras

Figura 1 Estructura química Sulfadiazina (SD).....	9
Figura 2 Estructura química Sulfamerazina (SMR).....	11
Figura 3 Estructura química Sulfametazina (SMT).....	12
Figura 4 Solubilidad experimental en la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a varias temperaturas.....	25
Figura 5 Solubilidad experimental en la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a varias temperaturas.....	25
Figura 6 Solubilidad experimental en la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a varias temperaturas.....	26
Figura 7 Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes.....	27
Figura 8 Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes.....	27
Figura 9 Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes.....	28
Figura 10 Funciones termodinámicas de solución para SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	30
Figura 11 Funciones termodinámicas de solución para SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	31
Figura 12 Funciones termodinámicas de solución para SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	32
Figura 13 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Yalkowsky- Roseman de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	41
Figura 14 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Yalkowsky- Roseman de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	41
Figura 15 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Yalkowsky- Roseman de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	42
Figura 16 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de van't Hoff de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	46
Figura 17 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de van't Hoff de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	46
Figura 18 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de van't Hoff de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	47
Figura 19 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	49
Figura 20 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	50
Figura 21 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	50
Figura 23 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Apelblat de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	55
Figura 24 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Apelblat de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	56
Figura 25 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Apelblat de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	56
Figura 26 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Buchowski - Ksiazaczak de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	60
Figura 27 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Buchowski - Ksiazaczak de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	61
Figura 28 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Buchowski - Ksiazaczak de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.....	61
Figura 29 Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de la SD en mezclas solventes a 298,15 K.....	68
Figura 30 Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de la SMR en mezclas solventes a 298,15 K.....	68

Figura 31 Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de la SMT en mezclas solventes a 298,15 K..... 69

1. Introducción

El medio ambiente es el espacio donde se desarrolla la vida de todos los seres vivos; en él, interactúan factores físicos y biológicos que influyen en su desarrollo y comportamiento, adicionalmente las acciones antropogénicas que se realicen afectan directa o indirectamente los elementos que lo componen, por lo que su conservación es fundamental para asegurar la calidad de vida de los seres vivos presentes y las futuras generaciones.

Una de las actividades que atentan contra el medio ambiente es la deforestación, el uso irracional de los recursos naturales, la minería, la industria, la ampliación de la frontera agrícola, la caza de especies, así como algunos tratamientos utilizados en la acuicultura o la agricultura donde las posibilidades de contaminar el medio ambiente son altas, un ejemplo de ello es el uso de medicamentos veterinarios en animales, donde los productos farmacéuticos residuales son excretados directamente al medio ambiente, bien sea en el medio terrestre o acuático, provocando la entrada de diversos componentes peligrosos, causantes de la contaminación de estos ecosistemas. (Boxall et al., 2004; Sukul & Spitteller, 2006). Los efectos generados varían en función del tipo de medicamento, la sensibilidad de las especies, las concentraciones a las que se exponen y el tiempo que dura la exposición. (Cuñat Zaira A, 2016)

Entre las sustancias utilizadas en medicamentos veterinarios se encuentran las Sulfonamidas, las cuales son antibióticos bacteriostáticos sintéticos con un amplio espectro contra la mayoría de las bacterias Gram-positivos y muchos Gram-negativos. (Sarmah, Meyer, & Boxall, 2006). Además, los residuos de esta enzima presentan posibilidad de desarrollar resistencia a los antibióticos en los microorganismos, en este sentido, es necesario detectar y cuantificar los residuos presentes en el medio ambiente, para lo cual existen técnicas, entre las que se destaca la Cromatografía. (Talero-Pérez, Medina, & Rozo-Núñez, 2014)

Con base en lo anterior, esta investigación se llevó a cabo mediante la aplicación de un modelamiento matemático para predecir la solubilidad de la Sulfadiazina (4-amino-N-pyrimidin-2-ylbenzenesulfonamide), Sulfamerazina (4-amino-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide) y Sulfametazina (4-amino-N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide), en dos solventes de uso cotidiano en la industria farmacéutica como el Acetonitrilo $C_{12}H_{15}N$ y el Etanol por medio de la cromatografía líquida de alta eficiencia

(HPLC), considerada como la técnica más utilizada como método de cuantificación y confirmación para el análisis de residuos de sulfonamidas, con distintos tipos de detección como UV y espectrometría de masas según Según Gallego Iglesias, (2012); Lindsey, Meyer, & Thurman, (2001); Peng, Tan, Tang, Yu, & Wang, (2008) , adicionalmente para poder evaluar el comportamiento químico y biológico de los productos farmacéuticos es esencial la solubilidad ya que este proceso afecta las características biofarmacéuticas, farmacodinámicas y farmacocinéticas de las sulfonamidas. (Rodríguez, Martínez, Rojas, Martínez, & Delgado, 2013)

1.1. Planteamiento de la pregunta o problema de investigación

La industria farmacéutica y de alimentos es una de las principales fuentes de producción de los denominados contaminantes emergentes. Esto debido a que, en procesos propios de estas industrias como el diseño, desarrollo, preformulación, purificación, cuantificación y análisis de impurezas se emplean enormes cantidades de solventes y de fármacos que en ocasiones no son tratados de manera adecuada. Un proceso que es común para la mayoría de los procedimientos es la determinación de la solubilidad, dato que es primordial para el desarrollo de cualquier producto y que obliga el uso de una gran cantidad de recursos. Lo anterior, sumado a gran número de productos veterinarios que contienen sulfonamidas provocan el aumento de la presencia de estos fármacos en ecosistemas acuáticos poniendo en gran peligro la estabilidad de estos.

Con la aplicación de los modelos matemáticos se mejoran los procesos de producción, logrando que se optimicen los recursos que se utilizan en la industria para la elaboración de los productos, evitando que grandes cantidades de fármacos sean depositados de manera directa o indirecta a los ecosistemas terrestres y acuáticos, poniendo en riesgo el bienestar de los seres vivos. Por lo tanto, con la presente investigación se busca implementar modelos matemáticos para el cálculo de la solubilidad de la sulfadiazina, sulfamerazina y la sulfametazina, para generar información confiable que permita reducir el impacto ambiental, sin embargo, es necesario determinar ¿La validación de modelos matemáticos para el cálculo de la solubilidad de algunas sulfonamidas, permite la generación de información confiable orientada a reducir el impacto ambiental ocasionado por el desarrollo de productos a base de estas sustancias?

1.2. Justificación

En la actualidad, se conoce que la exposición continua a dosis pequeñas de productos farmacéuticos puede producir efectos a largo plazo sobre el medio ambiente, ocasionando daños irreversibles al ecosistema y a la salud de los seres humanos (Caviedes-Rubio, Delgado, & Olaya-Amaya, 2017). En consecuencia, se han realizado varios estudios en España para indicar la presencia de contaminantes emergentes en las aguas y se validaron técnicas de eliminación, donde se determinó que por medio del proceso de Oxidación avanzada (AOPs) se obtienen eliminaciones superiores al 95% e incluso alcanzando el 100% tras 1.5 minutos de exposición en compuestos farmacéuticos tales como carbadox (CARB), sulfaclo piridacina (SCPD), sulfadimetoxina (SDMX), sulfamerazina (SMRZ), sulfametazina (SMZN), sulfatiazol (STZL), y trimethoprim (TRMP). (Patiño, 2014). Según (Dougherty, Swarzenski, Dinicola, & Reinhard, 2010; Gómez, Gortáres-Moroyoqui, & Drogui P, n.d.) una de las principales fuentes de contaminación son las aguas residuales, ya que las plantas de tratamiento no están diseñadas para tratar las sustancias emergentes, generando que una alta proporción de estas sustancias entren con niveles altos de toxicidad al medio acuático, como acuíferos y sistemas marinos, entre otros. Adicionalmente, según (Caviedes Rubio, Delgado, & Olaya Amaya, 2017) se han realizado evaluaciones donde se han encontrado más de 121 productos farmacéuticos y compuestos orgánicos emergentes en agua potable de todo el mundo.

Debido a la importancia del tema, países como Japón, Canadá, Australia, China, EE.UU, han implementado en su reglamentación la investigación del impacto que genera en el medio ambiente los productos farmacéuticos, sin embargo la Unión europea mediante la Directiva Marco del Agua (WFD por sus siglas en inglés) desarrolló una lista de sustancias peligrosas donde incluyó treinta y tres (33) sustancias en las que no se tuvo en cuenta los productos farmacéuticos, por otra parte, Colombia se encuentra entre uno de los países de Latinoamérica y el Caribe que desarrollan acciones de vigilancia de la calidad del agua para consumo humano (INS, 2014), pero su normatividad no incluye el control de productos farmacéuticos en el agua de consumo. (Caviedes-Rubio et al., 2017)

Por su parte, la red NORMAN ha elaborado una lista de más de 1036 sustancias individuales divididas en 30 clases basadas en frecuencia de detección en muestras ambientales (Camacho-Feria, Delgado, & Caviedes-Rubio, 2017), dentro de la lista se encuentran la Sulfadiazina, la sulfametazina y la sulfamerazina, derivados de las sulfonamidas, las cuales presentan una

probabilidad de biodegradación de 1.0 para cada una de las enzimas, según (Dugbank, 2019) y además estas sustancias pueden llegar a ser tóxicas para la vida acuática, generar efectos duraderos y emitir humos tóxicos al exponerse a temperaturas elevadas.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Analizar termodinámicamente el proceso de la solubilidad de tres sulfonamidas (sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina) en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a 9 temperaturas, y evaluar el uso de modelos matemáticos en la predicción

2.2. Objetivos específicos

- Determinar la solubilidad de sulfadiazina, sulfamerazina y Sulfametazina en diferentes mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a diferentes temperaturas (278,15 K, 283,15 K, 288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K y 313,15 K, 318,15 K).
- Calcular las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución de la sulfadiazina, sulfametazina y la sulfamerazina en las mezclas cosolventes Etanol + Acetonitrilo.
- Evaluar algunos modelos matemáticos semiempíricos, utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental de los fármacos estudiados.
- Interpretar los resultados en términos de las posibles interacciones moleculares que puedan presentarse entre los solutos en estudio y los solventes empleados.

3. Marco Teórico

Las sulfonamidas son antibióticos sintéticos que se han utilizado desde 1932 en el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos y animales (Hayamaí, Carrillo, Espinosa-Plascencia, Cumplido-Barbeitia, & Bermúdez-Almada, 2004). Son de amplio espectro, sus propiedades antibacterianas se deben a que son capaces de inhibir la producción del ácido fólico, necesario para la síntesis de ADN, impidiendo la reproducción de las células bacterianas (Mason & Lorimer, 2002) citado por (Rodríguez, Santos, Torres, Benítez, & Cuellar, 2015) gram (+) y (-) como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, levaduras y algunos herpes virus. (Lopez, 2011; López, 2010).

Adicionalmente, las sulfonamidas (sulfadimidina, sulfamethoxazole) son unos de los antibacterianos más utilizados en tratamientos terapéuticos y subterapéuticos en la industria pecuaria. Sin embargo, la mayoría de los antibacterianos no son completamente metabolizados por los individuos tratados, y entre el 30% y el 90% son excretados, a las fuentes receptoras en el ambiente. Encontrando que ciertos antibióticos como penicilinas (ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas, eritromicina (macrólido), tetraciclinas y sulfametoxazol (sulfonamida), no son biodegradados, (Suarez, 2016) lo que permite afirmar que estos antibacterianos usados en animales de producción están presentes, además, en suelo, en aguas superficiales y subterráneas adyacentes a la producción pecuaria (Hernández-Barrera, Angarita-Merchán, & Prada-Quiroga, 2017; Huang, Renew, Smeby, Pinkston, & Sedlak, 2011) causando no solo la contaminación del ambiente, sino la de los seres humanos, la destrucción de la flora, la fauna y de los recursos naturales disponibles.

Los fármacos pueden llegar al medio ambiente por distintas vías, entre las que se encuentran: efluentes de hospitales, vertimientos accidentales durante su proceso de fabricación, la eliminación de fármacos no usados o caducados a través de los sanitarios, otros sistemas de almacenaje de residuos y filtración de fosas sépticas donde, estos residuos tienden a sedimentarse durante el tratamiento de las aguas residuales, alcanzando a menudo concentraciones relativamente altas en los lodos de depura, los cuales pueden ser procesados como fertilizantes para tierras de cultivos. (Poynton & Robinson, 2018) En las zonas rurales, los fármacos veterinarios usados en los animales llegan al medio ambiente por la deposición directa de heces y orina de animales, en algunos casos, las heces son utilizadas como abono de

cultivos, provocando que alcancen los acuíferos por infiltración o corrientes de agua superficiales tras precipitación y/o escorrentía. Citado por (Galán, 2012).

La acumulación de los antibióticos en el medio ambiente ha llevado a encontrar bioacumulación de antidepresivos en diferentes tejidos de peces y fenómenos de feminización, hermafroditismo y disminución de la fertilidad de éstos por la presencia de estrógenos o la inhibición o estimulación del crecimiento de organismos plánticos, plantas acuáticas y algas. (Galán, 2012; Nikolaou, Meric, & Fatta, 2007) esta bioacumulación, también se pueden presentar fácilmente en organismos con tejidos ricos en lípidos, donde pueden permanecer almacenados durante periodos de tiempo significativos antes de ser metabolizado a un metabolito más soluble en agua y excretado, llegando a producir cambios en la salinidad y el PH de la desembocadura de ríos y estuarios. (Poynton & Robinson, 2018)

Según (Suarez, 2016) una de las principales fuentes de contaminación son las aguas residuales, ya que las plantas de tratamiento no están diseñadas para tratar las sustancias emergentes, generando que una alta proporción de estas sustancias entren con niveles altos de toxicidad al medio acuático, como acuíferos y sistemas marinos, entre otros. Adicionalmente, según (Caviedes Rubio et al., 2017) se han realizado evaluaciones donde se han encontrado más de 121 productos farmacéuticos y compuestos orgánicos emergentes en agua potable de todo el mundo.

Los contaminantes emergentes son compuestos químicos orgánicos, sintéticos y subproductos generados de su propia degradación; y su presencia no requiere ser permanente para generar efectos negativos en la salud humana y en el ambiente. Entre estas sustancias, ha llamado especial atención los fármacos, especialmente los antibióticos, debido al desarrollo de resistencia antimicrobiana que ocasiona una disminución en la efectividad de los tratamientos de enfermedades infecciosas y su efecto en la salud humana. (Suarez, 2016)

Para la identificación de las sustancias emergentes presentes en el medio ambiente, en el año 2005 como proyecto financiado por la Comisión Europea a través del 6º Programa Marco, se creó la red NORMAN, la cual desde el 2009 es una red permanente que agrupa a laboratorios de referencia, centros de investigación y otras organizaciones relacionadas, con el objetivo de monitorizar las sustancias y compuestos emergentes que se han detectado en el medio ambiente, pero que normalmente no están incluidas en los programas de monitorización rutinaria y, por ello, su comportamiento y sus efectos ecotoxicológicos no se conocen en profundidad. (García, 2017)

La red NORMAN con la información recopilada, ha elaborado un listado de más de 1.036 sustancias individuales divididas en 30 clases basadas en frecuencia de detección en muestras ambientales (Caviedes-Rubio et al., 2017), por medio de la cual se realizó la identificación de las sulfonamidas y sus derivados, entre las que se encuentran la sulfadiazina, la sulfametazina y la sulfamerazina.

La sulfadiazina, es un antibiótico ampliamente utilizado en animales y humanos, su fórmula molecular es $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ y su masa es de 250,277 g/mol; a continuación, se presentan las principales características fisicoquímicas de la sulfadiazina, figura 1 y tabla 1.

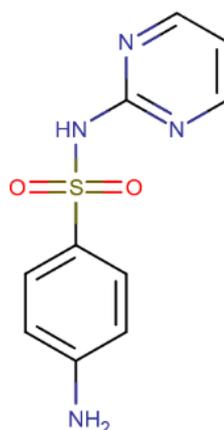


Figura 1 Estructura química Sulfadiazina (SD)

Fuente: (“DrugBank,” 2020)

Tabla 1 Composición química de la Sulfadiazina

Nombre IUPAC	4-amino-N-(pyrimidin-2-yl)benzene-1-sulfonamide
Número CAS	68-35-9
Fórmula molecular	$C_{10} H_{10} N_4 O_2 S$
Masa molar	250,277 g / mol
Solubilidad en agua	77 mg / L (a 25 ° C)
Toxicidad	DL Oral ₅₀ en el ratón es de 1500 mg/kg.
Biodeg. Media vida	3,36 días

Fuente: (“DrugBank,” 2020; Kim et al., 2019)

En el año 1948 Zenteno & Correa B afirmaron que según estudios, la administración de 1 gr de SD diario, notaba una considerable reducción en la incidencia de procesos respiratorios agudos, entre los cuales se incluían: amigdalitis, faringitis, bronquitis, laringitis, angina de Vincent, neumonía en todas sus formas, escarlatina, faringitis séptica y enfermedad reumática. Mas adelante, en 1958, Hackmann, demostró que la administración de la SD ejercía una influencia favorable sobre el envejecimiento en perros y ratas. Más tarde, Becker (1959) observó que la sulfadiazina aumentaba las capacidades físicas y psíquicas en ancianos. Asimismo, Ravina y Hackmann (1967) observaron posteriormente que la administración de la sulfadiazina a ancianos de entre 82 y 92 años provocaba una mejoría en sus facultades intelectuales además mejoraba las capacidades físicas y psíquicas en ancianos. Citado a partir de (Ramos, 2006).

En el año 1968, se introdujo la utilización de la crema de sulfadiazina argéntica al 1 %, como tratamiento tópico de las quemaduras para tratar o prevenir la infección local, lesiones ulceradas de diversa etiología como: úlceras venosas, úlceras de decúbito, además de su uso en penfigoide ampollar e infecciones de cordón umbilical. (Pineda, 2015; Salvador-Sanz et al., 2011), la cual era igualmente efectiva contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, especialmente *Pseudomona aureoginosa*, hongos, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae*. (Martín, Cavallera, Rojas, & Camero, 1995; Pineda, 2015).

En 1995 se realizó un estudio mediante un ensayo aleatorizado con 60 pacientes, en el que se analizó el uso de la sulfadiazina argéntica y la sulfadiazina sola en el tratamiento de úlceras venosas.(Esquirol-Caussa & Herrero-Vila, 2016). Otro de los usos de la sulfadiazina de plata es en el tratamiento de quemaduras, heridas y diversas infecciones bacterianas. (Mancini & Lopez, 2013)

La sulfamerazina es un antibiótico de uso veterinario que se usa ampliamente para el tratamiento y la prevención de enfermedades en animales. (Tolentino et al., 2005) su lenta eliminación ofrece ventajas sobre otros derivados de las sulfonamidas como la sulfadiazina, la sulfianilamida y el sulfatiazol (Zenteno & Correa B, 1948), sus principales características fisicoquímicas se presentan a continuación en la figura 2 y tabla 2.

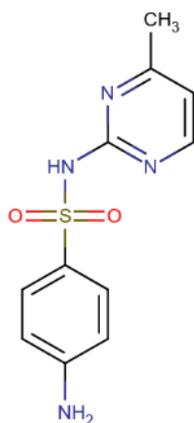


Figura 2 Estructura química Sulfamerazina (SMR)

Fuente: (“DrugBank,” 2020)

Tabla 2 Composición química de la Sulfamerazina

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

Fuente: (“DrugBank,” 2020; Kim et al., 2019)

Al igual que la SD, la SMR es utilizado en el tratamiento de enfermedades como la pollurosis y Tifosis aviar en aves, la coccidiosis en gatos. (Chacana & Terzolo, 2015; Maldonado & Pérez, 1996).

La SMR llega al medio ambiente por medio de las excretas de los animales, bien sea en el compuesto original o en metabolitos, los cuales permanecen en el suelo o llegan a las fuentes hídricas por medio de escorrentías o aguas servidas.

La sulfametazina es uno de los compuestos bacteriostáticos más utilizados dado su amplio espectro en la inhibición a bajas concentraciones, además promueve el crecimiento en los animales. Aunque uno de los principales inconvenientes con este antibiótico radica en el alto poder residual que tiene, ya que es de rápida absorción, pero su eliminación es lenta. (Escobedo, Espinosa, Robles, & Bermúdez, 2007; Littlefield, Gaylor, Blackwell, & Allen, 1989) A continuación se presentan las principales características fisicoquímicas de la SMT en la figura 3 y la tabla 3.

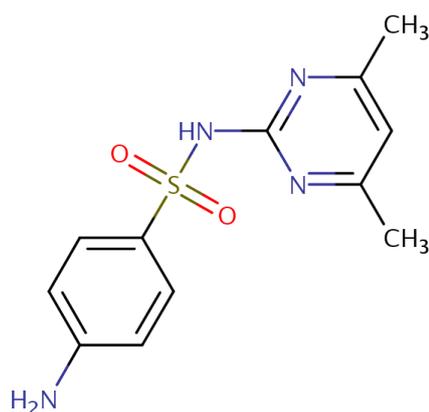


Figura 3 Estructura química Sulfametazina (SMT)

Fuente: (“DrugBank,” 2020; EPA, 2019)

Tabla 3 Composición química de la Sulfametazina

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

Fuente: (“DrugBank,” 2020; Kim et al., 2019)

Al ser un antibiótico que promueve el crecimiento en los animales, es indispensable no hacer uso indiscriminado del mismo, y respetar los tiempos de retiro antes de sacrificio, ya que los antibióticos pueden generar residuos que permanecen en los tejidos del animal, incluso hasta llegar al consumidor final, y en consecuencia causarle reacciones alérgicas, carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad, anemia aplásica, trastornos de la flora intestinal y además generan la aparición de cepas resistentes de bacterias. (Robles, Bravo, Sánchez, Campos, & Melchor, 2019) Finalmente, los residuos del fármaco pueden llegar al medio ambiente por medio de aguas servidas. En consecuencia, para el año 2005 se detectó por primera vez residuos de SMZ (0.14 ppb) en agua subterránea a más de un metro por profundidad, aunque los mayores residuos se hallaron en el suelo, lo que demuestra su importancia en la degradación de estos productos. (Hamscher, Pawelzick, Höper, & Nau, 2005) Citado por (Herrero & Gil, 2008)

Durante un monitoreo realizado durante 10 años en el Noroeste de México a la carne de cerdo destinada para el consumo humano, se logró identificar que el 6,1% de las muestras dieron

positivas a sulfonamidas en tejidos animales, entre las que predominó la SMZ (Almada, Miranda, Plascencia, Quintanar, & Moreno, 2009; Hayamaí et al., 2004) Los que puede generar, con un uso prolongado de la SMZ, un riesgo para la salud humana, debido a su potencial carcinogénico, generando la formación de tumores en glándula tiroidea de roedores cuando se aplica en grandes dosis y por períodos prolongados. Citado por (Escobedo et al., 2007)

Por otra parte, para la presente investigación, se analizó la solubilidad de la sulfadiazina, la sulfametazina y la sulfamerazina en dos solventes, Etanol y Acetonitrilo a diferentes temperaturas.

El Acetonitrilo, es un compuesto orgánico de la familia de los nitrilos, su fórmula química es CH_3CN ; en condiciones normales es de aspecto líquido incoloro, con una densidad de 786 Kg/m^3 ; 0,786 g/cm^3 , una masa molecular de 41,05 g/mol , con un punto de fusión de $-45\text{ }^\circ\text{C}$ (228 K) y de ebullición de $82\text{ }^\circ\text{C}$ (355 K) y una de acidez de 25 pKa. Es ampliamente utilizado en la industria como disolvente en la fabricación de productos farmacéuticos, película fotográfica y en las formulaciones para el quitaesmalte. En el laboratorio se utiliza como disolvente para una amplia gama de compuestos iónicos y no polares, además se utiliza en la fase móvil de la cromatografía líquida de alta eficiencia HPLC. Aunque es miscible en agua y en gran variedad de solventes orgánicos, no lo es para los hidrocarburos o especies de hidrocarburos saturados. (Galarraga, 2015; Quesada, López, & Ibarra, 2015; Sonsoles & Roríguez-García, 2019)

Por otra parte, el etanol, también conocido como alcohol etílico, su fórmula química es $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ y tiene un peso molecular de 46,07 g/mol ; el alcohol etílico es inflamable y produce una llama azul sin humo. Su punto de ebullición y fusión es de $78,3\text{ }^\circ\text{C}$ y $-114,1\text{ }^\circ\text{C}$ respectivamente, y una densidad de 0,79 g/cm_3 a $20\text{ }^\circ\text{C}$. Es miscible con agua y con la gran mayoría de disolventes orgánicos como ácido acético, acetona, benceno y éter entre otros. Es el principal producto de las bebidas alcohólicas como el vino (15%), la cerveza (5%) o licores (50%). Es producido a partir de la fermentación de plantas de azúcar, maíz u otros productos de grano. Para el uso industrial, se somete a un proceso de desnaturalizado (adicionan pequeñas cantidades de sustancias nocivas). Dentro de sus principales usos se encuentra, como aditivo para la gasolina común. (Ramírez, 2009; Sonsoles & Roríguez-García, 2019)

4. Metodología

4.1. Materiales

Para el desarrollo de la investigación fue necesario utilizar los siguientes materiales:

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

4.2. Equipos

Entre los equipos que se utilizaron para la análisis y determinación de la solubilidad de las tres sustancias se encuentran: Espectrofotómetro UV/VIS Biomate 3 Electron Corporation; Cromatógrafo líquido Agilent Serie Agilent 1100 con detector UV de arreglo de diodos; Balanza analítica Ohaus PioneerTM sensibilidad $\pm 0,0001$ g; Balanza digital de platillo externo Ohaus PioneerTM sensibilidad $\pm 0,01$ g; Agitador mecánico Wrist Action Burrel modelo 75, Ultrasonido Elma E 60 H Elmasonic, baño termostático con agitación Julabo SW23, baño termostático de recirculación Thermo Scientific; densímetro digital Anton Paar DMA 45; equipo de filtración al vacío.

4.3. Determinación de la solubilidad

La solubilidad de las tres sustancias se determinó en los dos solventes puros (Etanol y acetonitrilo) y en 9 mezclas solventes variando en 0,10 en fracción másica en el sistema cosolventes (Etanol + acetonitrilo) a 9 temperaturas entre 278,15 K y 318,15 K variando en 5 grados. De esta manera por cada temperatura se obtuvo 33 datos de solubilidad para un total de 495 datos experimentales obtenidos a su vez a partir de tres replicas, por lo que se realizaron 1485 ensayos experimentales de solubilidad, a partir de los cuales se realizaron los cálculos de las funciones termodinámicas y la validación de los modelos matemáticos.

Tabla 4 Variables que se tuvieron en cuenta en el estudio termodinámico de la solubilidad de las sulfonamidas

Variable	Naturaleza	Tipo	Operacionalización	Medición
Solubilidad	Cuantitativa	Dependiente	Para la determinación de esta variable se validó la	$\mu\text{g/g}$, fracción molar.

	continua		metodología analítica por espectrofotometría ultravioleta, y se evaluó en función del cambio de temperatura y polaridad del solvente o mezcla cosolvente.	
Temperatura	Cuantitativa continua	Independiente	Se fijaron nueve temperaturas ((278,15 K, 283,15 K, 288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K y 313,15 K, 318,15 K).), con la finalidad de evaluar el comportamiento de la solubilidad de los dos fármacos en función del cambio de temperatura manteniendo constante la polaridad del solvente.	K
Polaridad del solvente	Cuantitativa continua	Independiente	Se tomaron 11 sistemas con polaridades diferentes siendo el más bajo el acetonitrilo puro (24.1 MPa/2) y el más alto el Etanol puro (26,51 MPa/2) con la finalidad de evaluar el comportamiento de la solubilidad de los dos fármacos en función del cambio de polaridad del solvente manteniendo constante la temperatura del sistema.	MPa ²
Polaridad del soluto	Cuantitativa continua	Independiente	Se calculó la polaridad de cada uno de los fármacos mediante el método de contribución de grupos de Fedor	MPa ²

Debido a la importancia de validar los procedimientos con el fin de obtener resultados precisos en su aplicación rutinaria, se realizó la validación de la metodología analítica para la cuantificación de cada sustancia en las mezclas cosolventes, las cuales serían empleadas en los estudios de solubilidad de estos fármacos. El método analítico que se utilizó fue espectrometría UV, la cual se realiza teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, International Conference on Harmonization), analizando los parámetros de especificidad, linealidad y rango, precisión, líneas de detección y de cuantificación y la estabilidad, de acuerdo al trabajo publicado por (Rodríguez et al., 2013).

A partir de los ensayos experimentales de solubilidad se realizaron los cálculos que serán validados a través de los siguientes modelos matemáticos:

4.3.1. Funciones termodinámicas de solución.

Las funciones termodinámicas estándar de solución se calculan a partir los datos de solubilidad experimental y temperaturas de estudio. Así, las expresiones matemáticas de Gibbs y van 'n Hoff, bajo el enfoque de Krug se presentan de la siguiente manera (Delgado et al., 2020; Krug, Hunter, & Grieger, 1976)

$$T_{hm} = n / \sum_{i=1}^n 1/T_i \quad (1)$$

$$\Delta_{soln}H^o = -R \partial \ln x_3 / \partial (T^{-1} - T_{hm}^{-1}) \quad (2)$$

$$\Delta_{soln}G^o = -RT \times \text{intercept} \quad (3)$$

$$\Delta_{soln}S^o = T_{hm}^{-1} (\Delta_{soln}H^o - \Delta_{soln}G^o) \quad (4)$$

$$\xi_H = (|\Delta_{soln}H^o|) (|\Delta_{soln}H^o| + |T_{hm} \Delta_{soln}S^o|)^{-1} \quad (5)$$

$$\xi_{TS} = 1 - \xi_H \quad (6)$$

Donde T_{hm} es la temperatura armónica, $\Delta_{soln}G^o$ es la energía Gibbs estándar de solución, $\Delta_{soln}H^o$ es la entalpía estándar de solución y $\Delta_{soln}S^o$ la entropía estándar de solución. ξ_H y ξ_{TS} son la contribución entálpica y entrópica al proceso de solución y el intercepto corresponde a la ecuación lineal de la gráfica $\ln x_3$ Vs $(1/T - 1/T_{hm})$

4.3.2. Funciones termodinámicas de mezcla

El proceso de solución puede dividirse hipotéticamente en dos fases, la primera que consiste el cambio de estado del soluto de sólido a líquido (fusión) y la segunda, un proceso de mezcla entre los dos líquidos (soluto en estado líquido y el solvente o mezcla de solventes). Un esquema que describe de forma clara es el siguiente (Delgado, 2014):

Soluto sólido \rightarrow Soluto líquido a T_{fus} \rightarrow Soluto líquido a T_{hm} \rightarrow Soluto solución a T (7)

El esquema anterior está compuesto de forma general por dos etapas: la fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente, y por tanto se tienen las funciones, $\Delta_{fus}H$ y $\Delta_{fus}S$, entalpía y entropía de fusión (asumiendo que estas propiedades no cambian con la temperatura), y $\Delta_{mez}H^o$ y $\Delta_{mez}S^o$, entalpía y entropía de mezcla, respectivamente.

De acuerdo con lo indicado anteriormente, la entalpía y entropía de solución pueden ser expresadas como:

$$\Delta_{soln}H^o = \Delta_{fus}H + \Delta_{mez}H^o \quad (8)$$

$$\Delta_{\text{soln}}S^{\circ} = \Delta_{\text{fus}}S + \Delta_{\text{mez}}S^{\circ} \quad (9)$$

En las ecuaciones anteriores, $\Delta_{\text{mez}}H^{\circ}$ y $\Delta_{\text{mez}}S^{\circ}$ son los cambios en la entalpía y la entropía debidos a la mezcla de las moléculas de soluto y las de solvente, provenientes de sus respectivos estados líquidos considerando las correspondientes interacciones resultantes. (Delgado, 2014)

4.3.3. Funciones termodinámicas de transferencia

El análisis del hipotético proceso de transferencia de las sulfonamidas desde el medio de mayor polaridad, hasta el medio de menor polaridad, permite identificar la acción cosolvente de Acetonitrilo + Etanol, esta información puede llegar a ser importante en estudios de estabilidad, distribución ambiental, análisis de bioacumulación, análisis de efectos tóxicos, biodisponibilidad entre otros.

Así las funciones termodinámicas de transferencia se calculan como la diferencia entre la función del medio menos polar y la función del medio más polar, de acuerdo con la ecuación 10 (Delgado, 2014).

$$\Delta_{\text{Tr}}F^{\circ} = \Delta_{\text{soln}}F^{\circ}_{\text{menos polar}} - \Delta_{\text{soln}}F^{\circ}_{\text{mas polar}} \quad (10)$$

En donde F representa las funciones termodinámicas Energía Gibbs, Entalpía y Entropía.

