



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 17 de octubre de 2023

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Mauro Andrés Parra Escobar, con C.C. No. 1.075.253.606 de Neiva, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado **Estudio termodinámico de la solubilidad de la Ciprofloxacina en diferentes solventes orgánicos de interés ambiental**, presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de MAGISTER EN INGENIERIA Y GESTIÓN AMBIENTAL.

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

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

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:

Mauro Andrés Parra Escobar

C.C 1.075.253.606 de Neiva

E-mail: mauro.andres.91@hotmail.com



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Estudio termodinámico de la solubilidad de la Ciprofloxacina en diferentes solventes orgánicos de interés ambiental.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Parra Escobar	Mauro Andrés

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
Delgado	Daniel Ricardo

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: 2023

NÚMERO DE PÁGINAS: 82

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

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.



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

MATERIAL ANEXO:

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

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>	<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. <u>Ciprofloxacina</u>	<u>Ciprofloxacín</u>	6. <u>Parámetro de solubilidad</u>	<u>Solubility parameter</u>
2. <u>Solubilidad</u>	<u>Solubility</u>		
3. <u>Solventes</u>	<u>Solvents</u>		
4. <u>Correlación</u>	<u>Correlation</u>		
5. <u>Termodinámica de disolución</u>	<u>Dissolution thermodynamics</u>		

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

En este trabajo se reporta la solubilidad de equilibrio de la ciprofloxacina a diferentes temperaturas: 278.15 K a 318.15 K en 13 solventes puros. La solubilidad de la fracción molar de la ciprofloxacina (x_2) aumenta cuando aumenta la temperatura en todos los disolventes. Esta cambia de $4.11 \cdot 10^{-6}$ en agua pura hasta $1.55 \cdot 10^{-3}$ en poli etilenglicol puro 200 K a 298,15 K. El comportamiento de la solubilidad se correlacionó adecuadamente con el modelo van't Hoff, van't Hoff-Yaws y Apelblat. A partir de la variación de la solubilidad con la temperatura se realizó el análisis termodinámico aparente de disolución en todos los solventes. El parámetro de solubilidad total de Hildebrand se calculó con base en las contribuciones de los grupos mediante los métodos de Fedors y Hoftzyer-van Krevelen. Además, se determinaron los parámetros de solubilidad de Hansen utilizando el método de Bustamante a partir de valores de solubilidad experimentales. Finalmente, también se empleó el modelo KAT-LSER para evaluar el papel de diferentes interacciones intermoleculares en la disolución de ciprofloxacina.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

This paper reports the equilibrium solubility of ciprofloxacin at temperatures from (278.15 to 318.15) K in 13 neat solvents is reported. Mole fraction solubility of ciprofloxacin (x_2) increases when temperature arises in all solvents. It varies from $4.11 \cdot 10^{-6}$ in neat water to $1.55 \cdot 10^{-3}$ in neat polyethylene glycol 200 at 298.15 K. Solubility behaviour was adequately correlated by van't Hoff, van't Hoff-Yaws and Apelblat model. From the variation of solubility with temperature the apparent thermodynamic analysis of dissolution was performed in all the solvents. Total Hildebrand solubility parameter was calculated based on groups' contributions by means of the Fedors and Hoftyzer-van Krevelen methods. Otherwise, Hansen solubility parameters were also determined by using the Bustamante method from experimental solubility values. Finally, KAT-LSER model was also employed to evaluate the role of different intermolecular interactions on the dissolution of ciprofloxacin.

APROBACION DE LA TESIS

Jennifer Katiusca Castro Camacho
JENNIFER KATIUSCA CASTRO CAMACHO


JORGE ANTONIO POLANIA PUENTES

ESTUDIO TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE LA CIPROFLOXACINA EN
DIFERENTES SOLVENTES ORGÁNICOS DE INTERÉS AMBIENTAL

MAURO ANDRÉS PARRA ESCOBAR.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

MAESTRÍA EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

NEIVA, HUILA

OCTUBRE, 2023

ESTUDIO TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE LA CIPROFLOXACINA EN
DIFERENTES SOLVENTES ORGÁNICOS DE INTERÉS AMBIENTAL

MAURO ANDRÉS PARRA ESCOBAR

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ingeniería y Gestión Ambiental

Director:

Daniel Ricardo Delgado, D. Sc

Codirector

Néstor Enrique Cerquera Peña, M. Eng.

Universidad Surcolombiana

Facultad de Ingeniería

Neiva-Huila

Octubre, 2023

Declaración de conflicto de intereses

No se declara conflicto de intereses por parte del autor.

Agradecimientos

A **DIOS**, que es mi gran padre y maestro todo poderoso, que me ha dado la vida, la salud, me ha guiado y fortalecido en todo momento de mi vida y más aún en las adversidades, a Él quien le debo este honor de alcanzar un sueño más, que es ser Magister en ingeniería y gestión ambiental de la Universidad Surcolombiana.

Un reconocimiento especial a mis padres por su infinito amor, los principios y el apoyo moral que siempre ha prevalecido en la realización de cada uno de mis sueños y la Fe en que pueda alcanzar el nivel académico más alto.

A mí apreciado y admirable director de trabajo de grado, el Doctor *Daniel Ricardo Delgado* por su calidad humana, sencillez, humildad y su esplendoroso conocimiento que ha contribuido al desarrollo de esta investigación, a la profundización de mis conocimientos y de mi formación como Magister.

A mi Codirector, el Doctor *Néstor Enrique Cerquera Peña* por su gran experiencia y orientación en todo el proceso académico y formativo, buscando siempre la excelencia.

Al Doctor *Fleming Martínez* y demás colaboradores por su ayuda desinteresada y apoyo con todo lo relacionado con mi investigación.

A la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Neiva, por financiarme el proyecto en lo que concierne a laboratorio, materiales, reactivos y equipos utilizados; lo cual quedo muy agradecido y complaciente.

Tabla de contenido

1. Introducción	11
2. Antecedentes	15
3. Marco Teórico	18
3.1 Conceptos ambientales/fármaco.....	18
3.2 Ciprofloxacina.....	19
Propiedades físicas	21
3.3 Solubilidad y disolución de fármacos	22
3.4 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad.....	23
3.5. Parámetros de solubilidad de la ciprofloxacina.....	25
3.6 Cosolvencia	26
3.7 Funciones termodinámicas.....	28
3.7.1 Funciones termodinámicas de la solución.....	28
3.8 Modelamientos matemáticos.....	29
3.8.1 Modelo de Apelblat modificado.....	30
3.8.2 Modelo de Van't Hoff-Yaws	30
3.8.3 Modelo de Van't Hoff.....	30
3.8.4 Efectos del solvente: modelo KAT-LSER	30
4. Planteamiento del Problema.....	33
5. Justificación.....	36
6. Objetivos	40
7. Materiales y métodos	41
8. Resultados y discusión.	48
8.4. Cantidades termodinámicas aparentes de disolución de ciprofloxacina	55

9. Conclusiones61

Referencias62

Lista de tablas

Tabla 1 Variables a analizar en la solubilidad de la ciprofloxacina.....	43
Tabla 2 Solubilidad experimental de la fracción molar (x_2) valores de ciprofloxacina en varios solventes puros a diferente temperatura.....	49
Tabla 3 Coeficiente de actividad (γ_2) valores de ciprofloxacina (3) en varios solventes puros a diferentes temperaturas	52
Tabla 4 Parámetros de Correlación y parámetros estadísticos.....	54
Tabla 5 Parámetros termodinámicos aparentes para disolución de ciprofloxacina en solventes puros a $T = 298.15$ K.....	55
Tabla 6 Solubilidad logarítmica de la fracción molar de ciprofloxacina, parámetros de solubilidad solvatocromica y de Hansen de solventes a $T = 298.15$ K.....	58
Tabla 7 Métodos de Fedors y Hoftyzer-van Krevelen aplicados para calcular los parametros parcial y total de la solubilidad de la ciprofloxacina.....	60

Lista de figuras

Figura 1. Ciprofloxacina (I), Norfloxacina (II)).....	15
Figura 2 Estructura molecular de la ciprofloxacina.	20
Figura 3 Termogramas DSC de fases sólidas de fondo a saturación y temperaturas y entalpías molares de fusión.	51
Figura 4 Graficos de Van't Hoff de la solubilidad de la ciprofloxacina en diferentes solventes..	56

Resumen

En este trabajo se reporta la solubilidad de equilibrio de la ciprofloxacina a diferentes temperaturas: 278.15 K a 318.15 K en 13 solventes puros. La solubilidad de la fracción molar de la ciprofloxacina (x_2) aumenta cuando aumenta la temperatura en todos los disolventes. Esta cambia de $4.11 \cdot 10^{-6}$ en agua pura hasta $1.55 \cdot 10^{-3}$ en poli etilenglicol puro 200 K a 298.15 K. El comportamiento de la solubilidad se correlacionó adecuadamente con el modelo van't Hoff, van't Hoff-Yaws y Apelblat. A partir de la variación de la solubilidad con la temperatura se realizó el análisis termodinámico aparente de disolución en todos los solventes. El parámetro de solubilidad total de Hildebrand se calculó con base en las contribuciones de los grupos mediante los métodos de Fedors y Hoftyzer-van Krevelen. Además, se determinaron los parámetros de solubilidad de Hansen utilizando el método de Bustamante a partir de valores de solubilidad experimentales. Finalmente, también se empleó el modelo KAT-LSER para evaluar el papel de diferentes interacciones intermoleculares en la disolución de ciprofloxacina.

Palabras clave: Ciprofloxacina, solubilidad, solventes, correlación, termodinámica de disolución, parámetro de solubilidad.

Abstract

This paper reports the equilibrium solubility of ciprofloxacin at temperatures from (278.15 to 318.15) K in 13 neat solvents is reported. Mole fraction solubility of ciprofloxacin (x_2) increases when temperature arises in all solvents. It varies from $4.11 \cdot 10^{-6}$ in neat water to $1.55 \cdot 10^{-3}$ in neat polyethylene glycol 200 at 298.15 K. Solubility behaviour was adequately correlated by van't Hoff, van't Hoff-Yaws and Apelblat model. From the variation of solubility with temperature the apparent thermodynamic analysis of dissolution was performed in all the solvents. Total Hildebrand solubility parameter was calculated based on groups' contributions by means of the Fedors and Hoftyzer-van Krevelen methods. Otherwise, Hansen solubility parameters were also determined by using the Bustamante method from experimental solubility values. Finally, KAT-LSER model was also employed to evaluate the role of different intermolecular interactions on the dissolution of ciprofloxacin.

Keywords: Ciprofloxacin, solubility, solvents, correlation, dissolution thermodynamics, solubility parameter.

1. Introducción

En los últimos años se ha descubierto que la presencia de fármacos en aguas residuales y aguas domésticas es responsable de enormes efectos eco toxicológicos en diferentes países (Mark et al., 2006), lo que ha generado que la evaluación eco toxicológica de productos farmacéuticos en el ambiente acuático dulce sea un área de investigación emergente a nivel global (Iannacone y Alvariño, 2009).

Los efectos secundarios tóxicos de los productos farmacéuticos en los recursos hídricos son extremadamente peligrosos y tienen graves consecuencias para el equilibrio de ecosistemas, lo que su vez pone en riesgo todas las líneas de producción relacionadas con estos ecosistemas. Varios estudios han descrito los efectos nocivos de los productos farmacéuticos en el medio ambiente acuático y su capacidad adversa para influir en las funciones sexuales y la actividad endocrina de humanos y animales (Ezechias et al., 2016), (Nuevo et al., 2013), (Efraóm et al., 2022). Las concentraciones de fármacos a nano escala o micro escala antes no se consideraban dañinas, pero se ha vuelto importante monitorear cuidadosamente sus concentraciones en ambientes acuáticos (Yang et al., 2014), (Gavrilescu et al., 2015). Las crecientes concentraciones de fármacos, especialmente antibióticos, en efluentes de tratamiento de aguas residuales y aguas potables se deben principalmente a drogas poco metabolizadas en el cuerpo humano secretadas a través de la orina humana o las rutas de las heces desalojadas (Qiao et al., 2018). El mayor consumo anual de fármacos ha provocado un aumento de su de concentración en las aguas residuales, que ha alcanzado los 15 g anuales por persona, y se espera que aumente en el futuro hasta los 50-150 g (Khodadadi et al., 2017). Si la concentración de dichos medicamentos excede la concentración de almacenamiento, pueden volverse tóxicos para los humanos, los animales y las plantas. Por lo tanto, la concentración de fármacos en las aguas residuales debe medirse para evaluar la eco toxicidad (Desbiolles et al., 2018).

Las últimas estadísticas indican que hay más de 3700 fármacos aprobados en el mundo (Wishart et al., 2018). Este gran número de fármacos indica lo difícil que es tratar su toxicidad de manera eficiente y lo complicadas que son sus técnicas de eliminación en las aguas residuales.

Con frecuencia, las bacterias pueden generar resistencia a los antibióticos en el cuerpo humano, lo que se denomina resistencia antimicrobiana (AMR). La resistencia generada se produce a través de mutaciones en sus genes o por la adquisición de codificación de ADN extraño a través de la transferencia horizontal de genes, y las bacterias pueden sobrevivir, e incluso crecer, en presencia de antibióticos, lo que lleva a una condición en la que los fármacos se vuelven ineficaces en el organismo paciente, que se agrava con el tiempo y, al final, puede conducir a la muerte (Kumar y Pal, 2018), (Stalder et al., 2012), (Gaw et al., 2014), (Kumar et al., 2019). Las estadísticas mundiales más recientes han declarado 700.000 muertes en 2016 relacionadas con RAM y medicamentos no efectivos (Jasovský et al., 2016), y la tasa de mortalidad humana alcanzará los 10 millones por año para el año 2050 (Sudden et al., 2016). Los antibióticos en el ambiente acuático se consideraron responsables de la alteración endocrina humana (Tiwaei et al., 2017). Además, las drogas farmacéuticas causaron una disminución en el número de peces a través del aumento de la intersexualidad y la reducción de la fecundidad (Niemuth y Klaper, 2015) y un aumento en las tasas de mortalidad de aves, especialmente buitres (Contreras, 2016). Esta información aterradora, si no se trata con cuidado, puede amenazar la supervivencia de los seres humanos, los animales y las plantas en el mundo. Por lo tanto, se debe desarrollar estrategias innovadoras eficientes para eliminar las drogas por completo de las aguas residuales, y se deben establecer y hacer cumplir nuevas regulaciones gubernamentales para erradicar las drogas farmacéuticas de las aguas residuales.

El comportamiento experimental de los fármacos en diferentes sistemas de disolventes se evalúa con frecuencia en función de la temperatura para la purificación de las materias primas y

también para la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en los procesos de disolución (Jouyban, 2010), (Martínez et al., 2017). De esta manera, la solubilidad de los principios activos es una propiedad crucial a considerar en el diseño de medicamentos, ya que afecta varias propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas (Avdeef, 2003).

Ciprofloxacina (nombre IUPAC: ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ilquinolina-3-carboxílico, fórmula molecular condensada: C₁₇H₁₈FN₃O₃, masa molar: 331,34 g•mol⁻¹, número CAS: 85721 -33-1, PubChem CID: 2764, (Fig. 1) es un agente antibiótico de las fluoroquinolonas que se usa para tratar infecciones bacterianas como infecciones del tracto urinario y neumonía que fue patentado por Bayer A.G. en 1983 y aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. en 1987 (Budayari et al., 2001), (Sharma et al., 2010), (Zhang et al., 2017), (Alvarez y Ferriz, 2020).

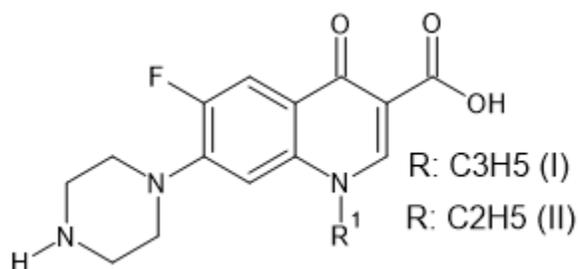
Aunque la ciprofloxacina tiene más de 35 años en el mercado farmacéutico, su solubilidad en el equilibrio no ha sido completamente estudiada. De esta forma, (Yu et al., 1994), reportaron la solubilidad molar acuosa a diferentes valores de pH en las temperaturas T = (279.15, 298.15, 303.15 y 313.15) K. (Caço et al., 2008), informaron sobre la fracción molar y la solubilidad (mg/ml) en agua, etanol, 2-propanol y acetona a T = (293.15, 303.15, 313.15 y 323.15) K. (Zhang et al., 2010), mostraron la solubilidad de la fracción molar en metanol, etanol, 1-propanol, acetona y cloroformo a T = (293.15, 298.15, 303.15, 308.15 y 313.15) K. Por ello, en esta investigación se analizó la solubilidad de la ciprofloxacina en 1,4-dioxano, poli etilenglicol (PEG) 600, PEG400, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), PEG300, PEG200, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), etanol, dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etilenglicol y agua a nueve temperaturas diferentes desde (278.15 a 318.15)K, excepto en aquellas temperaturas donde algunos solventes se encontraban en estado sólido. Además, algunos modelos de correlación temperatura-solubilidad fueron tratados con valores reportados. A partir de la dependencia de la

solubilidad de equilibrio con la temperatura se calcularon las cantidades termodinámicas de disolución aparente. Por otro lado, se calculó el parámetro de solubilidad total de Hildebrand de la ciprofloxacina a partir de los aportes de los grupos mediante los métodos de Fedors y van Krevelen. Además, los parámetros de solubilidad de Hansen se determinaron utilizando el método de Hoftyzer-van Krevelen a partir de valores de solubilidad experimentales. Finalmente, se empleó el modelo KAT-LSER para evaluar el papel de diferentes interacciones intermoleculares en la disolución de ciprofloxacina.

2. Antecedentes

En el artículo “El perfil de solubilidad de la ciprofloxacina en función del pH” desarrollado por (Fallati et al., 1994) se determinó el perfil de solubilidad de la ciprofloxacina variando el pH. Este antibiótico es un agente anti microbiano del grupo de los fluoroquinolónicos, ver figura 1.

Figura 1.
Ciprofloxacina (I), Norfloxacina (II). Adaptado de Fallait et al, 1994.



$$S_{appI} = (I_{sat}^{\infty}) + (I_{sat}^{\pm}) + I^{+0} + I^{0-} \quad (\text{Ecuación 1. Fuente: (Fallati et al., 1994)})$$

Según la ecuación 1 en valores de pH cercanos al punto isoeléctrico se encuentra el mínimo de solubilidad debido a la presencia de las especies I^{∞} e I^{+} . Es decir, que existe una zona de baja solubilidad a valores de pH cercanos al punto isoeléctrico.

Se encontró que la solubilidad es >0 en la medida que se acidifica o alcaliniza el medio debido al aumento respectivo de la especie $I^{+\infty}$ ó $I^{-\infty}$. (Fallati et al., 1994)

Se muestra que existe concordancia entre los valores de solubilidad calculados por la ecuación 2 y los valores experimentales cuando está en la zona de perfil alcalino. (Fallati et al., 1994)

$$S_{app} = Sol \left[\left(\frac{H^+}{K_1} \right) + 1 + \left(\frac{K_2}{H^+} \right) \right] \quad (\text{Ecuación 2. Fuente: (Fallati et al., 1994)})$$

En lo relacionado con la contaminación, ahora se habla de contaminantes emergentes cuya presencia en aguas es cada vez mayor. En este sentido, preocupan especialmente los antibióticos porque su presencia puede dar lugar a la aparición de bacterias resistentes o porque pueden afectar negativamente a los ecosistemas junto con los organismos que los habitan.

