



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 1

Neiva, 22 de octubre del 2021

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Laura Nathalia Ochoa Ospitia, con C.C. No. 1.110.545.407,

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

Titulado “ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE ALGUNAS SULFONAMIDAS CATALOGADAS COMO CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN EN MEZCLAS COSOLVENTES ACETONITRILLO + N-PROPANOL” presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de Magister en Ingeniería y Gestión Ambiental;

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

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

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: Laura Ochoa

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://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.



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE ALGUNAS SULFONAMIDAS CATALOGADAS COMO CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN EN MEZCLAS COSOLVENTES ACETONITRILLO + N-PROPANOL.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Ochoa Ospitia	Laura Nathalia

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Delgado	Daniel Ricardo
Castro Camacho	Jennifer Katiusca

**ASESOR (ES):**

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

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

**FACULTAD:** Ingeniería

**PROGRAMA O POSGRADO:** Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental

**CIUDAD:** Neiva

**AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021

**NÚMERO DE PÁGINAS:** 80

**TIPO DE ILUSTRACIONES** (Marcar con una X):

Vigilada Mineducación

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



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>2 de 3</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Diagramas \_\_\_ Fotografías \_\_\_ Grabaciones en discos \_\_\_ Ilustraciones en general  Grabados \_\_\_  
Láminas \_\_\_ Litografías \_\_\_ Mapas \_\_\_ Música impresa \_\_\_ Planos \_\_\_ Retratos \_\_\_ Sin ilustraciones \_\_\_ Tablas  
o Cuadros

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

**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>Fármacos</u>	<u>pharmaceuticals</u>	6. _____	_____
2. <u>Cosolventes</u>	<u>cosolvency</u>	7. _____	_____
3. <u>Sulfadiazina</u>	<u>sulfadiazine</u>	8. _____	_____
4. <u>Sulfamerazina</u>	<u>sulfamerazine</u>	9. _____	_____
5. <u>Sulfametazina</u>	<u>sulfamethazine</u>	10. _____	_____

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

Se determinó la solubilidad de tres sustancias de uso farmacéutico consideradas contaminantes emergentes de acuerdo a la red NORMAN (Sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina) en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a diferentes temperaturas (278.15 K, 283.15 K, 288.15 K, 293.15 K, 298.15 K, 303.15 K, 308.15 K, 313.15 K y 318.15 K), obteniendo datos que presentan gran importancia en el campo de la investigación y el desarrollo de las áreas farmacéutica, cosmética, de alimentos y ambiental, debido a que aportaron resultados útiles a la hora de optimizar procesos y minimizar el impacto que genera la industria al verter estas sustancias al medio ambiente. De igual forma en la investigación se desafiaron los modelos matemáticos propuestos por Yalkowsky - Roseman (YR), van't Hoff (VH), Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, (YR-VH), Apelblat (A), Buchowsky-Ksiasaczak (BK) y Hildebrand (H) logrando predecir la solubilidad de estas sustancias.



**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

The solubility of three substances of pharmaceutical use considered emerging contaminants according to the NORMAN network (Sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine) was determined in cosolvent mixtures Acetonitrile + n-propanol at different temperatures (278.15, 283.15, 288.15, 293.15, 298.15, 303.15, 308.15, 313.15 and 318.15 K), obtaining data that are of great importance in the field of research and development in the pharmaceutical, cosmetic, food and environmental areas, because they provided useful results when optimising processes and minimising the impact generated by the industry when discharging these substances into the environment. The mathematical models proposed by Yalkowsky-Roseman (YR), van't Hoff (VH), Yalkowsky-Roseman and van't Hoff, (YR-VH), Apelblat (A), Buchowsky-Ksiasaczak (BK) and Hildebrand (H) were also challenged in the research and were able to predict the solubility of these substances.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Presidente Jurado: Néstor Enrique Cerquera Peña

Firma:

Nombre Jurado: Néstor Enrique Cerquera Peña

Nombre Jurado: Alfredo Olaya Amaya

Firma:

**ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE ALGUNAS SULFONAMIDAS  
CATALOGADAS COMO CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN EN  
MEZCLAS COSOLVENTES ACETONITRILO + N PROPANOL**

**TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA**

**LAURA NATHALIA OCHOA OSPITIA**



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

**ANÁLISIS TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE ALGUNAS SULFONAMIDAS  
CATALOGADAS COMO CONTAMINANTES EMERGENTES POR LA RED NORMAN EN  
MEZCLAS COSOLVENTES ACETONITRILO + N PROPANOL**

**TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA**

**LAURA NATHALIA OCHOA OSPITIA**  
**Ingeniera Agroindustrial**

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

**DIRECTOR:**

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

**CODIRECTOR:**

**Jennifer Katiusca Castro Camacho M.Sc**



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

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

---

---

---

Néstor Enrique Cerquera Peña MSc.  
Jurado

---

Alfredo Olaya Amaya Dr.  
Jurado

---

Daniel Ricardo Delgado M.sc; Ph.D  
Asesor

## **Dedicatoria**

El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme la sabiduría necesaria para poder culminar y aprobar toda la temática instruida y así continuar en este proceso de obtener uno de las metas en mi vida profesional el cual es alcanzar un título de posgrado.

A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ellos he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser su hija, son los mejores padres.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.



## **Agradecimientos**

Agradezco a Dios por haberme guiado a lo largo de mi vida, por ser mi apoyo, mi luz y mi camino. Por haberme dado la fortaleza para seguir adelante en aquellos momentos de debilidad.

Le doy gracias a mis papas Agustín Ochoa y Blanca Ospitia por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida. Por ser ejemplo de vida, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida.

A mi esposo Jhon Cardozo, que siempre me ha prestado un gran apoyo moral y humano, necesario en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

Al Doctor Daniel Ricardo Delgado por ser mi Director, quien con sus conocimientos y apoyo me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

A la Universidad Surcolombiana y sus docentes quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pudiera crecer día a día como profesional y por ser la sede de todo el conocimiento adquirido estos años.

A la Universidad Cooperativa de Colombia, por el apoyo técnico-científico, acceso a sus laboratorios de investigación y financiación de reactivos.

## Tabla de Contenido

1. Introducción .....	14
2. Planteamiento del Problema .....	15
3. Objetivos .....	16
3.1 Objetivo general.....	16
3.2 Objetivos específicos .....	16
4. Aspectos Teóricos.....	17
4.1 La Solubilidad y Disolución de Fármacos .....	17
4.2 Cosolvencia.....	17
4.3 Funciones Termodinámicas Propias de las Disoluciones .....	18
4.4 Funciones Termodinámicas de Mezclas .....	19
4.5 Funciones Termodinámicas de Transferencia .....	20
4.6 Solubilidad Ideal .....	20
4.7 Características Estructurales del Acetonitrilo y n-propanol .....	22
4.7.1 Características Estructurales del Acetonitrilo.....	22
4.7.2 Características Estructurales del n-Propanol .....	22
4.8 Características Generales de las Sulfonamidas.....	23
4.8.1 Sulfadiazina.....	23
4.8.2 Sulfamerazina .....	23
4.8.3 Sulfametazina.....	24
4.9 Modelos Matemáticos para Predecir la Solubilidad de un Fármaco en Mezclas Cosolventes .....	25
4.9.1 Modelo de Yalkowsky - Roseman (YR).....	25
4.9.2 Modelo de van 't Hoff (VH) .....	25
4.9.3 Modelo Combinado de Yalkowsky - Roseman (YR) y Modelo de van 't Hoff (VH).....	26