En este orden de ideas, el proceso de transferencia de las sulfonamidas desde el Acetonitrilo puro hasta la mezcla cosolvente $w_1=0.10$, el proceso es determinado por la entalpía, a partir de esta mezcla cosolvente hasta el Etanol puro el proceso es determinado por la entropía la cual es positiva en todos los casos. (Delgado, 2014)

4.3.4. Modelos matemáticos

4.3.4.1. Modelo Log-lineal de Yalkowsky-Roseman

En este modelo se describe el aumento exponencial de la solubilidad acuosa de los compuestos orgánicos no polares a medida que aumenta la concentración de disolvente. Para compuestos semipolares en mezclas binarias este modelo toma la forma ilustrada en la siguiente ecuación (Yalkowsky, 1999):

$$\ln x_{3,1+2}^{\text{cal}} = w_1 \ln x_{3,1} + w_2 \ln x_{3,2} \quad (11)$$

Donde $x_{3,1+2}$ es la solubilidad molar del soluto calculada en la respectiva mezcla cosolvente, $x_{3,1}$ es la solubilidad en fracción molar del soluto en el solvente 1 puro, $x_{3,2}$ es la solubilidad en fracción molar del soluto en el solvente 2 puro, w_1 y w_2 son las fracciones másicas de cada uno de los cosolventes en las mezclas libres de soluto 3 (Yalkowsky, 1999)

4.3.4.2. Modelo van't Hoff

La ecuación de van't Hoff es una ecuación semi-empírica que revela la relación entre la fracción molar de la solubilidad y la temperatura en una solución ideal, teniendo en cuenta el efecto disolvente. (Tinoco, Galindres, Beltrán, Oviedo, & Osorio, 2020; Wang, Zhang, Shen, Xu, & Liu, 2019)

$$\ln x_3 = A + \frac{B}{T} \quad (12)$$

Donde A y B son parámetros relacionados con las funciones termodinámicas como la entalpía y la entropía de disolución. Lo anterior se puede explicar a partir de las ecuaciones matemáticas utilizadas para la energía de Gibbs, así:

$$\Delta_{\text{soln}}G^o = -RT \ln x_3 \quad (13)$$

$$\Delta_{\text{soln}}G^o = \Delta_{\text{sol}}H^o - T\Delta_{\text{sol}}S^o \quad (14)$$

De la ecuación 09 se resuelve $\Delta_{\text{soln}}G^o$, y se reemplaza posteriormente a $\Delta_{\text{soln}}G^o$ de la ecuación 10, obteniendo:

$$\ln x_3 = -\frac{\Delta_{\text{soln}}G^o}{RT} = \frac{\Delta_{\text{sol}}H^o - T\Delta_{\text{sol}}S^o}{RT} \quad (15)$$

$$\ln x_3 = -\frac{\Delta_{\text{sol}}H^o}{RT} + \frac{\Delta_{\text{sol}}S^o}{R} \quad (16)$$

Entonces,

$$A = -\frac{\Delta_{\text{sol}}H^o}{RT}; B = \frac{\Delta_{\text{sol}}S^o}{R} \quad (17)$$

4.3.4.3. Modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff

Al combinar los modelos matemáticos de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff se obtiene la siguiente ecuación:

$$\ln x_{3,1+2} = w_1 \left(A_1 + \frac{B_1}{T} \right) + w_2 \left(A_2 + \frac{B_2}{T} \right) \quad (18)$$

Mientras el modelo de van't Hoff predice la solubilidad variando la temperatura, pero con una composición constante del cosolvente, por otra parte, el modelo Yalkowsky-Roseman permite calcular la solubilidad en un rango de composición del cosolvente, pero a una sola temperatura. Al combinar ambos modelos permite variar tanto la composición del cosolvente y la temperatura. (Romero-Nieto, Cerquera, & Delgado, 2019)

4.3.4.4. Modelo Apelblat

El modelo de Apelblat expresa la solubilidad en fracción molar, la ecuación modificada de Apelblat es un método semi-empírico derivado del equilibrio sólido-líquido y se representa así (Tinoco et al., 2020):

$$\ln x_3 = A + \frac{B}{T} + C \ln T \quad (19)$$

Donde x_3 hace referencia a la solubilidad de la fracción molar medida del fármaco en el disolvente seleccionado a temperatura absoluta T ; A y B reflejan la variación en el coeficiente de actividad de la solución; C representa la influencia de la temperatura en la entalpía de fusión. (Tinoco et al., 2020)

4.3.4.5. Modelo Buchowski- Ksiazaczak

La ecuación de Buchowski- Ksiazaczak contienen dos parámetros y se usa ampliamente para correlacionar los datos de solubilidad. (Tinoco et al., 2020)

$$\ln \left[1 + \frac{\lambda(1-x_3)}{x_3} \right] = \lambda h \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_f} \right) \quad (20)$$

Donde λ y h son los parámetros del modelo y T_f representa la temperatura de fusión del fármaco. (Tinoco et al., 2020)

4.3.4.6. Modelo Extendido de Hildebrand

El modelo de Log-lineal de Yalkowsky-Roseman, solo es válido para solutos en donde la máxima solubilidad se alcance en uno de los dos solventes puros. Así, cuando el rango de parámetros de solubilidad del par de solventes se aproxima al parámetro de solubilidad del soluto, la curva puede inclinarse lo suficiente como para que una expresión lineal logarítmica de x_3 en f ya no se ajuste satisfactoriamente a los datos, e debe usar un polinomio cuadrático o

superior como lo requiere el método extendido de Hildebrand (Martin, Wu, Adjei, Lindstrom, & Elworthy, 1982).

La siguiente derivación muestra la relación de la ecuación lineal logarítmica con el enfoque extendido de solubilidad de Hildebrand.

La solubilidad ideal (x_3^{id}) de un soluto sólido se calcula mediante la expresión (Martin et al., 1982)

$$-\log x_3^{id} = \frac{\Delta_{fus}H(T_{fus}-T)}{2.303RT_{fus}T} \quad (21)$$

Donde, $\Delta_{fus}H$ es la entalpía de fusión del soluto, R es la constante de gas, T_{fus} es el punto de fusión del soluto y T es la temperatura absoluta de la solución. Por otro lado, la solubilidad real (x_3) de un soluto sólido en una solución líquida se calcula mediante la expresión,

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \log \gamma_3 \quad (22)$$

Donde, $\log \gamma_3$ es el término de no idealidad, siendo γ_3 el coeficiente de actividad del soluto, que se determina experimentalmente. Sin embargo, un método de cálculo de γ_3 es el referente a las soluciones habituales obtenidos a partir de,

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \frac{V_3\phi_{mez}^2}{2.303RT} (\delta_{mez} - \delta_3)^2 \quad (23)$$

Donde, V_3 es el volumen molar parcial del soluto, ϕ_{mez} es la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada, y δ_{mez} y δ_3 son los parámetros de solubilidad del solvente y el soluto, respectivamente.

Debido a que la mayoría de las soluciones presenta desviaciones importantes frente a la idealidad, (Aragon, Pacheco, Ruidiaz, Sosnik, & Martinez, 2008; Martin et al., 1982) desarrolló el método EHSA, introduciendo el término A en la ecuación anterior, calculando la solubilidad real de fármacos de acuerdo con

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + A(\delta_{mez}^2 + \delta_3^2 - 2w) \quad (24)$$

Donde, el término w es igual a $2K\delta_{mez}\delta_3$ (donde, K es el parámetro Walker). El factor w puede calcularse a partir de datos experimentales mediante,

$$A = \frac{\delta_{mez}^2 + \delta_3^2 - \log \gamma_3 A^{-1}}{2} \quad (25)$$

Los valores experimentales del parámetro W pueden correlacionarse mediante análisis de regresión mediante el uso de polinomios regulares en función de δ_{mez} , como sigue,

$$W = C_0 + C_1\delta_{mez} + C_2\delta_{mez}^2 \dots C_n\delta_{mez}^n \quad (26)$$

4.3.5. Desarrollo experimental

4.3.5.7. Primer Etapa

La solubilidad de las sustancias se evaluó en 9 mezclas cosolventes, (Etanol + acetonitrilo) variando de 0,1 en fracción molar y en los dos solventes puros a nueve temperaturas (278,15 K, 283,15 K, 288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K y 313,15 K, 318,15 K).

En la presente investigación se empleó el método de agitación de frasco propuesto por Higuchi y Connors (Higuchi & Connors, 1965) el cual es confiable y ampliamente utilizado en la determinación de la solubilidad (Caviedes Rubio et al., 2017; Delgado & Martínez, 2013; Delgado & Martínez, 2015; Romero-Nieto, Cerquera, Martínez, & Delgado, 2019).

De esta manera, se adicionó una cantidad suficiente de cada una de las sustancias de estudio para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida a 20 g de mezcla cosolvente, contenida en frascos de vidrio ámbar de capacidad de 30 ml con tapa de polipropileno. Posteriormente, cada muestra fue sometida a ultrasonido durante 30 minutos antes de ser colocadas en el termostato a la temperatura de estudio, posteriormente se agitó periódicamente durante el tiempo requerido para alcanzar el equilibrio (36 h aprox.) (Jiménez, Cárdenas, Delgado, Peña, & Martínez, 2015).

Una vez se alcanzó el equilibrio, se procedió a determinar la concentración de la solución saturada; para evitar partículas sólidas al tomar la muestra del frasco, la separación de fases sólida (fármaco sin disolver) de la solución saturada, empleando el método de filtración. Las muestras fueron filtradas a través de membranas con diámetro de poro de 0.45 μm para asegurar la ausencia de partículas sólidas, teniendo en cuenta que las jeringas y filtros estén termostatizados a la temperatura de estudio. Para reducir los posibles errores en la determinación de la solubilidad por la sorción del soluto en el filtro, se pasó una cantidad de solución saturada por entre el filtro con el objeto de saturar los posibles sitios de adsorción.

De esta forma, se toma una masa determinada de solución de cada una de las muestras, realizando las respectivas diluciones gravimétricas con una solución de hidróxido de sodio 0.1N y luego se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro, asegurándose que la absorbancia de la dilución se encontrara en la zona de linealidad de la curva de calibración obtenida para cada fármaco en estudio.

El uso de la solución de NaOH 0.1 N para realizar las diluciones se debe a que al adicionar la solución de NaOH a la solución saturada de la SD, SMR y SMT, se forma la sal del fármaco garantizando así una mayor solubilidad en sistemas acuosos, evitando que los fármacos precipiten (Blanco-Márquez et al., 2019; Romero-Nieto, Cerquera, Martínez, & Delgado, 2019).

4.3.5.8. Segunda etapa

Una vez se determinó la solubilidad de los fármacos en las nueve mezclas cosolventes se procedió a tabular los resultados y a realizar los diferentes tratamientos matemáticos para el cálculo de las funciones termodinámicas de solución y de mezcla, mediante los softwares Excel, Tablecurve 2D y R, de acuerdo a la metodología empleada en otros trabajos del grupo de investigación (Delgado, Vargas, & Martínez, 2013; Gaviria-Castillo et al., 2019; Jiménez et al., 2015).

4.3.5.9. Tercer Etapa

Al igual que en la segunda etapa, una vez tabulados los datos de solubilidad y mediante los softwares anteriormente mencionados, se desafiaron y correlacionaron algunos modelos matemáticos como los de Yalkowsky-Roseman, van't Hoff y el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff (Wang et al., 2019), Scatchard-Hildebrand de soluciones regulares (Peña, Reillo, Escalera, & Bustamante, 2006), Buchowski- Ksiazaczak y Apelblat.

4.3.5.10. Cuarta etapa

Una vez tabuladas y calculadas las funciones termodinámicas y evaluados los modelos matemáticos, se analizaron los datos en función de las tendencias y resultados de los cálculos involucrados.

5. Resultados y discusión

A continuación, se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de las tres sustancias de sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en diferentes mezclas cosolventes (etanol y acetonitrilo), 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 y 318,15 K); el análisis termodinámico, así como el desafío frente a diferentes modelos empíricos desarrollados para la predicción de la solubilidad termodinámica.

5.1. Solubilidad y termodinámica de soluciones de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + etanol

5.1.1. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes (Acetonitrilo + etanol)

La solubilidad experimental de la SD está expresada en fracción molar (x_3) en el sistema cosolvente Acetonitrilo + etanol; en todos los casos los coeficientes de variación porcentual son menor a 3%.

Se observa un efecto cosolvente positivo a medida que aumenta la concentración del Acetonitrilo, aumenta la solubilidad de la SD, SMR y SMT. Adicionalmente conforme fue aumentando la temperatura, también aumentó la solubilidad de los solutos, lo que implica que el proceso de solución de los fármacos en estudio, en las mezclas cosolventes, es favorecido al suministrar energía al sistema indicando un proceso es endotérmico.

Partiendo del cálculo de los parámetros de la solubilidad de la SD ($\delta_3 = 28,9 \text{ MPa}^{1/2}$), SMR ($\delta_3 = 28,1 \text{ MPa}^{1/2}$) y SMT ($\delta_3 = 27,27 \text{ MPa}^{1/2}$) se puede esperar que estas sean solubles en Etanol puesto que su parámetro de solubilidad ($\delta_3 = 26,51 \text{ MPa}^{1/2}$) es más similar, sin embargo la solubilidad más alta se alcanza en Acetonitrilo puro lo que indica que además de la polaridad, otras interacciones moleculares son determinantes en la solubilidad de la SD, SMR y SMT en este sistema.

En la tabla 5 y figuras 4 – 5 y 6 se presenta la solubilidad de la SD, SMR y SMT en fracción molar y se observa que la más alta se obtiene en los tres casos en acetonitrilo puro a 318,15K.

Tabla 5 Solubilidad Experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo (1) + Etanol (2), expresada en fracción molar a varias temperaturas

w1	Sulfadiazina $10^4 x_3$																				
	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
278,15 ¹	0,36	0,37	0,41	0,45	0,50	0,56	0,62	0,70	0,78	0,87	0,99	1,14	1,33	1,53	1,79	2,08	2,34	2,60	2,79	2,99	3,16
283,15	0,43	0,45	0,49	0,54	0,61	0,67	0,74	0,81	0,92	1,04	1,16	1,35	1,54	1,80	2,07	2,38	2,70	2,95	3,26	3,41	3,85
288,15	0,53	0,54	0,59	0,65	0,73	0,81	0,88	0,97	1,09	1,25	1,37	1,59	1,81	2,11	2,39	2,76	3,10	3,33	3,73	3,88	4,65
293,15	0,63	0,66	0,72	0,78	0,87	0,97	1,04	1,15	1,29	1,47	1,63	1,86	2,11	2,43	2,74	3,17	3,57	3,87	4,24	4,44	5,32
298,15	0,77	0,80	0,87	0,94	1,05	1,14	1,24	1,37	1,54	1,74	1,91	2,18	2,48	2,84	3,19	3,66	4,02	4,38	4,86	5,05	6,02
303,15	0,95	0,97	1,05	1,12	1,24	1,37	1,48	1,60	1,82	2,05	2,25	2,58	2,88	3,30	3,69	4,16	4,67	5,01	5,56	5,83	6,66
308,15	1,17	1,17	1,25	1,34	1,49	1,63	1,75	1,93	2,15	2,43	2,65	3,03	3,39	3,83	4,27	4,86	5,32	5,70	6,31	6,67	7,75
313,15	1,38	1,43	1,51	1,63	1,78	1,94	2,09	2,28	2,54	2,87	3,13	3,55	3,97	4,48	4,91	5,56	6,12	6,57	7,27	7,68	8,65
318,15	1,69	1,74	1,86	1,95	2,10	2,27	2,48	2,75	3,03	3,34	3,70	4,14	4,65	5,08	5,72	6,36	6,94	7,57	8,25	8,81	9,35
w1	Sulfamerazina $10^4 x_3$																				
	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
278,15	1,43	1,61	1,75	2,01	2,25	2,50	2,77	3,12	3,46	3,87	4,29	4,82	5,35	6,09	6,76	7,60	8,38	9,35	10,32	11,32	13,09
283,15	1,78	2,02	2,23	2,51	2,77	3,15	3,48	3,88	4,34	4,86	5,44	6,07	6,73	7,50	8,38	9,40	10,43	11,73	13,09	14,57	15,10
288,15	2,22	2,45	2,74	3,01	3,34	3,67	4,15	4,57	5,10	5,66	6,24	6,85	7,62	8,50	9,35	10,50	11,63	12,89	14,24	15,76	17,40
293,15	2,74	3,04	3,36	3,71	4,12	4,53	4,97	5,56	6,06	6,68	7,38	8,19	9,10	10,04	11,11	12,33	13,45	14,87	16,54	18,26	20,09
298,15	3,41	3,74	4,16	4,52	4,96	5,46	6,02	6,63	7,29	7,99	8,82	9,61	10,81	11,85	13,04	14,26	15,61	17,24	19,09	20,69	22,86
303,15	4,09	4,51	4,95	5,44	6,03	6,58	7,19	8,01	8,70	9,54	10,49	11,70	12,90	14,18	15,37	17,13	18,54	20,40	22,41	24,67	27,14
308,15	4,79	5,28	5,83	6,44	7,08	7,85	8,72	9,56	10,47	11,79	12,93	14,28	15,57	17,43	19,11	21,05	23,14	25,55	28,43	31,30	34,73
313,15	6,15	6,87	7,57	8,34	9,07	10,13	11,14	12,22	13,37	14,92	16,25	18,19	19,90	21,73	24,24	26,40	29,17	32,08	35,73	39,33	43,19
318,15	7,15	8,13	8,83	9,81	10,95	12,18	13,30	14,95	16,49	18,15	20,36	22,41	24,77	27,66	30,53	34,35	37,88	42,86	46,92	51,79	57,18
w1	Sulfametazina $10^4 x_3$																				
	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
278,15	3,92	4,25	4,58	4,94	5,33	5,75	6,19	6,67	7,18	7,78	8,33	8,97	9,69	10,44	11,26	12,13	13,09	14,19	15,28	16,44	17,80
283,15	4,89	5,25	5,67	6,11	6,59	7,09	7,65	8,29	8,92	9,60	10,31	11,24	12,11	13,06	14,08	15,21	16,34	17,61	18,95	20,54	22,04
288,15	6,06	6,51	7,03	7,57	8,16	8,79	9,47	10,26	11,02	11,88	12,72	13,82	14,90	16,06	17,31	18,66	20,09	21,69	23,35	25,19	27,14
293,15	7,47	8,05	8,67	9,34	10,06	10,84	11,67	12,59	13,54	14,60	15,68	17,00	18,29	19,72	21,24	22,92	24,61	26,52	28,51	30,85	33,10
298,15	9,18	9,90	10,71	11,57	12,51	13,50	14,60	15,85	17,10	18,45	19,89	21,56	23,32	25,20	27,24	29,41	31,78	34,53	37,21	40,21	43,52
303,15	10,87	11,78	12,71	13,73	14,84	16,05	17,29	18,67	20,13	21,84	23,42	25,57	27,56	29,79	32,18	34,86	37,47	40,41	43,53	47,42	50,82
308,15	12,99	13,91	15,02	16,18	17,43	18,74	20,24	21,96	23,62	25,34	27,25	29,49	31,82	34,28	36,94	39,75	42,89	46,46	49,98	53,73	58,12
313,15	16,23	17,38	18,72	20,13	21,65	23,26	25,05	27,08	29,08	31,20	33,47	36,15	38,92	41,86	45,03	48,39	52,04	56,27	60,36	64,92	69,95
318,15	18,93	20,53	22,06	23,77	25,60	27,65	29,62	31,84	34,19	37,13	39,55	42,70	45,98	49,51	53,31	57,40	61,76	66,60	71,61	77,19	83,07

¹ Temperatura en K

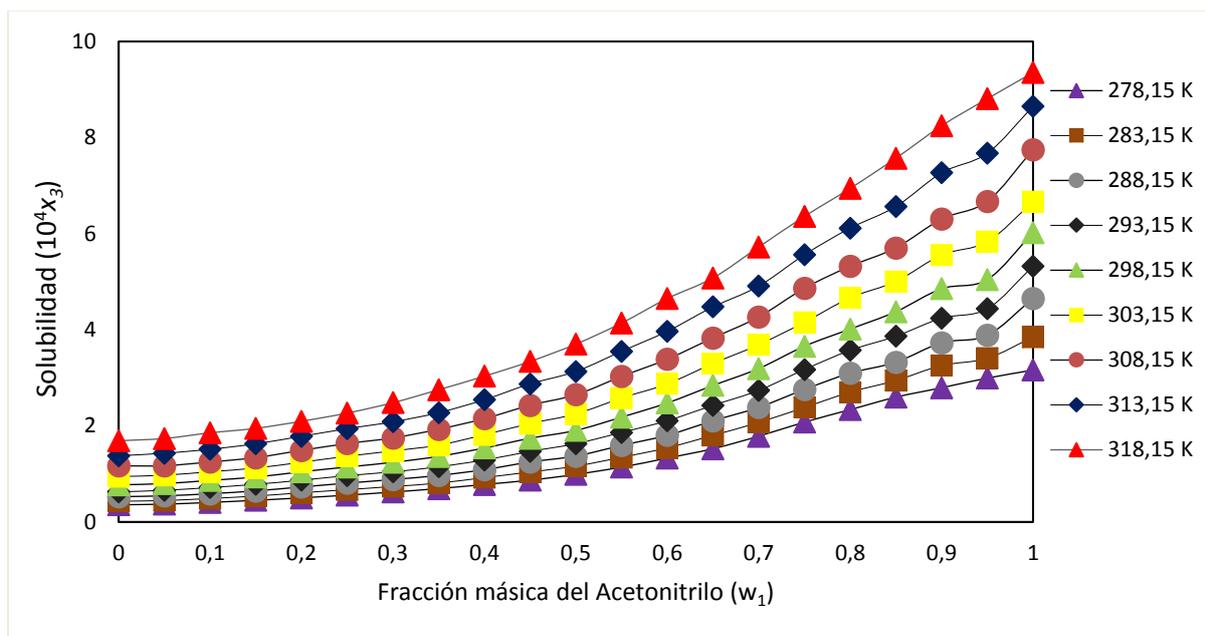


Figura 4 Solubilidad experimental en la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a varias temperaturas

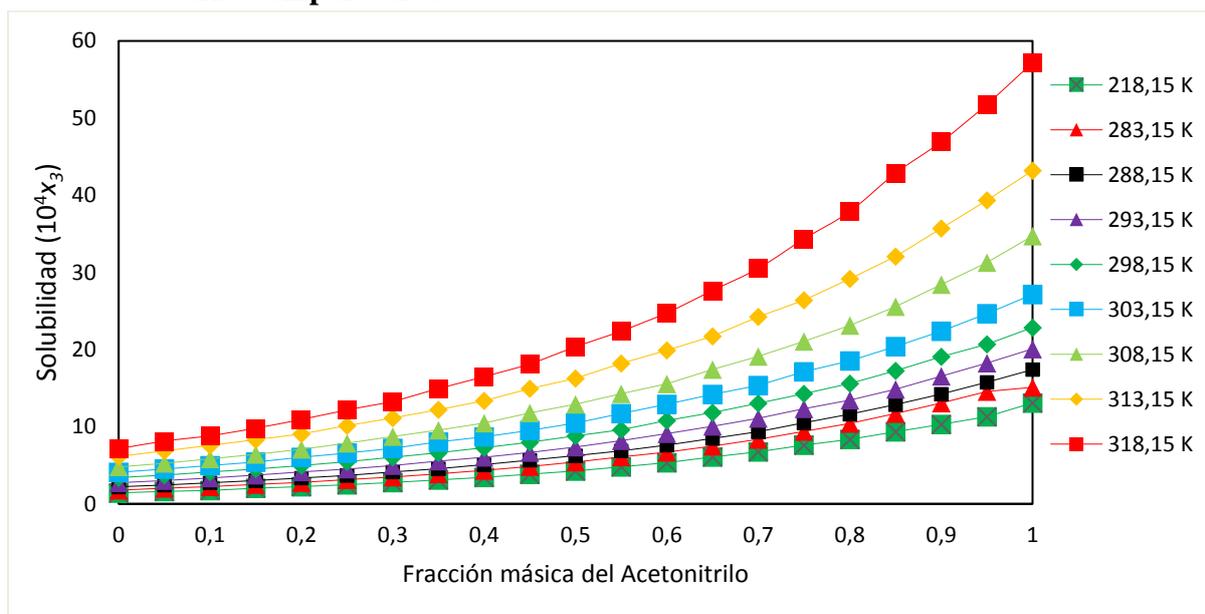


Figura 5 Solubilidad experimental en la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a varias temperaturas

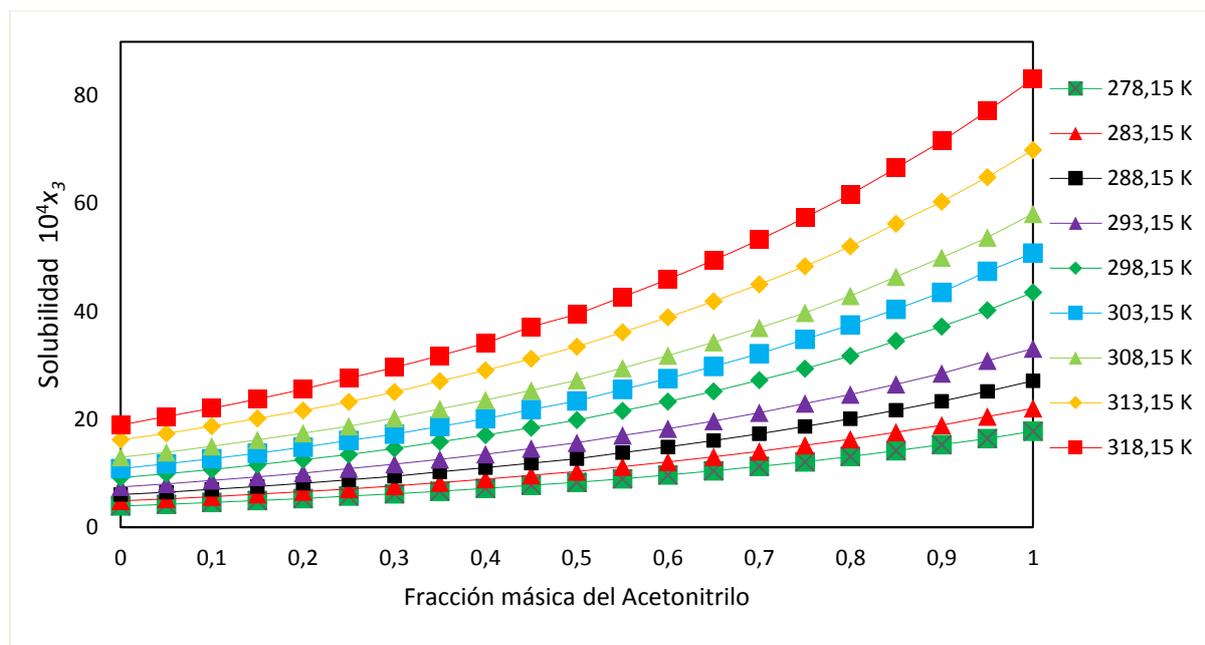


Figura 6 Solubilidad experimental en la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol a varias temperaturas

5.1.1.1. Funciones termodinámicas de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Las funciones termodinámicas estándar para el proceso de disolución de la SD, SMR y SMT se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 2,3,4,5 y 6. La temperatura armónica media para la presente investigación es de 297,59 K y los valores de la pendiente y el intercepto con sus respectivas desviaciones fueron calculados mediante la regresión lineal en Software Excel^R.

En las figuras 7 – 8 y 9 resultantes se muestran resultados lineales para la SD, SMR y SMT en las mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol, obteniendo un coeficiente de correlación cercano a 0,99, la desviación estándar para los cambios de la energía de Gibbs se calculó como el promedio de la incertidumbre en x_3 , la desviación estándar de la entropía se calculó como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía de Gibbs y la entalpía de solución; la incertidumbre de la entalpía es proporcional a la desviación de la pendiente.

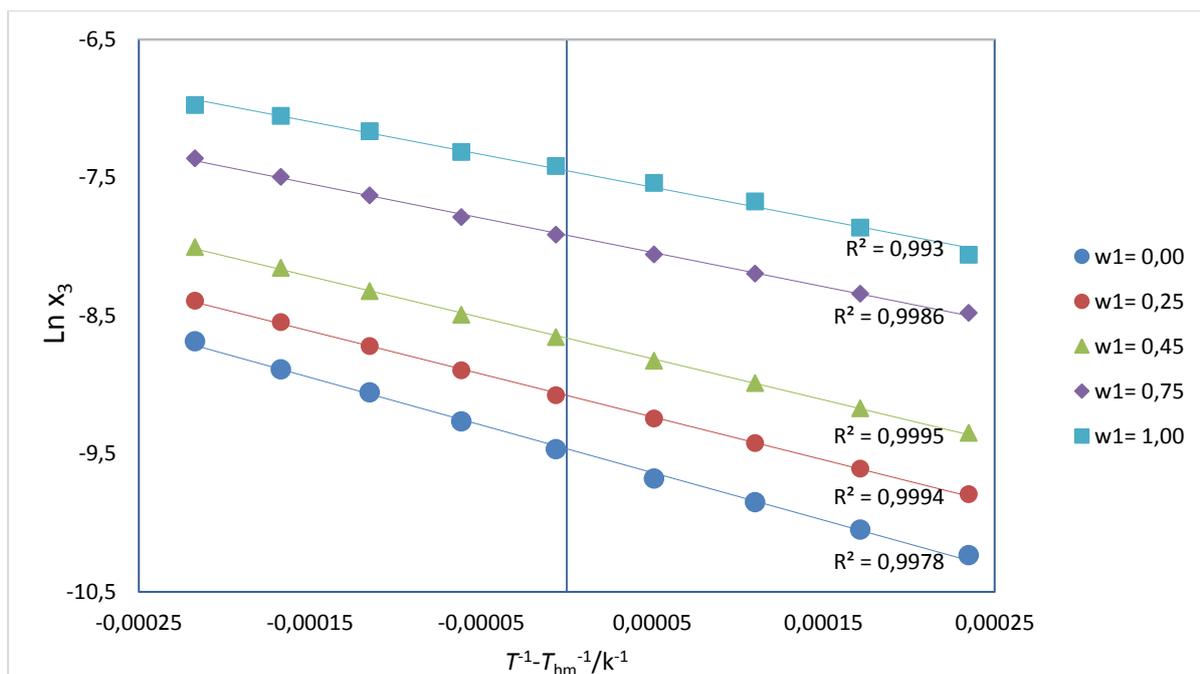


Figura 7 Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes

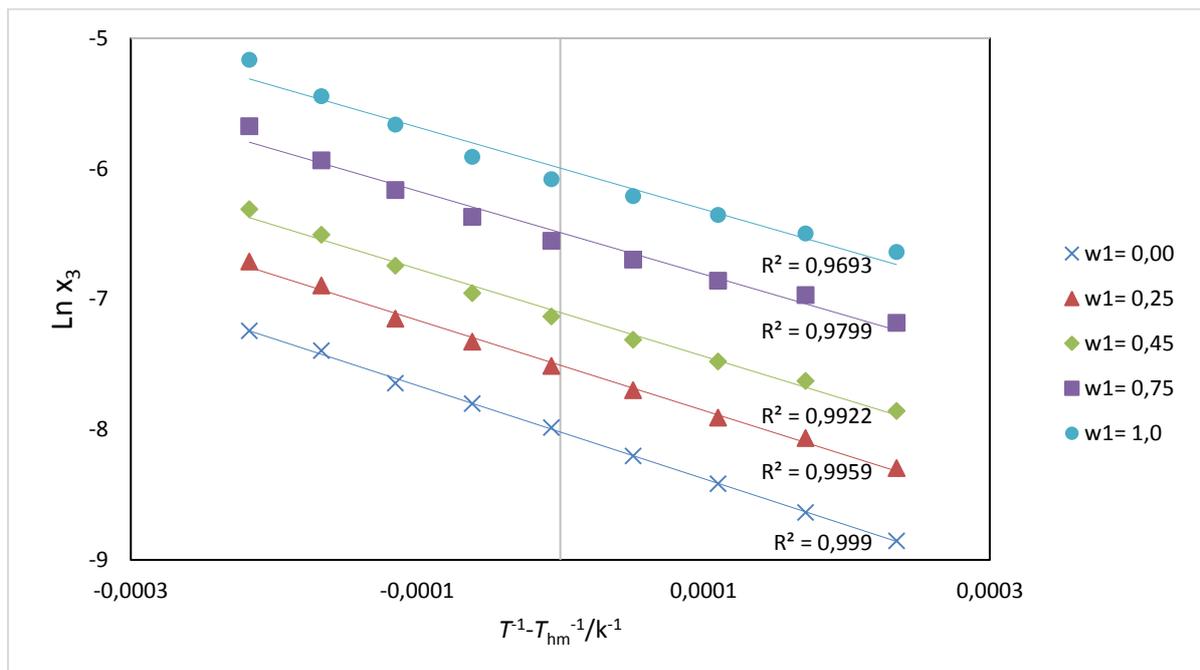


Figura 8 Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes

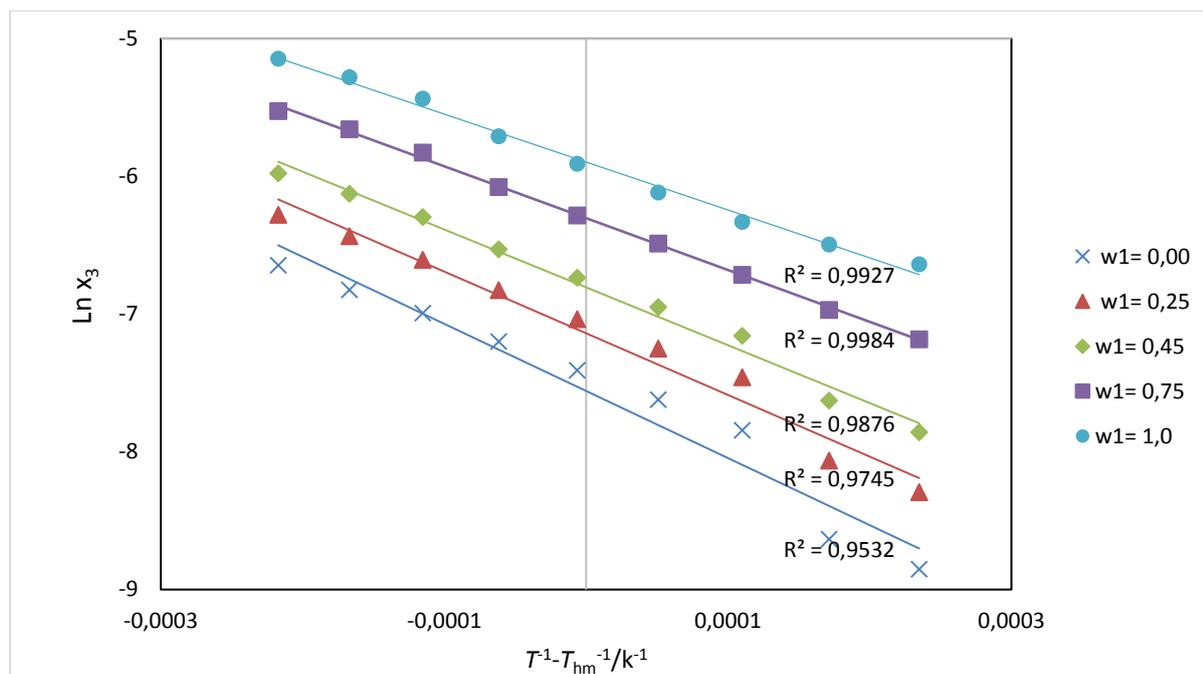


Figura 9 Gráfico de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes

A continuación, se presentan las funciones termodinámicas estándar de solución de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol; en todos los casos la energía de Gibbs estándar de solución es positiva y disminuye a medida que la polaridad del sistema desciende por la adición de Acetonitrilo, debido a que la solubilidad del soluto aumenta.