El estudio, “antibióticos como contaminantes emergentes. Riesgo ecotoxicológico y control en aguas residuales depuradas” realizado en España (Martínez et al., 2020), se centra en los antibióticos, que son sustancias que pueden ser reproducidas a través del metabolismo secundario de microorganismos o bien, sintetizadas artificialmente. Sobre el tema, a los compuestos de distinta naturaleza y origen que se encuentren en el agua a diferentes concentraciones y que por lo general no están regulados, se les denomina contaminantes emergentes (Barceló y López, 2008). De todos los compuestos analizados en este estudio, los que se encontraron con mayor frecuencia en los efluentes fueron el macrólido azitromicina y las quinolonas ciprofloxacina y ofloxacino que se detectaron en todas las muestras. Se afirma en este estudio que, una vez liberado el antibiótico en las masas de agua, factores como sus propiedades fisicoquímicas, su concentración, su interacción con otros contaminantes, la temperatura, el pH, la luz solar, el grado de oxigenación, entre otros, pueden influir en la mayor o menor degradación. Según Grenni et al. (2018) se ha observado que las penicilinas se degradan fácilmente, mientras que las fluoroquinolonas, macrólidos y tetraciclinas no se degradan fácilmente y persisten largo tiempo en el ambiente.

En el estudio de (Martínez et al., 2020) se reportó que las mayores concentraciones encontradas en los efluentes fueron azitromicina, claritromicina y ciprofloxacina.

Sobre contaminantes emergentes (CE) se presenta la investigación desarrollada en San Luis Potosí (México), en el Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud (CIAAS), (Meléndez et al., 2020). Los antibióticos son fármacos creados para tratar enfermedades

bacterianas, sintetizados a partir del descubrimiento de la penicilina. El estudio se desarrolla porque los CE son objeto de interés particular debido a los efectos ambientales que presentan, entre los que se destacan (I) la disminución de la diversidad microbiana (II) la inmunidad de bacterias patógenas que incluso pueden transcribir a otras bacterias (III) efectos en los microorganismos de los biorreactores biológicos (IV) desestabilización de los lodos activados en las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR). En este estudio sobre contaminantes se concluye, que es necesario incorporar infraestructura y metodologías eficientes para el monitoreo y eliminación de los antibióticos del agua y así disminuir los efectos en el ambiente.

Se encuentra el trabajo sobre la adsorción de la ciprofloxacina (Meneau et al., 2021). Para la investigación se sintetizó una zeolita jerarquizada y se evaluó su capacidad de adsorción frente al fármaco modelo ciprofloxacina. La zeolita sintetizada mostró una capacidad de adsorción (383 mg/g) muy superior a la zeolita natural (73 mg/g) y superior además a la de otros adsorbentes reportados en la literatura. Los resultados son prometedores para el empleo de la zeolita en la remoción de fármacos en aguas residuales. Se realizó un estudio de estabilidad de ciprofloxacina (CIP) en soluciones acuosas por espectroscopia UV, encontrándose un máximo de absorción a 275 nm. Como aporte a la investigación se encontró con la síntesis de una zeolita jerarquizada con alta capacidad de adsorción de CIP, para su posible empleo en la adsorción de fármacos presentes en las aguas residuales de la industria farmacéutica (Meneau et al., 2021).

3. Marco Teórico

En este apartado se enuncian los aspectos relacionados con la ciprofloxacina objeto de estudio de este trabajo de investigación.

3.1 Conceptos ambientales/fármaco

La contaminación de los distintos compartimentos medioambientales (agua, suelo y aire) por residuos farmacéuticos constituye un problema para el medio ambiente (GreenFacts, 2015)

Los antibióticos en ambientes acuáticos son un gran inconveniente porque ellos causan resistencia. La entrada de los antibióticos al ambiente tiene diferente origen; pueden ingresar por las aguas residuales, los desechos hospitalarios, los residuos agrícolas, las cañerías o los residuos de las plantas de tratamiento.

De forma natural “los antibióticos son hidrofílicos, pero en el ambiente pueden ionizarse generando cationes, aniones y radicales causando un detrimento al ambiente en los cuales se presentan. Ciertas clases, particularmente las fluoroquinolonas y tetraciclinas, pueden adsorberse sobre matrices sólidas incluyendo suelo, sedimentos y lodos dificultando el entendimiento químico en los ambientes acuáticos” (Harrower A. et al., 2021).

En la práctica, “la terapia anti-infecciosa con ciprofloxacina es muy popular porque posee un amplio espectro de actividad en cuanto a la susceptibilidad de patógenos multirresistentes. La evidencia clínica sugiere un potencial eficaz para el tratamiento de infecciones adquiridas en diferentes comunidades, tales como, infección del tracto respiratorio, tracto urinario e infecciones de la piel y enfermedades de transmisión sexual” (Prabodh et al., 2010).

Las fluoroquinolonas son clasificadas sobre la base de su actividad y característica farmacocinética. La Ciprofloxacina es la más potente fluoroquinolona, actúa contra un amplio rango de bacterias (Farhati K, 2006), el bacilo Gram negativo es el más susceptible,

especialmente la enterobacteria y la Neiseria (Farhi y Dupin, 2008) . Es una segunda generación de fluoroquinolonas, y ha mostrado un considerable espectro de actividad para varias condiciones infecciosas.

La Ciprofloxacina es una promisoriosa y eficaz droga como potencial antibacteriana con buen respaldo en aspectos de seguridad. De hecho, “la ciprofloxacina ha sido ampliamente estudiada; más de 250 millones de pacientes han sido tratados alrededor del mundo y su comportamiento en cuanto a seguridad ha sido bien documentado en un buen número de publicaciones científicas” (Mitterhauser, 2004).

La Ciprofloxacina ofrece un potencial alternativo para terapia antimicrobiana en la población infantil con fibrosis quística (Buck, 1998).

Con respecto a otras fluoroquinonas (Antonio et al., 1994), encontraron que la ciprofloxacina fue más eficiente que la ofloxacina y el pefloxacina para prevenir infecciones debidas a la contaminación con la bacteria Gram negativa.

Se encontró además que este medicamento no tiene ningún efecto sobre células epiteliales tumorales de la próstata. La principal ventaja de este antibiótico es su relativa no toxicidad comparada con la quimioterapia, la cual no es muy efectiva, para el tratamiento de la hormona resistente al cáncer avanzado de próstata (Aranha et al., 2003).

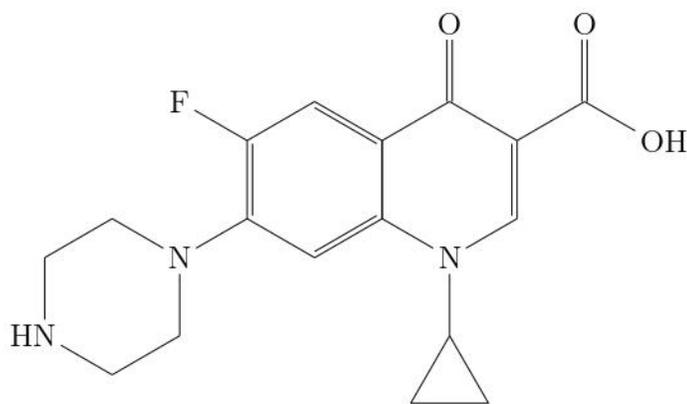
Por otro lado, la Ciprofloxacina administrada oralmente es segura y efectiva para muchas infecciones en pacientes con cáncer (Haron et al., 1989).

3.2 Ciprofloxacina

La Ciprofloxacina, Figura 2, también conocida como ciprofloxacino, de masa molar 331,34 g/mol, nombre IUPAC: ácido-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolein carboxílico;(C₁₇H₁₈N₃FO₃; CAS:85721-33-1), está definido como un antibiótico sintético bactericida, derivado fluorado del grupo de las quinolonas, actúa inhibiendo la enzima

topoisomerasa II (también llamada DNA girasa) y la topoisomerasa IV, las cuales se requieren para los procesos de replicación, transcripción y recombinación bacteriana; los patógenos que pueden considerarse sensibles son la: *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella* *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, *Bacillus anthracis* y los que presentan un grado variable de actividad se destaca la *Neisseria*, *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus Viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium fortuitum*, algunos anaerobios son moderadamente sensibles como el *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* (PLM, S.A., 2018). Por lo anterior, poseen una excelente actividad gramnegativa y actividad de moderada a buena contra bacterias grampositivas (Katzung, 2019).

Figura 2
Estructura molecular de la ciprofloxacina. .



Fuente: Elaboración propia

Propiedades físicas

La Ciprofloxacina es un polvo blanco que puede almacenarse a 4°C en la oscuridad para minimizar la degradación fotolíticamente inducida. Funde a 313–315°C, es soluble en ácido acético y débilmente soluble en agua, metanol, etanol o acetona. Se reportó que el coeficiente de partición octanol/agua para ciprofloxacina era menor a 163. El perfil de solubilidad con el pH muestra que las constantes de disociación e isoelectrica incluye pKa1=6.09, pKa2=8.62, y pI=7.14 (el punto isoelectrico se obtiene del promedio entre pKa1 y pKa2). Esto muestra que la ciprofloxacina tiene dos grupos funcionales ionizables, el grupo 6-carboxilico y el N-4 del sustituyente piperazina. Se observa que el ácido carboxílico es normalmente un ácido más fuerte que el grupo amonio, la primera constante de ionización pKa1 (6.09) corresponde a la disociación del protón del grupo carboxilo, mientras que el pKa2 (8.62) corresponde a la disociación del protón del grupo N-4 en el grupo piperacínilo (Melo et al., 2005). El pH fisiológicamente más relevante el pka2 es 8.25, con una significativa disociación del ácido carboxílico y del grupo 10-(1-piperazino), permitiendo la generación de fracciones significativas de especies zwitteriónicas (Varanda et al., 2006).

Metabolismo y eliminación

La ciprofloxacina difiere ampliamente en el grado en que se metaboliza y elimina en el hígado o por excreción renal. El metabolismo es inactivante y se produce principalmente por conjugación de glucuronida en el grupo 3-carboxílico. El anillo de piperazina se metaboliza fácilmente y esto da como resultado una disminución de la actividad antimicrobiana. La eliminación se produce tanto por vía renal como no renal, pero la vía principal de eliminación es por vía renal mediante filtración glomérulo y secreción tubular (Brunton et al., 2006). Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal y geriátrica, se requiere un ajuste de dosis. La ruta

secundaria de excreción es a través del hígado. La ciprofloxacina no se elimina bien tanto por diálisis peritoneal como por hemodiálisis (Egle, 1996).

.3.3 Solubilidad y disolución de fármacos

La determinación experimental de la solubilidad de principios activos es una de las etapas más importantes en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, puesto que afecta las características biofarmacéuticas y farmacocinéticas de los mismos (Mota et al., 2009)

La solubilidad es definida en términos cuantitativos como la concentración de soluto en una solución saturada a temperatura y presión constantes, y en forma cualitativa, como la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecular homogénea. Esta propiedad depende de las características físicas y químicas del soluto y del solvente y de factores como la temperatura, la presión y el pH. La solubilidad depende además de los efectos químicos, eléctricos y estructurales que provocan las interacciones entre el soluto y el solvente (Martin et al., 1983).

La solubilidad se define en procesos cuantitativos como la concentración de soluto en una solución saturada a temperatura y presión constante, y en aspecto cualitativo, como la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecular homogénea. Esta propiedad depende de las características físicas y químicas del soluto y del solvente y de factores como la temperatura, la presión y el pH. Adicionalmente, dependerá de los efectos químicos, eléctricos y estructurales que provocan las interacciones entre el soluto y el solvente (Martin et al., 1993). Razón por la cual, el cálculo de la solubilidad de principios activos en la fase de investigación y desarrollo farmacéutico es fundamental, puesto que, incide en las características biofarmacéuticas y farmacocinéticas de los mismos (Mota et al., 2009).

3.4 Solubilidad ideal y coeficiente de actividad

La solubilidad ideal de un soluto cristalino en un solvente líquido puede ser calculado mediante la ecuación 3:

$$\ln \frac{1}{x_3^{id}} = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_P}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} \quad (\text{Ecuación 3. Fuente:}$$

(Prausnitz et al., 2000))

En donde x_3^{id} es la solubilidad ideal expresada en fracción molar, $\Delta_{fus}H$ es la entalpía de fusión del soluto puro, T_{fus} es la temperatura de fusión en Kelvin, T es la temperatura absoluta de estudio, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$), y C_P es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de la hipotética forma líquida sobre-enfriada, a la temperatura de la solución (Prausnitz et al., 2000). Por lo general se asume que C_P puede aproximarse a la entropía de fusión.

Debido a que en muy pocos casos la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la ecuación 3 para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_3):

$$a_3 = x_3 \gamma_3 \quad (\text{Ecuación 4. Fuente (Prausnitz et al., 2000)})$$

donde x_3 y γ_3 son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución, respectivamente.

El coeficiente de actividad del soluto γ_3 se puede obtener como:

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (\text{Ecuación 5. Fuente (Prausnitz et al., 2000)})$$

Expresando la ecuación 4 en la forma logarítmica se tiene:

$$-\ln x_3 = -\ln x_3^{id} + \ln \gamma_3 \quad (\text{Ecuación 6. Fuente (Prausnitz et al., 2000)})$$

De esta manera, reemplazando la ecuación 1 en la ecuación 4 se obtiene la siguiente:

$$-\ln x_3 = -\ln x_3^{id} + \ln \gamma_3 = \frac{\Delta f_{us}H}{R T_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_P}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} + \ln \gamma_3$$

(Ecuación 7. Fuente: (Martin et al., 1993))

Con lo cual se tiene que el logaritmo de la solubilidad real en varios solventes puede expresarse como la suma de dos términos: el logaritmo de la solubilidad ideal y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto (Martin et al., 1993).

Por lo anterior, la solubilidad acuosa de un soluto sólido es controlada por la solubilidad ideal del soluto cristalino y por la actividad termodinámica del soluto en agua, así:

$$\ln x_3 = \ln x_3^{id} - \ln \gamma_w \quad (\text{Ecuación 8. Fuente: (Chow et al., 1995)})$$

Donde, x_3 es la solubilidad observada del compuesto, x_3^{id} es la solubilidad ideal y γ_w es el coeficiente de actividad del soluto en el medio acuoso (Chow et al., 1995).

Se debe tener presente que los coeficientes de actividad son una medida de la desviación de la idealidad (Prausnitz et al., 2000).

A partir de γ_3 se puede inferir una estimación aproximada de las interacciones moleculares soluto - solvente que se pueden presentar mediante la ecuación 9.

$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \varphi_1^2}{RT} \quad (\text{Ecuación 9. Fuente: (Brown, 1963)})$$

en donde el subíndice 1 representa el solvente; $e_{11} + e_{33} - 2e_{13}$, representan las interacciones energéticas, solvente-solvente, soluto-soluto, solvente-soluto, respectivamente; V_3 es el volumen molar del soluto líquido sobreenfriado, y finalmente, φ_1 es la fracción volumétrica del solvente. En una buena aproximación, para solubilidades relativamente bajas el término $V_3 \varphi_1^2 / RT$ puede ser considerado como una constante, y por lo tanto, $\ln \gamma_3$ depende únicamente de $e_{11} + e_{33} - 2e_{13}$ (Kristl y Vesnaver, 1995). Los términos e_{11} y e_{33} son desfavorables para la solubilidad del fármaco y el término e_{13} favorece la solubilidad del mismo. La contribución del término e_{33} puede ser considerado constante en todas las mezclas disolventes.

3.5. Parámetros de solubilidad de la ciprofloxacina

Hansen (Hansen, 1967; Petrikova et al., 2021; Lara et al., 2017) dividió la densidad de energía cohesiva (la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva se denomina parámetro de solubilidad de Hildebrand, δ) en contribuciones de interacciones no polares (fuerzas de dispersión de Van Der Waals), interacciones dipolares y enlaces de hidrógeno, como se muestra en la ecuación 10. Los parámetros de solubilidad de Hansen (HSP) se pueden utilizar para sistemas polares y de enlaces de hidrógeno para evaluar la compatibilidad de las sustancias.

$$\delta_T = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2} \quad (\text{Ecuación 10: Fuente: (Hansen, 1967)})$$

Donde los términos δ_d , δ_p y δ_h son parámetros parciales que representan las contribuciones de dispersión, polares y de enlaces de hidrógeno al parámetro de solubilidad total δ_T . Por lo general, se supone que el valor de δ_d de un solvente dado es igual al de una sustancia no polar (por ejemplo, un hidrocarburo) de aproximadamente el mismo tamaño estructural. El enlace de hidrógeno se usa en un sentido general para referirse a interacciones altamente polares y orientadas por tipos específicos de donante-aceptor.

Para evaluar las interacciones solvente-fármaco, la diferencia de parámetros de solubilidad ($\Delta\delta$), calculada mediante la Ecuación 11, se emplea aquí para ilustrar el procedimiento de mezcla entre el soluto y los disolventes.

$$\Delta\delta = \sqrt{(\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2}$$

(Ecuación 11. Fuente: (Irska et al., 2020))

Se ha observado que un valor de $\Delta\delta$ inferior a $5,0 \text{ MPa}^{1/2}$ indica la alta posibilidad de miscibilidad entre el soluto y el disolvente líquido (Yameng et al., 2023).

(Bustamante et al., 1993, 1998) encontraron que es posible realizar una regresión directa de $\ln x_2$ contra los tres parámetros de solubilidad parcial, mejorando la importancia de los coeficientes de regresión. Los modelos modificados se presentan como:

$$\ln x_2 = C_0 + C_1 \delta_{d1}^2 + C_2 \delta_{d1} + C_3 \delta_{p1}^2 + C_4 \delta_{p1} + C_5 \delta_{h1}^2 + C_6 \delta_{h1}$$

(Ecuación 12. Fuente: (Bustamante et al., 1993))

La ecuación 12 también se puede usar para calcular los parámetros de solubilidad parcial del soluto usando la relación de los coeficientes como se muestra en las siguientes ecuaciones:

$$\delta_{d2} = -(C_2/2C_1) \quad (\text{Ecuación 13. Fuente: (Bustamante, 1998)})$$

$$\delta_{p2} = -(C_4/2C_3) \quad (\text{Ecuación 14. Fuente: (Bustamante, 1998)})$$

$$\delta_{h2} = -(C_6/2C_5) \quad (\text{Ecuación 15. Fuente: (Bustamante, 1998)})$$

De esta forma, la Ecuación 12 aplicado a la solubilidad de ciprofloxacina, incluidos los valores informados en la literatura para cloroformo, acetona y 1-propanol, conduce a la ecuación. 16 (con $n = 16$, $r = 0.798$ y $F = 2.637$ y F crítico = 0.093).

$$\ln x_2 = -296.2(\pm 95.7) - 0.993(\pm 0.337) \delta_{d1}^2 + 33.9(\pm 11.4) \delta_{d1} + 2.25(\pm 2.26) \cdot 10^{-2} \delta_{p1}^2 \\ - 0.469(\pm 0.430) \delta_{p1} - 3.09(\pm 4.20) \cdot 10^{-3} \delta_{h1}^2 + 9.52(\pm 19.68) \cdot 10^{-3} \delta_{h1}$$

(Ecuación 16. Fuente: (Zhang et al., 2010))

3.6 Cosolvencia

Desde el punto de vista farmacéutico, los cosolventes se definen como solventes orgánicos miscibles con agua, los cuales se usan en la formulación de formas farmacéuticas líquidas, para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua, o para reforzar la estabilidad química y física de ciertas formulaciones. La cosolvencia, entonces, se refiere a la técnica de usar cosolventes para los propósitos mencionados (Marcus, 1998).