4.9.4 Modelo Apelblat .....	26
4.9.5 Modelo de Hildebrand .....	26
4.9.6 Modelo de Buchowski .....	27
4.10 Contaminantes Emergentes y Red Norman .....	27
5. Investigación Experimental .....	28
5.1 Materiales.....	28
5.2 Equipos .....	28
5.3 Metodología .....	28
5.3.1 Método de agitación de frasco .....	29
6. Resultados y discusión .....	30
6.1 Solubilidad y Termodinámica de la SD, SMR y SMT Obtenida en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol 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 ( $\pm 0.05$ K). .....	30
6.1.1 Solubilidad Experimental de la SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolvente Acetonitrilo + n-propanol .....	30
6.1.2 Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-Propanol.....	37
6.1.3 Funciones Termodinámicas de Transferencia de la SD, SMR y SMT desde el Medio más polar (Propanol) hasta el menos polar (Acetonitrilo).....	39
6.1.4 Funciones Termodinámicas Estándar de Mezcla de la SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	41
6.2 Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad de SD, SMR y SMT.....	44

6.2.1 Aplicación del modelo de Yalkowsky-Roseman para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas. ....	44
6.2.2 Aplicación del modelo de van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas. ....	49
6.2.3 Aplicación del modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas. ....	55
6.2.4 Aplicación del modelo de Apelblat para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas. ....	60
6.2.5 Aplicación del modelo de Buchowski-Ksiazaczak para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas. ....	65
6.2.6 Aplicación del modelo de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas. ....	70
7. Conclusiones .....	76
8. Bibliografía .....	77

## Lista de tablas

Tabla 1 Solubilidad Experimental de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-Propanol Expresada en Fracción Molar a Varias Temperaturas y Presión 0.1 MP <sub>a</sub> .....	300
Tabla 2 Funciones Termodinámicas Estándar de Solución de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	37
Tabla 3 Funciones Termodinámicas de Transferencia de la SD, SMR y SMT desde el Medio más Polar hasta el Menos Polar .....	39
Tabla 4 Funciones Termodinámicas Estándar de Mezcla de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	42
Tabla 5 Solubilidad Calculada Según el modelo Yalkowsky-Roseman de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	44
Tabla 6 Desviación Relativa Según el Modelo Yalkowsky-Roseman de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	46
Tabla 7 Coeficientes de la Ecuación de Van't Hoff para SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol. ....	49
Tabla 8 Solubilidad Calculada Según el Modelo Van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	50
Tabla 9 Desviación Relativa Según el Modelo Van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	52
Tabla 10 Solubilidad Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	55
Tabla 11 Desviación Relativa Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	57
Tabla 12 Parámetros de la Ecuación de Apelblat para SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolvente Acetonitrilo + n-propanol.....	60
Tabla 13 Solubilidad Calculada Según el Modelo de Apelblat de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.....	61

Tabla 14 <i>Desviación Relativa Según el Modelo de Apelblat de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	63
Tabla 15 <i>Solubilidad Calculada Según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	66
Tabla 16 <i>Desviación Relativa Según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	67
Tabla 17 <i>Solubilidad calculada según el modelo de Hildebrand de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol</i> .....	70
Tabla 18 <i>Desviación Relativa Según el Modelo de Hildebrand de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	72
Tabla 19 <i>Porcentaje de Error Medio Absoluto de la SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	75

## Lista de figuras

Figura 1 <i>Estructura Molecular del Acetonitrilo.</i> .....	22
Figura 2 <i>Estructura Molecular del n-propanol.</i> .....	22
Figura 3 <i>Estructura Molecular de la Sulfadiazina.</i> .....	23
Figura 4 <i>Estructura Molecular de la Sulfamerazina.</i> .....	24
Figura 5 <i>Estructura Molecular de la Sulfametazina.</i> .....	24
Figura 6 <i>Solubilidad Experimental de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a Varias Temperaturas (■ 318.15K; ◆ 308.15K; ▲ 293.15K; ● 283.15K; — 278.15K).</i> .....	36
Figura 7 <i>Solubilidad Experimental de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a Varias Temperaturas (■ 318.15K; ◆ 308.15K; ▲ 303.15K; ● 293.15K; — 278.15K).</i> .....	36
Figura 8 <i>Solubilidad Experimental de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a Varias Temperaturas (■ 318.15K; ◆ 308.15K; ▲ 303.15K; ● 293.15K; — 278.15K)</i> .....	36
Figura 9 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de Yalkowsky-Roseman de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	48
Figura 10 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de Yalkowsky-Roseman de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	48
Figura 11 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de Yalkowsky-Roseman de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	48
Figura 12 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de van't Hoff de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	54
Figura 13 <i>Solubilidad Experimental y Calculada según el Modelo de van't Hoff de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol</i> .....	54
Figura 14 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de van't Hoff de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	54
Figura 15 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	59

Figura 16 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	59
Figura 17 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	59
Figura 18 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Apelblat de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	64
Figura 19 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Apelblat de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	65
Figura 20 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Apelblat de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	65
Figura 21 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Buchowski-Ksiazaczak de la SD en Mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	69
Figura 22 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Buchowski-Ksiazaczak de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	70
Figura 23 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Buchowski-Ksiazaczak de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	70
Figura 24 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Hildebrand de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	74
Figura 25 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Hildebrand de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	74
Figura 26 <i>Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Hildebrand de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.</i> .....	75



## Resumen

Se determinó la solubilidad de tres sustancias de uso farmacéutico consideradas contaminantes emergentes de acuerdo a la red NORMAN (Sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina) en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a diferentes temperaturas (278.15 K, 283.15 K, 288.15 K, 293.15 K, 298.15 K, 303.15 K, 308.15 K, 313.15 K y 318.15 K), obteniendo datos que presentan gran importancia en el campo de la investigación y el desarrollo de las áreas farmacéutica, cosmética, de alimentos y ambiental, debido a que aportaron resultados útiles a la hora de optimizar procesos y minimizar el impacto que genera la industria al verter estas sustancias al medio ambiente. De igual forma en la investigación se desafiaron los modelos matemáticos propuestos por Yalkowsky - Roseman (YR), van't Hoff (VH), Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, (YR-VH), Apelblat (A), Buchowsky-Ksiasaczak (BK) y Hildebrand (H) logrando predecir la solubilidad de estas sustancias.

Palabras claves: fármacos, cosolvencia, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina.

## Abstract

The solubility of three substances of pharmaceutical use considered emerging contaminants according to the NORMAN network (Sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine) was determined in cosolvent mixtures Acetonitrile + n-propanol at different temperatures (278.15, 283.15, 288.15, 293.15, 298.15, 303.15, 308.15, 313.15 and 318.15 K), obtaining data that are of great importance in the field of research and development in the pharmaceutical, cosmetic, food and environmental areas, because they provided useful results when optimising processes and minimising the impact generated by the industry when discharging these substances into the environment. The mathematical models proposed by Yalkowsky-Roseman (YR), van't Hoff (VH), Yalkowsky-Roseman and van't Hoff, (YR-VH), Apelblat (A), Buchowsky-Ksiasaczak (BK) and Hildebrand (H) were also challenged in the research and were able to predict the solubility of these substances.

Keywords: pharmaceuticals, cosolvency, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfamethazine.