En cuanto a la entalpía estándar de solución ($\Delta_{\text{soln}}H^0$) en la SD, en todos los casos es positiva desfavoreciendo el proceso. Además, se puede observar que la entalpía estándar de solución va disminuyendo a medida que se adiciona el Acetonitrilo. Por otra parte, la entropía estándar de solución ($\Delta_{\text{soln}}S^0$) para la SD, es positiva en todos los casos indicando un favorecimiento al proceso de solución de la SD en la mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol, la entropía estándar de solución disminuye a medida que se va adicionando el Acetonitrilo. Ver tabla 6, figura 10

Tabla 6 Funciones termodinámicas estándar de solución de SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

w_1	$\Delta_{\text{soln}}G^0$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}H^0$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}S^0$ /kJ mol ⁻¹	$T\Delta S^0_{\text{soln}}$ /KJ.mol ⁻¹	ζ_H	ζ_{TS}
0,00	23,41±0,27	28,63±0,28	17,55±0,27	5,22±1,22	0,846	0,154
0,05	23,33±0,31	28,41±0,26	17,04±0,27	5,0±1,3	0,849	0,151
0,10	23,1±0,5	27,76±0,33	15,5±0,4	4,6±2,5	0,857	0,143
0,15	22,9±0,4	26,90±0,28	13,27±0,29	3,9±1,9	0,872	0,128
0,20	22,6±0,4	26,30±0,24	12,14±0,27	3,61±2,10	0,879	0,121
0,25	22,4±0,5	25,84±0,24	11,37±0,28	3,38±2,30	0,884	0,116
0,30	22,2±0,4	25,36±0,27	10,47±0,23	3,11±2,01	0,891	0,109
0,35	22,0±0,4	25,27±0,33	10,93±0,27	3,25±2,20	0,886	0,114
0,40	21,7±0,4	24,92±0,29	10,73±0,26	3,19±2,18	0,886	0,114
0,45	21,4±0,5	24,76±0,25	11,19±0,29	3,3±2,4	0,881	0,119
0,50	21,1±0,5	24,22±0,31	10,21±0,28	3,0±2,5	0,888	0,112
0,55	20,8±0,5	23,72±0,27	9,659±0,26	2,8±2,5	0,892	0,108
0,60	20,5±0,4	23,06±0,29	8,477±0,21	2,52±2,28	0,901	0,099
0,65	20,2±0,5	22,18±0,28	6,598±0,19	1,9±2,7	0,919	0,081
0,70	19,9±0,5	21,34±0,30	4,785±0,14	1,4±2,6	0,937	0,063
0,75	19,5±0,4	20,64±0,27	3,549±0,09	1,0±2,3	0,951	0,049
0,80	19,3±0,4	19,99±0,28	2,264±0,06	0,6±2,6	0,967	0,033
0,85	19,1±0,4	19,65±0,30	1,774±0,04	0,52±2,33	0,974	0,026
0,90	18,8±0,4	19,76±0,24	2,950±0,07	0,87±2,30	0,957	0,043
0,95	18,7±0,4	19,86±0,32	3,723±0,11	1,1±2,6	0,947	0,053
1,00	18,43±0,20	19,7±0,3	4,341±0,09	1,29±1,13	0,939	0,061

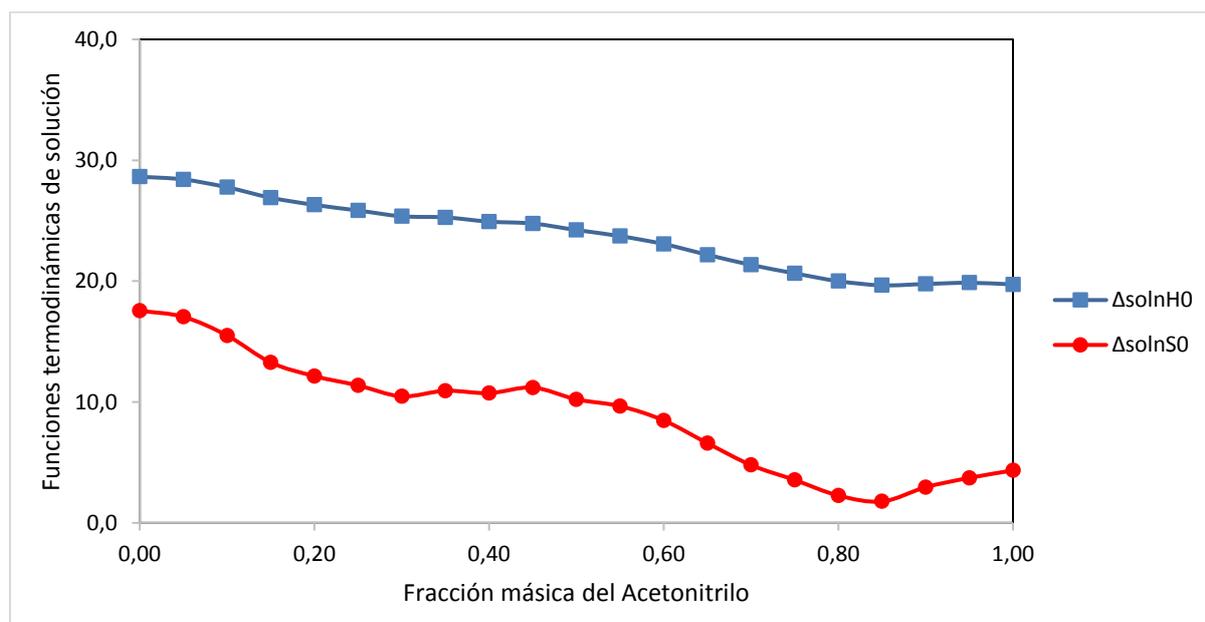


Figura 10 Funciones termodinámicas de solución para SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.

En la tabla 7, figura 11 se puede observar las funciones termodinámicas pertenecientes a la SMR; la entalpía estándar de solución en todos los casos es positiva desfavoreciendo el proceso de solución. Además, se puede observar que la entalpía estándar de solución va disminuyendo a medida que se adiciona el Acetonitrilo así, desde 0,00 a 0,15 se mantuvo en 29 kJ mol⁻¹; desde 0,20 a 0,35 disminuyó a 28 kJ mol⁻¹; de 0,40 a 0,60 disminuyó a 27 kJ mol⁻¹ y finalmente de 0,65 hasta 1 disminuyó a 26 kJ mol⁻¹. En cuanto a la entropía estándar de solución para la SMR, es positiva en todos los casos indicando un favorecimiento al proceso de solución de la SMR en mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol.

Tabla 7 Funciones termodinámicas estándar de solución de SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

w_1	$\Delta_{\text{soln}}G^0$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}H^0$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}S^0$ /kJ mol ⁻¹	$T\Delta_{\text{soln}}S^0$ /KJ.mol ⁻¹	ζ_H	ζ_{TS}
0,00	19,84±0,33	29,70±0,25	33,13±0,63	9,86±1,78	0,751	0,249
0,05	19,57±0,13	29,59±0,26	33,66±0,38	10,±0,7	0,747	0,253
0,10	19,3±0,1	29,53±0,23	34,2±0,3	10,±0,7	0,743	0,257
0,15	19,0±0,1	29,02±0,28	33,44±0,39	9,9±0,7	0,745	0,255
0,20	18,8±0,1	28,85±0,29	33,70±0,40	10,0±0,73	0,742	0,258
0,25	18,5±0,1	28,75±0,37	34,21±0,52	10,1±0,97	0,739	0,261
0,30	18,3±0,1	28,47±0,35	34,09±0,48	10,1±0,81	0,737	0,263
0,35	18,0±0,1	28,29±0,40	34,34±0,53	10,2±0,86	0,735	0,265
0,40	17,8±0,1	27,98±0,45	34,13±0,60	10,1±0,93	0,734	0,266
0,45	17,5±0,1	27,83±0,49	34,49±0,66	10,±1,0	0,731	0,269
0,50	17,3±0,1	27,71±0,55	34,89±0,73	10,±1,1	0,727	0,273
0,55	17,0±0,1	27,54±0,59	35,20±0,79	10,±1,2	0,724	0,276
0,60	16,8±0,1	27,31±0,57	35,25±0,79	10,4±1,26	0,722	0,278
0,65	16,5±0,1	26,95±0,63	34,93±0,86	10,±1,3	0,722	0,278
0,70	16,3±0,1	26,82±0,69	35,29±0,94	10,±1,3	0,719	0,281
0,75	16,0±0,1	26,51±0,76	35,15±1,05	10,±1,7	0,717	0,283
0,80	15,8±0,1	26,41±0,82	35,58±1,13	10,±1,6	0,714	0,286
0,85	15,5±0,1	26,34±0,91	36,22±1,28	10,7±2,02	0,710	0,290
0,90	15,3±0,1	26,25±0,90	36,78±1,30	10,9±2,15	0,706	0,294
0,95	15,0±0,0	26,19±0,94	37,38±1,37	11,±2,0	0,702	0,298
1,00	14,83±0,13	26,1±0,9	38,12±1,40	11,3±2,34	0,698	0,302

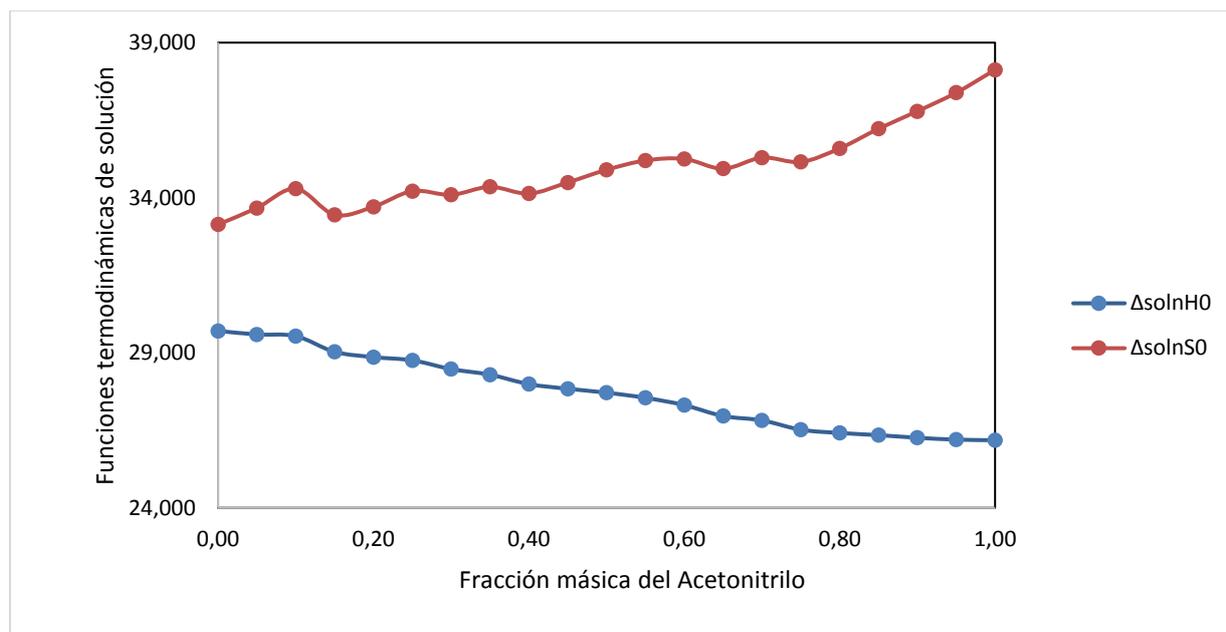


Figura 11 Funciones termodinámicas de solución para SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.

Para la SMT en la tabla 8, figura 12 se puede observar que la entalpía estándar de solución en todos los casos es positiva, indicando un proceso endotérmico, sin embargo, los cambios que se registraron fueron muy pequeños, los cuales se deben a que los cambios en la solubilidad también fueron pequeños; en la entropía estándar de solución es positiva en todos los casos indicando un favorecimiento al proceso de solución de la SMR en mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol.

Tabla 8 Funciones termodinámicas estándar de solución de SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

w_1	$\Delta_{\text{soln}}G^0$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}H^0$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{\text{soln}}S^0$ /kJ mol ⁻¹	$T\Delta_{\text{soln}}S^0$ /KJ.mol ⁻¹	ζ_H	ζ_{TS}
0,00	17,38±0,23	28,95±0,18	38,88±0,57	11,5±0,17	0,714	0,286
0,05	17,19±0,34	28,94±0,23	39,45±0,85	11,±0,2	0,711	0,289
0,10	17,0±0,2	28,91±0,18	39,9±0,6	11,±0,1	0,708	0,292
0,15	16,8±0,2	28,88±0,20	40,53±0,71	12,±0,2	0,705	0,295
0,20	16,6±0,2	28,86±0,21	41,07±0,75	12,2±0,22	0,702	0,298
0,25	16,4±0,4	28,84±0,27	41,63±1,10	12,3±0,32	0,700	0,300
0,30	16,2±0,2	28,81±0,19	42,15±0,67	12,5±0,20	0,697	0,303
0,35	16,0±0,3	28,78±0,24	42,69±0,93	12,7±0,27	0,694	0,306
0,40	15,8±0,2	28,75±0,20	43,22±0,66	12,8±0,19	0,691	0,309
0,45	15,7±0,3	28,74±0,25	43,80±0,96	13,±0,2	0,688	0,312
0,50	15,5±0,3	28,71±0,31	44,28±1,23	13,±0,3	0,685	0,315

0,55	15,3±0,3	28,66±0,27	44,79±0,99	13,±0,2	0,683	0,317
0,60	15,1±0,2	28,64±0,23	45,35±0,74	13,4±0,22	0,680	0,320
0,65	14,9±0,2	28,62±0,26	45,89±0,84	13,±0,2	0,677	0,323
0,70	14,7±0,2	28,59±0,27	46,43±0,90	13,±0,2	0,674	0,326
0,75	14,5±0,3	28,56±0,33	46,94±1,28	13,±0,3	0,672	0,328
0,80	14,4±0,2	28,54±0,28	47,50±0,82	14,±0,2	0,669	0,331
0,85	14,2±0,3	28,53±0,33	48,12±1,17	14,3±0,34	0,666	0,334
0,90	14,0±0,1	28,50±0,29	48,63±0,80	14,4±0,23	0,663	0,337
0,95	13,8±0,2	28,47±0,34	49,14±1,15	14,±0,3	0,661	0,339
1,00	13,66±0,15	28,4±0,3	49,73±0,79	14,7±0,23	0,658	0,342

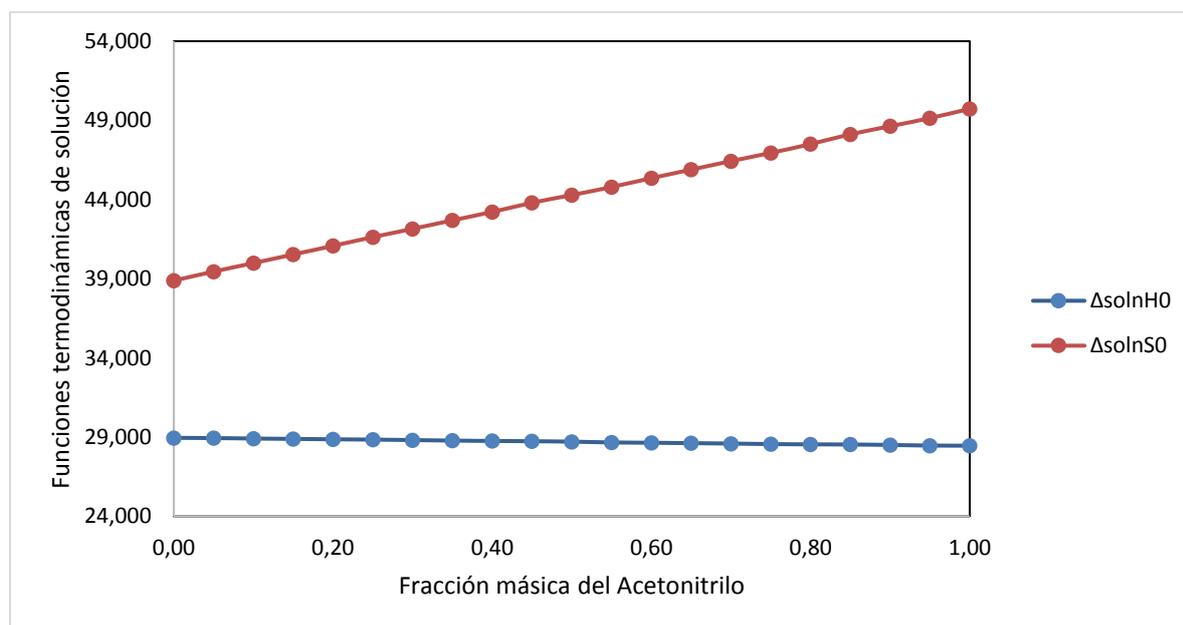


Figura 12 Funciones termodinámicas de solución para SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol.

5.1.1.2. Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y MST desde el medio más polar (Etanol) hasta el menos polar (Acetonitrilo)

En la tabla 9 se describen las funciones termodinámicas de transferencia de SD desde un medio de mayor a uno de menor polaridad. Cada dato se calculó restando la cantidad termodinámica del soluto desde el medio de mayor polaridad a la de menor polaridad.

Desde $w_{0,00}$ hasta $w_{0,30}$ el proceso de transferencia presenta energía Gibbs negativa indicando que la transferencia desde un solvente más polar a uno menos polar de la SD se presenta con un favorecimiento entálpico (entalpía negativa), y desfavorecimiento entrópico (entropía negativa); desde $w_{0,30}$ hasta $w_{0,35}$ la SD tiende a transferirse a medios de menor polaridad en

donde el proceso presenta tanto favorecimiento entálpico como favorecimiento entrópico (entropía positiva); desde $w_{0,35}$ hasta $w_{0,40}$ nuevamente el proceso es conducido por la entalpía y desfavorecido por la entropía; desde $w_{0,40}$ hasta $w_{0,45}$ la entropía favorece nuevamente el proceso; desde $w_{0,45}$ hasta $w_{0,85}$ se presenta un favorecimiento entálpico, y desfavorecimiento entrópico; desde $w_{0,85}$ hasta $w_{0,95}$ se presenta un desfavorecimiento entálpico (entalpía positiva) y un favorecimiento entrópico (entropía positiva); desde $w_{0,95}$ hasta $w_{0,1}$ se presenta favorecimiento entálpico y se mantiene el favorecimiento entrópico.

Tabla 9 Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD desde el medio más polar hasta el menos polar

Más polar → menos polar	$\Delta_{tr}G^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$
$w_{0,00} \rightarrow w_{0,05}$	-0,07±0,416	-0,2±0,39	-0,5±0,38	-0,1±1,85
$w_{0,05} \rightarrow w_{0,10}$	-0,18±0,660	-0,6±0,43	-1,5±0,51	-0,4±2,92
$w_{0,10} \rightarrow w_{0,15}$	-0,19±0,732	-0,8±0,44	-2,2±0,52	-0,6±3,25
$w_{0,15} \rightarrow w_{0,20}$	-0,25±0,648	-0,5±0,38	-1,1±0,40	-0,3±2,89
$w_{0,20} \rightarrow w_{0,25}$	-0,23±0,693	-0,4±0,35	-0,7±0,39	-0,2±3,11
$w_{0,25} \rightarrow w_{0,30}$	-0,20±0,673	-0,4±0,37	-0,8±0,36	-0,2±3,05
$w_{0,30} \rightarrow w_{0,35}$	-0,23±0,645	-0,0±0,43	0,46±0,36	0,13±2,98
$w_{0,35} \rightarrow w_{0,40}$	-0,28±0,662	-0,3±0,44	-0,1±0,38	-0,0±3,10
$w_{0,40} \rightarrow w_{0,45}$	-0,29±0,695	-0,1±0,38	0,45±0,39	0,13±3,28
$w_{0,45} \rightarrow w_{0,50}$	-0,24±0,733	-0,5±0,40	-0,9±0,40	-0,2±3,50
$w_{0,50} \rightarrow w_{0,55}$	-0,33±0,733	-0,5±0,41	-0,5±0,38	-0,1±3,55
$w_{0,55} \rightarrow w_{0,60}$	-0,30±0,692	-0,6±0,40	-1,1±0,34	-0,3±3,39
$w_{0,60} \rightarrow w_{0,65}$	-0,32±0,711	-0,8±0,41	-1,8±0,29	-0,5±3,54
$w_{0,65} \rightarrow w_{0,70}$	-0,29±0,752	-0,8±0,41	-1,8±0,24	-0,5±3,79
$w_{0,70} \rightarrow w_{0,75}$	-0,33±0,697	-0,6±0,41	-1,2±0,17	-0,3±3,56
$w_{0,75} \rightarrow w_{0,80}$	-0,26±0,681	-0,6±0,39	-1,2±0,11	-0,3±3,52
$w_{0,80} \rightarrow w_{0,85}$	-0,19±0,668	-0,3±0,42	-0,4±0,08	-0,1±3,49
$w_{0,85} \rightarrow w_{0,90}$	-0,24±0,619	0,10±0,39	1,17±0,09	0,34±3,27
$w_{0,90} \rightarrow w_{0,95}$	-0,12±0,658	0,10±0,41	0,77±0,13	0,23±3,53
$w_{0,95} \rightarrow w_{0,10}$	-0,32±0,536	-0,1±0,48	0,61±0,14	0,18±2,90

En la tabla 10 se describen las funciones termodinámicas de transferencia de SMR donde se encontró que desde $w_{0,00}$ hasta $w_{0,10}$ el proceso de transferencia presenta energía de Gibbs negativa indicando que la transferencia desde un solvente más polar a uno menos polar de la SMR se presenta con un favorecimiento entálpico (entalpía negativa), y favorecimiento entrópico (entropía positiva); desde $w_{0,10}$ hasta $w_{0,15}$ se presenta con un favorecimiento entálpico (entalpía negativa), y desfavorecimiento entrópico (entropía negativa); desde $w_{0,15}$ hasta $w_{0,25}$ se presenta un favorecimiento entálpico y favorecimiento entrópico; desde $w_{0,25}$ hasta $w_{0,30}$ hay favorecimiento entálpico y desfavorecimiento entrópico; desde $w_{0,30}$ hasta $w_{0,1}$

0,35 se presenta favorecimiento entálpico y desfavorecimiento entrópico; desde $w_{0,35}$ hasta $w_{0,40}$ se presenta favorecimiento entálpico y desfavorecimiento entrópico; desde $w_{0,40}$ hasta $w_{0,60}$ se presenta favorecimiento entálpico y favorecimiento entrópico; desde $w_{0,60}$ hasta $w_{0,65}$ se presenta favorecimiento entálpico y desfavorecimiento entrópico; desde $w_{0,65}$ hasta $w_{0,70}$ se presenta favorecimiento tanto entálpico como entrópico; desde $w_{0,70}$ hasta $w_{0,75}$ se presenta favorecimiento entálpico y desfavorecimiento entrópico; por último, desde $w_{0,75}$ hasta $w_{1,0}$ se presenta favorecimiento tanto entálpico como entrópico.

Tabla 10 Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SMR desde el medio más polar hasta el menos polar

Más polar → menos polar	$\Delta_{tr}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^\circ/\text{J K}^{-1}\text{mol}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
${}^a w_{0,00} \rightarrow w_{0,05}$	-0,26±0,366	-0,1±0,36	0,53±0,74	0,15±1,94
${}^a w_{0,05} \rightarrow w_{0,10}$	-0,23±0,191	-0,0±0,35	0,62±0,52	0,18±1,08
${}^a w_{0,10} \rightarrow w_{0,15}$	-0,25±0,184	-0,5±0,37	-0,8±0,53	-0,2±1,07
${}^a w_{0,15} \rightarrow w_{0,20}$	-0,24±0,174	-0,1±0,40	0,25±0,56	0,07±1,06
${}^a w_{0,20} \rightarrow w_{0,25}$	-0,25±0,190	-0,1±0,47	0,50±0,66	0,15±1,22
${}^a w_{0,25} \rightarrow w_{0,30}$	-0,24±0,191	-0,2±0,51	-0,1±0,71	-0,0±1,27
$w_{0,30} \rightarrow w_{0,35}$	-0,25±0,168	-0,1±0,53	0,25±0,72	0,07±1,18
$w_{0,35} \rightarrow w_{0,40}$	-0,23±0,166	-0,3±0,61	-0,2±0,80	-0,0±1,27
$w_{0,40} \rightarrow w_{0,45}$	-0,25±0,169	-0,1±0,67	0,35±0,89	0,10±1,38
$w_{0,45} \rightarrow w_{0,50}$	-0,24±0,170	-0,1±0,74	0,40±0,99	0,12±1,50
$w_{0,50} \rightarrow w_{0,55}$	-0,25±0,172	-0,1±0,81	0,30±1,08	0,08±1,64
$w_{0,55} \rightarrow w_{0,60}$	-0,25±0,183	-0,2±0,82	0,05±1,12	0,01±1,75
$w_{0,60} \rightarrow w_{0,65}$	-0,25±0,184	-0,3±0,85	-0,3±1,17	-0,0±1,84
$w_{0,65} \rightarrow w_{0,70}$	-0,24±0,163	-0,1±0,94	0,35±1,28	0,10±1,90
$w_{0,70} \rightarrow w_{0,75}$	-0,26±0,169	-0,3±1,03	-0,1±1,41	-0,0±2,17
$w_{0,75} \rightarrow w_{0,80}$	-0,23±0,169	-0,1±1,12	0,43±1,55	0,12±2,40
$w_{0,80} \rightarrow w_{0,85}$	-0,25±0,152	-0,0±1,23	0,63±1,71	0,18±2,63
$w_{0,85} \rightarrow w_{0,90}$	-0,25±0,170	-0,0±1,29	0,56±1,83	0,16±2,95
$w_{0,90} \rightarrow w_{0,95}$	-0,23±0,161	-0,0±1,31	0,59±1,89	0,17±3,00
$w_{0,95} \rightarrow w_{1,0}$	-0,23±0,164	-0,0±1,33	0,73±1,96	0,21±3,14

En la tabla 11 se presentan las funciones termodinámicas de transferencia de la SMT, donde el proceso de transferencia presenta energía de Gibbs negativa indicando que la transferencia desde un solvente más polar a uno menos polar de la SMT se presenta con un favorecimiento entálpico (entalpía negativa), y favorecimiento entrópico (entropía positiva) en todos sus datos.

Tabla 11 Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SMT desde el medio más polar hasta el menos polar

Mas polar→Menos polar	$\Delta_{tr}G^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$
${}^a w_{0.00} \rightarrow w_{0.05}$	-0,18±0,417	-0,014±0,3006	0,57±1,03	0,16±0,30
${}^a w_{0.05} \rightarrow w_{0.10}$	-0,18±0,421	-0,027±0,3006	0,53±1,05	0,15±0,31
${}^a w_{0.10} \rightarrow w_{0.15}$	-0,18±0,362	-0,023±0,2757	0,54±0,94	0,16±0,28
${}^a w_{0.15} \rightarrow w_{0.20}$	-0,18±0,391	-0,024±0,2918	0,54±1,04	0,16±0,30
${}^a w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	-0,18±0,496	-0,020±0,3481	0,55±1,34	0,16±0,39
${}^a w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	-0,18±0,471	-0,029±0,3419	0,52±1,29	0,15±0,38
$w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	-0,19±0,402	-0,032±0,3173	0,53±1,15	0,16±0,34
$w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	-0,18±0,389	-0,023±0,3208	0,52±1,14	0,15±0,34
$w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	-0,18±0,382	-0,015±0,3272	0,57±1,16	0,17±0,34
$w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	-0,17±0,508	-0,028±0,4052	0,48±1,56	0,14±0,46
$w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	-0,19±0,504	-0,048±0,4148	0,50±1,58	0,15±0,47
$w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	-0,18±0,374	-0,019±0,3601	0,56±1,24	0,16±0,36
$w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	-0,18±0,321	-0,026±0,3527	0,53±1,12	0,15±0,33
$w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	-0,18±0,346	-0,025±0,3783	0,54±1,23	0,16±0,36
$w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	-0,18±0,438	-0,031±0,4350	0,51±1,57	0,15±0,46
$w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	-0,18±0,416	-0,018±0,4387	0,55±1,52	0,16±0,45
$w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	-0,19±0,369	-0,007±0,4350	0,61±1,43	0,18±0,42
$w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	-0,18±0,354	-0,029±0,4453	0,50±1,42	0,15±0,42
$w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	-0,18±0,331	-0,037±0,4571	0,51±1,40	0,15±0,41
$w_{0.95} \rightarrow w_{0.10}$	-0,18±0,319	-0,009±0,4718	0,58±1,40	0,17±0,41

5.1.1.3. Funciones termodinámicas de mezcla de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes (Acetonitrilo + etanol)

La tabla 12 presenta las funciones termodinámicas de mezcla de la SD, donde se puede observar que el proceso de solución es favorecido por el proceso de fusión puesto que la energía Gibbs de mezcla es positivo en todos los casos por otra parte, la entalpía de mezcla desde $w_1=0,00$ hasta $w_1 = 0,45$ es positiva, por lo que presenta un desfavorecimiento al proceso de solución, desde $w_1=0,50$ hasta $w_1 = 1,0$ la entalpía es negativa indicando un favorecimiento al proceso de solución; se puede observar que la entalpía de mezcla disminuye a medida que incrementa la concentración de Acetonitrilo indicando que el proceso de formación de la cavidad el cual es desfavorable para el proceso de solución (proceso endotérmico) se presenta con mayor facilidad. En cuanto a la entropía de mezcla se observa que es negativa en todos los casos lo que conduce a un desfavorecimiento al proceso de solución.

Tabla 12 Funciones termodinámicas de mezcla de SD

W_1^a	$\Delta G_{mix}^0/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta H_{mix}^0/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta S_{mix}^0/\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta S_{mix}^0/\text{KJ.mol}^{-1}$
0,00	9,03±0,28	3,9±0,3	-17,1±0,3	-5,11±1,30
0,05	8,95±0,31	3,68±0,32	-17,6±0,3	-5,2±1,4
0,10	8,7±0,5	3,0±0,3	-19,2±0,5	-5,7±2,6
0,15	8,5±0,4	2,1±0,3	-21,4±0,4	-6,38±2,03
0,20	8,3±0,4	1,58±0,30	-22,5±0,3	-6,72±2,15
0,25	8,0±0,5	1,11±0,30	-23,3±0,4	-6,9±2,3
0,30	7,8±0,4	0,64±0,32	-24,2±0,3	-7,22±2,06
0,35	7,6±0,4	0,5±0,3	-23,8±0,3	-7,08±2,24
0,40	7,3±0,4	0,2±0,3	-24,0±0,3	-7,14±2,23
0,45	7,0±0,5	0,04±0,31	-23,5±0,4	-7,0±2,4
0,50	6,8±0,5	-0,4±0,3	-24,5±0,4	-7,2±2,5
0,55	6,4±0,5	-0,99±0,33	-25,0±0,3	-7,4±2,5
0,60	6,1±0,4	-1,6±0,3	-26,2±0,3	-7,81±2,32
0,65	5,8±0,5	-2,54±0,33	-28,1±0,3	-8,3±2,7
0,70	5,5±0,5	-3,3±0,3	-29,95±0,31	-8,9±2,6
0,75	5,2±0,4	-4,07±0,32	-31,19±0,30	-9,2±2,4
0,80	4,9±0,5	-4,72±0,33	-32,47±0,29	-9,6±2,6
0,85	4,7±0,4	-5,0±0,3	-32,96±0,29	-9,8±2,3
0,90	4,5±0,4	-4,96±0,30	-31,79±0,29	-9,4±2,3
0,95	4,3±0,5	-4,8±0,3	-31,01±0,30	-9,2±2,7
1,00	4,04±0,20	-4,9±0,3	-30,40±0,29	-9,04±1,22

La tabla 13 presenta las funciones termodinámicas de mezcla de la SMR, donde se puede observar que el proceso de solución es favorecido por el proceso de fusión (energía Gibbs de mezcla positiva), por otra parte, la entalpía es positiva, por lo que se presenta un desfavorecimiento al proceso de solución; se puede observar que la entalpía de mezcla disminuye a medida que incrementa la concentración de Acetonitrilo indicando que el proceso de formación de la cavidad del solvente para alojar al soluto, el cual es desfavorable para el proceso de solución (proceso endotérmico) se presenta con mayor facilidad. En cuanto a la entropía de mezcla se observa que es negativa lo que conduce a un desfavorecimiento al proceso de solución.