Esta técnica ha sido usada en la preparación de formulaciones líquidas a lo largo de la historia. Para disolver ciertos fármacos de origen vegetal poco solubles en el agua, se requirió de la formulación de mezclas agua-etanol para obtener una dosis adecuada de ingrediente activo en un volumen pequeño de preparación. Un ejemplo muy común de este tipo de formulación a base de cosolventes es el elixir, que por definición es una solución hidroalcohólica edulcorada de uso oral. Las tinturas, que generalmente contienen cantidades aún más altas de alcohol, son otro ejemplo clásico de una formulación líquida que contiene un cosolvente para incrementar la solubilidad de los activos (Quiminet, 2023).

En muchos casos, los cosolventes pueden aumentar la solubilidad de un fármaco no-polar en varios órdenes de magnitud respecto a la solubilidad acuosa, mediante al menos dos mecanismos: la desestructuración del agua que hace parte de la hidratación hidrofóbica (Yalkowsky, 1999), y la disminución de la polaridad del medio o solvente al incrementar la proporción de solvente (Delgado et al., 2011), lo que promueve el hecho de que algunas interacciones, como las fuerzas de London entre grupos no polares, del soluto y el solvente, contribuyan a incrementar la solubilidad de estos fármacos (Oss, 2010).

De otro lado en cuanto a la solubilidad de sales, la cosolvencia usualmente presenta un efecto negativo, comportándose de acuerdo a lo generalmente esperado según la literatura (Stahl y Wermuth, 2002), puesto que el sistema disminuye su capacidad de separar los iones de la sal, la cual interactuara con el solvente mediante interacciones relativamente fuertes del tipo ion-dipolo así como otro tipo de interacciones no covalentes (Delgado D. , 2010), (Delgado et al., 2010). Sin embargo, otros estudios realizados por Delgado y Martínez demuestran que algunas sales alcanzan su máxima solubilidad en mezclas cosolventes y no propiamente en el solvente puro de mayor constante dieléctrica (agua), posiblemente debido a que las regiones no polares de la molécula del fármaco, interaccionan mediante fuerzas no covalentes con la región no polar del

solvente orgánico presente en la mezcla cosolvente (Delgado y Martínez, 2011), (Delgado et al., 2010)

Las desventajas principales de la cosolvencia incluyen el potencial efecto biológico y la posibilidad de que el fármaco precipite, una vez se encuentre en el medio acuoso del organismo. Los efectos biológicos de un cosolvente pueden limitar o prohibir su uso en las formulaciones debido a su posible toxicidad, o a la irritación o daño de tejidos en el órgano al cual va dirigido el fármaco. Además, el riesgo de precipitación del fármaco en la dilución con los medios de transporte acuosos o durante la administración parenteral del producto debe ser considerado siempre, definiendo así si un cosolvente puede ser usado o no, en la vehiculización de fármacos poco solubles en agua (Atienza et al., s.f.).

Otras consideraciones incluyen la viscosidad, la tonicidad y el sabor, así como el efecto del cosolvente en la solubilidad y estabilidad de los otros componentes de la formulación. Cuando se usa como método para aumentar la estabilidad química del fármaco, los cosolventes pueden ser eficaces por uno o dos mecanismos. Si un fármaco es susceptible a degradación por hidrólisis, los cosolventes pueden reducir la degradación del fármaco sustituyendo una parte o la totalidad del agua en la formulación, con lo que disminuirá la probabilidad de choque de las moléculas del fármaco con las del agua (Jimenez et al., 1980),

Alternativamente, un cosolvente puede mejorar la estabilidad de un fármaco proporcionando un ambiente menos conveniente para el estado de transición, si este es más polar que los propios reactantes (Rubino, 1988).

3.7 Funciones termodinámicas

3.7.1 Funciones termodinámicas de la solución

Las funciones termodinámicas exponen las relaciones energéticas y organizacionales de las interacciones soluto-solvente, soluto-soluto y solvente-solvente (Ruckenstein y Shulgin,

2009), estos datos pueden ser empleados en el desarrollo de modelos teóricos que logren predecir la solubilidad de un fármaco o principio activo (Domanska et al., 2011).

El cambio aparente de entalpía estándar de la solución se obtiene a partir de la ecuación (17) utilizando la temperatura armónica media (T_{hm}), calculada como:

$$T_{hm} = n / \sum_{i=1}^n \left(\frac{1}{T} \right) \quad (\text{Ecuación 17. Fuente: (Domanska et al., 2011)})$$

Donde n es el número de temperaturas estudiadas (Caviedes et al., 2016).

$$\left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}} \right)} \right)_P = - \frac{\Delta_{soln} H^o}{R} \quad (\text{Ecuación 18. Fuente: (Domanska et al., 2011)})$$

El cambio de energía estándar aparente de Gibbs para el proceso de disolución ($\Delta_{soln} G^o$), considerando el enfoque propuesto por Krug et al (1976)., se calcula en T_{hm} mediante:

$$\Delta_{soln} G^o = -R \times T_{hm} \times \text{intercept} \quad (\text{Ecuación 19. Fuente: (Krug et al., 1976)})$$

Donde el intercepto se obtiene del tratamiento de $\ln x_3$ en función de $\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{hm}}$.

Finalmente, el cambio de entropía aparente estándar para el proceso de solución ($\Delta_{soln} S^o$) se obtiene a partir de los respectivos valores de $\Delta_{soln} H^o$ y $\Delta_{soln} G^o$ en T_{hm} usando:

$$\Delta_{soln} S^o = \frac{(\Delta_{soln} H^o - \Delta_{soln} G^o)}{T_{hm}} \quad (\text{Ecuación 20. Fuente: (Delgado et al., 2010)})$$

Las contribuciones relativas a la entalpía (ζ_H) y la entropía (ζ_{TS}) hacia el proceso de solución están dadas por las ecuaciones 21 y 22.

$$\zeta_H = \frac{|\Delta_{soln} H^o|}{|\Delta_{soln} H^o| + |T \Delta_{soln} S^o|} \quad (\text{Ecuación 21. Fuente: (Delgado y Vargas, 2012)})$$

$$\zeta_{TS} = \frac{|T \Delta_{soln} S^o|}{|\Delta_{soln} H^o| + |T \Delta_{soln} S^o|} \quad (\text{Ecuación 22. Fuente: (Delgado y Vargas, 2012)})$$

3.8 Modelamientos matemáticos

Estos modelos son aproximaciones matemáticas que permiten hacer aproximaciones sobre el comportamiento de ciertas sustancias, en particular de la solubilidad de los fármacos.

3.8.1 Modelo de Apelblat modificado

La ecuación de Apelblat modificada, es un modelo empírico derivado del equilibrio sólido-líquido.:

$$\ln x_2 = A + BT^{-1} + C \ln T \quad (\text{Ecuación 23. Fuente: (Blokhina et al., 2020)})$$

x_2 , se refiere a la solubilidad de la fracción molar medida del fármaco en el disolvente seleccionado a la temperatura absoluta T, A y B reflejan la variación en el coeficiente de actividad de la solución, y C representa la influencia de la temperatura en la entalpía de fusión (Noubigh y Habib, 2014).

3.8.2 Modelo de Van't Hoff-Yaws

El modelo Yaws es un modelo semiempírico que incluye una extensión de tres parámetros que permiten correlacionar la solubilidad con la temperatura de la siguiente manera (Heryanto et al., 2007):

$$\ln(x_2) = A + \frac{B}{T} + \frac{C}{T^2} \quad (\text{Ecuacion 24. Fuente: (Yang et al., 2016)})$$

Donde A, B y C son parámetros ajustables.

3.8.3 Modelo de Van't Hoff

La fórmula de van't Hoff también es una fórmula semiempírica, que revela la relación entre la solubilidad de la fracción molar y la temperatura en una solución ideal al tener en cuenta el efecto del solvente.

$$\ln x_2 = A + \frac{B}{T} \quad (\text{Ecuación 25. Fuente: (Romero et al., 2020)})$$

A y B son parámetros que pueden relacionarse con parámetros termodinámicos como la entalpía de disolución y la entropía de disolución (Romero et al., 2019).

3.8.4 Efectos del solvente: modelo KAT-LSER

El modelo de relación de energía de solvatación lineal de Kamlet-Abboud-Taft (KAT-LSER) también se aplica aquí a los valores de solubilidad experimental de ciprofloxacino para

explicar los efectos de polarización y ácido-base de Lewis sobre la mejora de esta propiedad fisicoquímica. El modelo KAT-LSER clásico toma la forma de Ecuación (26)

$$\ln x_2 = c_0 + c_1\alpha + c_2\beta + c_3\pi + c_4 \left(\frac{V_2\delta_1^2}{100RT} \right)$$

(Ecuación 26. Fuente: (Li et al., 2019+), (Bustamante, 2000))

Donde $c_1\alpha$ y $c_2\beta$ se refieren a los términos energéticos asociados a interacciones específicas soluto-solvente ácido y base de Lewis, respectivamente; $c_3\pi$ representa el término energético relacionado con interacciones no específicas; mientras que el último término en la Ecuación (26) denota el término de cavidad, que define el requerimiento energético para las interacciones solvente-solvente. El último término designa la energía de acomodación de ciprofloxacino como producto del parámetro de solubilidad de Hildebrand del solvente (δ_1) y el volumen molar de ciprofloxacino (V_2). La constante universal de los gases ($R = 8,3145 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) y la temperatura experimental (T/K) se consideran aquí como denominador para obtener una magnitud adimensional del término de la cavidad. c_0 representa las interacciones ciprofloxacina-ciprofloxacina y mide el intercepto cuando $\alpha = \beta = \pi = \delta_2 = 0$. c_1 y c_2 son una medida de la susceptibilidad de la ciprofloxacina a las interacciones fármaco-disolvente de enlaces de hidrógeno específicos, mientras que c_3 y c_4 representan la sensibilidad del soluto a las interacciones electrostáticas inespecíficas ciprofloxacina-disolvente y disolvente-disolvente. De esta forma, el modelo KAT-LSER obtenido se muestra como la Ecuación (27) (con $n=12$, $r = 0.933$, $F = 10.85$ y valor F crítico = $4.01\cdot 10^{-3}$).

$$\ln x_2 = -13.29(\pm 0.86) + 1.78(\pm 0.85)\alpha - 2.68(\pm 0.97)\beta + 9.01(\pm 1.73)\pi - 5.06(\pm 1.14) \left(\frac{V_2\delta_1^2}{100RT} \right) \quad (\text{Ecuación 27. Fuente: (Li et al., 2020)})$$

Los valores positivos obtenidos de c_1 (1.78) y c_3 (9.01) demuestran la contribución favorable de los comportamientos de polarizabilidad y ácido de Lewis en la solubilidad de la ciprofloxacina. Por lo demás, los valores negativos de c_0 (-13.29), c_2 (-2.68) y c_4 (-5.06) demuestran la contribución desfavorable de las interacciones soluto-soluto, el comportamiento de la base de Lewis y los requerimientos de energía de la cavidad sobre la solubilidad de este fármaco. La contribución negativa del comportamiento de la base de Lewis sobre la solubilidad del fármaco podría atribuirse a interacciones soluto-soluto desfavorable entre el grupo carboxilo de una molécula de ciprofloxacina y el grupo amina de otra molécula de ciprofloxacina en estado de disolución. Además, si se comparan los valores absolutos de c_1 entre sí se obtienen los siguientes porcentajes de contribución: (9.60, 14.48, 48.59 y 27.32)%, respectivamente. Por lo tanto, los efectos de polarización son los que más contribuyen a la disolución del fármaco, seguidos de los efectos de cavidad y el comportamiento ácido de Lewis de la ciprofloxacina, que se debe al grupo hidroxilo carboxílico y, probablemente, también al átomo de hidrógeno del grupo amino secundario del heterociclo. (Ver Fig.1).

4. Planteamiento del Problema

El estudio termodinámico tiene especial interés en la pre formulación de fármacos, ya que es necesario determinar su solubilidad en un disolvente o mezcla de disolventes a diferentes temperaturas para predecir la precipitación del fármaco. En los estudios de solubilidad se caracterizan las propiedades termodinámicas en aras de contribuir a su entendimiento físico químico y poder construir alternativas de solución para contrarrestar su contaminación; entre las magnitudes termodinámicas que se analizan se consideran, entalpía, entropía y energía libre de Gibbs de disolución, de mezcla y de transferencia.

La Ciprofloxacina al ser un antibiótico de amplio uso a nivel mundial, constituye uno de los principales fármacos contaminantes, ya que se ha encontrado en suelos agrícolas y en heces de animales, resultado del empleo de antibióticos para uso veterinario y como promotores del crecimiento. Además, se ha detectado su presencia en agua residual urbana, industrial, hospitalaria y otros cuerpos de agua; produciendo efectos nocivos en la ecología acuática como es su toxicidad en microorganismos como algunas algas, bacterias, cianobacterias, influyendo en su crecimiento y reduciendo las poblaciones de estas, desencadenando desequilibrios en el ecosistema e incidiendo al mismo tiempo en los ciclos biogeoquímicos y cadenas tróficas (Meléndez et al., 2020), catalogándose como un contaminante emergente por sus impactos negativos y como riesgo ambiental así sea a concentraciones bajas.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, es la razón por la cual hoy en día se realizan investigaciones y estudios de solubilidad en muchos campos del conocimiento de la química y más aún en las ciencias farmacéuticas, con el fin de analizar el comportamiento y las interacciones moleculares de las diferentes sustancias frente a diferentes variables, permitiendo también evaluar los mecanismos de acción, la formulación, dosificación con el fin de obtener

beneficios, mejoras, estabilidad y al mismo tiempo contrarrestar efectos negativos para el ser humano y medio ambiente.

Algunas investigaciones desarrolladas denotan la relevancia del tema, y evidencia la importancia de analizar en detalles los mecanismos moleculares que se involucran en las interacciones entre las moléculas analizadas (fármacos de interés medioambiental) solventes como el agua y otros solventes orgánicos que permites elucidar de forma indirecta el posible comportamiento de estas sustancias en sistemas biológicos. Es así como se han desarrollado investigaciones con sustancias de interés medioambiental como sulfonamidas (Blanco, 2016; Gutiérrez, L, 2019; Álvarez, 2014), parabenos (Romero, 2018), triclocarban (Agredo, 2020) entre otros.

Al determinar experimentalmente la solubilidad del fármaco en diferentes solventes orgánicos puros en función de la temperatura, y en aplicación de los parámetros de Hildebrand, el cálculo de las funciones termodinámicas y la aplicación de los modelos matemáticos; se pueden obtener datos altamente correlacionados, donde puede apreciarse más detenidamente el mecanismo de las interacciones moleculares fármaco-disolvente, como también estudiar más a fondo las propiedades características; permitiendo de esta manera el desarrollo de estrategias, soluciones más eficaces y eficientes para el medio ambiente y para la industria farmacéutica en pro del desarrollo sostenible.

Así, la propuesta de investigación se enmarca en la línea de investigación Energética de ecosistemas naturales, agro-ecosistemas y sistemas urbano industriales, teniendo en cuenta la aguda problemática ambiental debida el uso excesivo de agentes bioactivos farmacéuticos, que ha conllevado en los últimos años a generar mayores niveles de vertidos a la red de alcantarillado, donde eventualmente pueden terminar en aguas superficiales y por lo tanto, afectar de forma directa el flujo energético de los ecosistemas, poniendo en riesgo además de la biodiversidad, que

no se presente un desarrollo productivo sostenible; en este contexto se plantea la siguiente pregunta de investigación con el objetivo de comprender la termodinámica de solución de ciprofloxacina, lo cual permitirá tomar decisiones racionales en cuanto a su manejo, tratamiento y principalmente optimización de procesos que involucren procesos de solución de este fármaco.

¿Qué factores termodinámicos se involucran en el proceso de solución de la ciprofloxacina en sistemas orgánicos puros de interés ambiental?

5. Justificación

Según datos del gobierno de EE. UU., hubo más de 7 millones de recetas médicas de ciprofloxacina en 2019 (DrugStats, 2019). Diferentes países han confirmado la presencia de ciprofloxacina en sus aguas residuales municipales y agua potable (Kelly y Brooks, 2018), (Riemenschneider et al., 2016), (Papageorgiou et al., 2016), (Pereira et al., 2015), (Kostich et al., 2014). La escala de cociente de riesgo (RQ) para ciprofloxacina se identificó como de alto riesgo para el medio ambiente (Papageorgiou et al., 2016). Desbiolles (Desbiolles et al., 2018) descubrió que la ciprofloxacina es uno de los productos farmacéuticos más peligrosos en el 75 % de las muestras de aguas residuales del Mediterráneo. Debido a la estructura química de la ciprofloxacina, se considera un compuesto genotóxico, por lo que necesita una estrecha vigilancia y tratamiento (Riemenschneider et al., 2016). Zhang realizó un estudio sobre la relación entre antibióticos y metales pesados, y los resultados mostraron que la interacción del antibiótico ciprofloxacina con un grupo de metales pesados, cobre, zinc y cadmio, a través de sitios de coordinación dio lugar a complejos que son más tóxicos que los compuestos que interactúan (Zhang et al., 2012).

Se han empleado técnicas versátiles para eliminar fármacos de las aguas residuales, como el proceso convencional de lodos activados (Blair et al., 2015), digestión anaeróbica de lodos, (Narumiya et al., 2013) biosorción (Nguyen et al., 2014), oxidación (Noutsopoulos et al., 2014), ósmosis inversa (Miguel et al., 2013), eliminación mediante carbón activado (Alí et al., 2012), fotobiorreactores y nanotecnología (Das et al., 2014). Los nanotubos de carbono (CNT) tienen dos formas: nanotubos de carbono de pared simple y de pared múltiple dispuestos en forma hexagonal con diámetros exteriores de 4 a 30 nm, diámetros interiores de hasta 0.4 μ m, longitud de

alrededor de 1 μ y una superficie de alta adsorción área de más de 1000 m² /g (Lijima, 2002). Los nanotubos de carbono (CNT) tienen una alta capacidad de adsorción debido a su naturaleza porosa (Qu et al., 2013), (Dalton et al., 2004) y se utilizan para eliminar productos farmacéuticos de las aguas residuales.

Existen varios estudios sobre problemática ambiental acerca de la presencia de antibióticos en matrices ambientales. En este caso, la ciprofloxacina es un antibiótico de tercera generación perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, usado globalmente para tratar infecciones bacterianas en veterinaria y en medicina humana. La presencia de este fármaco se ha encontrado en suelos agrícolas y en heces de animales, resultado del empleo de antibióticos para uso veterinario y como promotores del crecimiento. También se ha encontrado en agua residual urbana, industrial y hospitalaria, así como en diferentes cuerpos de agua (Martins et al., 2012).

Los productos farmacéuticos son usados inadecuadamente en hospitales y en la comunidad en general. Los residuos humanos excretados entran en las aguas servidas tal y como se consumieron o como parte del metabolismo que son parcialmente removidos en los diferentes tratamientos de las aguas residuales (Verlicchi et al., 2012). Los continuos aportes en la superficie de las aguas residuales ocasionan una exposición fuerte a los organismos acuáticos lo que puede ocasionar efectos tóxicos para el ambiente cuando las concentraciones son significativas (Parolini et al., 2009), (Mchinto et al., 2010). Tratamientos tecnológicos avanzados en aguas residuales para remover algunos fármacos, pero pueden ser costosos (Lyko et al., 2012).

La situación contaminante por los residuos de fármacos debido a su solubilidad, es preocupante en atención a que, en los estudios reportados por la Unión europea, se estima que alrededor del 25% de la medicina humana es usada en hospitales (Schuster et al., 2008). Se recomienda que sean investigados los antimicrobianos en su totalidad debido a la gran cantidad de productos que se usan lo que actúan como una gran carga contaminante (Helwig et al., 2016).