## 1. Introducción

Los fármacos deben ser ligeramente solubles en agua para que puedan tener eficacia terapéutica; partiendo de la base, que estos, deben ser solubles en los líquidos presentes en el lugar donde ocurre la absorción (Aulton, 2004). El conocimiento de solubilidad a diferentes temperaturas y de las propiedades relacionadas son primordiales para el desarrollo de cualquier producto relacionado con la industria farmacéutica, industrial, agrícola y de alimentos, principales fuentes de producción de los denominados contaminantes emergentes (CE) (Barcelo & Lopez, 2008), que producen una cantidad de desechos potencialmente peligrosos. Es importante comprender la teoría y la práctica de los fenómenos de solubilidad y disolución de las sulfonamidas, ya que ello permite, no solo elegir el mejor medio disolvente de un fármaco o de una combinación de fármacos, sino que ayudará a superar ciertas dificultades que se presentan en la preparación de las formas farmacéuticas. Sin embargo, el número de investigaciones sobre el comportamiento de la solubilidad en función de la temperatura de los CE es limitado (D. Delgado, 2014).

Desde la perspectiva anterior, se analizó termodinámicamente la solubilidad de la sulfadiazina (SD), sulfametazina (SMR) y sulfamerazina (SMT) catalogadas como contaminantes emergentes por la Red Norman en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas como estrategia para la predicción de la solubilidad de fármacos en sistemas cosolventes a partir de modelos matemáticos semiempíricos.

## 2. Planteamiento del Problema

La industria farmacéutica y de alimentos son una de las principales fuentes de producción, de los denominados contaminantes emergentes. Debido a que en procesos propios de estas industrias como lo son el diseño, desarrollo, preformulación, purificación, cuantificación y análisis de impurezas se emplean enormes cantidades de solventes y fármacos que en ocasiones son tratados de manera inadecuada.

Un proceso que es común casi para todos los procedimientos mencionados es la determinación de la solubilidad, dato que es primordial para el desarrollo de cualquier producto y que obliga el uso de una gran cantidad de recursos, que producen una cantidad de desechos potencialmente peligrosos.

Sumado a lo anterior, el gran número de productos veterinarios y de uso personal que contienen sulfonamidas propenden el aumento de la presencia de estos fármacos en ecosistemas acuáticos poniendo en gran peligro la estabilidad de los mismos, este factor ha llevado a Instituciones como la red NORMAN, a incluir en su lista estas sustancias como contaminantes emergentes de categoría I.

En términos generales, la gran cantidad de desechos farmacéuticos producidos por la industria farmacéutica, de alimentos, excreciones de animales medicados, disposición inadecuada de medicamentos y/o recipientes que contienen fármacos, ha generado que sustancias como las sulfonamidas y parabenos se liberen al medio ambiente afectando de manera directa la biota de los mismos. Es por tanto que investigaciones tendientes a determinar la solubilidad en diferentes sistemas cosolventes, permite el desarrollo de modelos matemáticos a partir de propiedades termodinámicas, que a su vez permiten reducir el número de ensayos experimentales lo que en primera instancia contribuiría a diseñar procesos más eficientes, lo que se traduciría en la reducción de vertimientos de estas sustancias farmacéuticas a cuerpos de agua disminuyendo impactos ambientales.

¿Cómo el análisis experimental de la solubilidad y de las propiedades termodinámicas a diferentes temperaturas de la sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol permite reducir el impacto ambiental negativo generado a partir de estas sustancias?

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo general

Analizar termodinámicamente la solubilidad de algunas sulfonamidas catalogadas como contaminantes emergentes por la Red Norman en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol a diferentes temperaturas.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Evaluar la solubilidad en equilibrio de la sulfadiazina (SD), sulfametazina (SMR) y sulfamerazina (SMT), en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas (278.15 K, 283.15 K, 288.15 K, 293.15 K, 298.15 K, 303.15 K, 308.15 K, 313.15 K y 318.15 K).
- Calcular las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución de la sulfadiazina, sulfametazina y sulfamerazina en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol.
- Correlacionar los datos experimentales con algunos modelos matemáticos semiempíricos, utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en sistemas cosolventes.

## 4. Aspectos Teóricos

La industria farmacéutica, industrial, agrícola y de alimentos han sido las principales fuentes de producción de los denominados contaminantes emergentes (CE) como lo explica (Barcelo & Lopez, 2008); hoy, están siendo ampliamente detectadas por su potencial impacto ecológico y efectos adversos sobre la salud (Janet Gil *et al.*, 2012). Debido a procesos propios la industria farmacéutica como lo son el diseño, desarrollo, preformulación, purificación, cuantificación y análisis de impurezas se emplean enormes cantidades de solventes y fármacos que en ocasiones son tratados de manera inadecuada, situación que se agrava por las convencionales plantas de tratamiento de agua que no están diseñadas para eliminar los CE (Pal *et al.*, 2010), motivo de preocupación científica (Janet Gil *et al.*, 2012).

La Red Norman cataloga las sulfonamidas como sustancias CE (Norman, Network of Reference Laboratories, Research Centres and Related Organisations for Monitoring of Emerging Environmental Substances, 2009), estos fármacos son empleados frecuentemente para combatir las infecciones y es utilizado especialmente por la industria farmacéutica con fines veterinarios (Bustamante *et al.*, 1994a), por lo que se pueden encontrar múltiples investigaciones relacionadas con problemas de salud pública, contaminación ambiental, técnicas analíticas para cuantificación de trazas entre otros (Bai, 2018; Blanco-márquez *et al.*, 2019; Romero Nieto *et al.*, 2019).

### 4.1 La Solubilidad y Disolución de Fármacos

La solubilidad es una propiedad fisicoquímica fundamental que expresa la concentración de soluto en una solución saturada a temperatura y presión constante, dicha de otra manera, es la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecularmente homogénea.

La determinación experimental de la solubilidad es una de las etapas más importantes en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, esta información es el punto de partida para reducir el número de ensayos experimentales (Janet Gil *et al.*, 2012) y permiten desarrollar modelos matemáticos hacia la optimización de los procesos de producción de fármacos (Sulfonamidas) (Daniel Ricardo Delgado, 2014; Mota *et al.*, 2009).

### 4.2 Cosolvencia

La cosolvencia es una técnica ampliamente usada por ejemplo en los trabajos de (Ahumada, 2012; Daniel Ricardo Delgado, 2010; Daniel Ricardo Delgado & Sc, 2014; Ruidiaz, 2013) en la cual se usa

un solvente orgánico miscible con agua, con el fin de mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles o para reforzar la estabilidad química y física de ciertas formulaciones (Yitzhak, 1998).

### 4.3 Funciones Termodinámicas Propias de las Disoluciones

Termodinámicamente, las disoluciones se pueden estudiar por las relaciones energéticas y organizacionales de las interacciones moleculares entre soluto-solvente, soluto-soluto y solvente solvente (Ruckenstein & L. Shulgin, 2009), esto permite desarrollar modelos matemáticos teóricos para predecir la solubilidad de un fármaco (Domanska *et al.*, 2011).

En primera instancia, la solubilidad experimental permite calcular la energía Gibbs estándar de solución mediante la siguiente relación (Holguín *et al.*, 2011):

$$\Delta_{Soln}G^0 = -RT \ln x_3 \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde,  $R$  es la constante universal de los gases,  $T$  es la temperatura en Kelvin,  $x_3$  es la solubilidad del soluto expresada en fracción molar. Al asumir que la fracción molar no supera la unidad, se esperan valores positivos, indicando aparentemente que el proceso no es espontáneo; no obstante, la energía Gibbs estándar de solución no indica la espontaneidad del proceso, la cual está definida por:

$$\Delta_{Soln}G = -RT \ln x_3 + RT \ln x_i \quad (\text{Ec. 2})$$

Donde  $x_i$  es la concentración diferente a la saturación  $x_3$ . Al relacionar la Ec. 1 y 2 se obtiene:

$$\Delta_{Soln}G = RT \ln \frac{x_i}{x_3} \quad (\text{Ec. 3})$$

La interpretación de la Ec. 3 permite establecer:

1. si  $x_3 = x_i$ , la energía de Gibbs estándar de solución es cero, indicando que la solución se encuentra en equilibrio.
2. Si  $x_i < x_3$ , la energía de Gibbs estándar de solución es negativa, indicando espontaneidad del proceso de solución, típico de las soluciones insaturadas.