Tabla 13 Funciones termodinámicas de mezcla de SMR

W_1	$\Delta G_{mix}^0/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta H_{mix}^0/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta S_{mix}^0/\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta S_{mix}^0/\text{KJ.mol}^{-1}$
0,00	6,91±0,34	5,5±0,3	-4,57±0,7	-1,36±0,20

0,05	6,64±0,14	5,44±0,31	-4,03±0,4	-1,2±0,1
0,10	6,4±0,1	5,3±0,2	-3,41±0,4	-1,0±0,1
0,15	6,1±0,1	4,8±0,3	-4,26±0,5	-1,26±0,15
0,20	5,9±0,1	4,71±0,33	-4,00±0,5	-1,19±0,15
0,25	5,6±0,1	4,60±0,41	-3,49±0,6	-1,0±0,1
0,30	5,4±0,1	4,32±0,39	-3,61±0,5	-1,07±0,17
0,35	5,1±0,1	4,1±0,4	-3,35±0,6	-0,99±0,18
0,40	4,9±0,1	3,8±0,4	-3,57±0,6	-1,06±0,20
0,45	4,6±0,1	3,69±0,52	-3,21±0,7	-0,9±0,2
0,50	4,4±0,1	3,56±0,5	-2,80±0,8	-0,8±0,2
0,55	4,1±0,1	3,400±0,61	-2,50±0,8	-0,7±0,2
0,60	3,8±0,1	3,16±0,5	-2,45±0,8	-0,73±0,25
0,65	3,6±0,1	2,811±0,65	-2,77±0,9	-0,8±0,2
0,70	3,3±0,1	2,67±0,7	-2,417±0,99	-0,7±0,2
0,75	3,1±0,1	2,371±0,78	-2,554±1,09	-0,7±0,3
0,80	2,8±0,1	2,266±0,84	-2,118±1,17	-0,6±0,3
0,85	2,6±0,1	2,19±0,9	-1,485±1,32	-0,4±0,3
0,90	2,3±0,1	2,112±0,92	-0,920±1,34	-0,2±0,4
0,95	2,1±0,1	2,05±0,9	-0,321±1,40	-0,0±0,4
1,00	1,90±0,14	2,03±0,9	0,4154±1,43	0,123±0,42

En cuanto a la SMT, en la tabla 14 se puede observar que el proceso de solución es favorecido por el proceso de fusión (energía Gibbs de mezcla positiva), en cuanto a la entalpía positiva, presenta un desfavorecimiento para el proceso de solución, adicionalmente la entalpía de mezcla disminuye a medida que se incrementa la concentración de Acetonitrilo, indicando que el proceso de formación es endotérmico. Para la entropía de mezcla se observa que desde $w_1=0,00$ hasta $w_1 = 0,60$ es negativo, lo que es desfavorable para el proceso; desde $w_1=0,65$ hasta $w_1 = 1,0$ la entropía es positiva lo que conduce a un favorecimiento al proceso de solución.

Tabla 14 Funciones termodinámicas de mezcla de SMT

w_1	$\Delta G_{\text{soln}}^{\text{mix}}$ /KJ.mol ⁻¹	ΔH_{mix}^0 /KJ.mol ⁻¹	ΔS_{mix}^0 /J.mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta S_{\text{mix}}^0$ /KJ.mol ⁻¹
0,00	6,09±0,23	4,1±0,2	-6,67±0,6	-1,98±0,20
0,05	5,90±0,34	4,09±0,29	-6,10±0,9	-1,8±0,2
0,10	5,7±0,2	4,0±0,2	-5,56±0,7	-1,6±0,2
0,15	5,5±0,2	4,0±0,2	-5,02±0,8	-1,49±0,23
0,20	5,3±0,2	4,01±0,27	-4,47±0,8	-1,33±0,25
0,25	5,1±0,4	3,99±0,32	-3,92±1,1	-1,1±0,3
0,30	4,9±0,2	3,96±0,26	-3,40±0,7	-1,01±0,23
0,35	4,7±0,3	3,9±0,3	-2,86±1,0	-0,85±0,30
0,40	4,6±0,2	3,9±0,2	-2,33±0,7	-0,69±0,22
0,45	4,4±0,3	3,89±0,31	-1,75±1,0	-0,5±0,3
0,50	4,2±0,4	3,86±0,3	-1,27±1,2	-0,3±0,3

0,55	4,0±0,3	3,816±0,32	-0,76±1,0	-0,2±0,3
0,60	3,8±0,2	3,79±0,2	-0,20±0,8	-0,06±0,24
0,65	3,6±0,2	3,770±0,31	0,333±0,9	0,09±0,2
0,70	3,4±0,2	3,74±0,3	0,8736±0,97	0,25±0,2
0,75	3,2±0,3	3,713±0,38	1,3913±1,33	0,41±0,3
0,80	3,1±0,2	3,695±0,33	1,9468±0,90	0,57±0,2
0,85	2,9±0,3	3,68±0,3	2,5644±1,23	0,76±0,3
0,90	2,7±0,1	3,657±0,34	3,0737±0,88	0,91±0,2
0,95	2,5±0,2	3,62±0,3	3,5875±1,21	1,06±0,3
1,00	2,36±0,16	3,61±0,3	4,1752±0,87	1,242±0,26

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

5.2.2. Aplicación del modelo de Yalkowsky-Roseman para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

En la tabla 15 se presenta la solubilidad logarítmica de la SD, SMR y SMT calculada mediante la ecuación (7). Los datos calculados por este modelo, se obtienen a partir de la solubilidad a una sola temperatura, en los solventes puros ($w= 0,00$ Acetonitrilo y $w= 1,0$ Etanol). La SD presenta un Porcentaje de error medio absoluto (PEMA) de 7,37, siendo mayor con respecto a los otros dos fármacos, SMR 0,92 y SMT 0,26. Esta desviación permite determinar que tanta desviación se presenta los datos calculados con respecto a los datos experimentales. De acuerdo con el PEMA el modelo de Yalkowsky- Roseman permite estimar de una manera muy aproximada los datos experimentales de la solubilidad de las 3 sulfonamidas.

En la tabla 16 se puede observar que la mayor desviación entre los datos se presenta en la SD, por otra parte, la SMR y la SMT no se observan diferencias significativas entre los datos experimentales y los calculados, por lo que hay mayor concordancia entre los datos. En la SD, el valor que más desviación presenta con respecto a los demás datos se encuentra en la temperatura 308,15 con 17,7, es mayor con respecto a la desviación en los datos que registran la SMR y la SMT 6,87 y 0,88 respectivamente.

Tabla 15 Solubilidad calculada según el modelo Yalkowsky- Roseman de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina 10 ₄ x3																					
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,36	0,40	0,45	0,50	0,55	0,62	0,69	0,77	0,86	0,96	1,07	1,19	1,32	1,48	1,65	1,84	2,05	2,28	2,54	2,84	3,16
283,15	0,43	0,48	0,54	0,60	0,67	0,75	0,83	0,93	1,04	1,16	1,29	1,44	1,60	1,79	2,00	2,23	2,48	2,77	3,09	3,45	3,85
288,15	0,53	0,59	0,66	0,73	0,82	0,91	1,01	1,13	1,26	1,40	1,57	1,75	1,95	2,17	2,42	2,70	3,01	3,36	3,74	4,17	4,65
293,15	0,63	0,70	0,78	0,86	0,96	1,07	1,19	1,32	1,47	1,64	1,83	2,03	2,26	2,52	2,80	3,12	3,47	3,86	4,30	4,78	5,32
298,15	0,77	0,86	0,95	1,05	1,17	1,29	1,43	1,59	1,76	1,95	2,16	2,39	2,65	2,94	3,25	3,61	4,00	4,43	4,91	5,44	6,02
303,15	0,95	1,04	1,15	1,27	1,40	1,54	1,70	1,87	2,07	2,28	2,51	2,77	3,05	3,36	3,71	4,09	4,51	4,97	5,48	6,04	6,66
308,15	1,17	1,28	1,41	1,55	1,71	1,88	2,06	2,27	2,49	2,74	3,01	3,31	3,64	4,00	4,39	4,83	5,31	5,83	6,41	7,05	7,75
313,15	1,38	1,51	1,66	1,82	1,99	2,18	2,39	2,62	2,87	3,15	3,45	3,79	4,15	4,55	4,99	5,47	5,99	6,57	7,20	7,89	8,65
318,15	1,69	1,84	2,01	2,18	2,38	2,59	2,82	3,08	3,35	3,65	3,98	4,33	4,72	5,14	5,60	6,10	6,64	7,24	7,88	8,59	9,35
Sulfamerazina 10 ₄ x3																					
278,15	1,43	1,60	1,78	1,99	2,23	2,49	2,78	3,10	3,47	3,87	4,33	4,83	5,40	6,03	6,74	7,53	8,41	9,39	10,49	11,72	13,09
283,15	1,78	1,98	2,20	2,45	2,73	3,04	3,38	3,76	4,18	4,66	5,18	5,77	6,42	7,14	7,95	8,85	9,85	10,96	12,20	13,57	15,10
288,15	2,22	2,46	2,72	3,02	3,35	3,71	4,11	4,56	5,05	5,60	6,21	6,89	7,63	8,46	9,38	10,40	11,52	12,78	14,16	15,70	17,40
293,15	2,74	3,03	3,34	3,69	4,08	4,51	4,98	5,50	6,08	6,72	7,42	8,20	9,06	10,00	11,05	12,21	13,49	14,90	16,46	18,19	20,09
298,15	3,41	3,75	4,12	4,53	4,99	5,49	6,03	6,64	7,30	8,03	8,83	9,71	10,68	11,74	12,92	14,21	15,62	17,18	18,90	20,79	22,86
303,15	4,09	4,50	4,94	5,44	5,97	6,57	7,22	7,94	8,72	9,59	10,54	11,59	12,73	14,00	15,39	16,91	18,59	20,44	22,46	24,69	27,14
308,15	4,79	5,29	5,84	6,44	7,11	7,86	8,67	9,58	10,57	11,68	12,89	14,24	15,72	17,36	19,16	21,16	23,36	25,80	28,48	31,45	34,73
313,15	6,15	6,78	7,47	8,24	9,08	10,01	11,03	12,16	13,41	14,78	16,30	17,96	19,80	21,83	24,07	26,53	29,25	32,24	35,54	39,18	43,19
318,15	7,15	7,93	8,80	9,77	10,84	12,02	13,34	14,80	16,42	18,22	20,22	22,43	24,89	27,62	30,65	34,00	37,73	41,86	46,45	51,54	57,18
Sulfametazina 10 ₄ x3																					
278,15	3,92	4,23	4,56	4,92	5,31	5,73	6,17	6,66	7,18	7,75	8,36	9,01	9,72	10,48	11,31	12,19	13,15	14,18	15,30	16,50	17,80
283,15	4,89	5,28	5,69	6,13	6,61	7,13	7,69	8,29	8,93	9,63	10,38	11,20	12,07	13,01	14,03	15,13	16,31	17,58	18,96	20,44	22,04
288,15	6,06	6,53	7,04	7,59	8,18	8,81	9,50	10,24	11,04	11,89	12,82	13,82	14,90	16,06	17,31	18,65	20,11	21,67	23,36	25,18	27,14
293,15	7,47	8,05	8,67	9,34	10,06	10,84	11,68	12,58	13,55	14,60	15,72	16,94	18,25	19,66	21,18	22,81	24,58	26,48	28,52	30,72	33,10
298,15	9,18	9,93	10,73	11,60	12,54	13,55	14,65	15,83	17,11	18,50	19,99	21,61	23,36	25,25	27,29	29,50	31,89	34,46	37,25	40,27	43,52
303,15	10,87	11,74	12,68	13,70	14,79	15,98	17,26	18,64	20,14	21,75	23,50	25,38	27,42	29,62	31,99	34,56	37,33	40,32	43,55	47,05	50,82
308,15	12,99	14,00	15,09	16,26	17,53	18,89	20,36	21,95	23,65	25,49	27,48	29,61	31,92	34,40	37,08	39,96	43,07	46,42	50,03	53,93	58,12
313,15	16,23	17,46	18,78	20,20	21,74	23,38	25,15	27,06	29,11	31,32	33,69	36,25	38,99	41,95	45,13	48,55	52,23	56,18	60,44	65,02	69,95
318,15	18,93	20,39	21,95	23,64	25,45	27,40	29,51	31,77	34,21	36,83	39,66	42,70	45,98	49,51	53,31	57,40	61,80	66,55	71,65	77,15	83,07

Tabla 16 Desviación relativa del modelo Yalkowsky- Roseman de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina																					
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,00	7,84	9,40	10,24	10,35	10,67	10,50	10,58	9,69	9,82	7,60	4,07	0,41	3,17	7,79	11,69	12,47	12,18	8,97	5,30	0,00
283,15	0,00	7,83	9,73	11,00	9,88	10,87	12,59	14,68	12,07	11,06	10,82	6,83	3,95	0,74	3,64	6,57	8,04	5,90	5,04	1,25	0,00
288,15	0,00	7,98	11,33	12,80	11,66	12,32	14,55	16,61	15,62	12,47	14,09	9,62	7,85	3,12	1,46	2,14	2,83	0,92	0,31	7,41	0,00
293,15	0,00	5,68	8,21	10,06	10,45	10,79	13,92	15,28	14,28	11,72	12,01	9,10	7,27	3,68	2,26	1,75	2,90	0,13	1,31	7,78	0,00
298,15	0,00	7,38	9,59	12,63	11,57	12,99	15,44	16,23	14,19	11,84	13,30	9,66	7,00	3,37	1,91	1,43	0,51	1,16	1,03	7,71	0,00
303,15	0,00	7,07	9,84	12,86	12,38	12,60	14,86	17,09	13,80	11,09	11,64	7,29	6,16	2,01	0,55	1,60	3,35	0,69	1,35	3,60	0,00
308,15	0,00	9,60	13,08	15,81	14,43	14,81	17,77	17,38	15,75	12,68	13,58	9,18	7,26	4,33	2,93	0,73	0,29	2,28	1,70	5,61	0,00
313,15	0,00	5,62	9,42	11,59	11,55	12,35	14,71	15,23	12,93	9,58	10,20	6,57	4,54	1,61	1,57	1,74	2,05	0,02	0,95	2,80	0,00
318,15	0,00	5,95	8,10	12,09	13,52	14,36	13,73	11,77	10,43	9,25	7,42	4,62	1,43	1,20	2,16	4,12	4,32	4,43	4,41	2,53	0,00
Sulfamerazina																					
278,15	0,00	0,98	1,73	0,93	0,97	0,43	0,37	0,51	0,35	0,13	0,97	0,20	0,97	0,98	0,29	0,94	0,35	0,46	1,70	3,53	0,00
283,15	0,00	2,28	1,12	2,51	1,44	3,49	3,00	3,13	3,49	4,28	4,79	5,01	4,59	4,72	5,12	5,86	5,63	6,59	6,87	6,87	0,00
288,15	0,00	0,37	0,51	0,35	0,14	0,97	0,98	0,28	0,93	0,97	0,42	0,46	0,11	0,49	0,27	0,96	0,93	0,90	0,52	0,40	0,00
293,15	0,00	0,50	0,50	0,48	1,05	0,48	0,28	0,95	0,27	0,50	0,48	0,14	0,52	0,39	0,49	1,01	0,26	0,19	0,50	0,43	0,00
298,15	0,00	0,30	0,93	0,29	0,52	0,50	0,14	0,13	0,13	0,48	0,13	0,99	1,25	0,92	0,96	0,41	0,12	0,32	1,01	0,48	0,00
303,15	0,00	0,18	0,18	0,17	0,93	0,16	0,35	0,95	0,27	0,50	0,48	0,98	1,29	1,26	0,12	1,27	0,26	0,20	0,26	0,11	0,00
308,15	0,00	0,12	0,12	0,11	0,47	0,12	0,49	0,14	0,97	0,98	0,28	0,28	0,97	0,42	0,26	0,50	0,97	0,95	0,19	0,47	0,00
313,15	0,00	1,30	1,27	1,24	0,13	1,22	0,93	0,48	0,28	0,96	0,27	1,26	0,48	0,48	0,70	0,48	0,28	0,51	0,52	0,39	0,00
318,15	0,00	2,48	0,38	0,48	1,00	1,25	0,27	0,96	0,41	0,38	0,69	0,12	0,48	0,16	0,38	1,00	0,41	2,33	1,00	0,49	0,00
Sulfametazina																					
278,15	0,00	0,42	0,29	0,33	0,35	0,52	0,19	0,16	0,07	0,48	0,33	0,45	0,32	0,37	0,38	0,55	0,44	0,07	0,12	0,39	0,00
283,15	0,00	0,41	0,29	0,33	0,35	0,50	0,41	0,09	0,11	0,34	0,68	0,43	0,30	0,34	0,36	0,53	0,20	0,17	0,05	0,50	0,00
288,15	0,00	0,25	0,17	0,20	0,21	0,30	0,34	0,18	0,12	0,15	0,83	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,06	0,09	0,05	0,05	0,00
293,15	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,06	0,08	0,05	0,05	0,31	0,36	0,25	0,29	0,30	0,44	0,15	0,16	0,05	0,42	0,00
298,15	0,00	0,30	0,21	0,24	0,25	0,37	0,31	0,09	0,08	0,24	0,55	0,24	0,17	0,19	0,20	0,30	0,34	0,18	0,12	0,15	0,00
303,15	0,00	0,35	0,25	0,28	0,30	0,44	0,15	0,15	0,06	0,41	0,33	0,71	0,50	0,57	0,60	0,88	0,39	0,21	0,05	0,78	0,00
308,15	0,00	0,67	0,47	0,54	0,56	0,82	0,61	0,08	0,13	0,59	0,82	0,44	0,31	0,35	0,37	0,53	0,42	0,09	0,10	0,37	0,00
313,15	0,00	0,44	0,31	0,35	0,37	0,54	0,43	0,08	0,11	0,38	0,66	0,26	0,19	0,21	0,22	0,32	0,36	0,16	0,14	0,17	0,00
318,15	0,00	0,71	0,50	0,57	0,60	0,88	0,39	0,21	0,05	0,79	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,07	0,08	0,05	0,05	0,00

De acuerdo con la figura 13, 14 y 15 y el modelo Yalkowsky- Roseman presenta desviaciones pequeñas. En el caso de la SMT y la SMR presentan valores menores de desviación con respecto a la SD; con respecto a la SD los mayores valores se encuentran en mezclas intermedias entre 0,15 y 0,50.

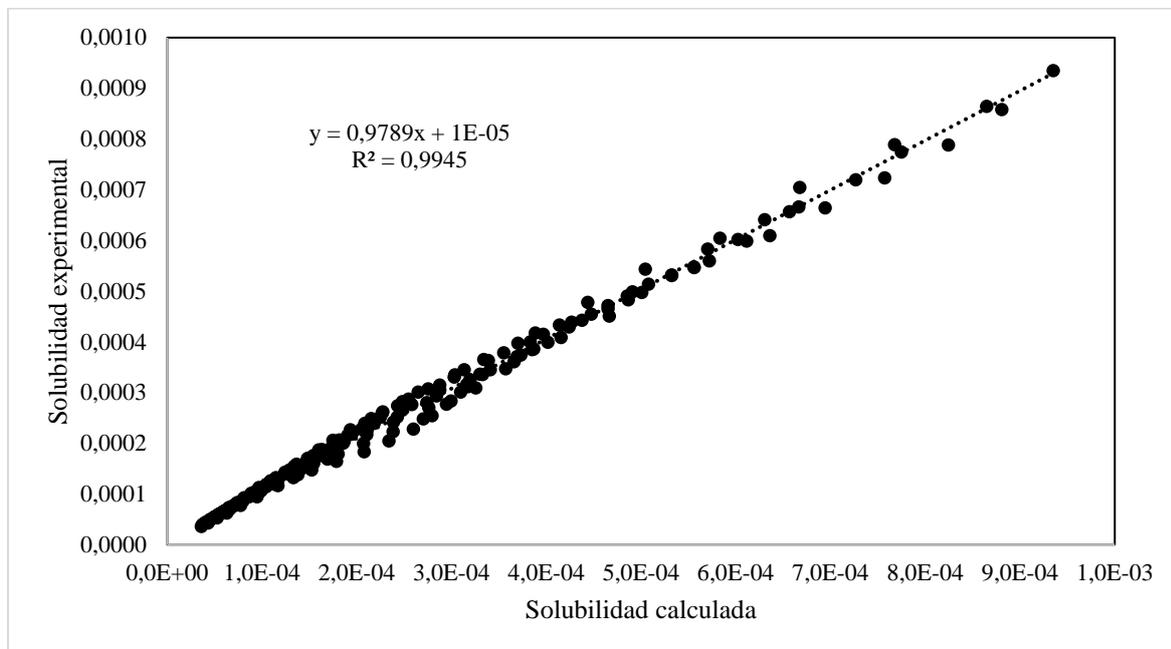


Figura 13 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

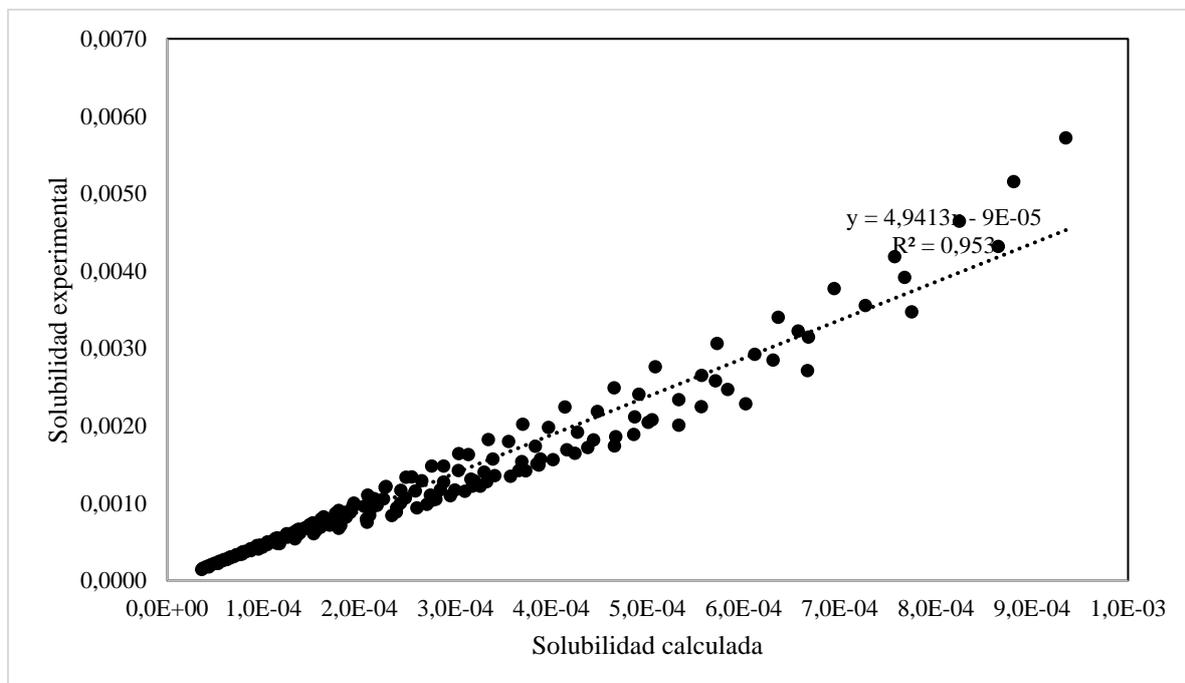


Figura 14 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

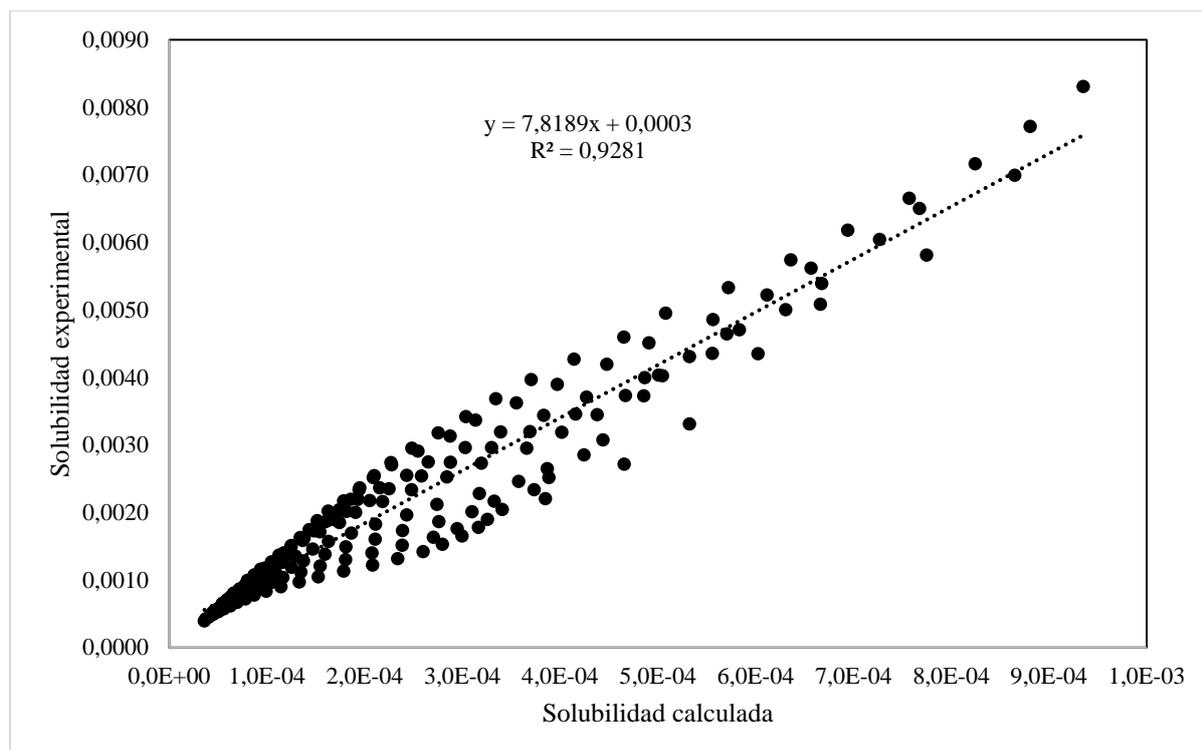


Figura 15 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

5.2.3. Aplicación del modelo de van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

La tabla 17 muestra los coeficientes de la ecuación de van't Hoff para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol. Van't Hoff a diferencia de Yalkowsky-Roseman, calcula la solubilidad en función de los cambios de temperatura; estos valores se determinaron a partir del logaritmo natural de los datos experimentales, a temperatura inversa de 278,15 K y 318,15 K. Una vez se obtuvo todos los datos, se graficó, y se generó la ecuación que indicó los valores del intercepto (A) y la pendiente (B).

Tabla 17 Parámetros de la ecuación de van't Hoff para SD, SMR y SMT en mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol

w ₁	Sulfadiazina		Sulfamerazina		Silfametazina	
	A	B	A	B	A	B
0,00	2,0869	-3427,2	3,9462	-3560	4,6769	-3482,6
0,05	2,0758	-3414,8	4,1343	-3578	4,7669	-3485,4
0,10	1,9403	-3350,9	4,2097	-3576,4	4,8211	-3479,8
0,15	1,629	-3236,2	4,0908	-3505	4,8862	-3476,7
0,20	1,459	-3158,9	4,1865	-3500,9	4,9496	-3473,3
0,25	1,3446	-3097,7	4,3023	-3503,8	5,0226	-3472,1

0,30	1,3013	-3054,9	4,293	-3472,7	5,0689	-3464,9
0,35	1,3699	-3043,6	4,3866	-3465,5	5,1191	-3457,9
0,40	1,3327	-3001,1	4,4597	-3457,4	5,1762	-3453,4
0,45	1,3504	-2976,1	4,4386	-3420,1	5,267	-3456,1
0,50	1,2663	-2916,8	4,6388	-3447,3	5,3018	-3447
0,55	1,1689	-2850,2	4,5779	-3397,5	5,3942	-3452
0,60	1,0334	-2770	4,6595	-3391,5	5,4472	-3445,3
0,65	0,7797	-2661	4,6318	-3347,6	5,5127	-3442,7
0,70	0,6328	-2576,6	4,6949	-3336,3	5,5763	-3439,4
0,75	0,4161	-2474,1	4,817	-3337,7	5,6508	-3439,5
0,80	0,2956	-2407,9	4,9162	-3338,0	5,6991	-3431,6
0,85	0,2518	-2366,4	5,1354	-3368,5	5,7381	-3420
0,90	0,424	-2394	5,1711	-3351,1	5,8027	-3417,5
0,95	0,4678	-2386,9	5,3106	-3364,0	5,8919	-3422
1,00	0,5665	-2399,3	5,0874	-3261,5	5,9236	-3408,7

A continuación, en las tablas 18 y 19 y las figuras 16, 17, 18 se muestra la solubilidad calculada y la desviación relativa de cada dato con respecto al modelo de van't Hoff. Con respecto a los 3 fármacos se puede observar un efecto cosolvente positivo, dado la solubilidad aumenta a medida que aumenta la concentración del Acetonitrilo. Igualmente se puede observar que conforme se aumentó la temperatura, también aumentó la solubilidad de los tres solutos. Con respecto al coeficiente de correlación, se puede observar que es mayor al 0,90 para los 3 fármacos, siendo más exacto para la SD que presente una correlación del 0,99.

En cuanto a las desviaciones, se puede observar que los 3 solutos presentan desviaciones positivas, sin embargo, el soluto que mayor desviación presenta con respecto a los otros dos es la SMR, la cual logra alcanzar una desviación máxima de 57,18 a 318,15 K.