Se asume que en muchos casos las concentraciones son sobre estimadas, sin embargo, cuando los fármacos son arrojados al inodoro, o vomitados, la cantidad de ingrediente activo que entra al ambiente puede ser más alto que cuando ellos son consumidos (Helwig et al., 2016). La guía de la Agencia Europea de Medicinas estipula que si el PEC (Predicted Environmental Concentration) es menor a 0.01ug/L y no hay otros efectos aparentes el producto no representa un riesgo para el ambiente (European Medicines Agency, 2006).

En estudios realizados en Glasgow, se encuentra que, dentro de 43 medicamentos analizados, 9 fueron identificados con un riesgo significativo, de los cuales 4 tienen una alta contribución hospitalaria y no había sido antes destacados en otros estudios; estos son: piperacilina, tazobactam, flucloxacilina y ciprofloxacina; se enfatiza entonces en la importancia y necesidad de hacer revisiones periódicas sobre el riesgo de los fármacos en los hospitales (Helwig et al., 2016).

Al realizarse en el Reino Unido una revisión de la literatura sobre el destino químico de antibióticos en ambientes acuáticos, se encuentra que las concentraciones de estos fármacos varían significativamente según el país y algunos otros factores, como los procedimientos de tratamiento terciario en aguas residuales. Además, se encuentra que las fluoroquinolonas pueden absorberse en medios sólidos como sedimentos, suelos y lodos y los coeficientes de adsorción más altos se encuentran en las fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos y sulfonamidas (Harrower J. et al., 2021). Por otro lado, los antibióticos son ampliamente hidrofílicos en la naturaleza, sin embargo, ellos se pueden ionizar en medios acuáticos en sus formas iónicas, como aniones y cationes. Ciertas clases como las fluoroquinolonas se absorben en matrices sólidas, incluyendo suelos, sedimentos y lodos, haciendo difícil entender su comportamiento químico.

Los antibióticos son usados en muchas áreas de la sociedad, en donde se incluye la acuicultura, los sectores agrícolas y como medicina para prevenir enfermedades infecciosas en

humanos y animales (Kummerer, 2009), sin embargo, el exceso en el uso de antibióticos en los últimos años ha mostrado altos niveles de descargas en las alcantarillas donde eventualmente pueden finalizar en las superficies de las aguas. Una vez los antibióticos han entrado al ambiente, estos pueden particionarse en diferentes caminos, donde las propiedades fisicoquímicas juegan un papel importante en su destino y comportamiento además de las condiciones ambientales de los alrededores, tales como el pH de la fase acuosa y de la composición del suelo (Harrower J. et al., 2021).

6. Objetivos

Objetivo general:

Caracterizar los factores termodinámicos que intervienen en la solubilidad de la ciprofloxacina en 13 solventes orgánicos de interés ambiental.

Objetivos específicos:

- Determinar la solubilidad de ciprofloxacina en 13 solventes orgánicos a 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.
- Caracterizar termodinámicamente la solubilidad de la ciprofloxacina en 13 solventes orgánicos puros.
- Evaluar mediante algunos modelos matemáticos de interés para la industria farmacéutica la predicción de la solubilidad de la ciprofloxacina en los 13 solventes orgánicos puros.

7. Materiales y métodos

La metodología, a seguir es la misma que se implementa para estudios de solubilidad desarrollados dentro de los grupos de investigaciones de la Universidad Cooperativa de Colombia y Grupo de Investigaciones Farmacéutico Físicoquímicas de la Universidad Nacional de Colombia (Cárdenas et al., 2020), (Caviedes et al., 2016).

En este estudio se evaluó la solubilidad de la ciprofloxacina en 13 solventes orgánicos puros a saber: 1,4-dioxano, poli etilenglicol (PEG) 600, PEG400, N-Metil-2-pirrolidona (NMP), PEG300, PEG200, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), etanol, dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etilenglicol y agua. Todos de la marca Sigma-Aldrich, EE.UU. El etanol deshidratado como reactivo analítico se obtuvo de Merck, Alemania. El agua destilada utilizada tenía una conductividad inferior a $2 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

La solubilidad de la ciprofloxacina se determinó en los 13 solventes orgánicos puros a 9 temperaturas entre 278.15 y 318.15 K variando en 5 grados. Cada muestra estuvo contenida en viales color ámbar con tapa rosca; de esta manera por cada temperatura se obtuvieron 13 datos de solubilidad para un total de 108 datos experimentales obtenidos a su vez a partir de tres replicas (324 ensayos experimentales), a partir de los cuales se elaboraron los cálculos de solubilidad total de Hildebrand, basados en los métodos de Fedors y Hoftyzer-van Krevelen, los parámetros de solubilidad de Hansen utilizando el método de Bustamante y la correlación del comportamiento de la solubilidad con los modelos de van't Hoff, van't Hoff-Yaws y Apelblat; y el empleo del modelo KAT-LSER para evaluar el papel de diferentes interacciones intermoleculares en la disolución de ciprofloxacina.

Para los estudios de solubilidad, se añadió una cantidad en exceso de ciprofloxacina a aproximadamente 10.0 ml de cada disolvente puro en matraces tapados de vidrio oscuro de 15 ml. Los matraces se transfirieron a termostatos de refrigeración (criostatos) (Medingen K-22/T100, Alemania) mantenidos a $T = 318.15 (\pm 0.05)$ K durante tres días para alcanzar el equilibrio de saturación. Después de este tiempo, las soluciones sobrenadantes se filtraron en condiciones isotérmicas (Millipore Corp. Swinnex®-13, EE. UU.) para garantizar que estuvieran libres de material particulado antes de tomar muestras para su análisis. Las concentraciones de fármaco se determinaron después de una dilución gravimétrica apropiada con etanol absoluto midiendo la absorbancia de la luz UV a la longitud de onda de máxima absorbancia, 254 nm (espectrofotómetro UV/Vis EMC-11-UV, Alemania) mediante la interpolación en una curva de calibración gravimétrica por espectrofotometría UV construida previamente en etanol absoluto. Posteriormente se ajustó la temperatura de los termostatos a $T = 313.15$ K durante dos días permitiendo la respectiva precipitación de ciprofloxacina. El análisis de la composición se realizó como se indicó anteriormente. Luego de esto, la temperatura fue disminuyendo secuencialmente variando en 5.0 K hasta llegar a $T = 278.15$ K.

Todas las medidas de solubilidad se repitieron por triplicado. La solubilidad experimental de la fracción de ciprofloxacina (x_2) en cada solvente se calculó usando la ecuación. 28. Las desviaciones relativas (DR) entre los datos experimentales y los datos de la literatura fueron inferiores al 3%, lo que indica que el sistema de medición y el método utilizados fueron confiables y precisos.

$$x_2 = \frac{m_2/M_2}{m_1/M_1 + m_2/M_2} \quad (\text{Ecuación 28. Fuente: (Delgado D. , 2010)})$$

Donde, M_1 y M_2 son la masa molar de ciprofloxacina y solvente, respectivamente, mientras que m_1 es la masa de soluto y m_2 representa la masa de solvente puro en saturación.

En la Tabla 1 se presentan las variables analizadas en la solubilidad de la ciprofloxacina objeto de estudio en esta investigación.

Tabla 1
Variables a analizar en la solubilidad de la ciprofloxacina.

Variable	Naturaleza	Tipo	Operacionalización	Medición
Solubilidad	Cuantitativa continua	Dependiente	Se validó por espectrofotometría ultravioleta, y se evaluó en función del cambio de temperatura y polaridad del solvente.	µg/g, fracción molar, molaridad.
Temperatura	Cuantitativa continua	Independiente	Se establecieron nueve temperaturas (278.15; 283.15, 288.15; 293.15; 298.15; 303.15; 308.15; 313.15 y 318.18 K), con el fin de evaluar el comportamiento de la solubilidad de la ciprofloxacina en función del cambio de temperatura manteniendo constante la polaridad del solvente.	Kelvin
Polaridad del solvente	Cuantitativa continua	Independiente	Se tomó cada uno de los solventes con polaridades diferentes con la finalidad de evaluar el comportamiento de la solubilidad de la ciprofloxacina en función del cambio de polaridad del solvente manteniendo constante la temperatura del sistema.	MPa ^{1/2}
Polaridad del soluto	Cuantitativa continua	Independiente	Se determinó la polaridad de la ciprofloxacina mediante el método de contribución de grupos de Fedor	MPa ^{1/2}

Fuente: Elaboración propia

Se realizó la validación de la metodología analítica para la cuantificación de cada sustancia para así obtener valores precisos cuyos resultados fueron empleados en los estudios de solubilidad del fármaco en estudio. Se usó el método analítico de espectrofotometría UV, en

razón de que las sustancias químicas en estudio presentan en su estructura molecular grupos cromóforos, los cuales permiten obtener una adecuada absorción en la región UV (Brumfield et al., 2015), (ICH, 1996).

Para el cumplimiento de los objetivos inicialmente se empleó el método de agitación frasco que se describe a continuación:

Preparación de las muestras: Se tomaron 5 ml de solvente puro con una jeringa totalmente estéril (una jeringa para cada solvente) y se adicionó al frasco de vidrio ámbar de capacidad de 10 ml con tapa de polipropileno; enseguida se agregó la ciprofloxacina. Es necesario que en la boca del frasco se envuelva un poco de cinta teflón para que la tapa quede bien ajustada. Es de resaltar que la cantidad añadida del fármaco (soluta) debió ser suficiente para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase líquida (solvente). Después de realizado el anterior procedimiento se rotuló y se procedió a agitar fuertemente para luego dejarlo en el termo científico o criostato para someterlo a las diferentes temperaturas objeto de estudio a un tiempo determinado, por lo general 24 h.

Tiempo de equilibrio: En el momento de la determinación de la solubilidad del fármaco, aparte que la solución estuviera saturada, es de importante establecer el tiempo mínimo de equilibrio, para cada una de las sustancias bioactivas.

Análisis de la solución saturada y la fase sólida: Se realizó un análisis espectrofotométrico UV, para lo cual se tomó una masa conocida de solución de cada una de las muestras, realizando las respectivas diluciones en hidróxido de sodio 0.1N y luego determinar las absorbancias en el espectrofotómetro.

Para identificar la naturaleza de la muestra original de ciprofloxacina y las de las fases sólidas del fondo en equilibrio con las soluciones saturadas, se realizaron análisis DSC (Phoenix DSC 204 F1, Alemania). Se analizaron casi 10 mg de cada fase sólida. El equipo fue calibrado usando Indio como estándar. Se usó una bandeja sellada vacía como muestra de referencia. Las muestras y los platillos de referencia se calentaron para conservar la temperatura programada a una velocidad de calentamiento precisa de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ desde $T = (330.15 \text{ a } 600.15) \text{ K}$ en atmósferas dinámicas de nitrógeno de $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

Antes de realizar las mediciones en el equipo se realizó la respectiva curva de calibración y el blanco con NaOH 0.1 N y se verificó que la absorbancia se encontrara en la zona de linealidad de la curva de calibración. Con relación al método analítico, después de tener la curva de calibración, se realizó la lectura de absorbancia de cada una de las diluciones. Por interpolación se encontró la concentración de cada una en función de la ley de Beer ($A = \epsilon bC$) donde A es la absorbancia de la solución, ϵ es valor de absorptividad molar del soluto, b la longitud de la celda (1 cm) y C la concentración molar de la solución.

Análisis de datos: Determinados los valores de solubilidad (por triplicado) para cada una de las muestras, se sacó el resultado promedio de al menos tres determinaciones con su respectiva incertidumbre experimental para realizar los respectivos gráficos y ajustarlo por el método de mínimos cuadrados.

Determinada la solubilidad de la ciprofloxacina en los diferentes solventes orgánicos puros, se procedió a tabular los resultados y al cálculo de los parámetros de Hildebrand, en análisis con respecto a las funciones termodinámicas y modelos matemáticos mediante los softwares Excel, Tablecurve 2D y R.

Las propiedades de los solventes puros utilizados en este estudio son:

1,4-dioxano (EMSURE® ACS, ISO, para análisis) Solvente de masa molar 88.11 g.mol⁻¹, densidad 1.0337 g.cm³⁻¹, punto de fusión 284.9 K; punto de ebullición 374.2 K; nombre IUPAC: 1,4-dioxano (C₄H₈O₂; CAS:123-91-1). Es un líquido incoloro de olor característico, miscible en agua, en etanol y éter y punto de inflamabilidad a 285 K.

Polietilenglicol 200-600 (para síntesis). Solvente de masa molar 200-600 g.mol⁻¹, densidad relativa (agua =1) 1.13 g.cm³⁻¹, punto de fusión (punto de reblandecimiento): 200 (208.15 a 223.15K), 300 (258.15 a 263.15K), 400 (267.15 a 281.15K), 600 (290.15 a 295.15K); punto de ebullición 523.15 K; nombre IUPAC: Polietilenglicol 200,300,400, 600; Formula, HO(C₂CH₄O)_nH; CAS: 25322-68-3. Es un líquido incoloro, viscoso, ligeramente higroscópico y punto de inflamabilidad de 444,15 a 508,15K.

N-metil-2-pirrolidona (para síntesis peptídica). Solvente de masa molar 99.13 g.mol⁻¹, densidad 1.028 g.cm³⁻¹, punto de fusión 249 K; punto de ebullición 202 K; nombre IUPAC: 1-metilpirrolidin-2-ona, C₅H₉NO; CAS: 872-50-4). Es un líquido incoloro, higroscópico de olor característico, miscible en agua y punto de inflamabilidad a 364.15 K.

Acetonitrilo (Gradient 240 nm/far UV HPLC grade). Solvente de masa molar 41.05 g/mol, densidad 0.786 g.cm³⁻¹, punto de fusión 228 K; punto de ebullición 355 K; nombre IUPAC: Acetonitrilo (CH₃CN; CAS:75-05-8). Es un líquido incoloro, miscible en agua y en solventes orgánicos y punto de inflamabilidad a 285K.

N,N-dimetilformamida (EMSURE® ACS, ISO, Reag.Ph Eur, para análisis). Solvente de masa molar 73.09 g/mol, densidad 0.944 g.cm³⁻¹, punto de fusión 212 K; punto de ebullición 426 K; nombre IUPAC: N,N-dimetilformamida, HCON(CH₃)₂; CAS: 68-12-2). Es un líquido incoloro, inodora, miscible en agua y en la mayor parte de los compuestos orgánicos y punto de inflamabilidad a 331 K.

Etanol (EMSURE® ACS, ISO, Reag. Ph Eur, absolute for analysis) o alcohol etílico, de masa molar 46.07 g.mol^{-1} , densidad 0.789 g/cm^3 , punto de fusión 158.9 K ; punto de ebullición 351.6 K ; temperatura crítica 514 K ; nombre IUPAC: Etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; CAS: 64-17-5). Es un líquido incoloro a condiciones normales de temperatura, miscible en agua y punto de inflamabilidad a 286K .

Dimetilsulfóxido (EMSURE® ACS, para análisis). Solvente de masa molar 78.13 g.mol^{-1} , densidad 1.1004 g.cm^3 , punto de fusión 292 K ; punto de ebullición 462 K ; nombre IUPAC: Sulfóxido de dimetilo, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$; CAS: 67-68-5). Es un líquido incoloro higroscópico, miscible en agua, en alcoholes y cetonas, y punto de inflamabilidad a 360.15 K .

Metanol. Alcohol de masa molar: 32.04 g.mol^{-1} , Densidad 0.7918 g.cm^3 , Punto de fusión 176 K ; Punto de ebullición 337.8 K ; Nombre IUPAC: Metanol; Formula Química: CH_3OH ; CAS: 67-56-1. Características: líquido incoloro, tóxico, miscible en agua y punto de inflamabilidad a 285K .

Etilenglicol (99% para síntesis). Solvente de masa molar $62.068 \text{ g.mol}^{-1}$; densidad 1.116 g.cm^3 , punto de fusión 260 K ; punto de ebullición 470 K ; nombre IUPAC: Etano-1,2-diol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$; CAS: 107-21-1). Es un líquido incoloro, inodoro, viscoso higroscópico, miscible en agua y punto de inflamabilidad a $384,15\text{K}$.

Agua. Masa molar $18.01528 \text{ g.mol}^{-1}$; densidad 1.0 g.cm^3 ; punto de fusión 273.15 K ; punto de ebullición 373.15 K ; nombre IUPAC: oxidano (H_2O ; CAS: 7732-18-5). Es un líquido inodoro, incoloro e insípido.

Todos los solventes puros se utilizaron de la marca Sigma-Aldrich, EE.UU.

8. Resultados y discusión.

8.1. Solubilidad de equilibrio de ciprofloxacina en disolventes puros

La Tabla 2 muestra la solubilidad experimental de ciprofloxacina expresada en fracción molar en todos los solventes a $T = (278.15 \text{ a } 318.15) \text{ K}$, se observa que la solubilidad depende de la temperatura. Como se observa, x_2 aumenta cuando aumenta la temperatura en todos los solventes. Los disolventes se ordenan de menor a mayor polaridad según lo descrito por los respectivos parámetros de solubilidad de Hildebrand (Barton, 1991), (Liu et al., 2000). Como se observa, a $T = 298.15 \text{ K}$ la solubilidad de la ciprofloxacina disminuye en el orden: PEG200 > PEG300 > PEG400 > PEG600 > NMP > DMF > etilenglicol > DMSO > acetonitrilo > metanol > 1,4-dioxano > etanol > agua.

Tabla 2

Solubilidad experimental de la fracción molar (x_2) valores de ciprofloxacina en varios solventes puros a diferente temperatura.