Desde otra perspectiva, la energía de Gibbs se puede expresar como:

$$\Delta_{Soln}G^0 = \Delta_{Soln}H^0 - T\Delta_{Soln}S^0 \quad (\text{Ec. 4})$$

Donde,  $\Delta_{Soln}H^0$  es el cambio de la entalpía estándar de solución,  $T$  es la temperatura absoluta,  $\Delta_{Soln}S^0$  es entropía estándar de solución. En segunda instancia y teniendo en cuenta que la solubilidad depende de la temperatura, el cálculo de la entalpía estándar de solución se obtiene de la ecuación de van't Hoff, la cual se deduce partiendo de la expresión de Gibbs-Helmholtz (Levine, 2004), de este modo se obtiene:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\frac{\partial 1}{T}} = \frac{\Delta_{Soln}H^0}{R} \quad (\text{Ec. 5})$$

La Ecuación. 5 permite obtener la entalpía estándar de solución a partir de la interpretación de la gráfica del logaritmo natural de la solubilidad (expresada en fracción molar), en función del inverso de las temperaturas absolutas (Daniel Ricardo Delgado, 2010). Krug y colaboradores, ajustaron la ecuación de van't Hoff para reducir la propagación de errores separando los efectos químicos de los tratamientos estadísticos utilizados cuando se lleva a cabo el análisis de compensación entálpica-entrópica (Krug, Hunter, & Grieger, 1976a), con dichos ajustes la ecuación de van't Hoff se reescribe:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1} - T_{hm}^{-1})} = \frac{\Delta_{Soln}H^0}{R} \quad (\text{Ec. 6})$$

Donde  $T_{hm}$  es la temperatura media armónica calculada como:

$$T_{hm} = n / \sum (1/T) \quad (\text{Ec. 7})$$

Desde esta perspectiva, los valores de entalpía estándar de solución indican si el proceso es endotérmico o exotérmico (Levine, 2004), lo que permite concluir de manera general la formación o ruptura de enlaces (Daniel Ricardo Delgado, 2014).

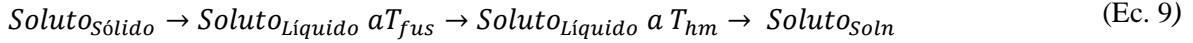
A partir de la expresión siguiente se calcula la entropía estándar de solución:

$$\Delta_{Soln}S^0 = \frac{\Delta_{Soln}H^0 - \Delta_{Soln}G^0}{T_{hm}} \quad (\text{Ec. 8})$$

La entropía describe el grado de ordenamiento o desorden de las moléculas del sistema una vez alcanzado el equilibrio (Castellan, 1983).

#### 4.4 Funciones Termodinámicas de Mezclas

El siguiente diagrama es un esquema hipotético del proceso de soluciones de un sólido para soluciones no ideales:



El esquema anterior, en general está compuesto por dos etapas: la fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente y por lo tanto se tiene las funciones,  $\Delta_{fus}H$  y  $\Delta_{fus}S$ , entalpía y entropía de fusión (bajo la premisa de que estas propiedades no cambian con la temperatura) y  $\Delta_{mez}H^o$  y  $\Delta_{mez}S^o$ , entalpía y entropía de mezcla (Daniel Ricardo Delgado, 2014).

En concordancia con lo anterior, la entalpía y entropía de solución puede ser expresada como:

$$\Delta_{Soln}H^o = \Delta_{fus}H + \Delta_{mez}H^o \quad (\text{Ec. 10})$$

$$\Delta_{Soln}S^o = \Delta_{fus}S + \Delta_{mez}S^o \quad (\text{Ec. 11})$$

Las expresiones anteriores, se refieren a los cambios en la entalpía y entropía debido a la mezcla de las moléculas de soluto y solventes (Daniel R Delgado *et al.*, 2011). Según (Prausnitz *et al.*, 2000) y (Marcus & Hertz, 1977), la energía de Gibbs de exceso ( $G^E$ ), se define como:

$$G^E = G_{Soln,T,P,x} - G_{Soln,T,P,x}^{id} \quad (\text{Ec. 12})$$

#### 4.5 Funciones Termodinámicas de Transferencia

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

$$\Delta_{A \rightarrow B}f^o = \Delta_{soln}f_{less\ polar}^o - \Delta_{soln}f_{more\ polar}^o \quad (\text{Ec. 13})$$

#### 4.6 Solubilidad Ideal

La solubilidad ideal de un soluto cristalino en un solvente líquido puede ser determinado como:

$$\ln \frac{1}{x_3^{id}} = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left( \frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_P}{R} \left( \frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} \quad (\text{Ec. 14})$$



En donde,  $x_3^{id}$  es la probabilidad ideal expresado 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 en estudio,  $R$  es la constante de los gases 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). Generalmente se aproxima  $C_p$  a la entropía de fusión. Delgado en 2014 explica que en pocos casos la solubilidad experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, haciendo necesario complementar la Ec. 13 para obtener valores más concordantes, de esta manera se establece la ecuación:

$$- \ln x_3 = - \ln x_3^{id} + \ln \gamma_3 = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left( \frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_p}{R} \left( \frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_p}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} + \ln \gamma_3 \quad (Ec. 15)$$

Donde,  $x_3$  y  $\gamma_3$  son la concentración y el coeficiente de actividad del soluto en la solución respectivamente, el cual se puede obtener:

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (Ec. 16)$$

Al interpretar la Ec. 14, establece que el logaritmo de la solubilidad real en varios solventes puede expresarse como: la suma del logaritmo de la solubilidad real y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto (Delgado, 2014) (A. N. Martin *et al.*, 1993); además, la solubilidad acuosa del soluto sólido es controlada por la solubilidad ideal del soluto cristalino y por la actividad termodinámica del soluto en agua (Daniel Ricardo Delgado, 2014), así:

$$\ln x_3 = \ln x_3^{id} - \ln \gamma_w \quad (Ec. 17)$$

Donde,  $x_3$  es la solubilidad observada del compuesto,  $x_3^{id}$  es la solubilidad ideal y  $\gamma_w$  es el coeficiente de actividad del soluto en el medio acuoso (Chow et al., 1995). Es de aclarar que los coeficientes de actividad son una medida de la desviación de la idealidad (Prausnitz *et al.*, 2000). Una estimación aproximada de las interacciones moleculares soluto-solvente se puede establecer a partir de  $\gamma_3$ , mediante la ecuación (Brown, 1963):

$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \varphi_1^2}{RT} \quad (Ec. 18)$$

El subíndice 1 representa el solvente (para el presente trabajo, acetonitrilo (1) + n-propanol (2) para la mezcla de solventes;  $e_{11} + e_{33} - 2e_{13}$ , representan las interacciones energéticas, solvente-solvente, soluto-soluto, solvente-soluto, respectivamente;  $V_3$  es el volumen molar del soluto líquido y  $\varphi_1$  es la fracción volumétrica del solvente.