Tabla 18 Solubilidad calculada según el modelo van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina $10^4 x_3$																					
w_1	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
278,15	0,36	0,37	0,41	0,45	0,50	0,56	0,62	0,70	0,78	0,87	0,99	1,14	1,33	1,53	1,79	2,08	2,34	2,60	2,79	2,99	3,16
283,15	0,45	0,46	0,50	0,55	0,61	0,68	0,76	0,84	0,95	1,05	1,19	1,37	1,59	1,81	2,10	2,43	2,72	3,02	3,25	3,48	3,68
288,15	0,55	0,57	0,62	0,68	0,75	0,82	0,91	1,02	1,14	1,26	1,42	1,63	1,88	2,13	2,46	2,83	3,16	3,49	3,77	4,03	4,26
293,15	0,67	0,70	0,76	0,82	0,90	0,99	1,09	1,22	1,36	1,50	1,69	1,93	2,21	2,49	2,87	3,28	3,64	4,01	4,34	4,65	4,92
298,15	0,82	0,85	0,92	0,99	1,08	1,18	1,30	1,45	1,61	1,78	2,00	2,27	2,59	2,90	3,32	3,77	4,18	4,60	4,98	5,33	5,64
303,15	0,99	1,02	1,10	1,18	1,28	1,40	1,54	1,72	1,90	2,10	2,35	2,66	3,02	3,36	3,83	4,33	4,77	5,24	5,68	6,08	6,44
308,15	1,19	1,23	1,32	1,40	1,52	1,65	1,82	2,02	2,23	2,47	2,75	3,10	3,51	3,88	4,40	4,94	5,43	5,95	6,46	6,90	7,32
313,15	1,42	1,46	1,57	1,66	1,79	1,94	2,13	2,37	2,61	2,88	3,20	3,59	4,05	4,45	5,03	5,62	6,15	6,72	7,31	7,81	8,29
318,15	1,69	1,74	1,86	1,95	2,10	2,27	2,48	2,76	3,03	3,34	3,70	4,14	4,65	5,08	5,72	6,36	6,94	7,57	8,24	8,81	9,35
Sulfamerazina $10^4 x_3$																					
278,15	1,43	1,62	1,75	2,01	2,25	2,50	2,77	3,12	3,46	3,87	4,29	4,82	5,35	6,09	6,76	7,60	8,38	9,35	10,32	11,32	13,09
283,15	1,79	2,03	2,20	2,51	2,81	3,12	3,45	3,89	4,30	4,81	5,34	5,99	6,63	7,53	8,35	9,39	10,36	11,58	12,76	14,02	16,10
288,15	2,23	2,53	2,74	3,12	3,48	3,87	4,27	4,81	5,32	5,93	6,59	7,37	8,17	9,25	10,25	11,52	12,71	14,23	15,67	17,23	19,67
293,15	2,75	3,12	3,39	3,83	4,28	4,76	5,24	5,90	6,53	7,26	8,08	9,01	9,98	11,28	12,48	14,04	15,49	17,38	19,11	21,02	23,86
298,15	3,37	3,83	4,16	4,69	5,23	5,82	6,40	7,20	7,96	8,83	9,84	10,95	12,12	13,66	15,11	16,99	18,74	21,07	23,15	25,48	28,75
303,15	4,11	4,67	5,07	5,69	6,35	7,06	7,75	8,72	9,63	10,67	11,91	13,21	14,62	16,44	18,17	20,44	22,54	25,38	27,86	30,70	34,43
308,15	4,97	5,66	6,13	6,86	7,66	8,52	9,34	10,49	11,59	12,81	14,33	15,84	17,53	19,66	21,72	24,43	26,95	30,40	33,33	36,75	41,00
313,15	5,98	6,81	7,38	8,23	9,18	10,21	11,18	12,56	13,86	15,29	17,13	18,89	20,90	23,38	25,82	29,05	32,04	36,19	39,65	43,75	48,55
318,15	7,15	8,15	8,84	9,81	10,95	12,18	13,30	14,94	16,49	18,16	20,36	22,41	24,77	27,66	30,53	34,34	37,89	42,86	46,92	51,80	57,18
Sulfametazina $10^4 x_3$																					
278,15	3,92	4,25	4,58	4,94	5,33	5,76	6,19	6,67	7,18	7,78	8,33	8,97	9,69	10,44	11,26	12,13	13,09	14,20	15,28	16,44	17,80
283,15	4,89	5,30	5,71	6,16	6,64	7,17	7,71	8,31	8,94	9,69	10,36	11,17	12,06	12,99	14,01	15,09	16,28	17,64	18,98	20,43	22,10
288,15	6,06	6,56	7,06	7,62	8,22	8,88	9,53	10,27	11,04	11,98	12,80	13,80	14,89	16,05	17,30	18,63	20,09	21,75	23,40	25,19	27,23
293,15	7,44	8,07	8,68	9,36	10,09	10,90	11,70	12,60	13,55	14,70	15,70	16,93	18,26	19,67	21,20	22,83	24,62	26,63	28,65	30,85	33,32
298,15	9,08	9,85	10,59	11,42	12,31	13,30	14,27	15,36	16,51	17,91	19,12	20,62	22,24	23,95	25,81	27,80	29,96	32,39	34,84	37,52	40,49
303,15	11,01	11,94	12,84	13,85	14,92	16,11	17,28	18,59	19,98	21,69	23,14	24,96	26,91	28,98	31,22	33,63	36,22	39,13	42,09	45,34	48,89
308,15	13,27	14,39	15,47	16,68	17,97	19,40	20,80	22,38	24,04	26,09	27,83	30,03	32,36	34,84	37,53	40,42	43,52	46,99	50,53	54,45	58,68
313,15	15,90	17,24	18,53	19,97	21,51	23,23	24,89	26,77	28,75	31,21	33,27	35,91	38,69	41,65	44,85	48,31	51,99	56,10	60,32	65,01	70,02
318,15	18,93	20,53	22,06	23,78	25,60	27,65	29,62	31,84	34,19	37,12	39,55	42,70	45,99	49,50	53,30	57,41	61,76	66,61	71,61	77,19	83,08

Tabla 19 Desviación relativa del modelo van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina																					
w1	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,00
278,15	0,003	0,015	0,002	0,005	0,007	0,017	0,008	0,127	0,005	0,007	0,006	0,006	0,000	0,125	0,018	0,007	0,011	0,019	0,009	0,001	0,020
283,15	3,374	3,240	3,064	2,644	0,965	1,096	2,509	4,323	2,302	1,043	2,441	1,610	2,736	0,265	1,492	2,005	0,800	2,461	0,119	2,268	4,349
288,15	4,422	4,406	5,237	4,299	2,158	1,648	3,291	5,038	4,290	1,001	3,785	2,227	4,052	1,063	3,198	2,579	1,899	4,921	0,952	3,823	8,350
293,15	7,679	5,487	5,396	4,342	3,335	2,352	4,793	6,064	5,220	2,457	3,874	3,516	4,996	2,610	4,715	3,250	1,872	3,823	2,312	4,688	7,661
298,15	5,985	5,895	5,540	5,349	2,978	3,074	5,068	6,207	4,634	2,377	4,986	4,027	4,692	2,081	4,085	3,174	4,032	5,023	2,502	5,533	6,376
303,15	4,848	4,898	5,239	4,882	3,131	2,291	4,370	7,284	4,831	2,594	4,545	2,992	5,155	1,888	3,893	4,115	2,297	4,643	2,246	4,166	3,378
308,15	1,985	4,695	5,589	4,562	1,905	1,186	3,906	4,667	3,851	1,528	3,753	2,174	3,454	1,177	3,107	1,578	2,008	4,243	2,422	3,455	5,519
313,15	3,231	2,348	3,589	1,821	0,272	0,088	2,167	3,960	2,569	0,101	2,032	1,010	1,976	0,626	2,447	0,991	0,580	2,390	0,606	1,804	4,153
318,15	0,002	0,013	0,002	0,004	0,006	0,015	0,007	0,125	0,004	0,006	0,005	0,005	0,000	0,110	0,016	0,006	0,010	0,017	0,008	0,001	0,018
sulfamerazina																					
278,15	0,017	0,266	0,010	0,004	0,000	0,018	0,008	0,012	0,002	0,013	0,016	0,002	0,005	0,003	0,001	0,017	0,010	0,007	0,006	0,017	0,005
283,15	0,827	0,271	1,134	0,002	1,491	0,753	0,889	0,178	0,725	1,177	1,979	1,418	1,394	0,489	0,323	0,092	0,725	1,294	2,552	3,818	6,618
288,15	0,587	3,271	0,130	3,570	4,132	5,287	2,800	5,145	4,272	4,784	5,656	7,550	7,110	8,793	9,548	9,746	9,245	10,412	10,067	9,299	13,016
293,15	0,463	2,700	0,802	3,304	3,827	5,080	5,586	6,236	7,666	8,627	9,449	10,104	9,653	12,287	12,397	13,809	15,108	16,824	15,500	15,108	18,744
298,15	1,007	2,582	0,130	3,634	5,445	6,574	6,178	8,600	9,152	10,511	11,658	13,854	12,065	15,216	15,847	19,108	20,108	22,212	21,237	23,189	25,759
303,15	0,404	3,703	2,273	4,487	5,294	7,347	7,756	8,802	10,720	11,800	13,558	12,903	13,308	15,922	18,223	19,291	21,574	24,444	24,338	24,446	26,857
308,15	3,866	7,220	5,253	6,634	8,149	8,562	7,107	9,720	10,671	8,627	10,805	10,985	12,604	12,805	13,658	16,052	16,496	18,960	17,247	17,412	18,072
313,15	2,757	0,786	2,430	1,314	1,254	0,796	0,344	2,742	3,683	2,460	5,382	3,844	5,008	7,624	6,548	10,001	9,869	12,835	10,988	11,225	12,404
318,15	0,015	0,232	0,009	0,003	0,000	0,016	0,008	0,010	0,001	0,012	0,014	0,002	0,005	0,003	0,001	0,015	0,009	0,006	0,006	0,015	0,004
Sulfametazina																					
278,15	0,016	0,004	0,000	0,020	0,005	0,005	0,005	0,001	0,008	0,007	0,003	0,001	0,018	0,015	0,011	0,011	0,006	0,012	0,006	0,007	0,011
283,15	0,010	0,892	0,643	0,765	0,797	1,157	0,711	0,172	0,149	0,986	0,494	0,668	0,396	0,496	0,512	0,791	0,365	0,136	0,178	0,562	0,277
288,15	0,005	0,773	0,562	0,675	0,706	1,023	0,687	0,121	0,193	0,867	0,681	0,154	0,023	0,071	0,065	0,153	0,003	0,277	0,239	0,002	0,340
293,15	0,365	0,227	0,118	0,242	0,299	0,562	0,281	0,099	0,034	0,652	0,154	0,426	0,175	0,217	0,188	0,357	0,015	0,427	0,509	0,024	0,662
298,15	1,091	0,513	1,080	1,277	1,559	1,518	2,297	3,086	3,465	2,923	3,837	4,332	4,624	4,941	5,228	5,480	5,728	6,201	6,371	6,691	6,966
303,15	1,365	1,373	1,033	0,814	0,546	0,385	0,033	0,420	0,726	0,723	1,206	2,354	2,339	2,707	2,993	3,553	3,344	3,158	3,319	4,391	3,786
308,15	2,170	3,473	3,005	3,097	3,073	3,543	2,781	1,875	1,760	2,960	2,113	1,848	1,697	1,641	1,596	1,691	1,474	1,138	1,100	1,341	0,964
313,15	2,044	0,823	1,047	0,811	0,674	0,129	0,618	1,166	1,141	0,037	0,602	0,663	0,603	0,504	0,386	0,177	0,093	0,307	0,056	0,148	0,093
318,15	0,015	0,004	0,001	0,018	0,004	0,004	0,004	0,002	0,006	0,007	0,002	0,000	0,016	0,012	0,010	0,010	0,006	0,010	0,005	0,006	0,009

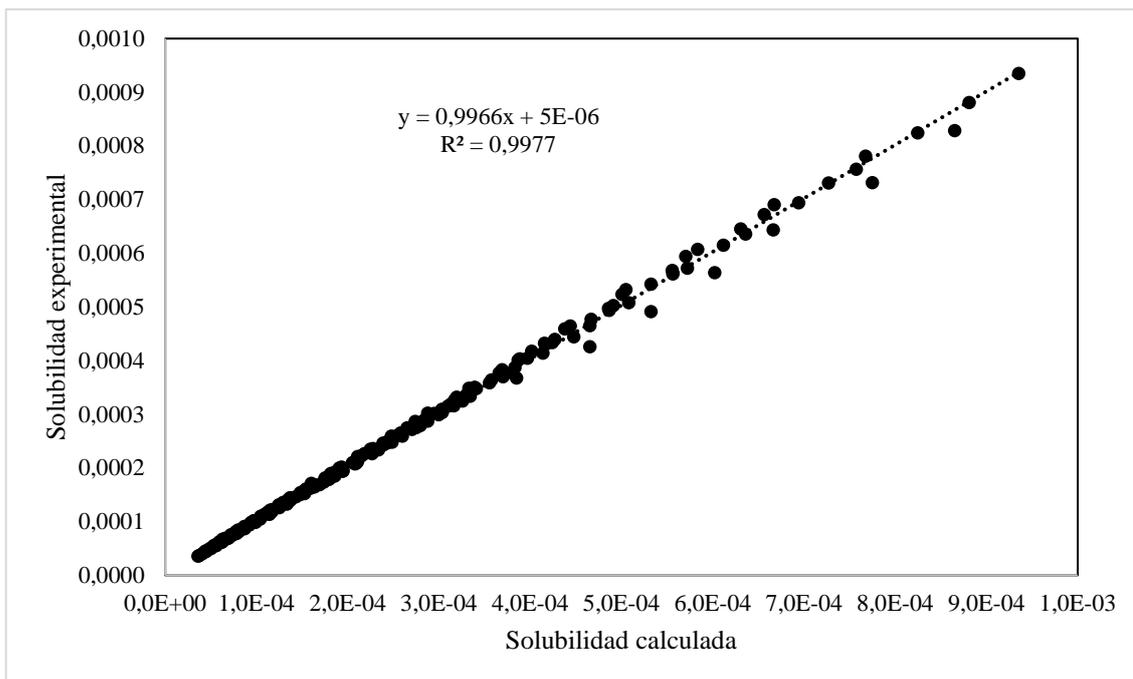


Figura 16 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de van't Hoff de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

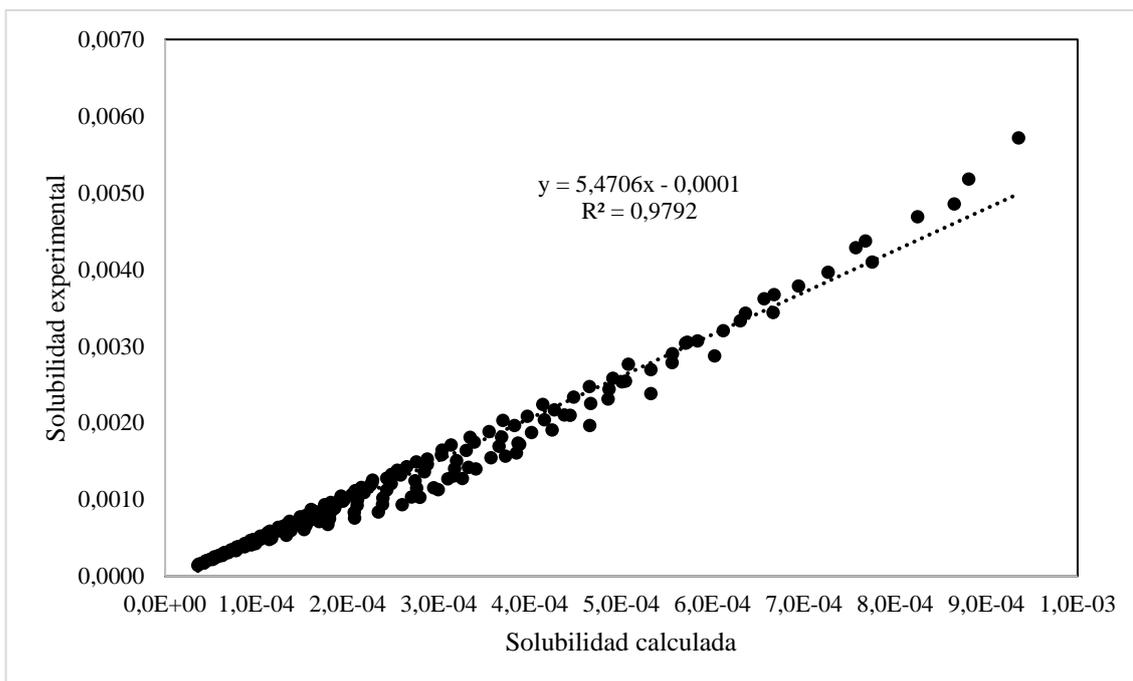


Figura 17 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de van't Hoff de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

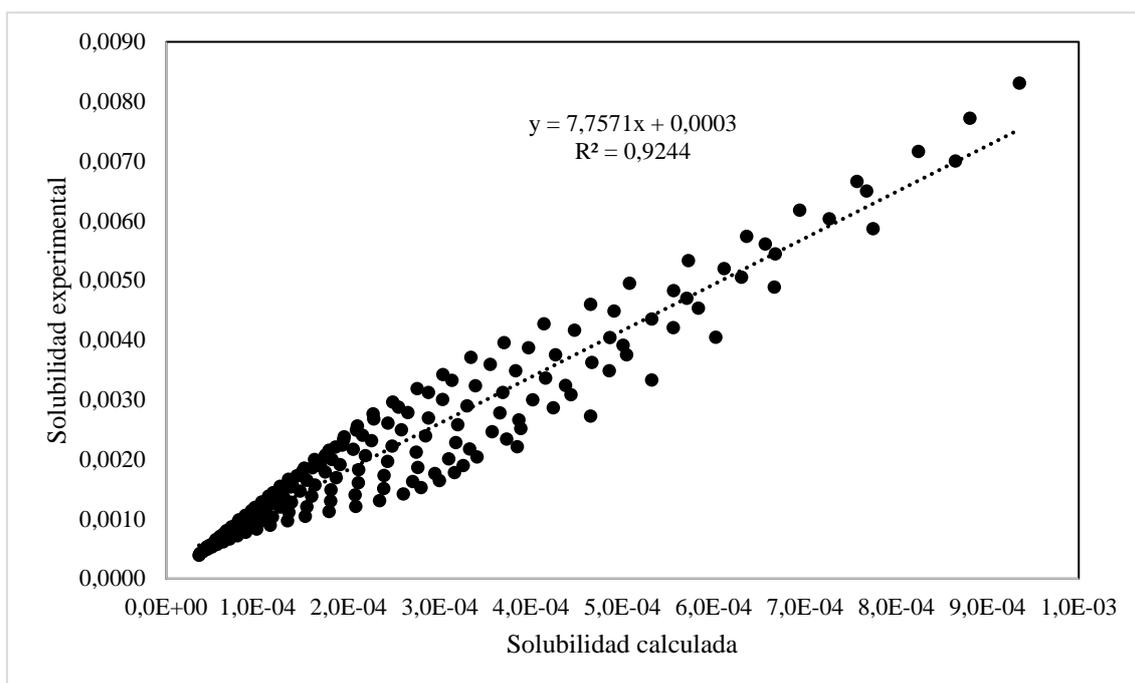


Figura 18 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de van't Hoff de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

5.2.4. Combinación de los modelos modelo de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Para la aplicación de la ecuación combinada de los modelos de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff, se tuvo en cuenta los parámetros A y B que se hallaron inicialmente (Tabla 17), tomando en cuenta únicamente los valores de Acetonitrilo y Etanol puros.

Al unir en una sola, las ecuaciones propuestas por Yalkowsky- Roseman y van't Hoff se obtuvo un sistema que permitió calcular la solubilidad en función de la composición cosolvente como de la temperatura, en la tabla 20 se pueden observar los datos obtenidos.

Tabla 20 Solubilidad calculada según el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina 104 x3																					
w ₂	1	0,95	0,9	0,85	0,8	0,75	0,7	0,65	0,6	0,55	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05	0
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,36	0,4	0,45	0,5	0,55	0,62	0,69	0,77	0,86	0,96	1,07	1,19	1,32	1,48	1,65	1,84	2,05	2,28	2,54	2,84	3,16
283,15	0,45	0,5	0,55	0,61	0,68	0,76	0,84	0,93	1,04	1,15	1,28	1,42	1,58	1,76	1,95	2,17	2,41	2,68	2,98	3,31	3,68
288,15	0,55	0,61	0,68	0,75	0,83	0,92	1,02	1,13	1,25	1,38	1,53	1,7	1,88	2,08	2,31	2,56	2,83	3,14	3,47	3,85	4,26
293,15	0,67	0,74	0,82	0,91	1	1,11	1,22	1,35	1,49	1,65	1,82	2,01	2,22	2,45	2,71	2,99	3,3	3,65	4,03	4,45	4,92
298,15	0,82	0,9	1	1,1	1,21	1,33	1,46	1,61	1,77	1,95	2,15	2,37	2,61	2,87	3,16	3,48	3,83	4,22	4,65	5,12	5,64
303,15	0,99	1,09	1,2	1,31	1,44	1,58	1,74	1,91	2,1	2,3	2,53	2,77	3,05	3,35	3,67	4,03	4,43	4,86	5,34	5,86	6,44
308,15	1,19	1,3	1,43	1,56	1,71	1,88	2,05	2,25	2,46	2,7	2,95	3,23	3,54	3,88	4,25	4,65	5,09	5,58	6,11	6,69	7,32
313,15	1,42	1,55	1,7	1,85	2,02	2,21	2,41	2,64	2,88	3,15	3,43	3,75	4,1	4,47	4,89	5,34	5,83	6,36	6,95	7,59	8,29
318,15	1,69	1,84	2,01	2,18	2,38	2,59	2,82	3,08	3,35	3,65	3,98	4,33	4,72	5,14	5,6	6,1	6,64	7,23	7,88	8,58	9,35
Sulfamerazina 104 x3																					
278,15	1,43	1,6	1,78	1,99	2,23	2,49	2,78	3,1	3,47	3,87	4,33	4,83	5,4	6,03	6,74	7,53	8,41	9,39	10,49	11,72	13,09
283,15	1,79	2	2,23	2,49	2,78	3,1	3,46	3,87	4,31	4,81	5,37	6	6,69	7,47	8,34	9,3	10,38	11,59	12,93	14,43	16,1
288,15	2,23	2,49	2,77	3,09	3,45	3,84	4,28	4,78	5,33	5,94	6,62	7,38	8,23	9,18	10,24	11,41	12,72	14,19	15,82	17,64	19,67
293,15	2,75	3,07	3,42	3,81	4,24	4,72	5,26	5,86	6,53	7,27	8,1	9,03	10,06	11,2	12,48	13,9	15,49	17,26	19,22	21,41	23,86
298,15	3,37	3,76	4,18	4,65	5,18	5,77	6,42	7,14	7,95	8,85	9,85	10,96	12,2	13,58	15,12	16,83	18,73	20,85	23,21	25,83	28,75
303,15	4,11	4,57	5,08	5,65	6,29	6,99	7,78	8,65	9,62	10,7	11,89	13,23	14,71	16,36	18,2	20,24	22,51	25,03	27,84	30,96	34,43
308,15	4,97	5,52	6,14	6,82	7,58	8,42	9,36	10,4	11,56	12,85	14,28	15,87	17,63	19,59	21,77	24,19	26,89	29,88	33,2	36,9	41
313,15	5,98	6,64	7,37	8,19	9,09	10,09	11,21	12,44	13,82	15,34	17,04	18,92	21,01	23,33	25,9	28,76	31,94	35,46	39,38	43,72	48,55
318,15	7,15	7,93	8,8	9,76	10,83	12,02	13,34	14,8	16,42	18,22	20,22	22,43	24,89	27,62	30,64	34	37,73	41,86	46,45	51,54	57,18
Sulfametazina 104x3																					
278,15	3,92	4,23	4,56	4,92	5,31	5,72	6,17	6,66	7,18	7,75	8,35	9,01	9,72	10,48	11,31	12,19	13,15	14,18	15,3	16,5	17,8
283,15	4,89	5,28	5,69	6,13	6,61	7,13	7,69	8,29	8,94	9,64	10,4	11,21	12,09	13,04	14,06	15,16	16,34	17,62	19	20,49	22,1
288,15	6,06	6,53	7,04	7,59	8,18	8,82	9,51	10,25	11,05	11,91	12,84	13,84	14,93	16,09	17,35	18,7	20,16	21,73	23,43	25,26	27,23
293,15	7,44	8,02	8,65	9,32	10,04	10,83	11,67	12,58	13,56	14,61	15,75	16,97	18,29	19,72	21,25	22,91	24,69	26,61	28,68	30,91	33,32
298,15	9,08	9,79	10,55	11,37	12,25	13,2	14,22	15,33	16,52	17,8	19,18	20,67	22,27	24	25,86	27,87	30,03	32,36	34,87	37,58	40,49
303,15	11,01	11,87	12,78	13,77	14,84	15,99	17,22	18,56	19,99	21,54	23,21	25	26,94	29,02	31,27	33,69	36,29	39,1	42,12	45,38	48,89
308,15	13,27	14,3	15,4	16,59	17,87	19,24	20,73	22,33	24,05	25,91	27,91	30,06	32,38	34,88	37,57	40,47	43,59	46,95	50,58	54,48	58,68
313,15	15,9	17,12	18,44	19,85	21,38	23,03	24,8	26,71	28,76	30,98	33,36	35,93	38,69	41,67	44,88	48,33	52,05	56,06	60,37	65,01	70,02
318,15	18,93	20,38	21,95	23,63	25,45	27,4	29,5	31,77	34,21	36,83	39,66	42,7	45,98	49,51	53,31	57,4	61,81	66,55	71,66	77,16	83,08

Al graficar los datos (Figura 19, 20 y 21) de solubilidad experimental y calculada de los 3 fármacos se obtiene un coeficiente de correlación mayor al 0,90, corroborando que los resultados de los datos calculados por medio del modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff son acordes con los datos experimentales.

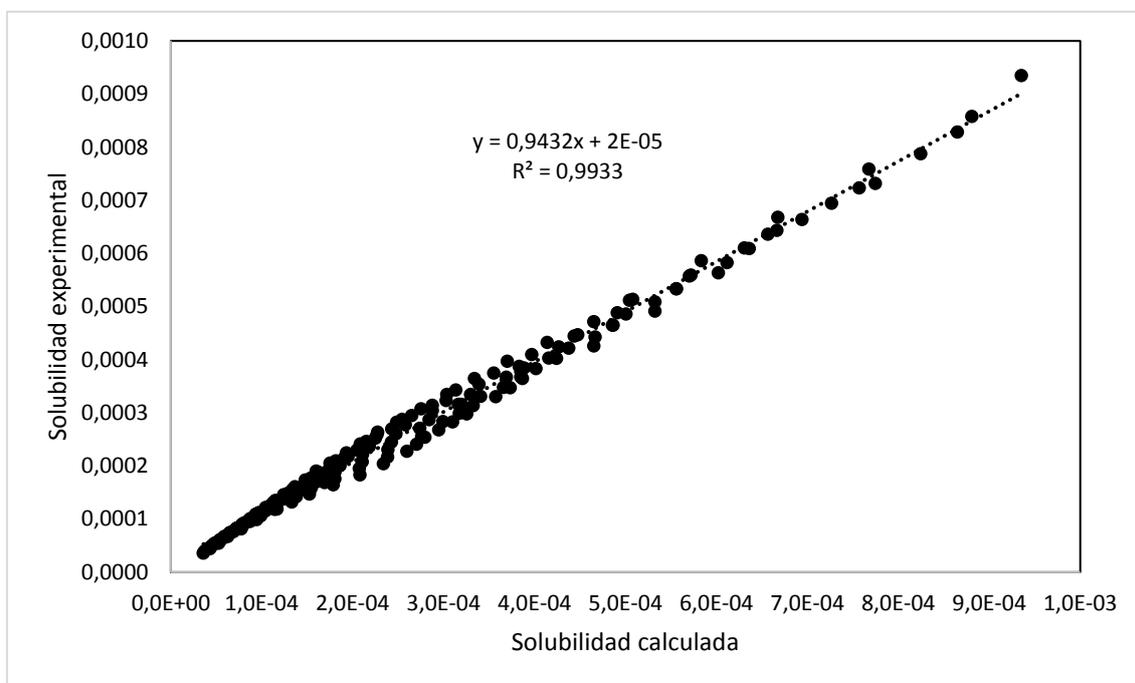


Figura 19 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

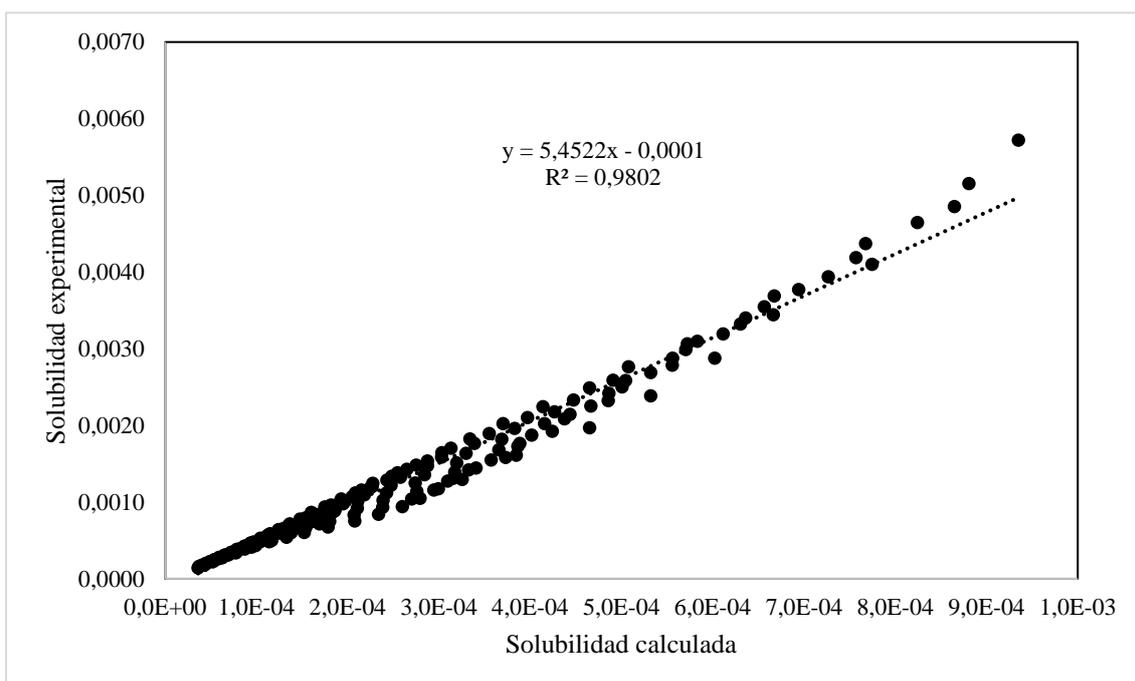


Figura 20 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

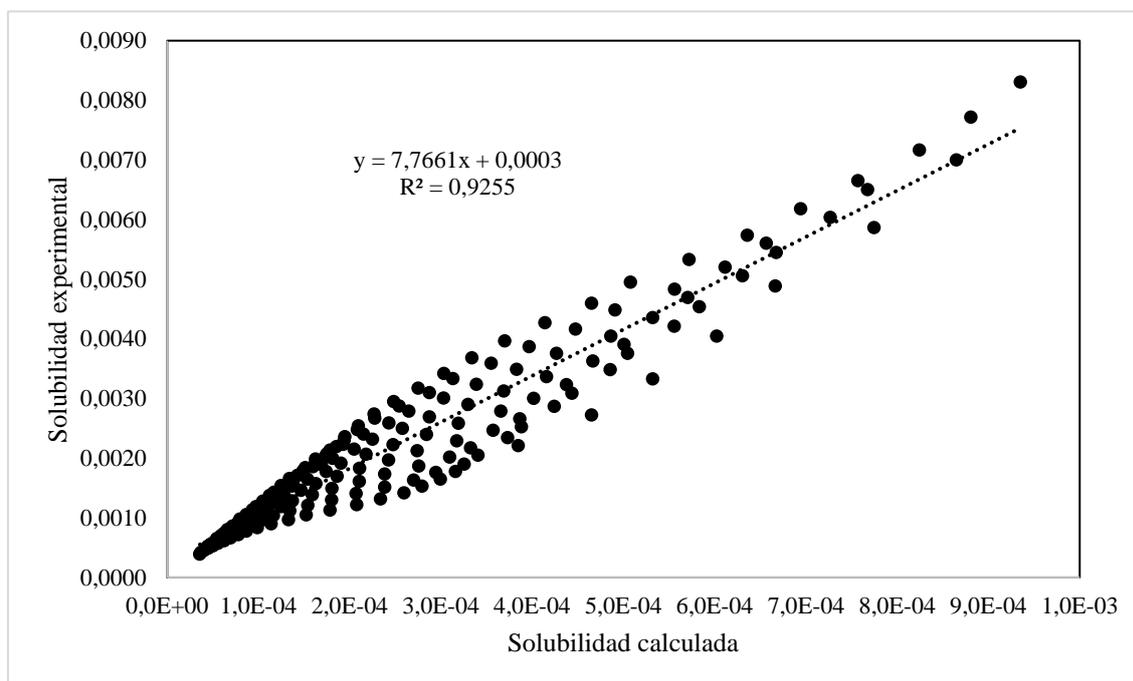


Figura 21 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

En la tabla 21 se puede observar la desviación relativa de cada dato; para la SD la mayor desviación se presenta con un valor de 19,308; para la SMR alcanzan desviaciones hasta de 26,857 y en la SMT alcanza una desviación de 6,97. En los tres casos, el mayor valor de desviación se presentó en temperaturas medias entre 298,15 K y 303,15 K.