Solvente	T (K) ^a								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
1,4-Dioxano			$8.80 \cdot 10^{-6}$	$1.02 \cdot 10^{-5}$	$1.17 \cdot 10^{-5}$	$1.34 \cdot 10^{-5}$	$1.52 \cdot 10^{-5}$	$1.73 \cdot 10^{-5}$	$1.92 \cdot 10^{-5}$
PEG600				$3.73 \cdot 10^{-4}$	$4.05 \cdot 10^{-4}$	$4.34 \cdot 10^{-4}$	$4.69 \cdot 10^{-4}$	$5.06 \cdot 10^{-4}$	$5.40 \cdot 10^{-4}$
PEG400		$3.62 \cdot 10^{-4}$	$4.35 \cdot 10^{-4}$	$5.15 \cdot 10^{-4}$	$6.19 \cdot 10^{-4}$	$7.26 \cdot 10^{-4}$	$8.43 \cdot 10^{-4}$	$1.01 \cdot 10^{-3}$	$1.16 \cdot 10^{-3}$
NMP	$9.97 \cdot 10^{-5}$	$1.18 \cdot 10^{-4}$	$1.36 \cdot 10^{-4}$	$1.59 \cdot 10^{-4}$	$1.83 \cdot 10^{-4}$	$2.13 \cdot 10^{-4}$	$2.44 \cdot 10^{-4}$	$2.79 \cdot 10^{-4}$	$3.15 \cdot 10^{-4}$
PEG300	$4.72 \cdot 10^{-4}$	$5.55 \cdot 10^{-4}$	$6.46 \cdot 10^{-4}$	$7.38 \cdot 10^{-4}$	$8.63 \cdot 10^{-4}$	$9.83 \cdot 10^{-4}$	$1.13 \cdot 10^{-3}$	$1.28 \cdot 10^{-3}$	$1.46 \cdot 10^{-3}$
PEG200	$1.02 \cdot 10^{-3}$	$1.15 \cdot 10^{-3}$	$1.27 \cdot 10^{-3}$	$1.41 \cdot 10^{-3}$	$1.55 \cdot 10^{-3}$	$1.72 \cdot 10^{-3}$	$1.88 \cdot 10^{-3}$	$2.08 \cdot 10^{-3}$	$2.26 \cdot 10^{-3}$
Acetonitrilo	$4.98 \cdot 10^{-6}$	$6.58 \cdot 10^{-6}$	$8.70 \cdot 10^{-6}$	$1.14 \cdot 10^{-5}$	$1.46 \cdot 10^{-5}$	$1.87 \cdot 10^{-5}$	$2.35 \cdot 10^{-5}$	$2.96 \cdot 10^{-5}$	$3.68 \cdot 10^{-5}$
DMF	$3.78 \cdot 10^{-5}$	$4.78 \cdot 10^{-5}$	$5.72 \cdot 10^{-5}$	$7.01 \cdot 10^{-5}$	$8.22 \cdot 10^{-5}$	$9.81 \cdot 10^{-5}$	$1.15 \cdot 10^{-4}$	$1.38 \cdot 10^{-4}$	$1.58 \cdot 10^{-4}$
Etanol	$3.19 \cdot 10^{-6}$	$4.40 \cdot 10^{-6}$	$6.07 \cdot 10^{-6}$	$7.77 \cdot 10^{-6}$	$9.90 \cdot 10^{-6}$	$1.28 \cdot 10^{-5}$	$1.60 \cdot 10^{-5}$	$2.01 \cdot 10^{-5}$	$2.55 \cdot 10^{-5}$
DMSO				$3.99 \cdot 10^{-5}$	$4.77 \cdot 10^{-5}$	$5.87 \cdot 10^{-5}$	$7.04 \cdot 10^{-5}$	$8.37 \cdot 10^{-5}$	$1.01 \cdot 10^{-4}$
Metanol	$3.25 \cdot 10^{-6}$	$4.48 \cdot 10^{-6}$	$6.16 \cdot 10^{-6}$	$8.34 \cdot 10^{-6}$	$1.21 \cdot 10^{-5}$	$1.57 \cdot 10^{-5}$	$2.10 \cdot 10^{-5}$	$2.60 \cdot 10^{-5}$	$3.24 \cdot 10^{-5}$
Etilenglicol	$4.69 \cdot 10^{-5}$	$5.07 \cdot 10^{-5}$	$5.48 \cdot 10^{-5}$	$5.89 \cdot 10^{-5}$	$6.38 \cdot 10^{-5}$	$6.75 \cdot 10^{-5}$	$7.33 \cdot 10^{-5}$	$7.83 \cdot 10^{-5}$	$8.32 \cdot 10^{-5}$
Agua	$2.06 \cdot 10^{-6}$	$2.46 \cdot 10^{-6}$	$2.96 \cdot 10^{-6}$	$3.43 \cdot 10^{-6}$	$4.11 \cdot 10^{-6}$	$4.87 \cdot 10^{-6}$	$5.62 \cdot 10^{-6}$	$6.51 \cdot 10^{-6}$	$7.42 \cdot 10^{-6}$
Ideal	$1.09 \cdot 10^{-2}$	$1.22 \cdot 10^{-2}$	$1.38 \cdot 10^{-2}$	$1.55 \cdot 10^{-2}$	$1.74 \cdot 10^{-2}$	$1.95 \cdot 10^{-2}$	$2.18 \cdot 10^{-2}$	$2.43 \cdot 10^{-2}$	$2.70 \cdot 10^{-2}$

^a Incertidumbre media relativa en x_2 , $u_r(x_2) = 0.020$ (o 2.0%).

Fuente: Elaboración propia

Todos los termogramas de DSC que se muestran en la (figura 3) exhiben un pico endotérmico correspondiente al punto de fusión de la ciprofloxacina. Las temperaturas y las entalpías molares de fusión se informan en la figura 3 para la ciprofloxacina original sin tratar y las fases sólidas superior e inferior en equilibrio con todas las soluciones saturadas. Debido a la gran similitud entre ellos, se deduce que no se observan cambios en la forma cristalina de la ciprofloxacina después de disolverla en los diferentes sistemas de disolventes. Además, los valores de T_f y $\Delta_f H^\circ$ concuerdan muy bien con los informados por Caço et al. ($T_f = 541.0$ K y $\Delta_f H^\circ = 30.57$ kJ•mol⁻¹, respectivamente). Sin embargo, las entalpías de fusión difieren significativamente de las reportadas ($T_f = 541.45$ K, $\Delta_f H^\circ = 64.48$ kJ•mol⁻¹) (Yu et al., 1994).

Por otra parte, la Tabla 2 muestra los valores de solubilidad ideales calculados según lo descrito por (Cárdenas et al., 2017) utilizando $T_f = 541.50$ K y $\Delta_f H^\circ = 30,57$ kJ•mol⁻¹ obtenidos para la muestra de ciprofloxacina sin tratar. Como se observa, las solubilidades ideales son mayores que las experimentales en todos los solventes a todas las temperaturas.

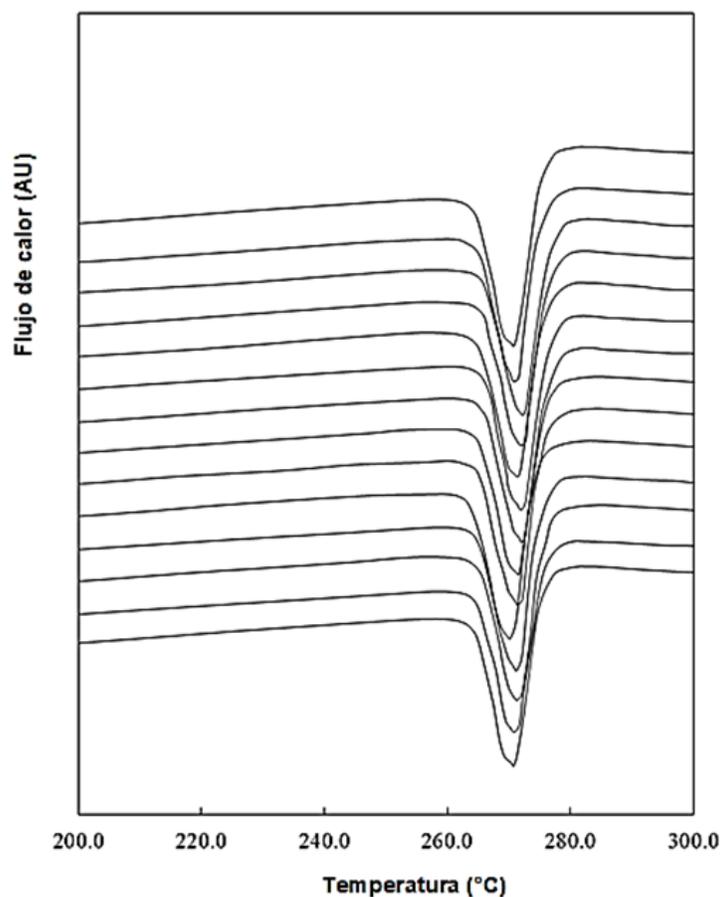
8.2. Coeficientes de actividad

La Tabla 3 muestra los coeficientes de actividad de ciprofloxacina γ_2 , calculados como el cociente x_{2-id}/x_2 de los respectivos valores de solubilidad ideal y experimental. Como se observa, a $T = 298.15$ K estos valores varían desde 11.2 (en PEG200, donde se observa mayor solubilidad) a 4232 (en agua, donde se observa menor solubilidad). Además, a partir de los valores de γ_2 se puede realizar una estimación aproximada de las interacciones intermoleculares soluto-disolvente mediante la siguiente ecuación:

$$\ln \gamma_2 = (e_{11} + e_{22} - 2e_{12}) \frac{V_2 \phi_1^2}{RT} \quad (\text{Ecuación 29. Fuente: (Kristl y Vesnaver, 1995)})$$

Figura 3

Termogramas DSC de fases sólidas de fondo a saturación y temperaturas y entalpías molares de fusión.



De arriba hacia abajo: Muestra original ($T_f = 541.50$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.57$ kJ·mol⁻¹), 1,4-dioxano ($T_f = 541.30$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.42$ kJ·mol⁻¹), PEG 600 ($T_f = 542.36$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.85$ kJ·mol⁻¹), PEG 400 ($T_f = 542.62$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.93$ kJ·mol⁻¹), NMP ($T_f = 542.15$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.54$ kJ·mol⁻¹), PEG 300 ($T_f = 542.62$ K, $\Delta_f H^\circ = 31.08$ kJ·mol⁻¹), PEG 200 ($T_f = 542.68$ K, $\Delta_f H^\circ = 31.12$ kJ·mol⁻¹), acetonitrilo ($T_f = 542.23$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.89$ kJ·mol⁻¹), DMF ($T_f = 542.17$ K, $\Delta_f H^\circ = 31.07$ kJ·mol⁻¹), etanol ($T_f = 540.86$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.21$ kJ·mol⁻¹), DMSO ($T_f = 541.96$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.89$ kJ·mol⁻¹), metanol ($T_f = 541.97$ K, $\Delta_f H^\circ = 31.01$ kJ·mol⁻¹), etilenglicol ($T_f = 541.46$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.65$ kJ·mol⁻¹), agua ($T_f = 541.25$ K, $\Delta_f H^\circ = 30.41$ kJ·mol⁻¹). Las incertidumbres medias fueron ± 0.40 K para T_f y ± 0.45 kJ·mol⁻¹ para $\Delta_f H^\circ$.

Fuente: Elaboración propia

El subíndice 1 representa el solvente y el 2 para ciprofloxacina, por lo que e_{11} , e_{22} y e_{12} representan las energías de interacción solvente-solvente, ciprofloxacina-ciprofloxacina y solvente-ciprofloxacina, respectivamente; V_2 es el volumen molar de la ciprofloxacina líquida superenfriada, mientras que φ_1 es la fracción de volumen del disolvente en saturación. Como se usa comúnmente, para valores de x_2 relativamente bajos, $V_2\varphi_1^2/RT$ puede considerarse constante independientemente del solvente. Así, γ_2 dependería principalmente de e_{11} , e_{22} y e_{12} (Kristl y Vesnaver, 1995). Los términos e_{11} y e_{22} son desfavorables para la solubilidad y disolución de ciprofloxacina, mientras que el término e_{12} favorece el proceso de disolución. La contribución del término e_{22} podría considerarse constante en todos los sistemas solventes.

Tabla 3

Coeficiente de actividad (γ_2) valores de ciprofloxacina (3) en varios solventes puros a diferentes temperaturas.

Solvente	T (K) ^a								
	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
1,4-Dioxano			1567	1517	1481	1451	1436	1403	1404
PEG600				41.6	42.9	44.8	46.4	48	50
PEG400		33.8	31.7	30.1	28.1	26.8	25.8	24.1	23.3
NMP	109	104	101	97.4	94.8	91.5	89.3	86.9	85.8
PEG300	23	22.1	21.3	21	20.2	19.8	19.3	18.9	18.6
PEG200	10.7	10.7	10.8	11	11.2	11.3	11.6	11.7	11.9
Acetonitrilo	2180	1861	1586	1364	1192	1042	924	819	735
DMF	287	256	241	221	211	199	189	176	171
Etanol	3406	2783	2272	1996	1757	1517	1361	1209	1061
DMSO				388	364	331	309	290	268
Metanol	3341	2731	2238	1858	1433	1243	1036	934	833
Etilenglicol	231	241	252	263	272	288	297	310	325
Agua	5280	4974	4659	4514	4232	3995	3872	3727	3643

^a Incertidumbre relativa en γ_2 , $u_r(\gamma_2) = 0.030$ (o 3.0%).

Fuente Elaboración propia.

Como se describió anteriormente, de manera cualitativa se podría realizar el siguiente análisis con base a las cantidades energéticas descritas en la Ecuación (29). Así, disoluciones en agua y alcoholes, a saber, etanol y metanol, así como en 1,4-dioxano y acetonitrilo, presentando

valores mayores de γ_2 (superiores a 1100), implicarían valores bajos de e_{12} ; mientras que, en los demás disolventes que presenten valores de γ_2 inferiores a 365 (en particular en los PEG), los valores de e_{12} serían relativamente elevados.

8.3. Correlación de la solubilidad de la ciprofloxacina con la temperatura

La solubilidad de la ciprofloxacina en cada solvente se correlacionó con algunos modelos bien conocidos que dependen de la temperatura como van't Hoff -Eq. (23)- (Noubigh y Akremi, 2019), van't Hoff-Yaws -Ecuación (22)- (Yaws, 1999), y Apelblat -Ecuación (21)- (Apelblat y Manzurola, Solubilities of L-aspartic, DL-aspartic, DL-glutamic, p-hydroxybenzoic, o-anisic, p-anisic, and itaconic acids in water from T = 278 K to T = 345 K, 1997), (Apelblat y Manzurola, 1999), (Apelblat y Manzurola, 2002):

En todas estas ecuaciones, a , b y c son los respectivos coeficientes de regresión. En este caso, b está asociado con la entalpía de disolución aparente y c está relacionado con el efecto del cambio de capacidad calorífica con la temperatura.

La Tabla 4 resume los coeficientes obtenidos, así como los respectivos parámetros estadísticos para cada modelo aplicado a cada solvente (Bevington, 1969), (Carstensen, 1996), (Barrante, 1998). Como se observa, todos los valores de r^2 ajustados son superiores a 0,998 y las desviaciones entre los valores de solubilidad experimentales y calculados son inferiores a la incertidumbre relativa media en las determinaciones experimentales, es decir, 2.0%. Esto demuestra que todos los modelos probados correlacionan adecuadamente la solubilidad de la ciprofloxacina en todos los solventes considerados en función de la temperatura.

Tabla 4
Parámetros de Correlación y parámetros estadísticos.

Solvente	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>n</i>	r ² Ajustado	error Típico	<i>F</i>	<i>F</i> Critico
Ecuación de Van't Hoff								
1,4-Dioxano	-3.325 (±0.066)	-2394.5 (±20.0)		7	0.9996	0.0058	14,334	7.71 · 10 ⁻¹⁰
PEG600	-3.169 (±0.048)	-1384.9 (±14.5)		6	0.9995	0.0033	9088	7.26 · 10 ⁻⁸
PEG400	2.679 (±0.069)	-3003.0 (±20.6)		8	0.9997	0.0074	21,264	7.01 · 10 ⁻¹²
PEG300	1.273 (±0.038)	-2484.2 (±11.2)		9	0.9998	0.0049	48,929	1.02 · 10 ⁻¹⁴
NMP	-0.033 (±0.027)	-2553.8 (±8.0)		9	0.9999	0.0035	100,999	8.06 · 10 ⁻¹⁶
PEG200	-0.560 (±0.027)	-1759.8 (±8.0)		9	0.9998	0.0035	48,562	1.05 · 10 ⁻¹⁴
Acetonitrilo	3.722 (±0.038)	-4430.6 (±11.4)		9	0.9999	0.005	149,999	2.02 · 10 ⁻¹⁶
DMF	1.140 (±0.101)	-3143.4 (±30.1)		9	0.9993	0.0132	10,894	1.95 · 10 ⁻¹²
Etanol	3.647 (±0.188)	-4524.0 (±56.0)		9	0.9988	0.0245	6524	1.17 · 10 ⁻¹¹
DMSO	1.688 (±0.131)	-3466.6 (±40.0)		6	0.9993	0.009	7525	1.06 · 10 ⁻⁷
Metanol	6.031 (±0.288)	-5190.4 (±85.5)		9	0.9978	0.0374	3685	8.65 · 10 ⁻¹¹
Etilenglicol	-5.390 (±0.038)	-1273.9 (±11.2)		9	0.9994	0.0049	12,878	1.09 · 10 ⁻¹²
Agua	-2.811 (±0.070)	-2860.1 (±20.9)		9	0.9996	0.0091	18,699	2.95 · 10 ⁻¹³
Ecuación de van't Hoff-Yaws								
1,4-Dioxano	-7.099 (±1.766)	-108.7 (±1069.0)	-345.662 (±161,647)	7	0.9998	0.0044	12,291	2.65 · 10 ⁻⁸
PEG600	-3.308 (±2.298)	-1300.4 (±1403.3)	-12,894 (±214,090)	6	0.9993	0.0038	3412	9.21 · 10 ⁻⁶
PEG400	4.414 (±2.122)	-4044.3 (±1273.3)	156,038 (±190,780)	8	0.9997	0.0076	10,046	9.76 · 10 ⁻¹⁰
PEG300	2.191 (±1.005)	-3030.4 (±597.7)	81,092 (±88,731)	9	0.9998	0.005	23,889	1.98 · 10 ⁻¹²
NMP	0.448 (±0.742)	-2839.8 (±441.3)	42,465 (±65,509)	9	0.9999	0.0037	46,317	2.72 · 10 ⁻¹³
PEG200	-0.254 (±0.753)	-1941.9 (±447.5)	27,037 (±66,432)	9	0.9998	0.0037	21,387	2.76 · 10 ⁻¹²
Acetonitrilo	1.436 (±0.567)	-3070.5 (±337.5)	-201,945 (±50,095)	9	1	0.0028	238,411	1.99 · 10 ⁻¹⁵
DMF	-2.361 (±2.496)	-1060.5 (±1484.5)	-309,260 (±220,362)	9	0.9994	0.0123	6202	1.13 · 10 ⁻¹⁰
Etanol	-5.643 (±3.771)	1003.8 (±2242.5)	-820,720 (±332,887)	9	0.9993	0.0187	5632	1.51 · 10 ⁻¹⁰
DMSO	7.038 (±5.519)	-6733.9 (±3370.3)	498,508 (±514,194)	6	0.9993	0.009	3706	8.14 · 10 ⁻⁶
Metanol	-6.209 (±6.459)	2092.4 (±3840.8)	-1,081,299 (±570,153)	9	0.9984	0.0319	2528	1.67 · 10 ⁻⁹
Etilenglicol	-4.440 (±1.000)	-1839.0 (±594.4)	83,914 (±88,243)	9	0.9994	0.0049	6352	1.05 · 10 ⁻¹⁰
Agua	-4.363 (±1.895)	-1936.7 (±1126.7)	-137,103 (±167,258)	9	0.9996	0.0094	8912	3.81 · 10 ⁻¹¹
Ecuación de Apelblat								
1,4-Dioxano	47.36 (±23.69)	-4679.6 (±1068.1)	-7.551 (±3.529)	7	0.9998	0.0044	12,299	2.64 · 10 ⁻⁸
PEG600	-1.30 (±30.88)	-1469.9 (±1402.6)	-0.278 (±4.594)	6	0.9993	0.0038	3412	9.21 · 10 ⁻⁶
PEG400	-20.70 (±28.41)	-1957.1 (±1271.5)	3.487 (±4.238)	8	0.9997	0.0076	10,060	9.73 · 10 ⁻¹⁰
PEG300	-11.13 (±13.43)	-1933.4 (±596.5)	1.853 (±2.006)	9	0.9998	0.005	23,951	1.96 · 10 ⁻¹²
NMP	-6.24 (±9.95)	-2278.3 (±442.0)	0.927 (±1.487)	9	0.9999	0.0037	46,090	2.76 · 10 ⁻¹³
PEG200	-4.96 (±10.05)	-1564.5 (±446.2)	0.657 (±1.501)	9	0.9998	0.0037	21,477	2.72 · 10 ⁻¹²
Acetonitrilo	34.45 (±7.51)	-5795.1 (±333.5)	-4.590 (±1.122)	9	1	0.0028	243,647	1.87 · 10 ⁻¹⁵
DMF	46.99 (±33.64)	-5179.3 (±1493.7)	-6.849 (±5.024)	9	0.9993	0.0124	6116	1.18 · 10 ⁻¹⁰
Etanol	125.55 (±51.46)	-9936.4 (±2285.3)	-18.21 (±7.69)	9	0.9993	0.019	5414	1.70 · 10 ⁻¹⁰
DMSO	-69.99 (±74.24)	-211.2 (±3372.1)	10.66 (±11.04)	6	0.9993	0.009	3699	8.16 · 10 ⁻⁶
Metanol	173.9 (±85.1)	-12,645 (±3781)	-25.08 (±12.71)	9	0.9985	0.0315	2605	1.52 · 10 ⁻⁹
Etilenglicol	-18.06 (±13.38)	-711.1 (±594.3)	1.893 (±1.999)	9	0.9994	0.0049	6345	1.06 · 10 ⁻¹⁰
Agua	18.75 (±25.24)	-3817.3 (±1121.0)	-3.220 (±3.770)	9	0.9996	0.0093	8988	3.71 · 10 ⁻¹¹

Fuente: elaboración propia

8.4. Cantidades termodinámicas aparentes de disolución de ciprofloxacina

Todas las cantidades termodinámicas aparentes de disolución de ciprofloxacina en todos los disolventes se estimaron en $T = 298.15$ K (Jouyban et al., 2020). Así, los cambios aparentes de entalpía estándar de disolución ($\Delta_{\text{soln}}H^\circ$) se obtuvieron por medio de la ecuación de van't Hoff modificada, como se muestra en la Ecuación 18.