Contextualmente, la Ec. 17 establece que los términos  $e_{11}$  y  $e_{33}$  son desfavorables para la solubilidad del fármaco y el término  $e_{13}$  favorece la solubilidad del mismo (Daniel Ricardo Delgado, 2014) y (Kristl & Vesnaver, 1995).

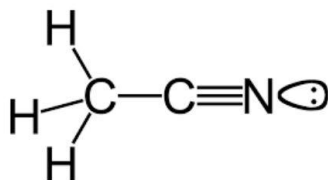
#### 4.7 Características Estructurales del Acetonitrilo y n-propanol

##### 4.7.1 Características Estructurales del Acetonitrilo

La figura 1 representa la estructura molecular del acetonitrilo:

#### Figura 1

*Estructura Molecular del Acetonitrilo. Fuente Anthony Muhye*



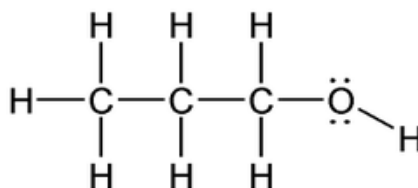
La molécula pertenece al grupo funcional de los nitrilos y comúnmente se representa con la fórmula molecular  $C_2H_3N$ ; al analizar la estructura molecular se puede inferir que el compuesto presenta propiedades como la capacidad de disolver una gran variedad de sustancias iónicas y no polares. Las propiedades mencionadas, hacen que el acetonitrilo sea considerado un solvente con propiedades de mediana polaridad, por la cual es empleado de manera regular en los análisis de RP-HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia de fase inversa).

##### 4.7.2 Características Estructurales del n-Propanol

La figura 2 representa la estructura molecular del n-propanol:

#### Figura 2

*Estructura Molecular del n-propanol. Fuente: logos 2012*



El grupo hidroxilo (-OH) del compuesto explica la característica polar del n-propanol, lo que fundamenta que sea miscible en sustancias polares como el agua o el acetonitrilo.

Debido a que el grupo hidroxilo de una molécula de alcohol lleva un protón y dos pares de electrones no apareados puede esperarse que forme tres enlaces de hidrógeno, sin embargo, la evidencia química muestra que se forma dos enlaces y que el oxígeno actúa como donador de protones o como aceptor de protones.

#### 4.8 Características Generales de las Sulfonamidas

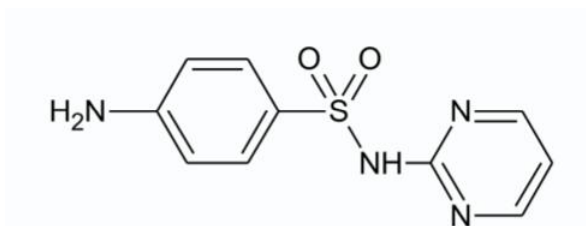
Las sulfonamidas son fármacos empleados frecuentemente por la industria farmacéutica con fines veterinarios (Bustamante et al., 1994b), por lo que se pueden encontrar múltiples investigaciones relacionadas con problemas de salud pública, contaminación ambiental, técnicas analíticas para cuantificación de trazas entre otros (Bai, 2018; Blanco-márquez *et al.*, 2019; Romero Nieto *et al.*, 2019). A continuación se presentan las principales características fisicoquímicas de las sulfonamidas estudiadas (Pérez, 2016; Sophian, 1952).

##### 4.8.1 Sulfadiazina

La figura 3 representa la estructura molecular de la sulfadiazina:

#### Figura 3

*Estructura Molecular de la Sulfadiazina. Fuente: ResearchGate.*



Nombre de la IUPAC: 4-amino-N-(pirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida

Fórmula química:  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$

Masa molar: 250,277 g\* $mol^{-1}$

Solubilidad en agua: 0,077 mg\* $ml^{-1}$  a 25 °C

Temperatura de fusión: 259,5 °C

Entalpía de fusión: 44,3 ( $\pm 0,4$ ) kJ\* $mol^{-1}$

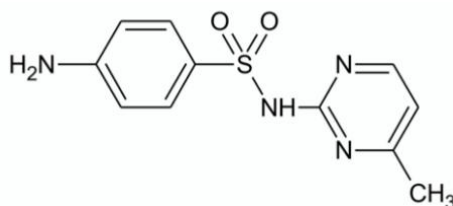
Entropía de fusión: 83,19 ( $\pm 0,7$ ) J\* $mol^{-1}$ \*K

##### 4.8.2 Sulfamerazina

La figura 4 representa la estructura molecular de la sulfamerazina:

**Figura 4**

*Estructura Molecular de la Sulfamerazina. Fuente: quimica alkano.*



Nombre de la UIPAC: 4-amino-N-(4-metilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida

Formula química:  $C_{11}H_{12}N_4O_2S$

Masa molar: 264,304 g\* $mol^{-1}$

Solubilidad en el agua: 0,202 mg\* $mo^{-1}$  a 25 °C

Temperatura de fusión: 235,3 °C

Entalpía de fusión: 41,3 ( $\pm 1.0$ ) kJ\* $mol^{-1}$

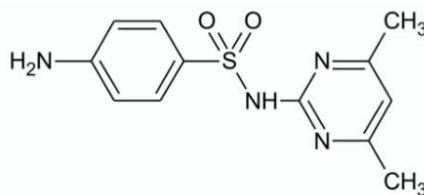
Entropía de fusión: 81,2 ( $\pm 1.9$ ) J\* $mol^{-1}$ \*K

**4.8.3 Sulfametazina**

La figura 5 representa la estructura molecular de la sulfametazina:

**Figura 5**

*Estructura Molecular de la Sulfametazina. Fuente: quimica alkano.*



Nombre de la UIPA: 4-amino-N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfanamida

Fórmula química:  $C_{12}H_{14}N_4O_2S$

Masa molar: 278,33 g\* $mol^{-1}$

Solubilidad en el agua: 0,15 mg\* $ml^{-1}$  a 25 °C

Temperatura de fusión: 195,8 °C

Entalpía de fusión: 39,2 ( $\pm 0,7$ ) kJ\* $mol^{-1}$

Entropía de fusión:  $83,6 (\pm 1.5) \text{ J}^*\text{mol}^{-1}\text{K}$

#### 4.9 Modelos Matemáticos para Predecir la Solubilidad de un Fármaco en Mezclas Cosolventes

Existen muchos modelos matemáticos que describen la solubilidad de solutos en mezclas cosolventes (Khossravi & Connors, 1992; Ochsner *et al.*, 1985), estos se basan en consideraciones termodinámicas y teóricas que describen cómo se cree que las moléculas interactúan en el estado sólido o en soluciones, o pueden ser semiteóricos o estrictamente empíricos (Daniel Ricardo Delgado, 2014).

##### 4.9.1 Modelo de Yalkowsky - Roseman (YR)

Es un modelo sencillo basado en la regla de la mezcla algebraica (Ruidiaz, 2013), la cual, para el caso de fármacos no polares es un mezcla binaria, se expresa como:

$$\ln X_{2-Min} = f \ln X_{2-Cosolv} + (1 - f) \ln X_{2-agua} \quad (\text{Ec. 19})$$

Donde,  $X_{2-Min}$  es la solubilidad calculada en la mezcla cosolvente (Acetonitrilo + n-propanol),  $X_{2-Cosolv}$  es la solubilidad en el cosolvente puro,  $X_{2-Water}$  es la solubilidad en agua pura y  $f$  es la fracción volumétrica del cosolvente en la mezcla libre de soluto, la cual es calculada:

$$f = \frac{V_{Cosolv}}{(V_{Cosolv} + V_{Water})} \quad (\text{Ec. 20})$$

Donde,  $V_{Cosolv}$  y  $V_{Water}$  son los volúmenes de cosolventes y agua respectivamente (Connors, 2003). La Ec. 19 es una forma práctica del modelo logarítmico-lineal desarrollado por (Yalkosky & Roseman, 1981), que tiene la forma:

$$\ln S_{2-mezcla} = \ln S_{2-agua} + \sigma f \quad (\text{Ec. 21})$$

Donde  $S_{2-mezcla}$  y  $S_{2-agua}$  son la solubilidad del fármaco en la mezcla cosolvente y en el agua, respectivamente y  $\sigma$  es el factor de potencia cosolvente-solubilizante del respectivo sistema soluto-solvente (Gantiva *et al.*, 2009).