Tabla 21 Desviación relativa del modelo combinado de Yalkowsky- Roseman y van't Hoff de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina																					
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,00	7,83	9,40	10,23	10,34	10,66	10,49	10,57	9,68	9,81	7,58	4,06	0,42	3,19	7,80	11,71	12,48	12,19	8,99	5,32	0,02
283,15	3,37	11,04	12,56	13,42	11,84	12,41	13,71	15,37	12,30	10,87	10,19	5,82	2,57	2,45	5,66	8,88	10,66	8,94	8,46	2,78	4,35
288,15	4,42	12,02	14,74	15,51	13,60	13,53	15,03	16,33	14,59	10,74	11,61	6,54	4,14	1,08	3,30	7,34	8,59	5,68	6,86	0,91	8,35
293,15	7,68	12,92	14,74	15,81	15,34	14,80	17,14	17,64	15,72	12,26	11,69	7,96	5,34	1,02	1,12	5,73	7,54	5,63	5,00	0,29	7,66
298,15	5,99	13,11	14,72	17,17	15,35	16,09	17,88	17,96	15,17	12,10	12,86	8,56	5,28	1,07	0,97	4,81	4,51	3,51	4,24	1,47	6,38
303,15	4,85	11,80	14,23	16,89	15,92	15,68	17,51	19,31	15,48	12,27	12,36	7,55	5,98	1,43	0,43	2,97	5,08	2,86	3,90	0,51	3,38
308,15	1,99	11,35	14,44	16,76	14,93	14,87	17,39	16,55	14,49	11,03	11,49	6,77	4,49	1,25	0,49	4,40	4,34	2,26	3,18	0,17	5,52
313,15	3,23	8,63	12,12	13,92	13,46	13,85	15,81	15,90	13,17	9,41	9,62	5,61	3,21	0,05	0,46	4,05	4,71	3,06	4,36	1,11	4,15
318,15	0,00	5,95	8,10	12,08	13,51	14,35	13,73	11,76	10,42	9,24	7,41	4,61	1,42	1,19	2,18	4,13	4,33	4,44	4,43	2,55	0,02
Sulfamerazina																					
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,02	1,00	1,72	0,95	0,99	0,44	0,36	0,52	0,34	0,12	0,96	0,20	0,96	0,99	0,29	0,94	0,35	0,46	1,71	3,54	0,01
283,15	0,83	1,20	0,26	0,88	0,49	1,32	0,54	0,40	0,50	1,03	1,28	1,23	0,52	0,38	0,52	1,02	0,50	1,24	1,26	0,99	6,62
288,15	0,59	1,55	1,25	2,72	3,10	4,57	3,15	4,48	4,41	4,97	6,17	7,74	7,99	7,97	9,43	8,72	9,38	10,06	11,12	11,92	13,02
293,15	0,46	0,80	1,65	2,52	2,79	4,25	5,93	5,50	7,70	8,86	9,74	10,29	10,49	11,56	12,38	12,73	15,14	16,02	16,20	17,26	18,74
298,15	1,01	0,49	0,45	2,91	4,39	5,62	6,51	7,79	9,08	10,78	11,72	14,03	12,85	14,59	15,92	17,97	20,03	20,94	21,55	24,86	25,76
303,15	0,40	1,40	2,60	3,81	4,24	6,28	8,08	7,93	10,54	12,11	13,40	13,07	14,03	15,41	18,40	18,14	21,38	22,72	24,25	25,52	26,86
308,15	3,87	4,66	5,33	6,00	7,06	7,37	7,41	8,78	10,40	8,96	10,43	11,14	13,26	12,42	13,92	14,92	16,20	16,93	16,79	17,88	18,07
313,15	2,76	3,32	2,60	1,85	0,23	0,40	0,62	1,81	3,33	2,80	4,83	3,98	5,56	7,36	6,87	8,92	9,50	10,55	10,21	11,16	12,40
318,15	0,02	2,49	0,39	0,50	1,01	1,26	0,26	0,97	0,42	0,37	0,70	0,12	0,48	0,16	0,38	1,01	0,41	2,33	1,00	0,48	0,00
Sulfametazina																					
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,02	0,43	0,30	0,34	0,36	0,53	0,20	0,17	0,06	0,49	0,33	0,45	0,32	0,37	0,39	0,56	0,44	0,06	0,12	0,40	0,01
283,15	0,01	0,42	0,31	0,36	0,39	0,57	0,49	0,00	0,21	0,46	0,82	0,28	0,14	0,17	0,17	0,33	0,02	0,06	0,30	0,23	0,28
288,15	0,01	0,26	0,20	0,24	0,27	0,38	0,44	0,06	0,26	0,30	1,00	0,17	0,19	0,21	0,22	0,24	0,33	0,20	0,35	0,27	0,34
293,15	0,37	0,32	0,27	0,22	0,17	0,12	0,01	0,09	0,10	0,05	0,46	0,16	0,00	0,01	0,05	0,04	0,30	0,35	0,61	0,19	0,66
298,15	1,09	1,10	1,49	1,76	2,05	2,23	2,59	3,27	3,41	3,54	3,55	4,13	4,50	4,77	5,05	5,25	5,50	6,27	6,28	6,54	6,97
303,15	1,36	0,74	0,59	0,29	0,02	0,39	0,36	0,62	0,67	1,40	0,92	2,21	2,25	2,57	2,85	3,38	3,16	3,23	3,23	4,29	3,79
308,15	2,17	2,79	2,53	2,53	2,50	2,70	2,42	1,66	1,82	2,23	2,40	1,95	1,75	1,74	1,69	1,81	1,63	1,06	1,18	1,40	0,96
313,15	2,04	1,51	1,53	1,38	1,25	0,98	0,99	1,38	1,09	0,71	0,33	0,62	0,58	0,45	0,33	0,13	0,02	0,39	0,02	0,15	0,09
318,15	0,01	0,73	0,51	0,58	0,61	0,89	0,40	0,22	0,05	0,79	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,07	0,06	0,04	0,01

5.2.5. Aplicación del modelo de Apelblat para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

La tabla 22 muestra los parámetros de la ecuación de Apelblat, los cuales fueron calculados mediante el Software TableCurve 2D, donde A, B y C son parámetros del modelo, sin embargo, C representa el efecto de la temperatura que influye en la entalpía de fusión, mientras que A y B describen la variación en los coeficientes de actividad en solución. (Martínez, Jouyban, & Acree Jr., 2016)

Tabla 22 Parámetros de la ecuación de Apelblat para SD, SMR y SMT en mezcla cosolvente Acetonitrilo + Etanol

w ₁	Sulfadiazina			Sulfamerazina			Sulfametazina		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	-205,23	5762,43	30,97	-19,38	-2534,63	3,49	-7,96	-2921,43	1,89
0,05	-161,92	3860,03	24,49	-111,54	1572,95	17,26	-19,79	-2391,99	3,66
0,1	-152,62	3520,50	23,07	-50,65	-1120,14	8,18	-7,79	-2916,79	1,88
0,15	-144,29	3231,99	21,79	-142,53	3015,51	21,89	-5,06	-3032,83	1,48
0,2	-98,91	1283,07	14,99	-163,71	3977,18	25,06	1,08	-3300,65	0,58
0,25	-93,13	1088,53	14,11	-214,77	6259,94	32,69	-2,06	-3154,20	1,05
0,3	-140,51	3250,04	21,17	-206,06	5905,23	31,39	14,41	-3879,84	-1,40
0,35	-179,31	4988,08	26,97	-248,27	7804,36	37,70	29,71	-4553,40	-3,67
0,4	-139,16	3234,42	20,98	-277,69	9145,30	42,09	35,76	-4815,97	-4,56
0,45	-75,88	438,70	11,54	-310,21	10609,09	46,95	24,46	-4309,42	-2,87
0,5	-139,78	3349,77	21,06	-340,45	11968,97	51,47	43,53	-5149,90	-5,71
0,55	-99,76	1625,76	15,07	-375,21	13532,59	56,67	63,77	-6040,01	-8,72
0,6	-133,82	3199,49	20,15	-355,29	12677,83	53,70	65,69	-6119,61	-9,00
0,65	-65,54	279,78	9,90	-418,29	15515,98	63,10	71,92	-6390,35	-9,92
0,7	-114,84	2563,57	17,23	-451,50	17008,24	68,07	78,70	-6685,14	-10,92
0,75	-110,06	2417,16	16,50	-494,02	18932,51	74,41	88,11	-7097,35	-12,32
0,8	-95,12	1825,94	14,25	-528,16	20462,95	79,52	86,53	-7021,70	-12,07
0,85	-128,85	3366,00	19,28	-583,11	22913,85	87,74	88,85	-7120,35	-12,41
0,9	-84,94	1417,18	12,74	-566,71	22198,61	85,30	91,61	-7236,86	-12,81
0,95	-158,43	4666,49	23,73	-580,44	22818,89	87,36	109,30	-8015,23	-15,44
1	201,15	-11287,18	-29,96	-630,93	25067,54	94,91	102,44	-7704,45	-14,41

La tabla 23 presenta la solubilidad calculada por medio del modelo Apelblat, en los 3 solutos se puede observar un efecto cosolvente positivo dado que la solubilidad aumenta a medida que va aumentando la concentración del Acetonitrilo. En la tabla 24 se puede observar la desviación relativa para los tres fármacos, presentándose una buena precisión, en este caso menor del 6,68.

Tabla 23 Solubilidad calculada según el modelo Apelblat de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina $10_4 \times_3$																					
w_1	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,36	0,37	0,41	0,45	0,5	0,56	0,63	0,7	0,78	0,87	0,99	1,14	1,32	1,53	1,79	2,07	2,34	2,58	2,82	3,01	3,2
283,15	0,43	0,45	0,49	0,54	0,6	0,67	0,74	0,82	0,92	1,04	1,17	1,35	1,54	1,79	2,07	2,39	2,69	2,94	3,24	3,42	3,84
288,15	0,52	0,54	0,59	0,65	0,73	0,8	0,88	0,97	1,09	1,24	1,37	1,59	1,81	2,09	2,39	2,75	3,09	3,35	3,71	3,89	4,54
293,15	0,63	0,66	0,72	0,78	0,87	0,96	1,05	1,15	1,29	1,47	1,62	1,87	2,11	2,44	2,76	3,16	3,54	3,83	4,24	4,44	5,29
298,15	0,77	0,8	0,86	0,94	1,04	1,15	1,24	1,36	1,53	1,75	1,91	2,2	2,47	2,84	3,19	3,64	4,06	4,38	4,86	5,07	6,08
303,15	0,93	0,97	1,04	1,13	1,25	1,37	1,48	1,61	1,82	2,06	2,25	2,58	2,9	3,3	3,69	4,19	4,65	5,01	5,55	5,82	6,9
308,15	1,14	1,18	1,26	1,35	1,49	1,62	1,75	1,92	2,15	2,44	2,65	3,03	3,39	3,82	4,26	4,83	5,32	5,73	6,33	6,68	7,74
313,15	1,39	1,43	1,52	1,62	1,77	1,93	2,08	2,29	2,55	2,87	3,13	3,55	3,98	4,42	4,93	5,55	6,09	6,56	7,22	7,68	8,57
318,15	1,7	1,74	1,84	1,95	2,11	2,28	2,48	2,73	3,03	3,37	3,69	4,15	4,66	5,1	5,69	6,39	6,97	7,52	8,23	8,85	9,4
Sulfamerazina $10_4 \times_3$																					
278,15	1,43	1,63	1,77	2,03	2,27	2,55	2,83	3,18	3,56	3,99	4,45	4,99	5,54	6,29	7,01	7,93	8,8	9,89	10,94	12,1	13,47
283,15	1,79	2	2,2	2,48	2,75	3,06	3,4	3,8	4,21	4,7	5,21	5,8	6,44	7,23	8,01	8,97	9,9	11,03	12,22	13,48	14,89
288,15	2,22	2,46	2,72	3,02	3,34	3,7	4,1	4,55	5,02	5,58	6,16	6,82	7,58	8,43	9,29	10,34	11,36	12,58	13,96	15,37	16,87
293,15	2,74	3,02	3,35	3,69	4,07	4,48	4,96	5,49	6,03	6,67	7,35	8,12	9,02	9,96	10,95	12,13	13,29	14,66	16,27	17,89	19,58
298,15	3,36	3,69	4,1	4,49	4,95	5,44	6,02	6,64	7,28	8,05	8,85	9,76	10,83	11,92	13,09	14,46	15,82	17,43	19,34	21,25	23,24
303,15	4,09	4,51	5	5,47	6,02	6,63	7,32	8,08	8,84	9,77	10,74	11,85	13,12	14,43	15,84	17,49	19,14	21,11	23,4	25,72	28,15
308,15	4,96	5,5	6,07	6,66	7,34	8,1	8,92	9,86	10,79	11,93	13,14	14,51	16,02	17,65	19,41	21,45	23,51	26,01	28,79	31,65	34,77
313,15	5,98	6,69	7,34	8,1	8,94	9,91	10,88	12,07	13,22	14,66	16,18	17,92	19,71	21,81	24,05	26,64	29,28	32,58	35,97	39,59	43,71
318,15	7,18	8,13	8,84	9,85	10,88	12,15	13,3	14,82	16,28	18,11	20,06	22,3	24,42	27,21	30,11	33,48	36,96	41,41	45,6	50,27	55,86
Sulfametazina $10_4 \times_3$																					
278,15	3,93	4,25	4,58	4,93	5,31	5,74	6,16	6,65	7,15	7,74	8,27	8,95	9,65	10,39	11,2	12,06	13	14,04	15,11	16,28	17,58
283,15	4,9	5,28	5,69	6,14	6,62	7,14	7,69	8,32	8,95	9,67	10,36	11,24	12,12	13,07	14,1	15,2	16,37	17,69	19,05	20,57	22,18
288,15	6,05	6,52	7,04	7,59	8,19	8,83	9,52	10,31	11,1	11,97	12,86	13,97	15,06	16,25	17,54	18,93	20,38	22,03	23,72	25,66	27,63
293,15	7,43	8	8,64	9,32	10,05	10,83	11,7	12,67	13,65	14,71	15,81	17,19	18,54	20	21,59	23,31	25,09	27,13	29,2	31,62	34,03
298,15	9,07	9,75	10,54	11,36	12,26	13,21	14,26	15,45	16,64	17,93	19,27	20,95	22,59	24,38	26,31	28,4	30,58	33,05	35,57	38,52	41,44
303,15	11	11,83	12,78	13,78	14,86	16,01	17,27	18,7	20,14	21,69	23,31	25,31	27,29	29,44	31,76	34,27	36,89	39,87	42,9	46,42	49,95
308,15	13,27	14,28	15,4	16,6	17,9	19,28	20,78	22,47	24,18	26,07	27,97	30,33	32,69	35,24	37,99	40,96	44,09	47,65	51,25	55,37	59,6
313,15	15,91	17,15	18,46	19,9	21,43	23,09	24,84	26,82	28,84	31,12	33,31	36,04	38,84	41,83	45,06	48,53	52,24	56,44	60,67	65,43	70,45
318,15	18,98	20,49	22,02	23,72	25,53	27,51	29,52	31,8	34,16	36,92	39,41	42,5	45,79	49,27	53,02	57,01	61,37	66,28	71,22	76,6	82,55

Tabla 24 Desviación relativa del modelo Apelblat de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina																					
w ₁	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,01	0,32	0,23	0,37	0,12	0,21	0,27	0,02	0,27	0,07	0,1	0,06	0,66	0,23	0,23	0,19	0,29	0,53	1	0,54	1,28
283,15	0,16	0,31	0,27	0,01	0,65	0,11	0,43	1,16	0,21	0,02	0,25	0,11	0,03	0,66	0,23	0,16	0,4	0,13	0,62	0,27	0,1
288,15	0,94	0,28	0,63	0,12	0,45	0,52	0,39	0,17	0,22	0,78	0,02	0,33	0,01	0,55	0,1	0,37	0,32	0,86	0,62	0,09	2,33
293,15	1,01	0,18	0,2	0,63	0,2	0,33	0,15	0,34	0,29	0,29	0,76	0,36	0,22	0,6	0,78	0,28	0,89	0,96	0,07	0,01	0,54
298,15	0,78	0,01	0,35	0,19	0,2	0,29	0,15	0,53	0,46	0,19	0,07	0,75	0,15	0,01	0,08	0,42	1,09	0,01	0,01	0,57	1,03
303,15	1,19	0,45	0,28	0,21	0,31	0,16	0,19	0,91	0,12	0,71	0	0,05	0,77	0,03	0,04	0,88	0,33	0,02	0,16	0,29	3,58
308,15	2,47	0,48	1,02	0,94	0,13	0,56	0,25	0,43	0,13	0,27	0,15	0,04	0,15	0,21	0,11	0,77	0,04	0,45	0,45	0,09	0,17
313,15	0,94	0,06	0,64	0,16	0,62	0,8	0,03	0,69	0,34	0,27	0,1	0,12	0,2	1,29	0,35	0,13	0,37	0,03	0,59	0,12	0,9
318,15	0,69	0,08	0,82	0,1	0,57	0,61	0,28	0,65	0,25	0,79	0,21	0,29	0,2	0,37	0,55	0,47	0,36	0,64	0,16	0,52	0,47
Sulfamerazina																					
278,15	0,01	0,32	0,23	0,37	0,12	0,21	0,27	0,02	0,27	0,07	0,1	0,06	0,66	0,23	0,23	0,19	0,29	0,53	1	0,54	1,28
283,15	0,16	0,31	0,27	0,01	0,65	0,11	0,43	1,16	0,21	0,02	0,25	0,11	0,03	0,66	0,23	0,16	0,4	0,13	0,62	0,27	0,1
288,15	0,94	0,28	0,63	0,12	0,45	0,52	0,39	0,17	0,22	0,78	0,02	0,33	0,01	0,55	0,1	0,37	0,32	0,86	0,62	0,09	2,33
293,15	1,01	0,18	0,2	0,63	0,2	0,33	0,15	0,34	0,29	0,29	0,76	0,36	0,22	0,6	0,78	0,28	0,89	0,96	0,07	0,01	0,54
298,15	0,78	0,01	0,35	0,19	0,2	0,29	0,15	0,53	0,46	0,19	0,07	0,75	0,15	0,01	0,08	0,42	1,09	0,01	0,01	0,57	1,03
303,15	1,19	0,45	0,28	0,21	0,31	0,16	0,19	0,91	0,12	0,71	0	0,05	0,77	0,03	0,04	0,88	0,33	0,02	0,16	0,29	3,58
308,15	2,47	0,48	1,02	0,94	0,13	0,56	0,25	0,43	0,13	0,27	0,15	0,04	0,15	0,21	0,11	0,77	0,04	0,45	0,45	0,09	0,17
313,15	0,94	0,06	0,64	0,16	0,62	0,8	0,03	0,69	0,34	0,27	0,1	0,12	0,2	1,29	0,35	0,13	0,37	0,03	0,59	0,12	0,9
318,15	0,69	0,08	0,82	0,1	0,57	0,61	0,28	0,65	0,25	0,79	0,21	0,29	0,2	0,37	0,55	0,47	0,36	0,64	0,16	0,52	0,47
Sulfametazina																					
278,15	0,07	0,86	1,16	1,02	0,81	1,89	2,16	2,07	2,9	3,12	3,8	3,4	3,5	3,21	3,72	4,32	5	5,83	6,08	6,93	2,92
283,15	0,48	1,07	1,01	1,38	0,55	2,62	2,33	2,12	2,86	3,48	4,35	4,5	4,23	3,62	4,45	4,54	5,14	6	6,68	7,49	1,45
288,15	0,06	0,52	0,48	0,48	0,05	0,65	1,23	0,39	1,54	1,46	1,31	0,45	0,53	0,89	0,64	1,47	2,34	2,43	1,98	2,5	3,05
293,15	0,13	0,82	0,27	0,72	1,4	1,1	0,07	1,2	0,54	0,14	0,49	0,82	0,92	0,83	1,4	1,63	1,21	1,43	1,65	2,03	2,52
298,15	1,55	1,2	1,41	0,68	0,26	0,26	0,08	0,27	0,09	0,73	0,37	1,53	0,13	0,54	0,35	1,36	1,37	1,11	1,29	2,74	1,66
303,15	0,02	0,1	0,98	0,47	0,11	0,82	1,73	0,81	1,62	2,39	2,41	1,28	1,66	1,76	3,08	2,09	3,21	3,5	4,43	4,26	3,72
308,15	3,66	4,19	4,17	3,46	3,6	3,21	2,29	3,04	3,01	1,2	1,63	1,66	2,89	1,29	1,56	1,87	1,6	1,8	1,26	1,13	0,12
313,15	2,65	2,53	3,01	2,86	1,46	2,21	2,3	1,28	1,11	1,76	0,43	1,5	0,97	0,4	0,77	0,88	0,41	1,55	0,68	0,66	1,19
318,15	0,47	0,04	0,05	0,37	0,56	0,23	0,02	0,85	1,31	0,23	1,48	0,48	1,43	1,65	1,38	2,53	2,45	3,39	2,82	2,94	2,3

Las figuras 23, 24 y 25 muestran la correlación entre los datos de solubilidad experimental de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + etanol, y los datos calculados por medio del modelo de Apelblat, donde se puede observar que en todos los casos los coeficientes de correlación son mayores a 0,92, mostrando mayor dispersión en los datos para la SMT.

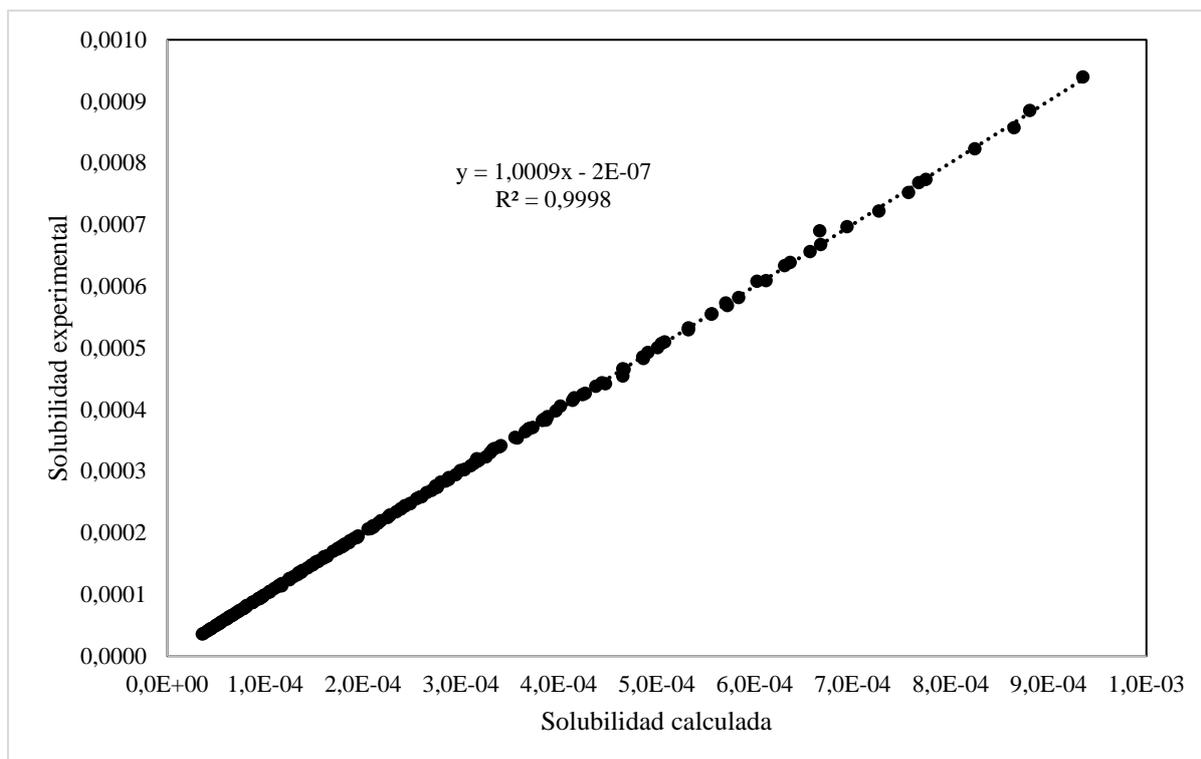


Figura 22 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Apelblat de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

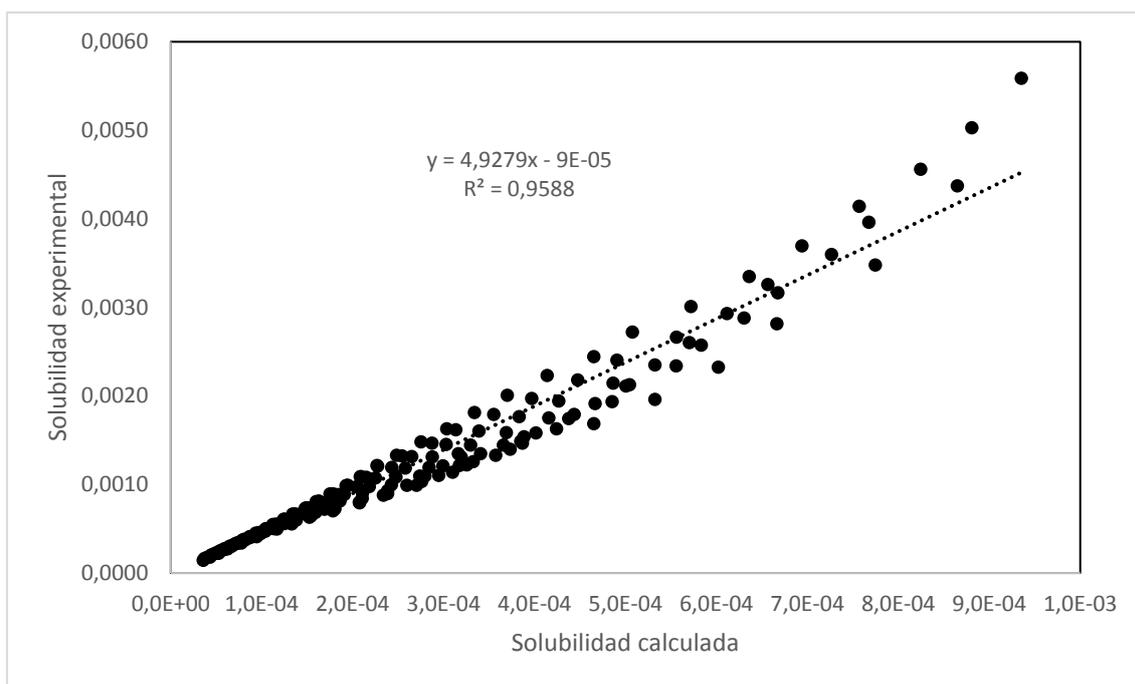


Figura 23 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Apelblat de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

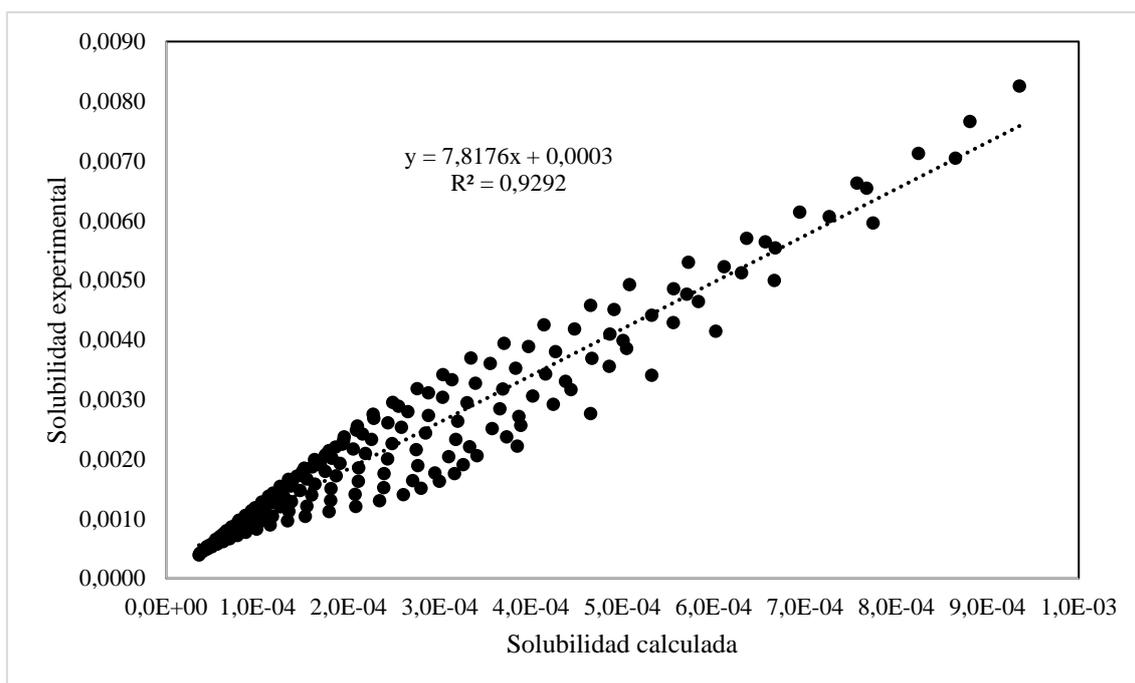


Figura 24 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Apelblat de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

5.2.6. Aplicación del modelo de Buchowski - Ksiazaczak para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Para determinar los parámetros del modelo de Buchowski – Ksiazaczak, se utilizó el Software Excel, mediante la herramienta solver, obteniendo los resultados que se presentan en la tabla 25

Tabla 25 Parámetros del modelo de Buchowski - Ksiazaczak

w1	Sulfadiazina		Sulfamerazina		Sulfametazina	
	λ	h	λ	h	λ	h
0,00	2,76	2716,67	2,51	2512,13	2,33	2363,38
0,05	2,76	2712,86	2,49	2495,47	2,31	2351,40
0,10	2,75	2704,02	2,47	2481,63	2,30	2339,61
0,15	2,73	2695,42	2,45	2466,72	2,28	2327,67
0,20	2,72	2683,18	2,44	2451,98	2,27	2315,68
0,25	2,71	2671,43	2,42	2436,16	2,25	2303,66
0,30	2,69	2660,27	2,40	2421,74	2,24	2291,84
0,35	2,68	2647,06	2,38	2405,77	2,22	2279,30
0,40	2,66	2632,05	2,36	2391,27	2,21	2267,44
0,45	2,64	2616,36	2,34	2375,40	2,19	2254,84
0,50	2,62	2602,93	2,32	2359,60	2,18	2243,58
0,55	2,60	2585,39	2,30	2343,54	2,16	2230,31
0,60	2,58	2568,70	2,28	2328,11	2,15	2217,63
0,65	2,56	2552,35	2,26	2311,72	2,13	2205,07
0,70	2,54	2536,13	2,24	2295,78	2,12	2192,34
0,75	2,52	2518,39	2,22	2278,84	2,10	2179,52
0,80	2,50	2504,22	2,20	2263,22	2,08	2166,76
0,85	2,49	2492,76	2,18	2245,58	2,07	2153,30
0,90	2,47	2478,23	2,16	2229,01	2,05	2140,66
0,95	2,46	2469,84	2,14	2212,76	2,03	2127,31
1,00	2,44	2452,64	2,12	2196,27	2,02	2114,16

La tabla 26 presenta la solubilidad calculada según el modelo Buchowski – Ksiazaczak, en los 3 solutos se puede observar un efecto cosolvente positivo dado que la solubilidad aumenta a medida que va aumentando la concentración del Acetonitrilo, igualmente se puede observar que conforme se aumentó la temperatura, también aumentó la solubilidad de los tres solutos.

Tabla 26 Solubilidad calculada según el modelo de Buchowski - Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

w1	Sulfadiazina $10_4 x_3$																				
	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,07	0,07	0,08	0,09	0,1	0,11	0,12	0,14	0,16	0,19	0,21	0,25	0,29	0,34	0,4	0,47	0,53	0,59	0,68	0,73	0,85
283,15	0,11	0,12	0,13	0,14	0,16	0,17	0,19	0,22	0,25	0,29	0,33	0,39	0,45	0,52	0,6	0,7	0,79	0,88	1	1,07	1,24
288,15	0,18	0,18	0,2	0,22	0,24	0,27	0,3	0,34	0,39	0,44	0,5	0,58	0,67	0,77	0,89	1,03	1,17	1,28	1,45	1,55	1,79
293,15	0,28	0,29	0,31	0,34	0,37	0,41	0,46	0,51	0,58	0,67	0,75	0,87	1	1,14	1,3	1,51	1,69	1,85	2,08	2,23	2,55
298,15	0,43	0,44	0,48	0,51	0,57	0,63	0,69	0,77	0,87	0,99	1,1	1,27	1,45	1,66	1,88	2,16	2,42	2,64	2,95	3,15	3,59
303,15	0,65	0,67	0,72	0,77	0,85	0,93	1,02	1,14	1,28	1,45	1,61	1,85	2,1	2,38	2,69	3,07	3,42	3,72	4,14	4,4	4,99
308,15	0,97	1	1,07	1,14	1,26	1,38	1,5	1,66	1,86	2,1	2,32	2,64	2,99	3,37	3,8	4,31	4,78	5,19	5,74	6,09	6,87
313,15	1,43	1,47	1,57	1,68	1,83	2	2,17	2,4	2,67	3	3,3	3,75	4,22	4,73	5,3	5,99	6,61	7,15	7,88	8,35	9,37
318,15	2,08	2,14	2,28	2,42	2,64	2,88	3,11	3,42	3,8	4,24	4,65	5,25	5,88	6,57	7,32	8,24	9,04	9,75	10,71	11,32	12,64
w1	Sulfamerazina $10_4 x_3$																				
	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	0,5	0,58	0,65	0,75	0,85	0,98	1,11	1,28	1,45	1,66	1,9	2,17	2,47	2,83	3,23	3,7	4,2	4,84	5,52	6,26	7,12
283,15	0,74	0,86	0,97	1,1	1,25	1,43	1,61	1,84	2,07	2,37	2,69	3,06	3,46	3,95	4,47	5,11	5,76	6,6	7,49	8,46	9,57
288,15	1,09	1,26	1,41	1,59	1,8	2,05	2,3	2,61	2,93	3,33	3,76	4,26	4,8	5,44	6,13	6,96	7,82	8,91	10,06	11,31	12,72
293,15	1,58	1,81	2,02	2,28	2,56	2,9	3,24	3,67	4,09	4,62	5,2	5,86	6,57	7,41	8,32	9,4	10,51	11,91	13,37	14,96	16,76
298,15	2,27	2,59	2,87	3,22	3,6	4,06	4,52	5,09	5,65	6,35	7,12	7,98	8,91	10	11,17	12,55	13,97	15,76	17,61	19,61	21,87
303,15	3,22	3,65	4,04	4,5	5,01	5,62	6,23	6,98	7,73	8,64	9,63	10,76	11,95	13,35	14,85	16,61	18,4	20,66	22,98	25,48	28,28
308,15	4,51	5,09	5,6	6,22	6,9	7,7	8,5	9,48	10,45	11,63	12,91	14,35	15,88	17,66	19,55	21,77	24,03	26,84	29,72	32,82	36,27
313,15	6,26	7,02	7,7	8,52	9,4	10,44	11,48	12,75	14	15,51	17,15	18,98	20,9	23,15	25,53	28,3	31,1	34,58	38,13	41,93	46,14
318,15	8,59	9,58	10,48	11,54	12,68	14,03	15,36	16,99	18,58	20,5	22,57	24,87	27,29	30,08	33,04	36,47	39,92	44,19	48,53	53,15	58,25
w1	Sulfametazina $10_4 x_3$																				
	0	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	1,84	2,04	2,25	2,48	2,74	3,03	3,33	3,69	4,06	4,49	4,92	5,46	6,03	6,65	7,34	8,1	8,92	9,87	10,86	12	13,23
283,15	2,61	2,87	3,16	3,48	3,82	4,21	4,62	5,09	5,58	6,15	6,71	7,42	8,15	8,96	9,85	10,82	11,88	13,1	14,35	15,79	17,34
288,15	3,66	4,01	4,39	4,81	5,27	5,78	6,32	6,94	7,58	8,33	9,05	9,97	10,92	11,95	13,09	14,32	15,66	17,2	18,78	20,58	22,51
293,15	5,06	5,53	6,04	6,59	7,2	7,86	8,56	9,37	10,2	11,15	12,08	13,26	14,47	15,78	17,21	18,77	20,46	22,38	24,35	26,58	28,97
298,15	6,93	7,55	8,21	8,93	9,72	10,57	11,48	12,52	13,58	14,8	15,98	17,46	18,99	20,64	22,44	24,39	26,48	28,86	31,29	34,04	36,97
303,15	9,4	10,2	11,05	11,98	12,99	14,09	15,24	16,56	17,91	19,45	20,93	22,8	24,7	26,76	28,99	31,4	33,97	36,9	39,87	43,23	46,79
308,15	12,61	13,64	14,73	15,92	17,2	18,59	20,05	21,71	23,4	25,33	27,18	29,5	31,86	34,4	37,14	40,09	43,24	46,81	50,41	54,46	58,76
313,15	16,76	18,07	19,46	20,96	22,58	24,32	26,15	28,22	30,32	32,71	35	37,85	40,75	43,86	47,2	50,79	54,61	58,91	63,25	68,11	73,24
318,15	22,08	23,73	25,47	27,36	29,37	31,54	33,82	36,38	38,97	41,9	44,7	48,19	51,72	55,49	59,54	63,86	68,44	73,6	78,78	84,56	90,65

En cuanto a la desviación relativa por cada dato, en la tabla 27 se puede observar valores altos, y que a medida que va aumentando la concentración de Acetonitrilo, va disminuyendo los valores de desviación de cada dato, esto ocurre con los 3 fármacos.