Los cambios aparentes de energía de Gibbs estándar para los procesos de disolución ($\Delta_{\text{soln}}G^\circ$) se calcularon mediante la ecuación 19, en donde, el intercepto utilizado es el obtenido por tratamiento de $\ln x_2$ en función de $(1/T - 1/298.15)$. La Figura 4 muestra los diagramas de van't Hoff para la solubilidad de ciprofloxacina en los solventes considerados. En todos los casos se obtuvieron regresiones lineales, r^2 , con coeficientes de determinación superiores a 0,998. Finalmente, el cambio entrópico aparente estándar para el proceso de disolución ($\Delta_{\text{soln}}S^\circ$) se obtiene a partir de los valores respectivos de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ y $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ en $T = 298.15$ K usando la ecuación 19:

La Tabla 5 resume las funciones termodinámicas molares estándar aparentes para la disolución de ciprofloxacina en todos los disolventes considerados, incluidos los procesos de disolución ideales.

Tabla 5

Parámetros termodinámicos aparentes para disolución de ciprofloxacina en solventes puros a $T = 298.15$ K.

Solvente	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ$	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ$	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ$	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$	ζ_H	ζ_{TS}
	(kJ·mol ⁻¹) ^a	(kJ·mol ⁻¹) ^a	(J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹) ^a	(kJ·mol ⁻¹) ^a		
1,4-Dioxano	22.13	19.91	-7.44	-2.22	0.9	0.1
PEG600	18.1	11.52	-22.08	-6.58	0.636	0.364
PEG400	16.05	24.99	29.96	8.93	0.737	0.263
NMP	15.03	21.24	20.83	6.21	0.774	0.226
PEG300	14.51	20.67	20.67	6.16	0.77	0.23

PEG200	12.03	14.65	8.81	2.63	0.848	0.152
Acetonitrilo	19.7	36.84	57.5	17.14	0.682	0.318
DMF	16.83	26.14	31.23	9.31	0.737	0.263
Etanol	20.94	37.62	55.92	16.67	0.693	0.307
DMSO	18.32	28.82	35.24	10.51	0.733	0.267
Metanol	19.67	43.16	78.76	23.48	0.648	0.352
Etilenglicol	17.06	10.59	-21.7	-6.47	0.621	0.379
Agua	20.79	23.78	10.02	2.99	0.888	0.112
Ideal	10.03	16.78	22.65	6.75	0.713	0.287

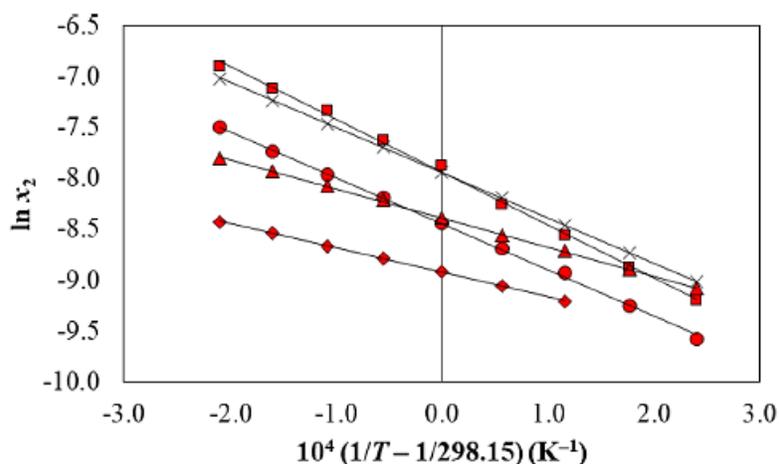
^aIncertidumbres relativas en cantidades termodinámicas: $u_r(\Delta_{\text{soln}}G^\circ) = 0.023$; $u_r(\Delta_{\text{soln}}H^\circ) = 0.032$; $u_r(\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0.038$; $u_r(T\Delta_{\text{soln}}S^\circ) = 0.038$.

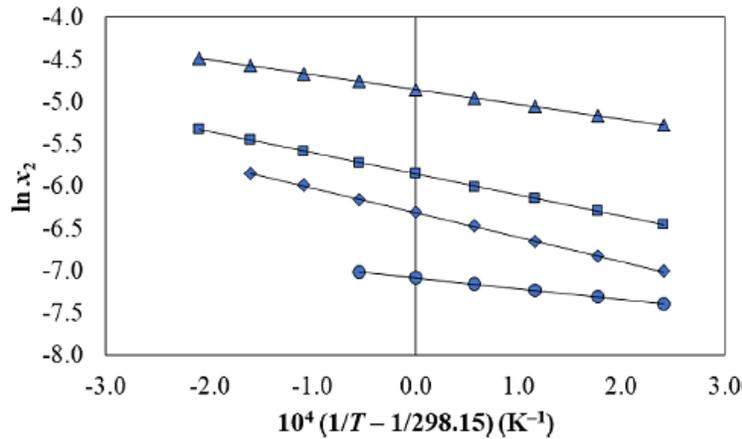
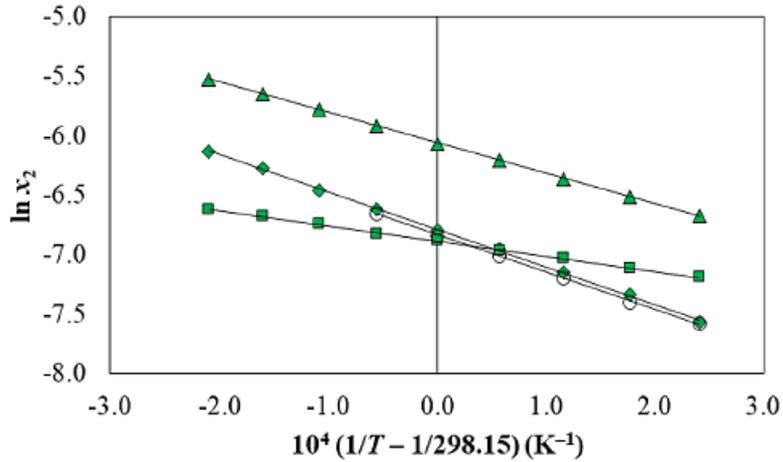
Fuente: Elaboración propia

Las energías estándar de Gibbs y las entalpías de disolución son positivas en todos los casos y, por lo tanto, los procesos son siempre endotérmicos. Por otro lado, las entropías aparentes de disolución fueron positivas en todos los solventes, excepto en 1,4-dioxano, PEG600 y etilenglicol, lo que indica que la entropía conduce a los procesos de disolución excluyendo estos tres solventes. Las contribuciones relativas de la entalpía (ζ_H) y la entropía (ζ_{TS}) hacia el proceso de solución están dadas por las ecuaciones 21 y 22 (Perlovich et al., 2004).

Figura 4

Graficos de Van't Hoff de la solubilidad de la ciprofloxacina en diferentes solventes.





Nota: Alto: \circ : etanol, \diamond : 1,4-dioxano, \square : metanol, Δ : Agua, \times : acetonitrilo. Medio: \circ : DMSO, \diamond : DMF, \square : etilenglicol, Δ : NMP. Bajo: \circ : PEG600, \diamond : PEG400, \square : PEG300, Δ : PEG200.

Fuente Elaboración propia.

En todos los casos, el principal contribuyente a la energía de Gibbs molar estándar (positiva) de disolución de ciprofloxacina en todos estos disolventes es la entalpía (positiva) ($\zeta_H > 0.62$), lo que indica un predominio energético en los procesos de disolución.

8.5. Parámetros de solubilidad de la ciprofloxacina

La Tabla 6 resume la fracción molar logarítmica de ciprofloxacina, los parámetros solvatocrómicos: α , β y π , así como los volúmenes molares y los parámetros de solubilidad de Hansen de diferentes solventes considerados en esta investigación a $T = 298.15$ K. Todos estos valores fueron tomados de la literatura (Barton, 1991), (Liu et al., 2000), (Marcus, 1998)

Tabla 6
Solubilidad logarítmica de la fracción molar de ciprofloxacina, parámetros de solubilidad solvatocromica y de Hansen de solventes a $T = 298.15$ K.

Solvente	$\ln x_2$	Parámetros Solvatocromicos ^a			$V^{\circ b}$ ($\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$)	Parámetros de solubilidad de Hansen ^b			δ_T ($\text{MPa}^{1/2}$) ^b
		α	β	π		δ_d ($\text{MPa}^{1/2}$)	δ_p ($\text{MPa}^{1/2}$)	δ_h ($\text{MPa}^{1/2}$)	
Cloroformo	-9.270 ^c	0.2	0.1	0.58	80.7	17.8	3.1	5.7	19
Acetona	-11.278 ^c	0.08	0.48	0.62	74	15.5	10.4	7	20
1,4-Dioxano	-11.352	0	0.37	0.49	85.7	19	1.8	7.4	20.5
PEG600	-7.811				531.0 ^d	16.6 ^d	3.2 ^d	12.1 ^d	20.8 ^d
PEG400	-7.387				354.5 ^d	16.6 ^d	3.7 ^d	13.3 ^d	21.6 ^d
NMP	-8.604	0	0.64	0.87	80.9	19	8.8	5.9	21.8
PEG300	-7.055				266.0 ^d	16.6 ^d	4.4 ^d	14.5 ^d	22.5 ^d
PEG200	-6.468				177.7 ^d	16.7 ^d	5.6 ^d	16.7 ^d	24.3 ^d
Acetonitrilo	-11.135	0.19	0.4	0.66	52.6	15.3	18	6.1	24.4
1-Propanol	-12.594 ^c	0.84	0.9	0.52	75.2	16	6.8	17.4	24.5
DMF	-9.406	0	0.69	0.88	77	17.4	13.7	11.3	24.8
Etanol	-11.523	0.86	0.75	0.54	58.5	15.8	8.8	19.4	26.5
DMSO	-9.95	0	0.76	1	71.3	18.4	16.4	10.2	26.7
Metanol	-11.319	0.98	0.66	0.6	40.7	15.1	12.3	22.3	29.6
Etilenglicol	-9.659	0.9	0.52	0.92	55.8	17	11	26	32.9
Agua	-12.402	1.17	0.47	1.09	18	15.6	16	42.3	47.8

a De Marcus (1998).
b De Barton (1991)
c De Zhang et al. (2010)
d De Liu et al. (2000)

Fuente Elaboración propia

A partir de los coeficientes de la Ecuación 16 se calcularon los siguientes parámetros parciales para la ciprofloxacina: $\delta_{d2} = 17.1 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_{p2} = 10.6 \text{ MPa}^{1/2}$ y $\delta_{h2} = 15.4 \text{ MPa}^{1/2}$, se destaca que el parámetro total es $25.2 \text{ MPa}^{1/2}$.

Los valores de HSP también se pueden estimar a partir de métodos de contribución grupal (Barton, 1991; Hoftyzer y Van Krevelen, 1976; Bustamante et al., 2000). Los métodos de contribución de grupos son solo aproximados, pero son convenientes para dar una idea clara

sobre la magnitud de los parámetros de solubilidad de un fármaco. Los parámetros parciales se estiman mediante las siguientes ecuaciones 30 - 32:

$$\delta_d = \frac{\sum nF_d}{\sum nV} \quad (\text{Ecuación 30. Fuente: Barton, 1991})$$

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum nF_p^2}}{\sum nV} \quad (\text{Ecuación 31. Fuente: Barton, 1991})$$

$$\delta_h = \frac{\sqrt{\sum nU_h}}{\sum nV} \quad (\text{Ecuación 32. Fuente: Barton, 1991})$$

Donde F_d , F_p y U_h han sido determinadas y reportadas por Hoftyzer-van Krevelen (Barton, 1991), (Hoftyzer y Van Krevelen, 1976), (Just et al., 2013). F_d representa la contribución a la fuerza de dispersión, F_p representa la contribución a la fuerza de polaridad y U_h representa la contribución a la energía de interacción del enlace de hidrógeno. V es el volumen molar de ciprofloxacina, que comúnmente se calcula utilizando el método de Fedors que también se basa en las contribuciones de los grupos, es decir, $209.6 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ (Tabla 7) (Fedors, 1974). Además, el método de Fedors también es útil para estimar el parámetro de solubilidad total como se muestra en la Tabla 6 para ciprofloxacina, concretamente $26.4 \text{ MPa}^{1/2}$. Además, la Tabla 6 también resume los parámetros de solubilidad parcial como: $\delta_{d2} = 22.2 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_{p2} = 6.9 \text{ MPa}^{1/2}$ y $\delta_{h2} = 10.9 \text{ MPa}^{1/2}$, y el parámetro de solubilidad total $\delta_T = 25.7 \text{ MPa}^{1/2}$. Como se observa, los valores de δ_T tanto de Fedors como de Hoftyzer-van Krevelen son similares entre sí pero significativamente diferentes respecto al obtenido a partir de los coeficientes de la Ecuación 16. Este hecho demuestra que la solubilidad también está influenciada por otros parámetros además de la polaridad del solvente.

Tabla 7
Métodos de Fedors y Hoftzyer-van Krevelen aplicados para calcularlos parámetros parcial y total de la solubilidad de la ciprofloxacina.

Fedors				
Grupo	#	dU° (kJ·mol ⁻¹)	V° (cm ³ ·mol ⁻¹)	
-CH ₂ -	6	6·4.94 = 29.64	6·16.1 = 96.6	
>CH-	1	3.43	-1	
-CH=	1	4.31	13.5	
>C=	1	4.31	-5.5	
Fenil Tetrasustituido	1	31.9	14.4	
Anillo ≥ 5 átomos	2	2·1.05 = 2.1	2·16 = 32.0	
Anillo ≤ 4 átomos	1	3.14	18	
Conjugación en anillo	1	1.67	-2.2	
-F unido a un doble enlace C	1	3.352	18	
>C=O	1	17.4	10.8	
-COOH	1	27.6	28.5	
-NH-	1	8.4	4.5	
>N-	2	2·4.2 = 8.4	2·-9.0 = -18.0	
	Σ	145.652	209.6	
$\delta_2 = (145652/209.6)^{1/2} = 26.4 \text{ MPa}^{1/2}$				
Hoftzyer-van Krevelen				
-CH ₂ -	6	6·270 = 1620	0	0
>CH-	1	80	0	0
-CH=	3	3·200 = 600	0	0
>C=	5	5·70 = 350	0	0
-F	1	220	0	0
>C=O	1	290	592900	2000
-COOH	1	530	176400	10000
-NH-	1	160	44100	3100
>N-	2	2·20 = 40	2·(800) ² = 1280000	2·5000 = 10000
Anillo	4	4·190 = 760	0	0
	Σ	4650	2093400	25100
$\delta_d = 4650/209.6 = 22.2 \text{ MPa}^{1/2}$				
$\delta_p = (2093400)^{1/2}/209.6 = 6.9 \text{ MPa}^{1/2}$				
$\delta_i = (25100/209.6)^{1/2} = 10.9 \text{ MPa}^{1/2}$				
$\delta_t = (22.2^2 + 6.9^2 + 10.9^2)^{1/2} = 25.7 \text{ MPa}^{1/2}$				

Fuente Elaboración propia.

9. Conclusiones

Mediante el método de agitación del matraz, se pudo obtener la solubilidad de equilibrio de la ciprofloxacina a nueve temperaturas de 278.15 a 318.15 K en 13 disolventes puros. La solubilidad de la fracción molar de ciprofloxacina (x_2) es directamente proporcional al incremento de la temperatura en todos los disolventes considerados. Varía de $4.11 \cdot 10^{-6}$ en agua pura a $1.55 \cdot 10^{-3}$ en polietilenglicol puro 200 a 298.15 K.

El comportamiento de la solubilidad se correlacionó adecuadamente con el modelo van't Hoff, van't Hoff-Yaws y Apelblat. A partir de la variación de la solubilidad con la temperatura se realizó el análisis termodinámico aparente de disolución en todos los solventes obteniendo energías de Gibbs y entalpías de disolución positivas.

El parámetro de solubilidad total de Hildebrand se calculó con base en las contribuciones de los grupos mediante los métodos de Fedors y Hoftyzer-van Krevelen, es decir (26.4 y 25.7) $\text{MPa}^{1/2}$, respectivamente.

Los parámetros de solubilidad de Hansen se determinaron mediante el uso del modelo de Bustamante et al. a partir de valores de solubilidad experimental obteniendo los valores $\delta_d = 17.1 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_p = 10.4 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_h = 15.4 \text{ MPa}^{1/2}$, y $\delta_T = 25.2 \text{ MPa}^{1/2}$.

El modelo KAT-LSER se empleó para evaluar el papel de diferentes interacciones intermoleculares en la disolución de ciprofloxacina observando el efecto positivo del comportamiento del ácido de Lewis y los efectos de polarización en la solubilidad de ciprofloxacina.

Referencias

- A., J. (2010). *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*. New York: CRC press.
- Abolghassemi, F., Mohammad, A., Delgado, D., Martínez, R., & Fleming, A. (2010). The importance of dielectric constant for drug solubility prediction in binary solvent mixtures: Electrolytes and switterions in water + ethanol. *AAPS Pharm Sci Tech*, *11*, 1726-1729.
- Agredo, J. (2020). *Correlación de la solubilidad experimental del Triclocarbán (TTC) en solventes del uso industrial mediante algunos modelos matemáticos*. Tesis de maestría, Universidad Surcolombiana, Huila, Neiva.
- Agredo, J., Ortiz, C., Cerquera, N., Cardenas, R., peña, M., & martínez, F. (2022). Equilibrium Solubility of Triclocarban in (Cyclohexane + 1,4-Dioxane) Mixtures: Determination, Correlation, Thermodynamics and Preferential Solvation. *J. Solut. Chem.*(51), 1603-1625.
- Alí, I., Asim, M., & Khan, T. (2012). Adsorbentes de bajo costo para la remoción de contaminantes orgánicos de aguas residuales. *J. Medio ambiente. Administrar.*(113), 170-183. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.08.028>
- Álvarez Gómez Y. (2014). *Evaluación de los tratamientos de radiación UV, ozonización y tratamiento combinado radiación UV y ozonización, en la degradación de sustancias farmacéuticas estudiadas en agua destilada*. Tesis de maestría, Universidad Surcolombiana, Huila, Neiva.
- Alvarez, B., & Ferriz, S. (2020). Aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y sensible a ciprofloxacino en infecciones osteoarticulares, de piel y tejidos blandos. *Rev. Esp. Quimioter*, *33*(2), 143-4.
- Antonio, D., Piccolomini, R., Jacone, A., Fioritoni, G., & Betti, S. e. (1994). Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of the bacterial infection in neutropenic patients with haematological malignancies. *J. Antimicrob Chemother*(33), 837-44.
- Apelblat, A., & Manzurola, E. (1997). Solubilities of L-aspartic, DL-aspartic, DL-glutamic, p-hydroxybenzoic, o-anisic, p-anisic, and itaconic acids in water from T = 278 K to T = 345 K. *J Chem Thermodyn*(29), 1527-33.