##### 4.9.2 Modelo de van 't Hoff (VH)

La ecuación de van 't Hoff se ha utilizado ampliamente para relacionar el logaritmo de la fracción molar ( $\ln x_T$ ) con el recíproco de la temperatura absoluta ( $1/T$ ) en una solución ideal (Grant *et al.*, 1984). El modelo se expresa como:

$$\ln x_T = A + \frac{B}{T} \quad (\text{Ec. 22})$$

Donde,  $A$  y  $B$  son coeficientes de correlación obtenida de la correlación de los datos de solubilidad. Estos coeficientes reflejan la variación en los coeficientes de actividad de solubilidad e indican el efecto de la no idealidad de la solución sobre la solubilidad (Mirheydari *et al.*, 2019).

#### 4.9.3 Modelo Combinado de Yalkowsky - Roseman (YR) y Modelo de van 't Hoff (VH)

El modelo combinado de Yalkowsky–Roseman y de van 't Hoff permite variar tanto la composición del cosolvente como la temperatura debido a que el modelo VH predice la solubilidad variando la temperatura, pero con una composición constante del cosolvente, mientras que el modelo YR, permite calcular la solubilidad en un rango de composición del cosolvente, pero de forma isotérmica (Romero Nieto *et al.*, 2019). obteniéndose la siguiente ecuación:

$$\ln x_{3.1+2} = w_1 \left( A_1 + \frac{B_1}{T} \right) + w_2 \left( A_2 + \frac{B_2}{T} \right) \quad (\text{Ec. 23})$$

#### 4.9.4 Modelo Apelblat

El modelo de Apelblat, es un modelo semi-empírico, deriva de la ecuación de Clausius-Clapeyron (Apelblat & Manzurola, 1999). Este modelo es utilizado para la correlación de la solubilidad de la fracción molar con la temperatura absoluta, se expresa matemáticamente como:

$$\ln x_T = A + \frac{B}{T} + C \ln T \quad (\text{Ec. 24})$$

Donde  $A$ ,  $B$  y  $C$  son los parámetros del modelo. Los valores de  $A$  y  $B$  tienen el mismo sentido que los presentados para la Ec. 21 y  $C$  captura el efecto de la temperatura sobre la entalpía de fusión (Mirheydari *et al.*, 2019).

#### 4.9.5 Modelo de Hildebrand

Hildebrand modifica la ecuación para la solubilidad ideal introduciendo el coeficiente de actividad del soluto en la solución saturada ( $\gamma_3$ ), el cual debe determinarse experimentalmente en el caso de soluciones reales (Daniel Ricardo Delgado, 2014). La solubilidad de la mayoría de los fármacos, se desvía notoriamente por la teoría regular de soluciones. Esta modificación amplió el espectro de aplicación del modelo a fármacos cristalinos, semipolares en soluciones irregulares como las mezclas

binarias polares (Daniel Ricardo Delgado, 2014). (A. Martin *et al.*, 1985) definen matemáticamente la modificación como:

$$W = K\delta_m\delta_3 \quad (\text{Ec. 25})$$

Donde  $K$  es el parámetro de Walker, introducido inicialmente para el estudio de soluciones de polímeros (Aragon *et al.*, 2008) y  $\delta_m$  y  $\delta_3$  son los parámetros de solubilidad del solvente y soluto, respectivamente. El factor  $W$  compensa las desviaciones observadas con respecto al comportamiento de las soluciones regulares. Los valores experimentales obtenidos para el parámetro  $W$  puede correlacionarse por medio de un análisis de regresión, usando polinomios regulares de orden superior, como la función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes de acuerdo a la expresión:

$$W = C_0 + C_m\delta_1 + C_2\delta_m^2 + C_3\delta_m^3 \dots \dots + C_n\delta_m^n \quad (\text{Ec. 26})$$

#### 4.9.6 Modelo de Buchowski

El modelo propuesto por Buchowski y Coworkers presenta dos parámetros ( $\lambda$  y  $h$ ), este modelo representa la relación entre la fracción molar de la solubilidad ( $x_T$ ) y la temperatura ( $T$ ), de la siguiente manera:

$$\ln = \left[ 1 + \frac{\lambda(1-x_T)}{x_T} \right] = \lambda h \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{fus}} \right) \quad (\text{Ec. 27})$$

Donde  $x_T$  es la solubilidad a una composición de disolvente a varias temperaturas,  $T_{fus}$  se refiere a la temperatura de fusión y dos parámetros de la ecuación ( $\lambda$  y  $h$ ), se determinan por correlación de los datos de solubilidad (Mirheydari *et al.*, 2019).

#### 4.10 Contaminantes Emergentes y Red Norman

La Red Norman, es una institución que mejora el intercambio de información sobre los CE y armoniza métodos de medición y herramientas de seguimiento de dichas sustancias. Esta Institución tuvo origen en la comisión europea en 2005, en 2009 se convirtió en una red autosuficiente sin ánimo de lucro permanente de laboratorios, centro de investigación y organizaciones cuyo propósito es monitorear y biomonitorar los CE (Network of Reference Laboratories, Research Centres and Related Organisations for Monitoring of Emerging Environmental Substances, n.d.).

## 5. Investigación Experimental

### 5.1 Materiales

Sulfadiazina R.A. Sigma, pureza >99.0 %; Sulfamerazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; Sulfametazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; 1-propanol R.A Merck, pureza >99,9 %; Acetonitrilo Reag. Ph Eur, Merck, pureza > 99.9 %; ácido trifluoroacético (TFA) Merck (Alemania), pureza > 99.9 %; filtros de membrana de acetato de celulosa 0,3  $\mu\text{m}$  Advantec MFS, Inc.; tamiz molecular número 3 y 4 Merck, filtros Millipore Corp. Swinnex R 0,45  $\mu\text{m}$ ; Columna Eclipse XD-C18 4,6x150 mm.

### 5.2 Equipos

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

### 5.3 Metodología

La investigación inició con la validación de la metodología analítica para la cuantificación de cada sustancia en las mezclas cosolventes las cuales fueron empleadas en los estudios de solubilidad de fármacos como sulfonamidas. El método analítico fue por espectrometría UV, teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, International Conference on Harmonization), de acuerdo con el trabajo publicado por Delgado en 2013.

Para lograr los objetivos, la experimentación tuvo las siguientes etapas:

1. Preparación de las mezclas cosolventes: dicha preparación se basó en la masa de los componentes necesarios para preparar 20 g de cada una de las mezclas cosolventes empleadas en el estudio de solubilidad de las sulfonamidas.
2. Evaluación de la solubilidad de las sustancias analito: se fundamentó en el método de agitación de frasco el cual es confiable y ampliamente utilizado en la determinación de la solubilidad. Dicha propiedad se evaluó en 19 mezclas cosolventes.
3. Cálculos de las funciones termodinámicas: Una vez se determinó la solubilidad de los fármacos en las nueve mezclas cosolventes, se procedió a tabular los resultados y a realizar los diferentes



tratamientos matemáticos para el cálculo de las funciones termodinámicas.