Tabla 27 Desviación relativa del modelo Buchowski - Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

w ₁	Silfadiazina 10 ₄ x3								
	Temperatura / K								
	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15
0,00	80,46	73,85	66,09	55,50	44,71	31,49	17,13	3,59	23,09
0,05	80,41	73,82	66,04	56,36	44,73	31,46	14,97	2,59	22,92
0,10	80,52	74,00	65,92	56,57	45,09	31,42	14,43	3,67	22,78
0,15	80,81	74,39	66,47	57,15	45,19	31,41	14,68	2,93	24,40
0,20	80,58	74,50	66,74	57,02	45,73	31,66	15,72	2,76	26,15
0,25	80,39	74,22	66,62	57,08	45,25	31,72	15,75	3,04	26,85
0,30	80,41	73,93	66,22	56,30	44,58	30,91	14,31	4,23	25,37
0,35	79,99	73,06	65,26	55,45	43,79	29,00	14,02	5,28	24,17
0,40	79,40	72,85	64,65	54,83	43,55	29,47	13,49	5,08	25,18
0,45	78,47	72,09	64,52	54,60	43,21	29,29	13,67	4,31	26,89
0,50	78,50	71,78	63,67	54,18	42,10	28,43	12,46	5,40	25,65
0,55	77,96	71,37	63,48	53,50	41,68	28,48	12,72	5,45	26,76
0,60	77,87	70,96	62,75	52,77	41,29	27,02	11,75	6,22	26,38
0,65	77,51	71,21	63,21	53,03	41,69	27,90	11,93	5,70	29,30
0,70	77,68	71,05	62,71	52,44	41,03	27,12	11,06	7,94	27,91
0,75	77,43	70,57	62,49	52,54	40,84	26,07	11,30	7,73	29,49
0,80	77,16	70,59	62,35	52,73	39,82	26,78	10,27	8,01	30,26
0,85	77,17	70,17	61,37	52,05	39,62	25,65	9,09	8,88	28,83
0,90	75,83	69,42	61,17	50,95	39,20	25,49	8,92	8,48	29,94
0,95	75,67	68,57	60,01	49,86	37,60	24,50	8,69	8,73	28,46
1,00	73,14	67,75	61,53	52,11	40,42	25,07	11,29	8,30	35,15
w ₁	Silfamerazina 10 ₄ x3								
	Temperatura / K								
	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15
0,00	65,25	58,29	50,77	42,16	33,32	21,28	5,69	1,78	20,08
0,05	64,15	57,62	48,71	40,39	30,79	19,06	3,66	2,17	17,78
0,10	62,68	56,60	48,59	39,78	30,93	18,52	3,85	1,76	18,57
0,15	62,81	56,28	47,07	38,62	28,76	17,31	3,29	2,12	17,57
0,20	62,05	54,94	46,21	37,92	27,39	16,87	2,56	3,68	15,89
0,25	60,71	54,65	44,33	36,02	25,65	14,56	1,86	3,08	15,24
0,30	59,79	53,78	44,68	34,76	25,02	13,42	2,49	3,09	15,48
0,35	58,99	52,59	42,85	34,01	23,25	12,89	0,89	4,30	13,65
0,40	58,06	52,16	42,54	32,47	22,41	11,18	0,20	4,70	12,67
0,45	57,05	51,38	41,22	30,84	20,48	9,44	1,35	3,95	12,94
0,50	55,69	50,60	39,69	29,55	19,28	8,16	0,11	5,52	10,86
0,55	54,94	49,58	37,83	28,37	16,97	8,06	0,56	4,32	11,01
0,60	53,77	48,50	37,06	27,80	17,64	7,39	1,99	5,05	10,15
0,65	53,51	47,35	36,03	26,20	15,67	5,85	1,31	6,53	8,75
0,70	52,25	46,59	34,41	25,09	14,36	3,40	2,31	5,32	8,23
0,75	51,27	45,67	33,66	23,81	12,00	3,05	3,42	7,17	6,18
0,80	49,88	44,76	32,76	21,91	10,48	0,76	3,84	6,62	5,37
0,85	48,24	43,71	30,86	19,92	8,59	1,27	5,03	7,79	3,10
0,90	46,53	42,82	29,36	19,17	7,76	2,55	4,55	6,73	3,43
0,95	44,67	41,96	28,26	18,07	5,18	3,31	4,86	6,61	2,64
1,00	45,62	36,67	26,89	16,59	4,35	4,19	4,45	6,83	1,87
w ₁	Silfametazina 10 ₄ x3								
	Temperatura / K								
	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15
0,00	53,05	46,64	39,62	32,23	24,51	13,52	2,93	3,29	16,61
0,05	52,09	45,29	38,42	31,27	23,73	13,44	1,95	3,95	15,55
0,10	50,90	44,27	37,46	30,35	23,32	13,04	1,90	3,93	15,47
0,15	49,75	43,12	36,41	29,42	22,80	12,75	1,58	4,11	15,08

0,20	48,57	41,97	35,36	28,48	22,30	12,45	1,30	4,26	14,72
0,25	47,43	40,70	34,21	27,51	21,69	12,24	0,78	4,57	14,10
0,30	46,12	39,69	33,24	26,63	21,38	11,82	0,91	4,41	14,16
0,35	44,68	38,63	32,31	25,58	21,02	11,31	1,13	4,22	14,26
0,40	43,42	37,46	31,20	24,70	20,59	11,03	0,93	4,28	13,97
0,45	42,27	35,93	29,90	23,62	19,81	10,98	0,05	4,85	12,87
0,50	40,94	34,97	28,84	22,93	19,66	10,64	0,27	4,56	13,02
0,55	39,11	34,03	27,89	22,02	18,99	10,83	0,04	4,71	12,85
0,60	37,78	32,64	26,73	20,93	18,57	10,36	0,12	4,70	12,48
0,65	36,31	31,37	25,57	19,96	18,09	10,16	0,35	4,78	12,08
0,70	34,84	30,05	24,40	18,96	17,61	9,92	0,54	4,84	11,68
0,75	33,24	28,83	23,22	18,07	17,09	9,94	0,87	4,96	11,25
0,80	31,88	27,31	22,05	16,90	16,69	9,34	0,81	4,93	10,82
0,85	30,43	25,64	20,70	15,60	16,41	8,67	0,74	4,68	10,51
0,90	28,91	24,26	19,57	14,59	15,91	8,41	0,85	4,79	10,00
0,95	27,00	23,14	18,31	13,85	15,35	8,84	1,37	4,92	9,56
1,00	25,67	21,32	17,04	12,46	15,06	7,93	1,10	4,70	9,13

Finalmente, es las figuras 26, 27 y 28 se observa un coeficiente de correlación menores a 0,90 en los casos de SD y SMT, para la SMR el coeficiente de correlación es igual a 0,90. Es importante mencionar que de todos los modelos que se aplicaron, el modelo propuesto por Buchowski – Ksiazaczak, es el que más bajo coeficiente de correlación ha tenido entre los datos experimentales y los calculados.

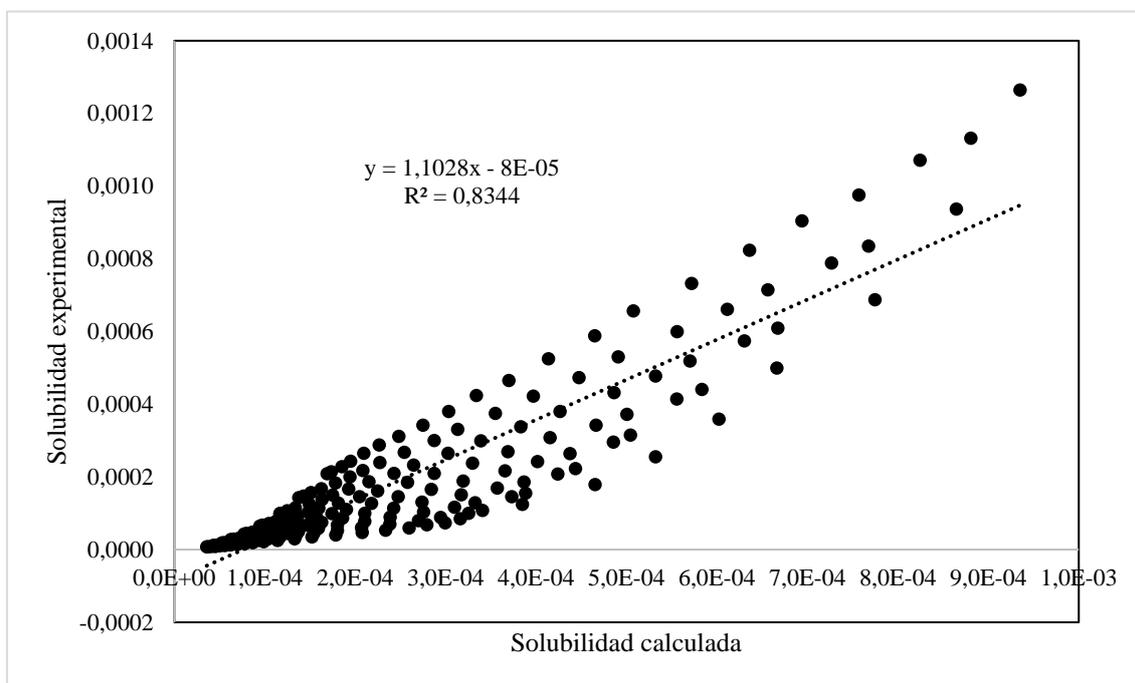


Figura 25 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Buchowski - Ksiazaczak de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

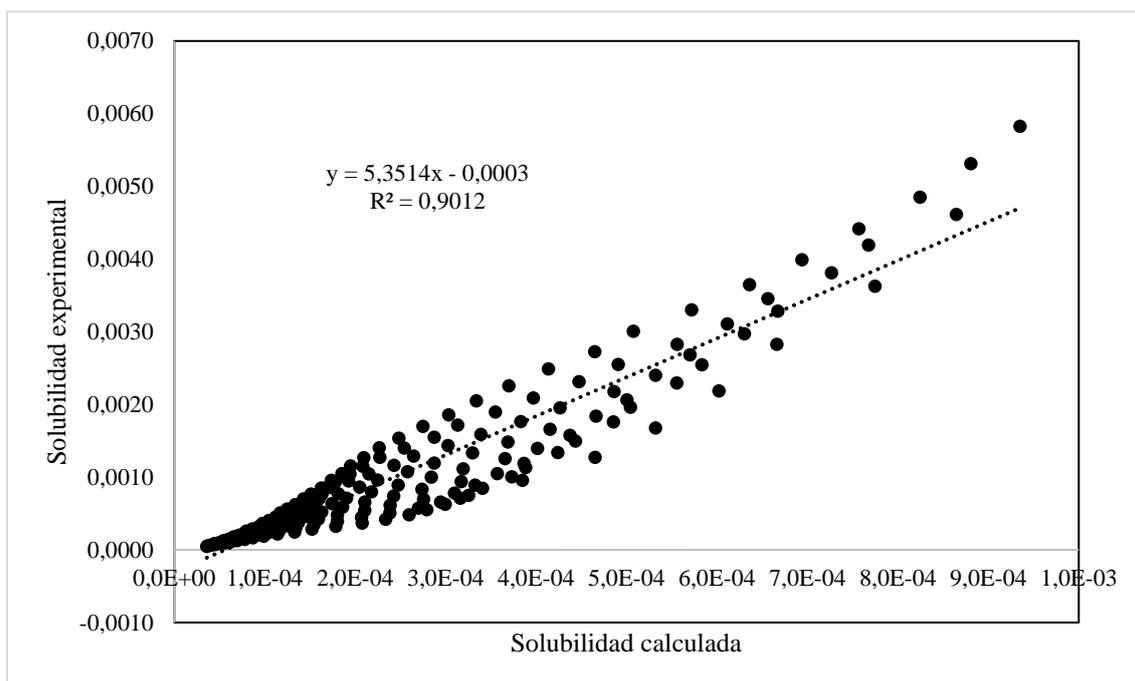


Figura 26 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Buchowski - Ksiazczak de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

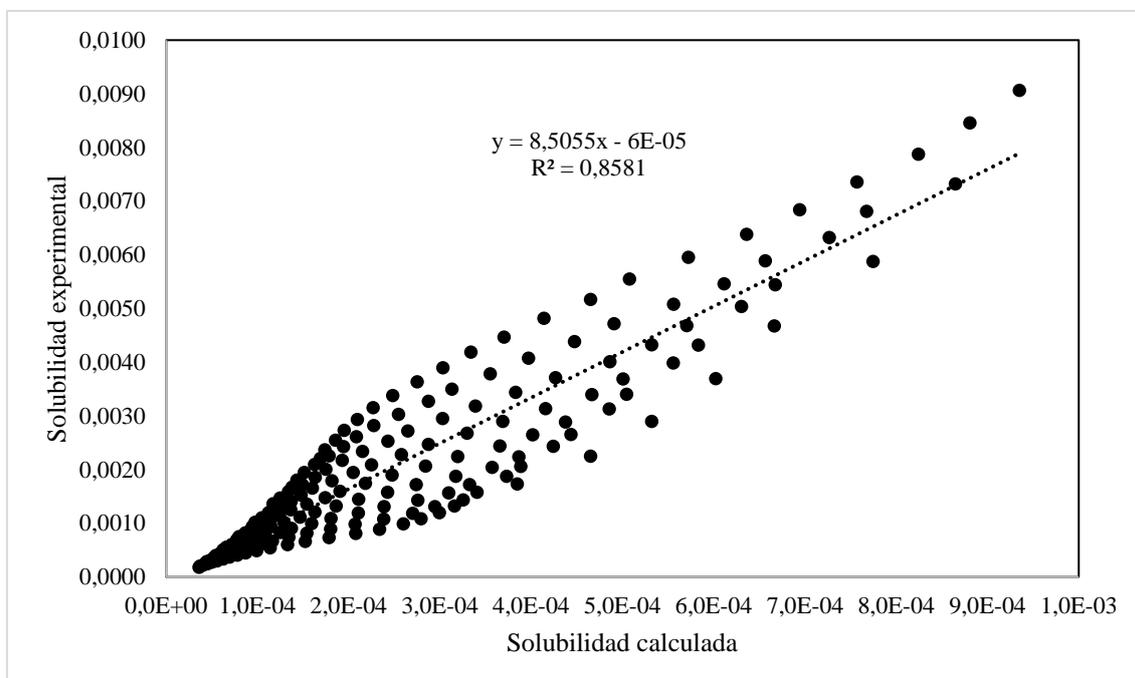


Figura 27 Solubilidad experimental y calculada mediante el modelo de Buchowski - Ksiazczak de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

5.2.7. Aplicación del modelo de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

La tabla 28 se presentan los logaritmos de los coeficientes de actividad de los fármacos en la mezcla cosolvente, calculados a partir de la solubilidad experimental a 298,15 K. adicionalmente se puede observar los factores A y W. Para hallar W_{cal} se utilizaron los valores de δ_{mez} y W, los cuales fueron analizados por medio del Software TableCurve 2D, permitiendo así, hallar el valor de las órdenes 1,2,3,4,5 y 6.

Para el cálculo de la solubilidad de las tres sulfonamidas, se determinó en los solventes puros y en diferentes mezclas cosolventes a partir de las regresiones del factor w, obtenido a partir de las regresiones polinómicas de diferente orden (1,2,3,4,5 y 6). A partir de las medidas de densidad y de cálculos teóricos se calcularon las contribuciones volumétricas de los solutos y de las mezclas solventes, así mismo se utilizó datos de la literatura sobre las propiedades relativas de fusión de los tres fármacos. En la tabla 29 se presenta los valores calculados del factor W, obtenidos mediante la utilización del modelo de orden 1 a 6, donde se puede observar que en la medida que se va haciendo más complejo el polinomio, se va obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales. Igualmente se puede observar que el incremento más notable en la concordancia se presenta al pasar del orden 1 al 2, con respecto a los siguientes órdenes del 3 al 6, no ocurren cambios significativos aparentemente. (Aragon et al., 2008)

Tabla 28 Coeficientes de actividad, factor A, factor W experimental y calculado utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1,2,3,4,5 y 6 a 298,15 K, para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

${}^2\delta_{mez}$	V^3_{Mez}	${}^4\Phi_{Solvente}$	A	W_{exp}	Wcal - Sulfadiazina					
					Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
26.510	58.665	0.999908	0.026	732.1	730.8	731.4	732.2	731.9	731.8	731.9
26.424	58.345	0.999905	0.026	730.1	729.6	730.0	730.3	730.3	730.4	730.3
26.337	58.028	0.999895	0.026	728.6	728.4	728.6	728.6	728.8	728.8	728.7
26.251	57.714	0.999883	0.026	727.1	727.2	727.3	727.0	727.2	727.3	727.2
26.165	57.404	0.999869	0.026	725.8	726.0	726.0	725.5	725.7	725.8	725.7
26.079	57.097	0.999853	0.026	724.4	724.8	724.7	724.2	724.3	724.3	724.3
25.993	56.793	0.999835	0.026	723.1	723.5	723.4	722.9	722.9	722.9	723.0
25.907	56.493	0.999815	0.026	721.7	722.3	722.1	721.7	721.6	721.6	721.7
25.821	56.196	0.999791	0.026	720.5	721.1	720.8	720.6	720.4	720.4	720.5
25.736	55.902	0.999767	0.026	719.2	719.9	719.6	719.5	719.3	719.3	719.3
25.650	55.610	0.999733	0.026	718.0	718.7	718.4	718.4	718.2	718.2	718.2
25.565	55.322	0.999691	0.026	717.0	717.5	717.2	717.3	717.2	717.2	717.1
25.479	55.037	0.999638	0.026	716.1	716.3	716.0	716.3	716.2	716.2	716.1
25.394	54.755	0.999582	0.026	715.1	715.1	714.8	715.2	715.2	715.2	715.1
25.309	54.476	0.999509	0.026	714.2	713.9	713.7	714.1	714.2	714.2	714.2
25.224	54.199	0.999425	0.026	713.3	712.7	712.6	713.0	713.2	713.2	713.1
25.139	53.926	0.999350	0.026	712.1	711.5	711.5	711.9	712.1	712.0	712.1
25.054	53.655	0.999274	0.026	710.9	710.3	710.4	710.6	710.8	710.8	710.9
24.969	53.386	0.999215	0.026	709.4	709.1	709.3	709.3	709.5	709.4	709.5
24.885	53.121	0.999155	0.026	707.8	707.9	708.2	707.9	707.9	707.9	708.0
24.800	52.858	0.999103	0.026	706.2	706.7	707.2	706.4	706.1	706.2	706.1

δ_{mez}	V_{Mez}	$\Phi_{Solvente}$	A	W_{exp}	Wcal - Sulfamerazina					
					Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
47.860	22.941	0.998975	0.029	1517.1	1480.9	1517.1	1517.1	1517.1	1517.1	1517.1
46.781	23.666	0.998880	0.029	1466.9	1441.6	1466.9	1466.9	1466.9	1466.9	1466.8
45.704	24.439	0.998820	0.029	1417.7	1402.4	1417.9	1417.9	1417.9	1417.9	1417.8
44.627	25.265	0.998691	0.029	1370.1	1363.2	1370.1	1370.1	1370.1	1370.1	1370.1
43.552	26.148	0.998587	0.029	1323.6	1324.1	1323.5	1323.5	1323.5	1323.5	1323.6
42.478	27.095	0.998485	0.029	1278.2	1285.0	1278.1	1278.1	1278.1	1278.1	1278.2
41.405	28.113	0.998382	0.029	1233.9	1245.9	1234.0	1234.0	1234.0	1234.0	1234.0

² Parámetros de solubilidad del solvente y el soluto

³ Volumen molar

⁴ Fracción volumétrica del solvente

40.333	29.211	0.998245	0.029	1191.0	1206.9	1191.0	1191.0	1191.0	1191.0	1191.0
39.263	30.397	0.998133	0.029	1149.2	1168.0	1149.2	1149.2	1149.2	1149.2	1149.2
38.194	31.685	0.997995	0.029	1108.6	1129.0	1108.7	1108.7	1108.7	1108.6	1108.6
37.126	33.086	0.997873	0.029	1069.2	1090.2	1069.3	1069.3	1069.3	1069.3	1069.2
36.059	34.617	0.997712	0.029	1031.0	1051.3	1031.1	1031.1	1031.1	1031.1	1031.0
34.993	36.296	0.997581	0.029	994.0	1012.5	994.0	994.0	994.0	994.1	994.0
33.929	38.147	0.997378	0.029	958.3	973.8	958.2	958.2	958.2	958.2	958.2
32.865	40.197	0.997240	0.029	923.5	935.1	923.5	923.5	923.5	923.5	923.6
31.803	42.479	0.997064	0.029	890.1	896.4	890.0	890.0	890.0	890.0	890.0
30.742	45.036	0.996946	0.029	857.6	857.8	857.6	857.6	857.6	857.6	857.7
29.682	47.921	0.996798	0.029	826.4	819.3	826.4	826.4	826.4	826.4	826.4
28.624	51.201	0.996693	0.029	796.3	780.7	796.4	796.4	796.4	796.4	796.3
27.566	54.962	0.996620	0.029	767.3	742.2	767.5	767.5	767.5	767.5	767.4
26.510	59.320	0.996378	0.029	739.9	703.8	739.8	739.7	739.7	739.8	739.8

δ_{mez}	V_{Mez}	$\Phi_{Solvente}$	A	W_{exp}	Wcal - Sulfametazina					
					Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
47.860	22.941	0.996947	0.031	1507.0	1470.8	1507.0	1507.0	1507.0	1507.0	1507.0
46.781	23.666	0.996795	0.031	1456.5	1431.2	1456.5	1456.5	1456.5	1456.5	1456.5
45.704	24.439	0.996658	0.031	1407.2	1391.7	1407.2	1407.2	1407.2	1407.2	1407.2
44.627	25.265	0.996512	0.031	1359.1	1352.2	1359.1	1359.1	1359.1	1359.1	1359.1
43.552	26.148	0.996365	0.031	1312.2	1312.8	1312.2	1312.2	1312.2	1312.2	1312.2
42.478	27.095	0.996210	0.031	1266.6	1273.4	1266.5	1266.5	1266.5	1266.5	1266.5
41.405	28.113	0.996074	0.031	1222.1	1234.0	1222.1	1222.1	1222.1	1222.1	1222.1
40.333	29.211	0.995927	0.031	1178.8	1194.7	1178.8	1178.8	1178.8	1178.8	1178.8
39.263	30.397	0.995788	0.031	1136.7	1155.4	1136.7	1136.7	1136.7	1136.7	1136.7
38.194	31.685	0.995618	0.031	1095.8	1116.2	1095.8	1095.8	1095.8	1095.8	1095.8
37.126	33.086	0.995511	0.031	1056.1	1077.0	1056.1	1056.1	1056.1	1056.1	1056.1
36.059	34.617	0.995379	0.031	1017.6	1037.9	1017.6	1017.6	1017.6	1017.6	1017.6
34.993	36.296	0.995240	0.031	980.2	998.8	980.3	980.3	980.2	980.2	980.2
33.929	38.147	0.995118	0.031	944.1	959.7	944.1	944.1	944.1	944.1	944.1
32.865	40.197	0.995004	0.031	909.1	920.7	909.1	909.1	909.1	909.1	909.1
31.803	42.479	0.994910	0.031	875.3	881.8	875.3	875.3	875.3	875.3	875.3
30.742	45.036	0.994816	0.031	842.6	842.9	842.6	842.6	842.6	842.6	842.6
29.682	47.921	0.994719	0.031	811.2	804.0	811.2	811.1	811.2	811.2	811.2
28.624	51.201	0.994678	0.031	780.8	765.1	780.8	780.8	780.8	780.8	780.8
27.566	54.962	0.994667	0.031	751.6	726.4	751.6	751.7	751.7	751.7	751.7
26.510	59.320	0.994649	0.031	723.6	687.6	723.6	723.6	723.6	723.6	723.6

Tabla 29 Solubilidad calculada según el modelo de Hildebrand utilizando factor W obtenido por modelos de regresión de órdenes 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y porcentaje de diferencia respecto al valor experimental a 298,15 K de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + Etanol

Sulfadiazina												
w_1	X_3^{Cal}						% de Diferencia					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
0.00	3.09E-05	3.30E-05	3.63E-05	3.50E-05	3.47E-05	3.53E-05	13.9	8.0	1.1	2.5	3.3	1.8
0.05	3.52E-05	3.68E-05	3.82E-05	3.82E-05	3.84E-05	3.81E-05	5.3	0.8	3.0	3.0	3.5	2.6
0.10	4.00E-05	4.11E-05	4.09E-05	4.17E-05	4.20E-05	4.14E-05	2.0	0.8	0.3	2.3	3.0	1.6
0.15	4.54E-05	4.59E-05	4.45E-05	4.56E-05	4.59E-05	4.54E-05	0.5	1.8	1.5	1.0	1.6	0.5
0.20	5.15E-05	5.14E-05	4.89E-05	5.00E-05	5.01E-05	5.00E-05	2.3	2.2	2.7	0.5	0.3	0.6
0.25	5.83E-05	5.76E-05	5.44E-05	5.52E-05	5.51E-05	5.54E-05	4.3	3.0	2.7	1.2	1.4	1.0
0.30	6.60E-05	6.46E-05	6.11E-05	6.14E-05	6.11E-05	6.17E-05	5.7	3.4	2.1	1.7	2.2	1.2
0.35	7.46E-05	7.25E-05	6.92E-05	6.87E-05	6.83E-05	6.91E-05	7.3	4.2	0.5	1.1	1.8	0.6
0.40	8.43E-05	8.14E-05	7.87E-05	7.76E-05	7.72E-05	7.79E-05	7.8	4.2	0.8	0.7	1.2	0.3
0.45	9.51E-05	9.16E-05	9.00E-05	8.82E-05	8.80E-05	8.84E-05	9.2	5.2	3.5	1.4	1.1	1.6
0.50	1.07E-04	1.03E-04	1.03E-04	1.01E-04	1.01E-04	1.01E-04	8.2	4.2	4.2	1.9	2.0	1.9
0.55	1.21E-04	1.16E-04	1.18E-04	1.16E-04	1.16E-04	1.16E-04	5.7	1.9	3.8	1.7	2.1	1.4
0.60	1.36E-04	1.31E-04	1.36E-04	1.34E-04	1.35E-04	1.33E-04	2.1	1.3	2.2	0.7	1.3	0.3
0.65	1.53E-04	1.48E-04	1.55E-04	1.55E-04	1.56E-04	1.54E-04	0.1	2.8	2.0	1.4	2.0	0.9
0.70	1.71E-04	1.68E-04	1.77E-04	1.78E-04	1.79E-04	1.77E-04	4.0	6.0	0.7	0.2	0.3	0.6
0.75	1.92E-04	1.90E-04	2.01E-04	2.04E-04	2.04E-04	2.04E-04	7.5	8.6	3.4	1.8	1.6	2.0
0.80	2.15E-04	2.15E-04	2.26E-04	2.31E-04	2.31E-04	2.32E-04	7.9	7.9	3.3	1.0	1.2	0.9
0.85	2.41E-04	2.44E-04	2.52E-04	2.59E-04	2.57E-04	2.60E-04	7.2	6.0	3.0	0.5	1.0	0.1
0.90	2.70E-04	2.77E-04	2.78E-04	2.84E-04	2.81E-04	2.85E-04	3.5	0.7	0.4	1.5	0.7	2.2
0.95	3.01E-04	3.15E-04	3.04E-04	3.03E-04	3.02E-04	3.04E-04	0.5	5.3	1.3	1.3	0.9	1.7
1.00	3.36E-04	3.59E-04	3.27E-04	3.15E-04	3.18E-04	3.13E-04	6.3	13.5	3.3	0.4	0.5	1.1

Sulfamerazina												
w_1	X_3^{Cal}						% de Diferencia					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
0.00	1.18E-06	1.43E-04	1.43E-04	1.43E-04	1.43E-04	1.44E-04	99.2	0.0	0.2	0.1	0.3	0.4
0.05	5.64E-06	1.60E-04	1.60E-04	1.60E-04	1.60E-04	1.59E-04	96.5	0.9	0.8	0.8	0.6	1.4
0.10	2.30E-05	1.79E-04	1.79E-04	1.79E-04	1.79E-04	1.78E-04	86.9	1.8	1.8	1.9	2.3	1.5
0.15	8.03E-05	2.00E-04	2.00E-04	2.00E-04	2.00E-04	2.00E-04	60.1	0.8	0.8	0.8	0.5	0.6
0.20	2.40E-04	2.23E-04	2.23E-04	2.23E-04	2.23E-04	2.24E-04	6.7	0.8	0.9	0.8	0.8	0.3
0.25	6.15E-04	2.49E-04	2.49E-04	2.49E-04	2.49E-04	2.51E-04	146.1	0.2	0.4	0.3	0.5	0.3
0.30	1.35E-03	2.78E-04	2.78E-04	2.78E-04	2.77E-04	2.79E-04	387.8	0.6	0.4	0.4	0.2	0.8
0.35	2.55E-03	3.11E-04	3.11E-04	3.11E-04	3.10E-04	3.10E-04	716.0	0.3	0.4	0.5	0.8	0.6
0.40	4.12E-03	3.47E-04	3.47E-04	3.47E-04	3.46E-04	3.45E-04	1092.3	0.5	0.4	0.4	0.1	0.1
0.45	5.73E-03	3.88E-04	3.88E-04	3.87E-04	3.87E-04	3.85E-04	1380.5	0.2	0.2	0.1	0.0	0.6
0.50	6.84E-03	4.33E-04	4.33E-04	4.33E-04	4.33E-04	4.30E-04	1496.9	1.0	1.0	0.9	1.0	0.3
0.55	7.03E-03	4.83E-04	4.83E-04	4.83E-04	4.84E-04	4.81E-04	1358.0	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
0.60	6.22E-03	5.39E-04	5.40E-04	5.40E-04	5.41E-04	5.40E-04	1063.2	0.9	0.9	0.9	1.2	1.0
0.65	4.74E-03	6.02E-04	6.03E-04	6.03E-04	6.05E-04	6.06E-04	677.8	1.2	1.1	1.1	0.8	0.5
0.70	3.11E-03	6.72E-04	6.72E-04	6.73E-04	6.74E-04	6.79E-04	360.2	0.6	0.5	0.5	0.2	0.4
0.75	1.76E-03	7.49E-04	7.50E-04	7.51E-04	7.51E-04	7.57E-04	131.6	1.4	1.3	1.2	1.1	0.4
0.80	8.59E-04	8.36E-04	8.37E-04	8.37E-04	8.36E-04	8.40E-04	2.6	0.3	0.1	0.1	0.2	0.3
0.85	3.62E-04	9.32E-04	9.33E-04	9.33E-04	9.30E-04	9.29E-04	61.2	0.3	0.2	0.2	0.5	0.6
0.90	1.32E-04	1.04E-03	1.04E-03	1.04E-03	1.04E-03	1.03E-03	87.2	0.7	0.7	0.8	0.4	0.4
0.95	4.15E-05	1.16E-03	1.16E-03	1.16E-03	1.15E-03	1.15E-03	96.3	2.3	2.2	2.2	2.0	1.2
1.00	1.13E-05	1.29E-03	1.29E-03	1.29E-03	1.29E-03	1.30E-03	99.1	1.4	1.6	1.7	1.2	0.5

Sulfametazina												
w_1	X_3^{Cal}						% de Diferencia					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
0.00	2.17E-06	3.94E-04	3.93E-04	3.92E-04	3.93E-04	3.93E-04	99.4	0.5	0.1	0.0	0.1	0.1
0.05	1.13E-05	4.25E-04	4.24E-04	4.24E-04	4.24E-04	4.24E-04	97.3	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2
0.10	4.95E-05	4.58E-04	4.58E-04	4.58E-04	4.58E-04	4.58E-04	89.2	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
0.15	1.84E-04	4.93E-04	4.94E-04	4.94E-04	4.94E-04	4.94E-04	62.8	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1
0.20	5.75E-04	5.32E-04	5.33E-04	5.33E-04	5.33E-04	5.33E-04	8.0	0.2	0.0	0.1	0.1	0.0
0.25	1.53E-03	5.73E-04	5.74E-04	5.75E-04	5.75E-04	5.75E-04	165.1	0.4	0.2	0.2	0.1	0.2
0.30	3.42E-03	6.18E-04	6.19E-04	6.19E-04	6.19E-04	6.19E-04	453.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
0.35	6.51E-03	6.66E-04	6.67E-04	6.67E-04	6.67E-04	6.67E-04	875.7	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
0.40	1.05E-02	7.18E-04	7.19E-04	7.19E-04	7.19E-04	7.19E-04	1361.3	0.0	0.2	0.1	0.1	0.2
0.45	1.43E-02	7.74E-04	7.75E-04	7.74E-04	7.74E-04	7.74E-04	1741.9	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
0.50	1.66E-02	8.35E-04	8.35E-04	8.34E-04	8.34E-04	8.34E-04	1898.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
0.55	1.64E-02	9.00E-04	8.99E-04	8.99E-04	8.99E-04	8.99E-04	1728.6	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
0.60	1.37E-02	9.70E-04	9.69E-04	9.69E-04	9.68E-04	9.69E-04	1318.8	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
0.65	9.80E-03	1.05E-03	1.04E-03	1.04E-03	1.04E-03	1.04E-03	838.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
0.70	5.94E-03	1.13E-03	1.13E-03	1.13E-03	1.13E-03	1.13E-03	427.7	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
0.75	3.07E-03	1.22E-03	1.21E-03	1.21E-03	1.21E-03	1.21E-03	153.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.1
0.80	1.35E-03	1.31E-03	1.31E-03	1.31E-03	1.31E-03	1.31E-03	3.3	0.2	0.0	0.1	0.1	0.1
0.85	5.08E-04	1.41E-03	1.41E-03	1.41E-03	1.41E-03	1.41E-03	64.2	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3
0.90	1.63E-04	1.53E-03	1.53E-03	1.53E-03	1.53E-03	1.53E-03	89.4	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0
0.95	4.44E-05	1.65E-03	1.65E-03	1.65E-03	1.65E-03	1.65E-03	97.3	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3
1.00	1.04E-05	1.77E-03	1.78E-03	1.78E-03	1.78E-03	1.78E-03	99.4	0.3	0.1	0.0	0.1	0.1

En las figuras 29, 30 y 31 se observa un coeficiente de correlación de a 0,99 en los casos de SD y SMT, para la SMR el coeficiente de correlación es igual a 1.