- Apelblat, A., & Manzurola, E. (1999). Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and p-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K. *J Chem Thermodyn*(31), 85-91.
- Apelblat, A., & Manzurola, E. (2002). Solubilities of L-glutamic acid, 3-nitrobenzoic acid, p-toluic acid, calcium-L-lactate, calcium gluconate, magnesium-DL-aspartate, and magnesium-L-lactate in water. *J Chem Thermodyn*(34), 1127-36.
- Aranha, O., Grignon, R., Fernandes, N., McDonnell, T., Wood, D., & Sarkar, F. (2003). Suppression of human prostate cancer cell growth by ciprofloxacin is associated with cell cycle arrest and apoptosis. *Int J Oncol*(22), 787-94.
- Areiza, G., Cuellar, A., Peña, N., Caviedes, D., Mehrdad, A., Miri, A., . . . Delgado, D. (2016). Soluciones termodinámica y solvatación preferencial de 3-cloro-N-fenil-ptalamida en mezclas de acetona y metanol. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, 45(2), 256-274.
- Atienza, M., Martínez, J., & Marín, R. (s.f.). *Formulación en farmacia pediátrica*. Soluciones: <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2012/04/Soluciones.pdf>
- Avdeef, A. (2003). *Absorption and Drug Development, Solubility, Permeability and Charge State*. Wiley - Interscience.
- Ávila, C., & Marínez, F. (2002). Thermodynamic study of the solubility of benzocaine in some organic and aqueous solvents. *J. Solution Chem*, 31(12), 975-985.
- Aydi, A., Ortiz, C., Caviedes, D., Ayadi, C., Hbaieb, S., & Delgado, D. (2020). Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in ethylene glycol + water mixtures. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 1(10). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtice.2020.12.031>
- Barceló, D., & López, M. (2008). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. *Jornadas de presentación de resultados: el estado ecológico de las masas de agua*. Sevilla, España. https://fnca.eu/phocadownload/P.CIENTIFICO/inf_contaminacion.pdf
- Barrante, J. (1998). *Applied Mathematics for Physical Chemistry* (2nd ed.). Upper Saddle River: Prentice Hall Inc.

- Barton, A. (1991). *Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters* (2nd ed.). New York: CRC, Press.
- Bevington, P. (1969). *Data Reduction and Error Analysis for the Physical Sciences*,. New York: Mc Graw Hill.
- Blair, B., Nicolás, A., Hedman, C., Klaper, R., & Grundl, T. (2015). Evaluación de la degradación, sorción y balances de masa negativos de productos farmacéuticos y de cuidado personal durante el tratamiento de aguas residuales. *Chemosphere*(134), 395-401. <https://doi.org/10.1016/j.quimiosfera.2015.04.078>.
- Blanco Márquez J, D. R. (2016). *Aplicaciones del modelo de parametros de solvatacion de Abraham para la estimacion de la concentracion molar letal media de moléculas bioactivas hacia organismos acuaticos a partir de datos termodinamicos y de solubilidad (Tesis de maestria)*. Neiva: Universidad Surcolombiana.
- Blanco, J. (2016). *Aplicaciones del modelo de parámetros de solvatación de Abraham para la estimación de la concentración molar letal media de moléculas bioactivas hacia organismos acuáticos a partir de datos termodinámicos y de solubilidad*. Tesis de maestria, Universidad Surcolombiana, Huila, Neiva.
- Blokhina, S., Ol'khovich, M., Sharapova, A., Levshin, I., & Perlovich, G. (2020). Thermodynamic insights to solubility and lipophilicity of new bioactive hybrids. *J. Mol. Liq.* <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114662>.
- Breck, D. (1974). *Zeolites molecular sieves: structure, chemistry and use* (1a ed.). New york: Jhon Wiley & Sons.
- Brown, R. (1963). Regular solutions by Joel H. Hildebrand and Robert L. Scott. *Inorganic Chemistry*, 2(2), 431-432.
- Brumfield, M., Acree, W., & Abraham, M. (2015). model correlations for describing solute transfer into diisopropyl ether. *Phys. Chem. Liq.*(53), 25-37.
- Brunton, L., Lazo, J., & Parker, K. (2006). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill.

- Buck, M. (1998). Ciprofloxacin use in children: a review of recent findings. *Pediatr Pharm*(4), 12-18.
- Budayari, S., O'Neil, M., Smith, A., Heckelman, P., Obenchain, J., Gallipeau, J., & D'Arecea, M. (2001). *The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 13th ed. Whitehouse Station: Merck & Co, Inc.
- Bustamante, P. (1993). *Disolución y Solubilidad. Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid, España:: Luzán 5, S. A. de Ediciones.
- Bustamante, P., Martin, A., & González, M. (1993). Partial-solubility parameters and solvatochromic parameters for predicting the solubility of single and multiple drugs in individual solvents. *J Pharm Sci.*, 82, 635-40.
- Bustamante, P., Peña, M., & Barra, J. (1998). Partial solubility parameters of naproxen and sodium diclofenac. *J Pharm Pharmacol*, 50, 975-82.
- Bustamante, P., Peña, M., & Barra, J. (2000). The modified Hansen method to determine partial solubility parameters of drugs containing single hydrogen bonding group and their sodium derivatives: Benzoic acid/Na and ibuprofen/Na. *Int J Pharm*, 194, 117-24.
- Bustamante, P., Romero, S., Peña, A., Escalera, B., & Reillo, A. (1998). Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(12), 1590-1596.
- Caço, A., Varanda, F., Pratas, M., Dias, A., Dohrn, R., & Marrucho, I. (2008). Solubility of antibiotics in different solvents. Part II. Non-hydrochloride forms of tetracycline and ciprofloxacin. *Ind Eng Chem Res.*(47), 8083-9.
- Cárdenas, R., Ortiz, C., Acree, W., Jouyvan, A., Martínez, F., & Delgado, D. (2022). Thermodynamic study and preferential solvation of sulfamerazine in acetonitrile + methanol cosolvent mixtures at different temperatures. *J. Mol. Liq.*(349), 118-172.
- Cárdenas, R., Tinoco, L., Galindres, D., Beltrán, A., Oviedo, C., & Osorio, J. (2020). Prediction of sulfadiazine solubility in some cosolvent mixtures using non-ideal solution models. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*(49), 822-842.

- Cárdenas, Z., Jiménez, D., Delgado, D., Almanza, O., Jouyban, A., Martínez, F., & Acree, W. (2017). Solubility and preferential solvation of some n-alkyl parabens in methanol + water mixtures at 298.15 K. *J Chem Thermodyn*(108), 26-37.
- Carstensen, J. (1996). *Modeling and Data Treatment in the Pharmaceutical Sciences*. Technomic Publishing Co.
- Caviedes, D., Rubio, G., Rodríguez, G., & Delgado, D. (2016). Thermodynamic study of the solubility of naproxen in some 2-propanol + water mixtures. *Rev. Fac. Ciencias B.*, 12(48).
- CLASIFICACIÓN DE FARMACÉUTICOS RECETADOS EN TÉRMINOS DE RIESGO AMBIENTAL: INCLUSIÓN DE DATOS DEL HOSPITAL Y LA IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN PERIÓDICA. (2015).
- Cong, Y., Du, C., Xing, K., Bian, Y., Li, X., & Wang, M. (2022). Investigation on co-solvency, solvent effect, Hansen solubility parameter and preferential solvation of fenbufen dissolution and models correlation. *J Mol Liq.*, 348, 118415.
- Contreras, A. (2016, jun.). *El diclofenaco en especies salvajes: Situación actual*. Trabajo de grado. <http://hdl.handle.net/10662/4430>
- Chow, H., Chen, H., Ng, T., Myrdal, P., & Yalkowsky, H. (1995). Using back-propagation networks for the estimation of aqueous activity coefficients of aromatic organic compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 35(4), 723-728.
- Dalton, A., Collins, S., Razal, J., Muñoz, E., Ebron, V., Kim, B., . . . Baughman, R. (2004). Fibras compuestas continuas de nanotubos de carbono: propiedades, posibles aplicaciones y problemas. *J. Matter Chemistry*(14), 1-3. <https://doi.org/10.1039/b312092a>.
- Das, R., Hamid, S., Una, L., Ismail, A., Anual, H., & Ramakrishna, S. (2014). Nanotubos de carbono multifuncionales en el tratamiento del agua: presente, pasado y futuro. *Desalinización*(354), 160-179. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2014.09.032>
- Delgado, D. (2010). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas silfonamidas sódicas en mezclas de cosolventes etanol+agua*. Bogotá: Departamento de química Universidad Nacional.

- Delgado, D., & Martínez, F. (2011). Thermodynamic analysis of the solubility of propranolol-HCl in ethanol + water mixtures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(1), 89-95.
- Delgado, D., & Vargas, E. (2012). Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilib.*(322), 113.
- Delgado, D., Almanza, O., Martínez, F., Peña, M., Jouyban, A., & Acree, W. (2016). Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in (methanol + water) mixtures. *J. Chem. Thermodyn.*, 97, 264.
- Delgado, D., Rodríguez, G., & Martínez, F. (2013). Thermodynamics study of the solubility of sulfapyridine in some ethanol + water mixtures. *J. Mol. Liq.*, 187(99).
- Delgado, D., Romdhani, A., & Martínez, F. (2011). Thermodynamics of sulfonamide solubility in propylene glycol + water mixtures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(10), 2024-2030.
- Delgado, D., Ruidiaz, M., Gómez, S., Gantiva, M., & Martínez, F. (2010). Thermodynamic study of the solubility of sodium naproxen in some ethanol + water mixtures. *Química Nova*, 33(9), 1923-1927.
- Delgado, D., Vargas, E., & Martínez, F. (2010). Thermodynamic study of the solubility of procaine-HCl in some ethanol+water cosolvent mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 55(8), 2900-2904.
- Delgado, R., Vargas, E., & Martínez, F. (2010). Thermodynamic study of the solubility of procaine HCl in some ethanol + water cosolvent mixtures. *J. Chem. Eng. Data.*(55), 2900.
- Desbiolles, F., Malleret, L., Tiliacos, C., Wong-Wah, C., & Laffont, I. (2018). Ocurrencia y evaluación ecotoxicológica de productos farmacéuticos: ¿Existe un riesgo para el medio acuático mediterráneo? *Ciencia Entorno Total*(639), 1334-1348.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.351>
- Dittent, L., Higuchi, T., & Reese, D. (1964). Phase solubility technique in studying the formation of complex salts of triamterene. *J. Pharm. Sci*(53), 1325-1328.

- Domanska, U., Pobudkowska, A., pelczaska, A., & Zikowski, L. (2011). Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1-2), 115-122.
- DrugStats, B. d. (2019). The top 300 of 2019. Retrieved ag. 30, 2022, from <https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>.
- Efraóm, S., Yudy, M., Yazmin, P., & Ricardo, T. (2022). Antibióticos de alto consumo en Colombia, excreción en orina y presencia en aguas residuales - una revisión bibliográfica. *Ingeniería y competitividad*, 24(1).
<https://www.redalyc.org/journal/2913/291371829034/html/>
- Egle, J. (1996). *Principles of Pharmacology: Basic Concepts and Clinical Applications*. New York: Chapman & Hall.
- Escalera JB, B. P. (1994). Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: Multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J Pharm Pharmacol*, 46(3), 172-176.
- European Medicines Agency. (2006). *Guideline on the environmental risk assesment of medicinal products for human use*. London, UK: European Medicines Agency.
- Ezechias, M., Janochova, J., Filipova, A., Kresinova, Z., & Cajthaml, T. (2016). Productos farmaceuticos ampliamente utilizados presentes en el medio ambiente revelados como antagonistas in vitro de los receptores de estrógenos y andrógenos humanos. *Chemosphere*(152), 284-291. 10.1016/j.quimiosfera.2016.02.067
- Fallati, C., Ahumada, A., & Manzo, R. (1994). El perfil de solubilidad de la ciprofloxacina en función del pH. *Acta Farm. Bonaerense*, 13(2), 73-77.
- Farhati K, e. a. (2006). Design, synthesis and activity against *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp., and *Mycobacterium tuberculosis* of new 6-fluoroquinolones. *Eur J Med Chem* 2006;41:1478-93(41), 1478-93.
- Farhi, D., & Dupin, N. (2008). The rise of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. . *Swiss Med Wkly*(4), 138-223.

- Fedors, R. (1974). A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym Eng Sci.*, 14(2), 147-54.
- Gavrilescu, M., Demnerová, K., Aamand, J., Agathos, S., & Fava, F. (2015). Contaminantes emergentes en el medio ambiente: desafíos presentes y futuros en biomonitorio, riesgos ecológicos y birremediación. *Nueva Biotecnología*(32), 147-156.
10.1016/j.nbt.2014.01.001
- Gaw, S., Tomás, K., & Hutchinson, T. (2014). Fuentes, impactos y tendencias de los productos farmacéuticos en el entorno marino y costero. *Fiilosofía Trans. R. Soc. B*(369).
<https://doi.org/20130572> 10.1098/rstb.2013.0572
- GreenFacts. (2015, 03 26). *Riesgos medioambientales de los productos farmacéuticos y medicinales*. <https://www.greenfacts.org/es/medio-ambiente-productos-farmaceuticos/index.htm>
- Grenni, P., Ancona, V., & Caracciolo, A. (2018). Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchemical Journal*, 136, 25-39.
- Gutiérrez Rojas L. (2019). *Análisis termodinámico de la solubilidad de la Sulfadiazina, Sulfametazina y Sulfamerazina catalogadas como contaminantes emergentes por la red Norman*. Tesis de maestría, Universidad Surcolombiana, Huila, Neiva.
- Hansen, C. (1967). The three-dimensional solubility parameters. Key to paint component affinities. *J Paint Techol.*, 39, 505-11.
- Hansen, C., & Beerbower, A. (1971). Solubility parameters. In Kirk, & Othmer, *Encyclopedia of chemical technology, Suppl.* (pp. 889-910). Jhon Wiley & Sons.
- Haron, E., Rolston, K., Cunningham, C., Holmes, F., Umsawasdi, T., & Bodey, G. (1989). Oral ciprofloxacin therapy for infections in cancer patients. *J Antimicrob Chemother*(24), 955-62.
- Harrower, A., McNaughtan, M., Hunter, C., Hough, R., Zhang, Z., & Helwig, K. (2021). Chemical Fate and Partitioning Behavior of Antibiotics in the Aquatic Environment—A Review. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(12), 3275-3298.

- Harrower, J., McNaughtan, M., Hunter, C., Hough, R., Zhang, Z., & Helwig, K. (2021). Chemical fate and partitioning behavior of antibiotics in the aquatic environment - A review. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(12), 3275-3298.
- Helwig, K., Hunter, C., McNaughtan, M., Roberts, J., & Pahl, O. (2016). Ranking prescribed pharmaceuticals in terms of environmental risk: inclusion of hospital data and the importance of regular review. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 1043-1050.
- Heryanto, M., Hasan, E., Chan, E., & Cahyo, A. (2007). Solubility of stearic acid in various organic solvents and its prediction using non-ideal solution models. *Science Asia*(33), 469-472.
- Higuchi, T., & Connors, K. (1965). *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*. New York: Interscience Publishers Inc.
- Hildebrand, J. (1970). *Regular and Related Solutions: The Solubility of Gases, Liquids and Solids*. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Hildebrand, J., Prausnitz, J., & Scott, R. (1970). *Regular and Related Solutions*. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Hoflyzer, P., & Van Krevelen, D. (1976). *Properties of Polymers* (2nd ed.). Elsevier.
- Iannacone, J., & Alvarino, L. (2009, José Iannacone^{1,2} y Lorena Alvarino). Evaluación del riesgo acuático de siete productos farmacéuticos sobre *Daphnia magna*. *Ecol. apl. [Internet]*, 8(1-2), 71-80. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-22162009000100009&script=sci_arttext&tlng=pt
- ICH. (1996). *Validation of analytical procedures: Methodology*. Q2B.
- Irska, I., Paszkiewicz, S., Goracy, K., Linares, A., Esguerra, T., Jedrzejewski, R., . . . Piesowicz, E. (2020). Poly(butylene terephthalate)/polylactic acid based copolyesters and blends: miscibility-structure-property relationship. *Polym Letters*, 26(14).

- Jasovský, D., Littmann, J., Zorzet, A., & Cars, O. (2016, ag.). Antimicrobial resistance-a threat to the world's sustainable development. *Ups J Med Sci*, 121(3).
<https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1195900>
- Jimenez, F., Ponce de Leon, L., & Neira, M. (1980). Influencia de la constante dielectrica en la solubilidad del diazepam. *Revista colombiana de ciencias químico farmaceuticas*, 4(37), 61.
- Jouyban, A. (2010). *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*. CRC Press.
- Jouyban, A., Acree, W., & Martínez, F. (2020). Dissolution thermodynamics and preferential solvation of ketoconazole in some {ethanol (1) + water (2)} mixtures. *Mol Liq*, 313(113579).
<https://doi.org/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167732220305924>
- Just, S., Sievert, F., & Thommes, M. (2013). Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion. *Eur J Pharm Bipharm*, 85, 1191-9.
- Kar, S., & Roy, K. (2012). Risk assessment for ecotoxicity of pharmaceuticals an emerging issue. *Expert opinion on drug safety*, 11(2), 235-274.
- Katzung, B. (2019). *Farmacología básica y clínica* (14 ed.). McGraw-Hill.
- Kelly, K., & Brooks, B. (2018). Evaluación mundial del peligro acuático de la ciprofloxacina: superación del desarrollo de resistencia a los antibióticos y umbrales ecotoxicológicos. *Prog. mol. Biol.*(159), 59-77.
- Khodadadi, M., Ehrampoush, M., Ghaneian, M., Allahresani, A., & Mahvi, A. (2017, 11). Synthesis and characterizations of FeNi₃@SiO₂@TiO₂ nanocomposite and its application in photo-catalytic degradation of tetracycline in simulated wastewater.
- Khodadadi, M., Ehrampoush, M., Ghaneian, M., Allahresani, A., & Mahvi, A. (2017, 11). Synthesis and characterizations of FeNi₃@SiO₂@TiO₂ nanocomposite and its application in photo-catalytic degradation of tetracycline in simulated wastewater. *Journal of Molecular Liquids*, 255. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.137>

- Kostich, M., Bateria, A., & Lazorchak, J. (2014). Concentraciones de productos farmacéuticos prioritarios en efluentes de 50 grandes plantas de tratamiento de aguas residuales en los EE. UU. e implicaciones para la estimación del riesgo. *Reinar. Contaminar*(184), 354-359. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.013>
- Kristl, A., & Vesnaver, G. (1995). Thermodynamic investigation of the effect of 1-octanol-water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J Chem Soc Faraday Trans*(91), 995-8.
- Kristl, A., & Vesnaver, G. (1995). Thermodynamic investigation of the effect of octanolwater mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine ederivatives. *Journal of the Chemical Society: Faraday Transactions*(91), 995-998.
- Krug, R., Hunter, W., & Grieger, R. (1976). Enthalpy-entropy compensation. Separation of the chemical from the statistical effect. *J. Phys. Chem.*(80), 2341.
- Ksia, A., Czak, Z., & Kosinski, J. (1988). Vapour pressure of binary, three-phase (S-L-V) systems and solubility. *Fluid Phase Equilib*(44), 211-236.
- Kumar, A., & Pal, D. (2018). Resistencia a los antibióticos y aguas residuales: correlación, impacto y desafíos críticos para la salud humana. *J. Medio Ambiente. Química Ing.*(6), 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.11.059>
- Kumar, M., Jaiswal, S., Sodhi, K., Shree, P., Singh, D., Agrawal, P., & Shukla, P. (2019). Biorremediación de antibióticos: perspectivas sobre su ecotoxicidad y resistencia. *Reinar*(124), 448-461. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.065>
- Kummerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment - A review- Part I. *Chemosphere*, 75(4), 417-434.
- Lara, J., Zimmermann, F., Drolet, D., Hansen, C., Chollot, A., & Monta, N. (2017). The use of the Hansen solubility parameters in the selection of protective polymeric materials resistant to chemicals. *Inter J Current Res.*, 9, 47860-7.
- Li, W., Farajtabar, A., Wang, N., Liu, Z., Fei, Z., & Zhao, H. (2019+). Solubility of chloroxine in aqueous co-solvent mixtures of N, N-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, N-methyl-

2-pyrrolidone and 1,4-dioxane: determination, solvent effect and preferential solvation analysis. *J Chem Thermodyn*, 138, 288-96.