4. Correlación de los datos experimentales: una vez tabulados los datos de solubilidad y los cálculos de las funciones termodinámicas correspondientes a los procesos de disolución se desafiaron y correlacionaron con algunos modelos matemáticos.

### 5.3.1 Método de agitación de frasco

En la presente investigación se empleó el método de agitación de frasco propuesto por (Higuchi & Connors, 1965). Este método determinó la solubilidad termodinámica y pudo llevarse a cabo en cinco etapas:

1. Preparación de las muestras: Se adicionó una cantidad superior a la calculada de cada fármaco a 10 ml de solución (solvente puro o mezcla cosolvente) contenida en frascos de vidrio ámbar de capacidad de 15 mililitros con tapa de polipropileno.
2. Tiempo de equilibrio: Debido a que se debió garantizar que, en el momento de la determinación de la solubilidad, la solución se encontrara saturada, fue importante definir el tiempo mínimo de equilibrio, para la SD, SMR y SMT.
3. Separación de fases: Para la separación de fases de las soluciones saturadas, comúnmente se utilizan dos métodos: la filtración y la centrifugación. En la presente investigación se empleó la filtración.
4. Análisis de la solución saturada y la fase sólida: Se realizó un análisis espectrofotométrico UV, para lo cual se tomó una masa de solución de cada una de las muestras, realizando las respectivas diluciones en etanol, luego se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro.

Con el fin de determinar el porcentaje de error medio absoluto (PEMA) relacionando la solubilidad experimental frente a la calculada, fue necesario aplicar la siguiente ecuación, determinando el mejor comportamiento frente a cada uno de los modelos.

$$PEMA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_3^{Cal} - x_3^{Exp}}{x_3^{Exp}} \right| 100 \quad (\text{Ec. 28})$$

## 6. Resultados y discusión

A continuación, se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de las tres sulfonamidas estudiadas, en las mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas de estudio 278.15 K, 283.15 K, 288.15 K, 293.15 K, 298.15 K, 303.15 K, 308.15 K, 313.15 K y 318.15 K ( $\pm 0.05$  K); el análisis termodinámico, así como el desafío frente a diferentes modelos matemáticos Yalkowsky-Roseman (YR), van't Hoff (VH), el modelo combinado de Yalkowsky - Roseman (YR) y van't Hoff (VH), Apelblat (A), Buchowski Ksiazaczak (BK) y Hildebrand (H), desarrollados para la predicción de la solubilidad termodinámica.

### 6.1 Solubilidad y Termodinámica de la SD, SMR y SMT Obtenida en Mezclas Cosolventes

**Acetonitrilo + n-propanol 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 ( $\pm 0.05$ K).**

#### 6.1.1 Solubilidad Experimental de la SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolvente Acetonitrilo + n-propanol

En la Tabla 1 se presenta la solubilidad de las tres sulfonamidas expresadas en  $x_3$  y  $C$  en el sistema cosolvente Acetonitrilo + n-propanol; se observa un aumento de la solubilidad de las sulfonamidas por el incremento de la temperatura, lo que implica que el proceso de solución de los fármacos en estudio, es favorecido al suministrar energía al sistema y demostrando además que el proceso es endotérmico.

De acuerdo a los datos obtenidos de forma experimental se puede observar, que aunque el parámetro de solubilidad de la SD ( $\delta = 28.9MP_a^{1/2}$ ) es superior que el de la SMR ( $\delta = 28.1MP_a^{1/2}$ ) y SMT ( $\delta = 27.27MP_a^{1/2}$ ) por lo que se espera que la SD sea más soluble que las otras dos sustancias; mientras que la mezcla cosolvente MetCN +n PrOH, o solvente puro presenta la siguiente solubilidad MetCN ( $\delta = 24.1MP_a^{1/2}$ ) y n PrOH ( $\delta = 24.4MP_a^{1/2}$ ).

**Tabla 1**

*Solubilidad Experimental de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-Propanol Expresada en Fracción Molar a Varias Temperaturas y Presión 0.1 MP<sub>a</sub>*

Sulfadiazina 10.000 $x_3$								
$w_1^a$	T/K	$10^5 x_3$	$w_1^a$	T/K	$10^4 x_3$	$w_1^a$	T/K	$10^4 x_3$

	278.2	0.1518±0.0015		278.2	0.353±0.004		278.2	1.26±0.03
	283.2	0.2098±0.0024		283.2	0.433±0.009		283.2	1.44±0.03
	288.2	0.2747±0.0028		288.2	0.537±0.012		288.2	1.61±0.03
	293.2	0.387±0.004		293.2	0.661±0.009		293.2	1.79±0.04
0.00	298.2	0.470±0.006	0.35	298.2	0.816±0.023	0.70	298.2	2.03±0.04
	303.2	0.587±0.010		303.2	0.992±0.028		303.2	2.27±0.07
	308.2	0.721±0.003		308.2	1.242±0.028		308.2	2.55±0.08
	313.2	0.913±0.011		313.2	1.519±0.032		313.2	2.85±0.07
	318.2	1.097±0.016		318.2	1.87±0.03		318.2	3.20±0.05
	278.2	0.179±0.003		278.2	0.406±0.008		278.2	1.58±0.04
	283.2	0.227±0.006		283.2	0.494±0.013		283.2	1.74±0.04
	288.2	0.288±0.004		288.2	0.602±0.010		288.2	1.94±0.04
	293.2	0.363±0.006		293.2	0.730±0.013		293.2	2.160±0.029
0.05	298.2	0.460±0.012	0.40	298.2	0.889±0.023	0.75	298.2	2.40±0.06
	303.2	0.587±0.015		303.2	1.092±0.029		303.2	2.63±0.07
	308.2	0.740±0.013		308.2	1.324±0.023		308.2	2.97±0.06
	313.2	0.938±0.017		313.2	1.614±0.029		313.2	3.28±0.07
	318.2	1.186±0.023		318.2	1.97±0.03		318.2	3.65±0.07
	278.2	0.202±0.005		278.2	0.471±0.009		278.2	1.91±0.05
	283.2	0.254±0.006		283.2	0.571±0.013		283.2	2.09±0.05
	288.2	0.325±0.010		288.2	0.698±0.021		288.2	2.31±0.06
	293.2	0.406±0.010		293.2	0.836±0.015		293.2	2.55±0.04
0.10	298.2	0.517±0.018	0.45	298.2	1.01±0.03	0.80	298.2	2.83±0.12
	303.2	0.649±0.015		303.2	1.210±0.028		303.2	3.06±0.11
	308.2	0.820±0.016		308.2	1.460±0.026		308.2	3.42±0.06
	313.2	1.037±0.020		313.2	1.76±0.03		313.2	3.75±0.08
	318.2	1.303±0.033		318.2	2.09±0.05		318.2	4.19±0.08
	278.2	0.2256±0.0032		278.2	0.561±0.008		278.2	2.30±0.05
	283.2	0.284±0.004		283.2	0.660±0.011		283.2	2.52±0.03
	288.2	0.361±0.010		288.2	0.791±0.022		288.2	2.78±0.07
	293.2	0.455±0.008		293.2	0.941±0.017		293.2	3.02±0.08
0.15	298.2	0.577±0.024	0.50	298.2	1.12±0.04	0.85	298.2	3.38±0.07
	303.2	0.719±0.014		303.2	1.326±0.026		303.2	3.68±0.09
	308.2	0.906±0.012		308.2	1.576±0.022		308.2	4.05±0.06
	313.2	1.139±0.027		313.2	1.87±0.04		313.2	4.44±0.14
	318.2	1.430±0.029		318.2	2.25±0.04		318.2	4.94±0.10
	278.2	0.250±0.003		278.2	0.679±0.015		278.2	2.67±0.05
	283.2	0.316±0.005		283.2	0.804±0.022		283.2	2.96±0.08
	288.2	0.400±0.011		288.2	0.949±0.019		288.2	3.31±0.09
	293.2	0.502±0.009		293.2	1.106±0.025		293.2	3.67±0.07
0.20	298.2	0.634±0.027	0.55	298.2	1.29±0.04	0.90	298.2	4.03±0.08