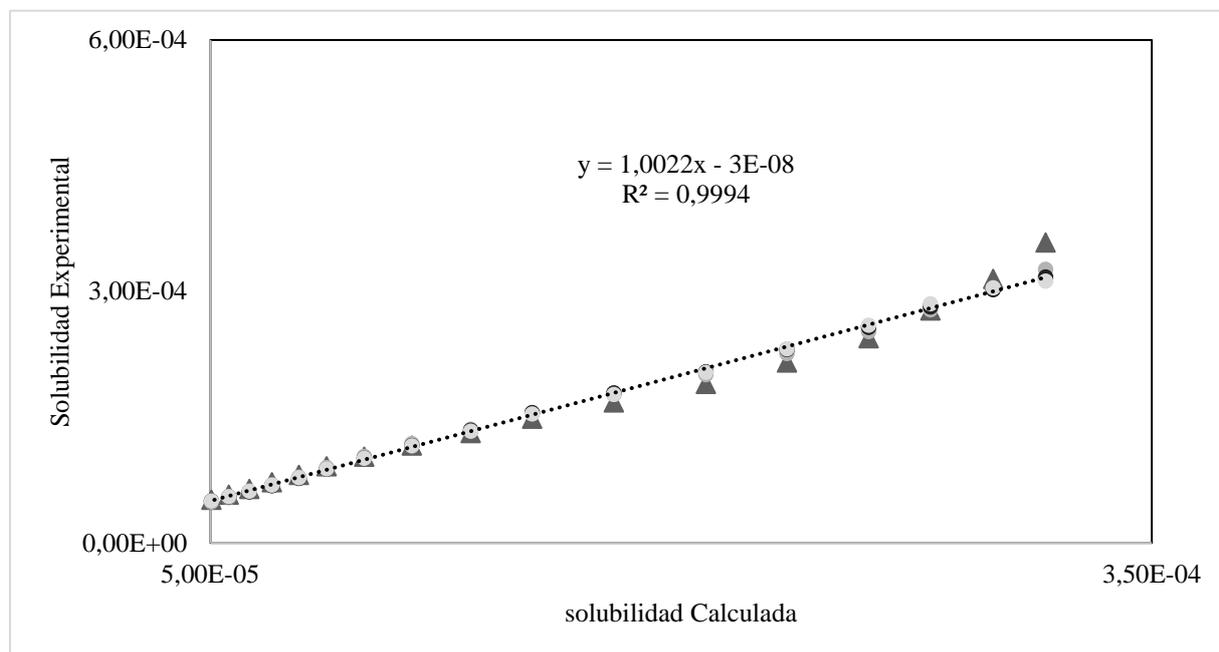


Figura 28 Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de la SD en mezclas solventes a 298,15 K

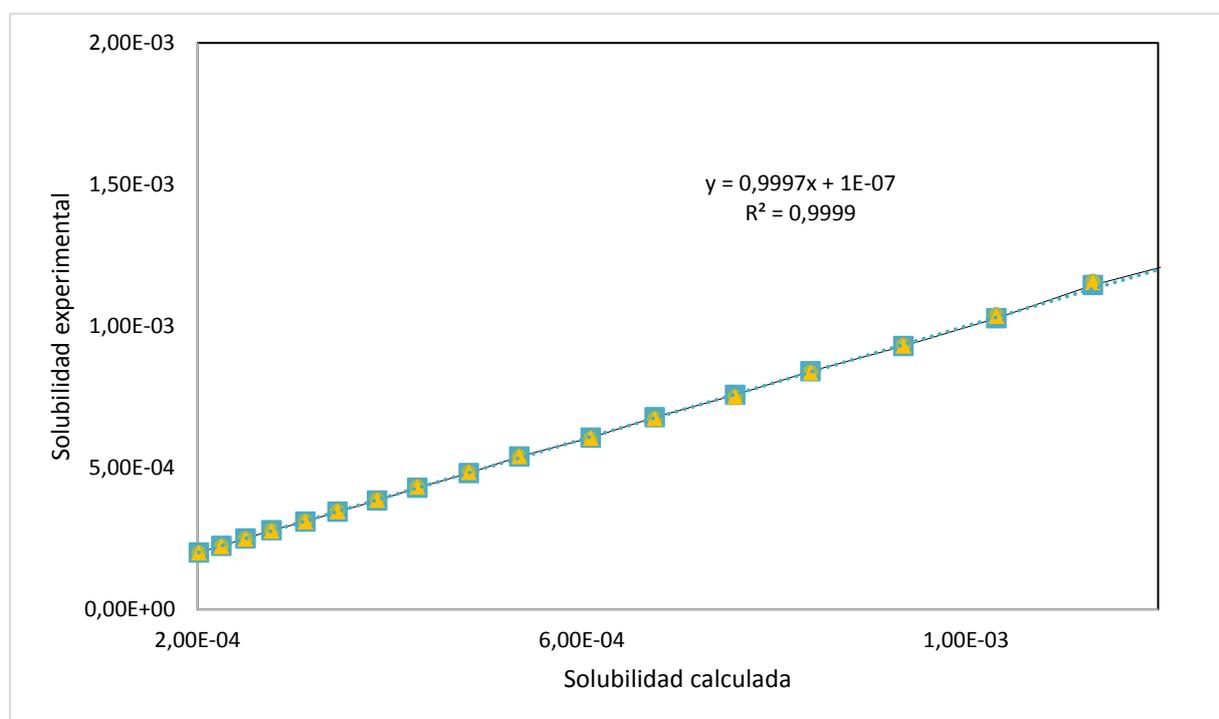


Figura 29 Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de la SMR en mezclas solventes a 298,15 K

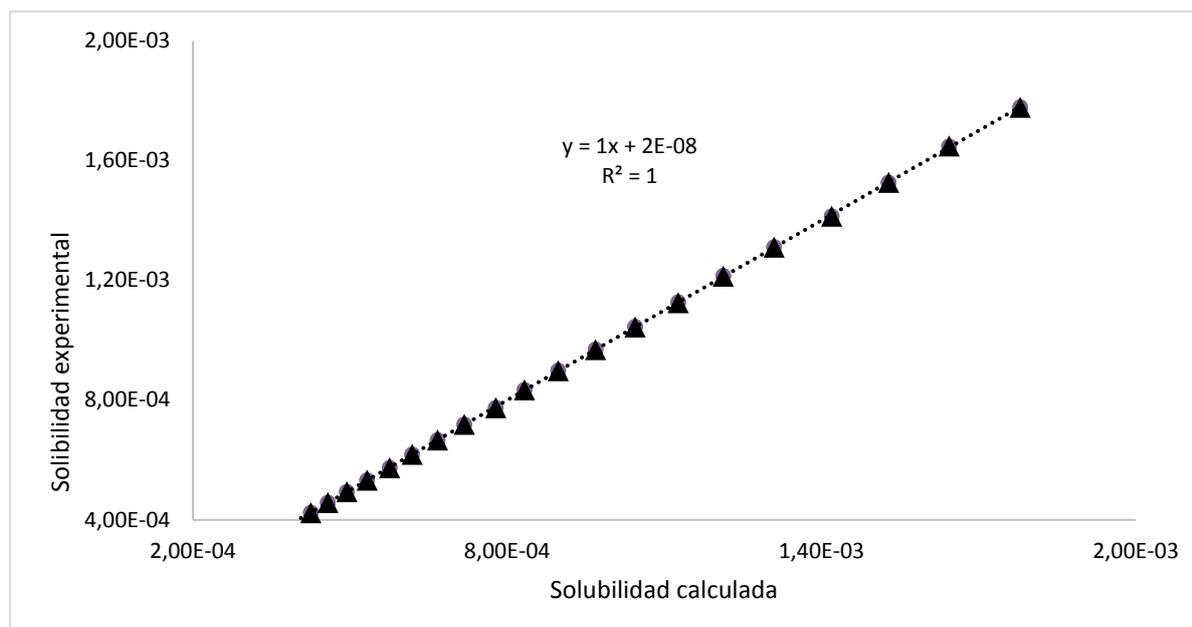


Figura 30 Variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de la SMT en mezclas solventes a 298,15 K

5.3. Porcentaje de error medio absoluto (PEMA)

El porcentaje de error medio absoluto (PEMA) muestra la desviación global de modelo y se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$PEMA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_3^{Cal} - x_3^{Exp}}{x_3^{Exp}} \right| * 100 \quad (27)$$

En los modelos matemáticos de Yalkowsky-Roseman, Van't Hoff, Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff y Apelblat, el PEMA de los datos calculados con respecto a los datos experimentales es menor al 7%, lo que indica que los modelos predicen la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezcla cosolvente Acetonitrilo + etanol, con buena precisión. Por otra parte, el modelo de Buchowski- Ksiazaczak, tiene un PEMA mayor al 42%, por lo tanto, no predice la solubilidad de los fármacos de forma precisa. Ver tabla 30

Tabla 30 Porcentaje de error medio absoluto (PEMA) para la SD, SMR y SMT para los modelos matemáticos de Yalkowsky-Roseman, van't Hoff, Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff, Apelblat y Buchowski- Ksiazaczak

Modelos matemáticos	SD	SMR	SMT
Yalkowsky-Roseman	7,34	0,92	0,26
van't Hoff	2,60	6,58	1,07

Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff	8,53	6,57	1,08
Apelblat	0,41	1,83	1,17
Buchowski- Ksiazaczak	42,76	24,62	19,44

El modelo desarrollado por Yalkowsky-Roseman basado en la aditividad logarítmica de solubilidades, (Gantiva & Martínez, 2010) permite calcular la solubilidad en función de la fracción molar en la mezcla cosolvente, sin tener en cuenta la temperatura, a diferencia del modelo desarrollado por van't Hoff, mediante el cual se calcula la solubilidad en función de la variación de la temperatura, en otras palabras, la ecuación de van't Hoff se utiliza para determinar los valores de la solubilidad a cierta temperatura, a partir de los valores calculados mediante otra temperatura. Al calcular ambos modelos por separado, se obtuvo porcentajes de error medio absoluto bajos, sin embargo, los resultados están limitados ya sea por la composición de la mezcla cosolvente o la temperatura.

Al combinar los modelos de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, la ecuación resultante permitió calcular la solubilidad a cualquier fracción molar en la mezcla cosolvente y cualquier temperatura, implicando que los porcentajes de error absoluto dieran relativamente más altos que los obtenidos por los cálculos de los modelos de manera separada, sin embargo, esto permitió que tener mayor versatilidad en el modelo; además el PEMA al encontrarse por debajo de 0,20 indica que el modelo predice la solubilidad de los fármacos de forma precisa.

El modelo de Apelblat calcula la solubilidad a diferentes temperaturas, sin embargo, su precisión es mayor con respecto a la obtenida con el modelo de van't Hoff, debido a que la ecuación de Apelblat posee más parámetros que ajustan la curva, en consecuencia, se puede observar que los porcentajes de error absoluto son menores.

El modelo de Buchowski- Ksiazaczak se usa para correlacionar los datos de solubilidad en función de la fracción molar y la temperatura, mediante la utilización de la regresión lineal. Aunque involucra tanto la concentración cosolvente como la temperatura, este modelo fue el que más alto nivel de porcentaje de error medio absoluto arrojó, encontrando valores incluso por encima del 40%. En consecuencia, para el cálculo de la solubilidad, entre el modelo de Buchowski- Ksiazaczak y el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, este último predice de forma más precisa la solubilidad de los fármacos.

Por medio del modelo Extendido de Solubilidad de Hildebrand, se calculó la solubilidad mediante el uso de un modelo polinómico regular de sexto orden para las sulfonamidas,

relacionando el parámetro w con el parámetro de la solubilidad de las mezclas solventes. En la Tabla 31 se puede observar que a partir del orden 2 al 6 no existe desviaciones significativas en las obtenidas en la solubilidad calculada, y además que en la medida que el polinomio se va volviendo más complejo, se va obteniendo mejor precisión entre los datos experimentales y los calculados, lo que se confirma al observar los porcentajes de error medio absoluto de los órdenes 5 y 6.

Tabla 31 Porcentaje de error medio absoluto (PEMA) para la SD, SMR y SMT, mediante el modelo de Hildebrand

	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	orden 6
SD	5.31	4.37	2.18	1.33	1.57	1.18
SMR	452.68	0.78	0.78	0.76	0.70	0.58
SMT	555.82	0.21	0.14	0.13	0.14	0.14

Con la aplicación de los modelos matemáticos se optimizan procesos que permiten que se realice un uso eficiente de los recursos, logrando que se reduzcan los residuos que se generan y así se contribuye a la reducción del impacto ambiental y la huella de carbono que estos residuos dejan en el medio ambiente.

Al optimizar el uso de los recursos y generar menos desechos como lo son en este caso los fármacos, se evita que estos terminen en cantidades grandes en el medio terrestre o acuático, siendo estos cruciales para la supervivencia de los seres vivos. El acuerdo de París, ratificado por Colombia es la apuesta más ambiciosa para hacer frente al cambio climático, el cual es uno de los más importantes problemas que afronta la sociedad y su principal esfuerzo está en brindar bienestar al ser humano por medio de la seguridad alimentaria, la preservación de los recursos hídricos y energéticos, el hábitat humano, la salud, los bienes y servicios ecosistémicos al mismo tiempo que se busca un equilibrio con el desarrollo económico bajo en carbono y resiliente al clima.

Con el desarrollo experimental de esta investigación se logró determinar que algunos datos termodinámicos pueden ser utilizados en el cálculo de variables que permiten conocer aspectos importantes para empresas de los diferentes sectores de la economía, que desarrollan productos a base de fármacos, y tiene la necesidad de conocer las dosis exactas que deben incluir de estos, para obtener un producto que cumpla con los estándares de calidad y ambientales exigidos por la legislación.

6. Conclusiones

1. La solubilidad de las tres sulfonamidas es termo dependiente, porque aumenta a medida que va incrementando la temperatura lo que indica un proceso endotérmico, y es influenciada por la composición cosolvente, es decir, también depende de la polaridad del medio disolvente. El pico de solubilidad máxima se logró en acetonitrilo puro a 318,15 K para las tres sulfonamidas.
2. El proceso termodinámico de la solubilidad de las sulfonamidas es endotérmico, con desfavorecimiento entálpico y favorecimiento entrópico. En las funciones termodinámicas de mezclas, presenta energía Gibbs positiva indicando una conducción del proceso de fusión y presentando desfavorecimiento entrópico.
3. El modelo matemático más preciso fue el de Apelblat, el cual permitió calcular la solubilidad de las tres sulfonamidas en función de la temperatura, sin embargo, el modelo de van't Hoff combinado con el propuesto por Yalkowsky-Roseman, tiene mayor versatilidad al incorporar variables como la temperatura y la fracción molar en la mezcla cosolvente.

En cuanto al modelo de Buchowski- Ksiazaczak los resultados obtenidos no mostraron buena precisión en el cálculo de la solubilidad, expresando porcentajes de error incluso por encima del 40%, a pesar de que se involucraron las variables de temperatura y concentración cosolvente, las misma que se utilizaron en el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, este último fue más preciso.

4. Los mayores porcentajes de precisión entre los datos experimentales y calculados, se presentaron en la sulfadiazina, presentando una correlación entre el 99% y 90%, para la Sulfamerazina se presentaron entre el 98% y 85% y en cuanto a la Sulfametazina presentó los porcentajes más bajos de correlación entre 92% y 83% con respecto a los otros dos fármacos, sin embargo, se encuentra entre límites aceptables de precisión.

Bibliografía

- Almada, M. del C. B., Miranda, L., Plascencia, A. E., Quintanar, A. I. V., & Moreno, L. V. (2009). Residuos de sulfonamidas en músculo de porcinos sacrificados en la región noroeste de México. *Vivienda y Comunidades Sustentables*, (5), 7–9. <https://doi.org/10.32870/rvcs.v0i5.119>
- Aragon, D., Pacheco, D., Ruidiaz, M., Sosnik, A., & Martinez, F. (2008). Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad del ketoprofeno en mezclas cosolventes etanol + agua. *REVISTA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA*, 15, 113–122. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422010000200025>
- Blanco-Márquez, J. H., Ortiz, C. P., Cerquera, N. E., Martínez, F., Jouyban, A., & Delgado, D. R. (2019). Thermodynamic analysis of the solubility and preferential solvation of sulfamerazine in (acetonitrile + water) cosolvent mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 293. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111507>
- Boxall, A. B. A., Fogg, L. A., Blackwell, P. A., Blackwell, P., Kay, P., Pemberton, E. J., & Croxford, A. (2004). Veterinary Medicines in the Environment BT - Reviews of Environmental Contamination and Toxicology. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (Vol. 180, pp. 1–91). https://doi.org/10.1007/0-387-21729-0_1
- Camacho-Feria, D. M., Delgado, D. R., & Caviedes-Rubio, D. I. (2017). Tratamientos para la remoción de antibacteriales y agentes antimicrobiales presentes en aguas residuales. *Revista Logos, Ciencia & Tecnología*, 9(1). <https://doi.org/10.22335/rfct.v9i1.370>
- Cárdenas, Z. J., Jiménez, D. M., Delgado, D. R., Almanza, O. A., Jouyban, A., Martínez, F., & Acree, W. E. (2017). Solubility and preferential solvation of some n-alkyl-parabens in methanol + water mixtures at 298.15 K. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 108. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2017.01.005>
- Caviedes-Rubio, D. I., Delgado, D. R., & Olaya-Amaya, A. (2017). Normatividad ambiental dirigida a regular la presencia de los productos farmacéuticos residuales en ambientes acuáticos. *Revista Jurídica Piélagus*, 16(1), 121. <https://doi.org/10.25054/16576799.1445>
- Caviedes Rubio, D. I., Delgado, D. R., & Olaya Amaya, A. (2017). Remoción de metales pesados comúnmente generados por la actividad industrial, empleando macrófitas neotropicales. *Producción + Limpia*, 11(2), 126–149. <https://doi.org/10.22507/pml.v11n2a11>
- Chacana, P., & Terzolo, H. R. (2015). *Revisión sobre Pollurosis y Tifoses aviar. Nuevos enfoques para viejos conceptos*. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/281241627>
- Cuñat Zaira A, R. Mj. (2016). *Ensayos de ecotoxicidad de los fármacos y efectos tóxicos en el medio ambiente: Revisión*. <https://doi.org/0212-7113>
- 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 Ricardo. (2014). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes*. Universidad Nacional de Colombia.
- Delgado, Daniel Ricardo, Caviedes-Rubio, D. I., Ortiz, C. P., Parra-Pava, Y. L., Peña, M. Á., Jouyban, A., ... Acree, W. E. (2020). Solubility of sulphadiazine in (acetonitrile + water) mixtures: measurement, correlation, thermodynamics and preferential solvation. *Physics and Chemistry of Liquids*, 58(3), 381–396. <https://doi.org/10.1080/00319104.2019.1594227>
- 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, 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), 59–66.
- Dougherty, J. A., Swarzenski, P. W., Dinicola, R. S., & Reinhard, M. (2010). Occurrence of herbicides and pharmaceutical and personal care products in surface water and groundwater around Liberty Bay, Puget Sound, Washington. *Journal of Environmental Quality*, 39(4), 1173–1180. <https://doi.org/10.2134/jeq2009.0189>
- DrugBank. (2020). Retrieved October 16, 2020, from <https://go.drugbank.com/drugs/DB01582>
- EPA. (2019). Sulfamethazine.
- Escobedo, Y., Espinosa, A., Robles, M. D. R., & Bermúdez, M. D. C. (2007). Transformación y acumulación de sulfametazina en porcinos alimentados con una dieta medicada. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 38(1), 5–13. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57938102>
- Esquirol-Caussa, J., & Herrero-Vila, E. (2016, July 1). Un enfoque para el tratamiento de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del factor de crecimiento epidérmico. *Angiología*, Vol. 68, pp. 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2015.10.002>
- Galán, J. M. G. (2012). *Estudio de la presencia y comportamiento de las sulfamidias en el medio ambiente*. Universitat de Barcelona.
- Galarraga, C. P. (2015). “Envenenamiento por Alcohol Isopropílico y Acetonitrilo.” *Revista Cubana de Tecnología de La Salud*, 6(1), pag 42-46. Retrieved from <http://revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/212>
- Gallego Iglesias, E. (2012). *Desarrollo de inmunoensayos para antibióticos en microplaca y en disco compacto aplicados a la determinación multiresiduo de contaminantes*.
- Gantiva, M., & Martínez, F. (2010). Extended hildebrand solubility approach in the estimation of ketoprofen solubility in ethanol +water cosolvent mixtures. *Química Nova*, 33(2), 370–376. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422010000200025>
- García, M. Á. S. (2017). *Contaminantes Emergentes Y Cadena Alimentaria*.
- 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. *Phys. Chem. Liq.*, 57(1), 55–66. <https://doi.org/10.1080/00319104.2017.1416613>
- Gómez, G., Gortáres-Moroyoqui, P., & Droguí P. (n.d.). *Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción Emerging contaminants: effects and removal treatments*.
- Hamscher, G., Pawelzick, H. T., Höper, H., & Nau, H. (2005). Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(4), 861–868. <https://doi.org/10.1897/04-182r.1>
- Hayamaí, H., Carrillo, G., Espinosa-Plascencia, A., Cumplido-Barbeitia, G., & Bermúdez-Almada, M. D. C. (2004). Estabilidad de sulfametazina en carne y productos cárnicos de cerdo tratados térmicamente Stability of sulfamethazine in pork and thermally treated swine meat products. In *Vet. Méx* (Vol. 35).
- Hernández-Barrera, J. C., Angarita-Merchán, M., & Prada-Quiroga, C. F. (2017). Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. *Ciencia y Agricultura*, 14(2), 27–38. <https://doi.org/10.19053/01228420.v14.n2.2017.7146>
- Herrero, M., & Gil, S. (2008). Consideraciones ambientales de la intensificación en producción animal. *Asociación Argentina de Ecología*, 18, 17. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/237580348>
- Higuchi, T., & Connors, K. . (1965). Phase-Solubility Techniques. In *Advances in Analytical*

- Chemistry and Instrumentation* (Vol. 4, pp. 117–212). New York: Wiley-Interscience.
- Huang, C.-H., Renew, J. E., Smeby, K. L., Pinkston, K., & Sedlak, D. L. (2011). *Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis* (pp. 30–40). Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/237301220_Assessment_of_potential_antibiotic_contaminants_in_water_and_preliminary_occurrence_analysis
- Jiménez, D. M., Cárdenas, Z. J., Delgado, D. R., Peña, M. T., & Martínez, F. (2015). Solubility temperature dependence and preferential solvation of sulfadiazine in 1,4-dioxane+water co-solvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.*, *397*, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.03.046>
- Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, 1–8. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
- Krug, R. R., Hunter, W. G., & Grieger, R. A. (1976). Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't hof and arrhenius data. *Journal of Physical Chemistry*, *80*(21), 2335–2341. <https://doi.org/10.1021/j100562a006>
- Lindsey, M. E., Meyer, M., & Thurman, E. M. (2001). Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, *73*(19), 4640–4646. <https://doi.org/10.1021/ac010514w>
- Littlefield, N. A., Gaylor, D. W., Blackwell, B. N., & Allen, R. R. (1989). Chronic toxicity/carcinogenicity studies of sulphamethazine in B6C3F1 mice. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, *27*(7), 455–463. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(89\)90032-x](https://doi.org/10.1016/0278-6915(89)90032-x)
- Lopez, C. (2011). *Estudio de costos entre tratamiento de quemaduras con apósito de barrera con plata nanocristalina y tratamiento convencional con sulfadiazina de plata*. Retrieved from https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_lopez_guzman.pdf
- López, T. L. J. (2010). Susceptibilidad a antibióticos en Cepas de Salmonella enterica de origen Animal y Alimentario. *Universidad de Concepción*, (<http://repositorio.udec.cl/handle/11594/812>). Retrieved from <http://repositorio.udec.cl/handle/11594/812>
- Maldonado, R. R., & Pérez, G. (1996). Enfermedades por inmunosupresión asociada al virus de la leucemia viral felina. *Clinica Veterinaria de Pequeños Animales*, *1*, 142–148.
- Mancini, S., & Lopez, G. (2013). *Persistencia del efecto bacteriostático de nanoplate aplicada a textiles sintéticos sometidos a múltiples ciclos de lavado*. <https://doi.org/10.13140/2.1.1622.6569>
- Martin, A. N., Wu, P. L., Adjei, A. L., Lindstrom, R. E., & Elworthy, P. H. (1982). Extended hildebrand solubility approach and the log linear solubility equation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *71*(8), 849–856. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710803>
- Martín, J. P., Cavallera, E., Rojas, M. T., & Camero, L. (1995). *Comparación de la eficacia de la sulfadiazina de plata vs quitina (estudio doble ciego) en el tratamiento de úlceras de miembros inferiores utilizando bota de unna modificada*. *33*. https://doi.org/10.5822/978-1-59726-228-6_3_WATER
- Martínez, F., Jouyban, A., & Acree Jr., W. E. (2016). SOME NUMERICAL ANALYSES ON THE SOLUBILITY OF VANILLIN IN CARBITOL® + WATER SOLVENT MIXTURES. *Revista Colombiana de Química*, *44*(2), 34–39. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v44n2.55218>
- Mason, T. J., & Lorimer, J. P. (2002). Applied Sonochemistry. In *Applied Sonochemistry*.

- <https://doi.org/10.1002/352760054x>
- Nikolaou, A., Meric, S., & Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1225–1234. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-1035-8>
- Patiño, C. (2014). Microcontaminantes emergentes en aguas: tipos y sistemas de tratamiento. In *Avances en Ciencias e Ingeniería* (Vol. 5). Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323631115001>
- Peña, M. A., Reíllo, A., Escalera, B., & Bustamante, P. (2006). Solubility parameter of drugs for predicting the solubility profile type within a wide polarity range in solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 321(1–2), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.014>
- Peng, X., Tan, J., Tang, C., Yu, Y., & Wang, Z. (2008). Multiresidue determination of fluoroquinolone, sulfonamide, trimethoprim, and chloramphenicol antibiotics in urban waters in China. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(1), 73–79. <https://doi.org/10.1897/06-650.1>
- Pineda, Jeannine M. Q. (2015). Eficacia del plasma enriquecido en plaquetas como tratamiento en úlceras por insuficiencia venosa en miembros inferiores vs. cura con sulfadiazina de plata en pacientes atendidos en consulta externa de cirugía plástica del Hospital Antonio Lenin Fonseca e. Retrieved February 11, 2020, from <https://www.google.com/search?q=Eficacia+del+plasma+enriquecido+en+plaquetas+como+tratamiento+en+úlceras+por+Insuficiencia+venosa+en+miembros+inferiores+vs.+cura+con+sulfadiazina+de+plata+en+pacientes+atendidos+en+consulta+externa+de+cirugía+plástica+del+>
- Poynton, H. C., & Robinson, W. E. (2018). Contaminants of Emerging Concern, With an Emphasis on Nanomaterials and Pharmaceuticals. In *Green Chemistry: An Inclusive Approach* (pp. 291–315). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00012-1>
- Quesada, F., López, J., & Ibarra, B. (2015). *Tensión superficial del Acetonitrilo*. 1–206.
- Ramírez, G. A. S. (2009). *METANOL Y ETANOL Energía y Ambiente Maestría en Ingeniería*. Retrieved from <http://profesores.fi-b.unam.mx/l3prof/Carpeta%20energ%20y%20ambiente/MetanolEtanol.pdf>
- Ramos, E. B. (2006). Efecto de la minociclina y de la sulfadiazina sobre las alteraciones del sistema somatosinérgico cerebral de la rata inducidas por el péptido β -Amiloide.
- Robles, Z., Bravo, S. D., Sánchez, P., Campos, R., & Melchor, L. (2019). Implementación y validación de un método cromatográfico para determinación de residuos de antibióticos en carne cruda. *Avances de Investigación En Inocuidad de Alimentos*, 2(0). Retrieved from <http://www.e-gnosis.udg.mx/index.php/trabajosinocuidad>
- Rodríguez, A. Á., Santos, E. S., Torres, S. S., Benítez, A. C., & Cuellar, A. K. R. (2015). Identificación y cuantificación de sulfonamidas en diferentes muestras de miel de abeja en México por Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). *Desde El Jardín de Freud*, (15), 18–20. <https://doi.org/10.15446/dfj.n15.50535>
- Rodríguez, G., Martínez, J., Rojas, J., Martínez, F., & Delgado, D. (2013). Validación de una metodología analítica empleando espectrofotometría ultravioleta para el estudio de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes alcohol + agua. *Revista Colombiana de Química*, 42(3), 31–40.
- 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>
- Romero-Nieto, Alba Miledy, Cerquera, N. E., & Delgado, D. R. (2019). Measurement and correlation of solubility of ethylparaben in pure and binary solvents and thermodynamic

- properties of solution. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 48(2), 332–347. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82702>
- Romero-Nieto, Alba Miledy, 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, 110894. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.110894>
- Salvador-Sanz, J. F., Novo-Torres, A., Lorda-Barraguer, E., Castillo, F., Torra I Bou, J. E., & Torregrosa-Ramos, M. J. (2011). Estudio comparativo de efectividad de un apósito de plata nanocristalina frente a sulfadiazine argéntica en el tratamiento de pacientes quemados. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 37(3), 253–266. <https://doi.org/10.4321/s0376-78922011000300007>
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T., & Boxall, A. B. A. (2006, October). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, Vol. 65, pp. 725–759. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>
- Sonsoles, O. de L. D., & Roríguez-García, F. J. (2019). *Ultrapurificación de etanol, acetonitrilo y tetrahidrofurano para su uso como eluyentes en HPLC*.
- Suarez, D. F. C. (2016). *CONTAMINANTES EMERGENTES EN EL AGUA Y SUS IMPLICACIONES AMBIENTALES: RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS, UN PROBLEMA A ESCALA MUNDIAL*.
- Sukul, P., & Spitteller, M. (2006). Sulfonamides in the environment as veterinary drugs. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 187, 67–101. https://doi.org/10.1007/0-387-32885-8_2
- Talero-Pérez, Y. V., Medina, O. J., & Rozo-Núñez, W. (2014, January). Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol. *Universitas Scientiarum*, Vol. 19, pp. 11–28. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.SC19-1.taci>
- 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. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 49(3). Retrieved from <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa/article/view/91347>
- Tolentino, R. G., Pérez, M. N., González, G. D., León, S. V. Y., López, M. G., & Flores, G. P. (2005). Determination of the presence of 10 antimicrobial residues in Mexican pasteurized milk. *Interciencia*, 30(5), 291–294. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/46416781_Determination_of_the_presence_of_10_antimicrobial_residues_in_Mexican_pasteurized_milk
- Wang, L., Zhang, H., Shen, Z., Xu, L., & Liu, G. (2019). Measurement and correlation of solubility of methyleneaminoacetonitrile in pure and binary solvents and thermodynamic properties of solution. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 134(2), 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.01.015>
- Yalkowsky, S. H. (1999). *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*. New York: American Chemical Society.
- Zenteno, T., & Correa B, O. (1948). Profilaxis intrahospitalaria con sulfamerazina en lactantes. *Revista Chilena de Pediatría*, 19(1–12), 443–453. <https://doi.org/10.4067/s0370-41061948000100031>