Li, Y., Li, C., Gao, X., & Lv, H. (2020). Equilibrium solubility, preferential solvation and solvent effect study of clotrimazole in several aqueous co-solvent solutions. *J Chem Thermodyn*, 151, 106255.

Lijima, S. (2002). *Nanotubos de carbono: pasado, presente y futuro*. (F. B, Ed.)
[https://doi.org/10.1016/S0921-4526\(02\)00869-4](https://doi.org/10.1016/S0921-4526(02)00869-4)

Liu, B., Du, Q., & Yang, Y. (2000). The phase diagrams of mixtures of EVAL and PEG in relation to membrane formation. *J. Membrane Sci*(2), 180-1.

Lyko, S., Nafo, I., Evenblij, H., Benetto, E., Cornelissen, A., Igos, E., . . . Stalder, T. (2012). Pharmaceutical input and elimination from local sources: Final report of the european co-operation project PILLS. *PILLS*. Gelsenkirchen. Germany.

MA, P. (1999). Methods for predicting the solubility of benzocaine in binary systems. *Ars Pharm.*, 40(4), 265-271.

Marcus, Y. (1998). *The properties of solvents*. New York: John Wiley & Sons Ltda.

Marcus, Y. (1998). *The Properties of Solvents*. Chichester: Jhon Wuley & Sons.

Mark, C., Watts, C., & Boucard, T. (2006). Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Science of the total environment*(367), 23-41.
[https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/33157713/Crane_et_al._STOTEN_\(2006\)-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1669644558&Signature=XcZ24Vp0jjuoFsRPXD-n0IJ6mMXr1mYmw0zrf6Qc2VQ57QSjbKZKWefPYe2-d36ULICXr0T0Nm5QqeH7xfYVR7gPD2edX-GYxPYAMOCMedMRiJaq3ykAwa3z5kbn~fbYh](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/33157713/Crane_et_al._STOTEN_(2006)-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1669644558&Signature=XcZ24Vp0jjuoFsRPXD-n0IJ6mMXr1mYmw0zrf6Qc2VQ57QSjbKZKWefPYe2-d36ULICXr0T0Nm5QqeH7xfYVR7gPD2edX-GYxPYAMOCMedMRiJaq3ykAwa3z5kbn~fbYh)

Martín, A., & Bustamante, P. (1989). El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. *Anal Real Acad Farm*, 55(2), 175-202.

- Martin, A., & Miralles, M. (1982). Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of tolbutamide, acetohexamide, and sulfisomidine in binary solvent mixtures. *J. Pharm Sci.*, 71(4), 439-442.
- Martin, A., & Wu, P. (1981). Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxybenzoic acid in mixtures of dioxane and water. *J. Pharm Sci.*, 72(6), 587-592.
- Martin, A., Bustamante, P., & Chun, A. (1983). *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the pharmaceutical Sciences*. Philadelphia: Lea&Febiger .
- Martin, A., Bustamante, P., & Chun, C. (1993). *Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Martin, A., Newburger, J., & Adjei, A. (1980). Extended Hildebrand approach: solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *J. Pharm Sci*, 69(6), 659-661.
- Martin, A., Wu, P., Adjei, A., Mehdizadeh, M., James, K., & Metzler, C. (1982). Extended Hildebrand solubility approach: testosterone and testosterone propionate in binary solvents. *J. Pharm Sci*, 71(12), 1334-1340.
- Martínez, F. (2005). Aplicación del método extendido de Hildebrand al estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas etanol-propilenoglicol. *Acta Farm Bonaerense*, 24(2), 215-224.
- Martínez, F. (2005). Utilidad del método extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenoglicol. *Rev Acad Colomb Cienc*, 29(112), 429-438.
- Martínez, F., Jouyban, A., & Acree, W. (2017). Pharmaceuticals solubility is still nowadays widely studied everywhere. *Pharm. Sci*(23), 1-2.
- Martínez, I., Soto, J., & Lahora, A. (2020). Antibióticos como contaminantes emergentes. Riesgo ecotoxicológico y control en aguas residuales y depuradas. *Ecosistemas. Revista científica de ecología y medio ambiente*, 29(3). <https://doi.org/https://doi.org/10.7818/ECOS.2070>

- Martins, N., Pereira, R., Abrantes, N., Pereira, J., Goncalves, F., & Marques, C. (2012). Ecotoxicological effects of ciprofloxacin on freshwater species: data integration and derivation of toxicity thresholds for risk assessment. *Ecotoxicology*, *21*(4), 1167-76.
- Mchinto, A., Hill, E., & Tyler, C. (2010). Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the non steroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow trout. *Environ Sci Technol*(44), 2176-2182.
- Meléndez, J., García, Y., Galván, V., Diaz de León, L., Vargas, K., Mejía, J., & Florez, R. (2020). Contaminantes emergentes. Problemática ambiental asociada al uso de antibióticos. Nuevas técnicas de detección, remediación y perspectivas de legislación en América Latina. *Rev. Salud Ambiente*, *20*(1), 53-61.
- Meléndez, J., García, Y., Galván, V., Diaz, L., Vargas, K., Mejía, J., & Flores, R. (2020). Contaminantes emergentes. Problemática ambiental asociada al uso de antibióticos. Nuevas técnicas de detección, remediación y perspectivas de legislación en América Latina. *Rev. salud ambient.*, *20*(1), 53-61.
- Melo, M., Varanda, F., Dohrn, R., & Marrucho, I. (2005). Solubility of ciprofloxacin and moxifloxacin in different solvents: the effect of the HCl group. *Enpromer*, 1-5.
https://doi.org/http://www.enpromer2005.eq.ufrj.br/nukleo/pdfs/0984_solubility_of_antibiotics.pdf
- Mendoza, A., Aceña, J., Pérez, S., De Aida, M., Barceló, D., Gil, A., & Valcarcel, Y. (n.d.). Pharmaceuticals and iodinated contrast media in a hospital wastewater: a case study to analyse their presence and characterise their environmental risk and hazard. *ENVIRONMENTAL rESEARCH*, *140*, 225-241.
- Meneau, R., Millán, J., Borrego, K., Alba, M., & Farias, T. (2021). Adsorción de ciprofloxacina en materiales zeolíticos. *Rev. Cubana Quim.*, *33*(1).
- Miguel, I., Rizzo, L., Mc Ardell, C., Manaia, C., Merlin, C., Schuartz, T., & Fatta, D. (2013). Plantas de tratamiento de aguas residuales urbanas como puntos críticos para la liberación de antibióticos en el medio ambiente: una revisión. *Agua Res.*(47), 957-995.
<https://doi.org/10.1016/j.waters.2012.11.027>

- Mitterhauser, M. (2004). Ciprofloxacin, a new positron emission tomography tracer for noninvasive assessment of the tissue distribution and pharmacokinetics of ciprofloxacin in humans. *Antimicrob Agents Chemother*(48), 3850-7.
- Mota, F., Carneiro, A., Queimada, S., Pinho, & Macedo, E. (2009). Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4), 499-507.
- Mota, F., Carneiro, A., Quimada, A., Pinho, S., & Macedp, E. (2009). Temoerature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4), 499-507.
- Narumiya, M., Nakada, N., Yamashita, N., & Tanaka, H. (2013). Fase de distribución y eliminación de productos farmacéuticos y de cuidado personal durante la digestión anaeróbica de lodos. *J. Peligro Mate*(260), 305-312.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.05.032>.
- Nguyen, L., Hai, F., Yang, J., Leusch, F., Rodick, F., Nghiem, L., & Price, W. (2014). Eliminación de productos farmacéuticos, hormonas esteroides, fitoestrógenos, filtros UV, productos químicos industriales y pesticidas por *Trametes versicolor*: función de la biosorción y la biodegradación. *Biodeterioro. Biodegradable*(88), 169-175.
<https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2013.12.017>
- Niemuth, N., & Klaper, R. (2015). La metformina, un contaminante emergente de las aguas residuales, causa intersexualidad y reduce la fecundidad en los peces. *Chemosphere*(135), 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.03.060>
- Noubigh, A., & Akremi, A. (2019). Solid–liquid equilibria of chrysin in six pure solvents and in aqueous methanol mixtures: temperature dependence and thermodynamics. *Monatsh. Chem*(150), 1215-24.
- Noubigh, M., & Habib, M. (2014). Measurement and modeling of the solubility of vanillin constituent of olive mill wastewater in binary water + ethanol solvents mixtures between 278.15 K and 308.15 K. *Aust. J. Basic Appl. Sci*(8), 396-403.

- Noutsopoulos, C., Mamais, D., Mpouras, T., Kokkinidou, D., Sámaras, V., Antoniou, K., & Gioldasi, M. (2014). El papel del carbón activado y la desinfección en la eliminación de sustancias químicas disruptoras endocrinas y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos de las aguas residuales. *Reinar. Tecnología*(35), 698-708.
<https://doi.org/10.1080/09593330.2013.846923>
- Nuevo, A., André, S., Viana, P., Nunes, O., & Manaia, C. (2013). Resistencia a antibióticos, residuos de antimicrobianos y composición de la comunidad bacteriana en aguas residuales urbanas. *Agua. Res.*(47), 1875-1887. 10.1016/j.aguas.2013.01.010
- Ortiz, C., Cárdenas, R., Herrera, M., & Delgado, D. (2023). Thermodynamic Analysis of the Solubility of Propylparaben in Acetonitrile–Water Cosolvent Mixtures. *Sustainability*(15), 4795. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/su15064795>
- Oss, C. (2010). *Interfacial forces in aqueous media*. New York: Taylor & Francis.
- Pacheco, D., Manrique, Y., Vargas, E., Barbosa, H., & Martínez, F. (2007). Validez del método extendido de Hildebrand en la predicción de las solubilidades de ibuprofén y naproxén en mezclas propilenglicol-etanol. *Rev Colomb Quím*, 36(1), 55-72.
- Papageorgiou, M., Kosma, C., & Lambropoulou, D. (2016). Ocurrencia estacional, eliminación, carga masiva y evaluación de riesgos ambientales de 55 productos farmacéuticos y de cuidado personal en una planta de tratamiento de aguas residuales municipal en Grecia central. *Ciencia Entorno Total*(543), 547-569.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.047>
- Parolini, M., Binelli, A., Cogni, D., Riva, C., & Peovini, A. (2009). An in vitro biomarker approach for the evaluation of the toxicity of steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Toxicol in vitro*(23), 935-942.
- Pereira, A., Silva, L., Meisel, L., Lino, C., & Pena, A. (2015). Impacto ambiental de los productos farmacéuticos de las aguas residuales portuguesas: ocurrencia geográfica y estacional, eliminación y evaluación de riesgos. *Reinar. Res.*(136), 108-119.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.041>

- Perlovich, G., Kurskov, S., Kinchin, A., & Brandl, A. (2004). Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs. *Eur J Biopharm*, 57, 411-20.
- Petrikova, E., Patera, J., & garlova, O. (2021). Influence of active pharmaceutical ingredient structures on Hansen solubility parameters. *Eur J Pharm Sci*, 167(106016).
- PLM, S.A. (2018). *Diccionario de especialidades farmacéuticas* (46 ed.). Bogotá: PLM.
- Prabodh, S., Jain, A., Jain, S., & Pahwa, R. (2010). Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(4), 577-589. <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/14756360903373350>
- Prausnitz, R., Lichtenthaler, & Gómez, E. (2000). *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de Fase*. Madrid: Prentice Hall.
- Prausnitz, R., Lichtenthaler, & Gómez, E. (2000). *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de Fase*. Madrid: Prentice Hall.
- Qiao, M., Ying, G., Singer, A., & Zhu, Y. (2018). Review of antibiotic resistance in china its environment. *Environment International*(110), 160-172. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.016>
- Qu, X., Alvarez, P., & Li, Q. (2013). Aplicaciones de la nanotecnología en el tratamiento de aguas y aguas residuales. *Water Res.*(47), 3931-3946. <https://doi.org/10.1016/j.waters.2012.09.058>
- Quiminet. (2023). *Presentaciones farmacéuticas*. <https://www.quiminet.com/articulos/glosario-de-presentaciones-farmaceticas-4013.htm>
- Riemenschneider, C., Al, M., Moeder, M., Seiwert, B., Salameh, E., & Reemtsma, T. (2016). Productos farmacéuticos, sus metabolitos y otros contaminantes polares en vegetales cultivados en el campo regados con aguas residuales municipales tratadas. *J. Agric. Química alimentaria*(64), 5784-5792. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01696>.

- Rodríguez, G., Delgado, D., Martínez, F., Jouyban, A., & Acree, W. (2012). Solubility of naproxen in ethyl acetate + ethanol mixtures at several temperatures and correlation with the Jouyban Acree model. *Fluid Phase Equilibria*(320), 49-55.
- Rodríguez, V., Sanchez, R., Quispillo, J., & Rincón, A. (2019, 5). Interacciones entre antineoplásticos orales y alimentos. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 85(2), 167-181. https://analesranf.com/wp-content/uploads/2019/85_02/analesranf-85-02/77/
- Romero, A. (2018). *Evaluación de algunos modelos matemáticos para la estimación de la solubilidad de ciertas sustancias de interés para la industria farmacéutica y de alimentos en diferentes mezclas cosolventes*. Tesis de maestría, Universidad Surcolombiana, Huila, Neiva.
- Romero, A., Caviedes, D., Polania, J., Cerquera, N., & Delgado, D. (2020). Temperature and cosolvent composition effects in the solubility of methylparaben in acetonitrile + water mixtures. *Phys. Chem. Liq.*(58), 722-735.
- Romero, A., Caviedes, D., Polania, J., Cerquera, N., & Delgado, D. (2020). Temperature and cosolvent composition effects in the solubility of methylparaben in acetonitrile + water mixtures. *Phys. Chem. Luq.*(58), 722-735.
- Romero, A., Cerquera, N., Martínez, F., & Delgado, D. (2019). Thermodynamic study of the solubility of ethylparaben in acetonitrile + water cosolvent mixtures at different temperatures. *J. Mol. Liq.*(287), 110-94.
- Romero, A., Nieto, N., Cerquera, N., & Delgado, D. (2019). 55. Measurement and correlation of solubility of ethylparaben in pure and binary solvents and thermodynamic properties of solution. *Rev. Colomb. Cienc. Qím. Farm.*(58), 722-735.
- Rubino, J. (1988). *Cosolvents and cosolvency*. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Vol. 3). New York: Swabrick & Boylan.
- Ruckenstein, E., & Shulgin, L. (2009). *Thermodynamics of Solutions, From Gases to Pharmaceutical to Proteins*. New York: Springer.
- Sanitarios, A. E. (2015). *Real Farmacopea Española AEMPS*. (Quinta ed. ed.). España.

- sciences, M. p. (2011). *physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Schuster, A., Hadrich, C., & Kurmmerer, K. (2008). Flows of active pharmaceutical ingredients originating from health care practices on a local, regional, and nationwide level in Germany-is hospital effluent treatment an affective approach for risk reduction? *Water Air Soil Poll(8)*, 457-571.
- Sharma, P., Jain, S., Pahwa, R., & Yar, M. (2010). Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *J. Enzime Inhib Med Chem*, 25(4), 577-89.
- Sinko, P. (2006). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences* (5a ed.). Philadelphia: Lippincott William &Wilkins.
- Solid-solid transition and solubility of even n-alkanes. (1994). *Fluid Phase Equilib.(95)*, 15-29.
- Stahl, P., & Wermuth, C. (2002). *Handbook of pharmaceutical salts properties. Selection and use*. Zurich: Wiley VCH.
- Stalder, T., Barraud, O., Casellas, M., & Dagot, C. (2012). Integron involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol.(3)*, 119.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00119>
- Sudden, R., Kelly, R., & Davies, S. (2016). Combatir la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial. *Nat. Microbiol.(1)*. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.187>
- Tinoco, L., Galindres, D., Osorio, J., & Cárdenas, r. (2021). Prediction of sulfamerazine and sulfamethazine solubility in some cosolvent mixtures using non-ideal solution models. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm., 50(1)*, 292-313.
- Tiwaei, B., Sellamuthu, B., Ouarda, Y., Tyagi, R., & Buelna, G. (2017). Revisión sobre el destino y el mecanismo de eliminación de contaminantes farmacéuticos de las aguas residuales utilizando un enfoque biológico. *Biorrecursos. Tecnología(224)*, 1-12.
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.042>
- Tomlinson, E. (1983). Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical systems. *International Journal of Pharnaceutics, 13(2)*, 115-144.

- Varanda, F., De Melo, M., Caco, A., Dohrn, R., Makrydaki, F., & Voutsas, E. a. (2006). Solubility of antibiotics in different solvents. 1. Hydrochloride forms of tetracycline, moxifloxacin, and ciprofloxacin. *Ind Eng Chem Res*(45), 6368-74.
- Verlicchi, P., Audiky, M., & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment. *A review, Sci Total Environ*(429), 123-155.
- Wishart, D., Feunang, Y., Guo, A., Lo, E., Marcu, A., Grant, J., . . . Assempour N, I. I. (2018, jan). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.*(46). <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>. PMID: 29126136; PMCID: PMC5753335
- Yalkowsky, S. (1999). *Solubility and solubilization in aqueous*. New York: Media american chemical sociery and Oxford University Press.
- Yameng, W., Haixia, H., Fanfan, L., Yanxun, L., & Xiaoqiang, G. (2023). Study on dissolution behavior of naphazoline nitrate in four binary solvents: Determination, modelling, Hansen solubility parameter and thermodynamic analysis. *J Mol Liq.*, 375, 121349.
- Yang, D., Fu, L., Shi, D., Li, J., & Zhang, Q. (2016). Solubility of 3,7,9,11-tetraoxo-2,4,6,8,10-pentaaza[3.3.3] propellane (TOPAP) in different pure solvents at temperatures between 273.15 and 318.15 K. *J. Chem. Eng. Data*(61), 3277-3285.
- Yang, W., Zhou, H., & Cicek, N. (2014, 05). Treatment of Organic Micropollutants in Water and Wastewater by UV-Based Processes: A Literature Review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*(44), 1443-1476.
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10643389.2013.790745>
- Yaws, C. (1999). *Chemical Properties Handbook*. New York: McGraw Hill.
- Yu, X., Zipp, G., & Davidson, G. (1994). The effect of temperature and pH on the solubility of quinolone compounds: Estimation of heat of fusion. *Pharm. Res.*, 11(4), 522-7.
- Zhang, C., Zhao, F., & Wang, Y. (2010). Thermodynamics of the solubility of ciprofloxacin in methanol, ethanol, 1-propanol, acetone, and chloroform from 293.15 to 333.15K. *J. Mol. Liq*(3), 156-191.

Zhang, H., Tan, M., Oiu, a., Tao, Z., & Wang, C. (2017). Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*, 17(1), 196.

Zhang, Y., Cai, X., Lang, X., Qiao, X., Li, X., & Chen, J. (2012). Información sobre las toxicidades acuáticas de los antibióticos oxitetraciclina y ciprofloxacina en presencia de metal: complejación versus mezcla. *Reinar. Contaminar*(166), 48-56.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.03.009>