	303.2	0.789±0.015		303.2	1.52±0.03		303.2	4.46±0.10
	308.2	0.990±0.013		308.2	1.78±0.04		308.2	4.94±0.10
	313.2	1.240±0.029		313.2	2.08±0.04		313.2	5.42±0.12
	318.2	1.542±0.031		318.2	2.40±0.06		318.2	5.97±0.14
	278.2	0.281±0.006		278.2	0.835±0.022		278.2	2.96±0.04
	283.2	0.345±0.007		283.2	0.963±0.017		283.2	3.27±0.09
	288.2	0.434±0.010		288.2	1.112±0.020		288.2	3.69±0.09
	293.2	0.535±0.012		293.2	1.282±0.024		293.2	4.12±0.05
0.25	298.2	0.675±0.011	0.60	298.2	1.487±0.031	0.95	298.2	4.61±0.10
	303.2	0.843±0.022		303.2	1.70±0.04		303.2	5.13±0.16
	308.2	1.055±0.024		308.2	1.98±0.04		308.2	5.81±0.10
	313.2	1.310±0.028		313.2	2.29±0.06		313.2	6.51±0.17
	318.2	1.64±0.03		318.2	2.62±0.05		318.2	7.44±0.21
	278.2	0.311±0.004		278.2	1.021±0.017		278.2	3.16±0.03
	283.2	0.388±0.008		283.2	1.167±0.027		283.2	3.84±0.04
	288.2	0.485±0.012		288.2	1.34±0.04		288.2	4.65±0.03
	293.2	0.599±0.008		293.2	1.53±0.03		293.2	5.32±0.08
0.30	298.2	0.743±0.018	0.65	298.2	1.73±0.05	1.00	298.2	6.02±0.06
	303.2	0.925±0.024		303.2	1.98±0.05		303.2	6.66±0.15
	308.2	1.144±0.015		308.2	2.25±0.04		308.2	7.748±0.014
	313.2	1.423±0.026		313.2	2.55±0.04		313.2	8.64±0.09
	318.2	1.75±0.03		318.2	2.89±0.06		318.2	9.35±0.04
<b>Sulfamerazina 10.000 <math>x_3</math></b>								
$w_1^a$	T/K	$10^5 x_3$	$w_1^a$	T/K	$10^4 x_3$	$w_1^a$	T/K	$10^4 x_3$
	278.2	0.910±0.006		278.2	1.24±0.10		278.2	1.69±0.15
	283.2	1.147±0.012		283.2	1.55±0.11		283.2	2.11±0.19
	288.2	1.434±0.022		288.2	1.92±0.14		288.2	2.59±0.24
	293.2	1.718±0.021		293.2	2.29±0.16		293.2	3.06±0.24
0.00	298.2	2.148±0.020	0.35	298.2	2.84±0.19	0.70	298.2	3.75±0.30
	303.2	2.646±0.007		303.2	3.46±0.24		303.2	4.5±0.3
	308.2	3.074±0.012		308.2	4.10±0.28		308.2	5.4±0.4
	313.2	3.7553±0.0010		313.2	5.0±0.3		313.2	6.7±0.5
	318.2	4.510±0.033		318.2	6.0±0.4		318.2	8.1±0.7
	278.2	0.95±0.07		278.2	1.29±0.11		278.2	1.76±0.04
	283.2	1.20±0.08		283.2	1.62±0.13		283.2	2.19±0.05
	288.2	1.50±0.10		288.2	2.01±0.17		288.2	2.68±0.09
	293.2	1.78±0.13		293.2	2.39±0.18		293.2	3.17±0.04
0.05	298.2	2.24±0.14	0.40	298.2	2.95±0.22	0.75	298.2	3.89±0.08
	303.2	2.75±0.19		303.2	3.60±0.28		303.2	4.71±0.10
	308.2	3.21±0.22		308.2	4.28±0.34		308.2	5.68±0.15

	313.2	3.91±0.28		313.2	5.2±0.4		313.2	6.95±0.16
	318.2	4.7±0.3		318.2	6.3±0.5		318.2	8.43±0.23
	278.2	1.00±0.08		278.2	1.353±0.020		278.2	1.84±0.15
	283.2	1.26±0.10		283.2	1.694±0.028		283.2	2.29±0.17
	288.2	1.58±0.12		288.2	2.09±0.04		288.2	2.80±0.21
	293.2	1.87±0.13		293.2	2.485±0.024		293.2	3.31±0.24
0.10	298.2	2.34±0.17	0.45	298.2	3.07±0.04	0.80	298.2	4.05±0.28
	303.2	2.87±0.20		303.2	3.74±0.05		303.2	4.9±0.3
	308.2	3.37±0.26		308.2	4.44±0.08		308.2	5.9±0.4
	313.2	4.11±0.31		313.2	5.43±0.08		313.2	7.2±0.5
	318.2	4.9±0.3		318.2	6.56±0.11		318.2	8.8±0.7
	278.2	1.035±0.020		278.2	1.41±0.11		278.2	1.92±0.18
	283.2	1.310±0.027		283.2	1.771±0.132		283.2	2.39±0.21
	288.2	1.62±0.04		288.2	2.18±0.16		288.2	2.91±0.27
	293.2	1.943±0.024		293.2	2.59±0.18		293.2	3.45±0.27
0.15	298.2	2.42±0.04	0.50	298.2	3.19±0.21	0.85	298.2	4.20±0.33
	303.2	2.96±0.05		303.2	3.89±0.28		303.2	5.0±0.4
	308.2	3.49±0.07		308.2	4.63±0.31		308.2	6.1±0.5
	313.2	4.26±0.08		313.2	5.6±0.3		313.2	7.5±0.6
	318.2	5.08±0.11		318.2	6.8±0.5		318.2	9.1±0.8
	278.2	1.08±0.09		278.2	1.48±0.13		278.2	2.021±0.026
	283.2	1.37±0.10		283.2	1.85±0.15		283.2	2.49±0.03
	288.2	1.70±0.12		288.2	2.27±0.20		288.2	3.04±0.06
	293.2	2.02±0.14		293.2	2.70±0.21		293.2	3.595±0.031
0.20	298.2	2.52±0.17	0.55	298.2	3.32±0.25	0.90	298.2	4.38±0.05
	303.2	3.08±0.22		303.2	4.05±0.32		303.2	5.31±0.06
	308.2	3.64±0.25		308.2	4.8±0.3		308.2	6.40±0.11
	313.2	4.44±0.31		313.2	5.9±0.4		313.2	7.84±0.11
	318.2	5.3±0.4		318.2	7.1±0.6		318.2	9.62±0.14
	278.2	1.13±0.10		278.2	1.546±0.025		278.2	2.11±0.17
	283.2	1.42±0.12		283.2	1.927±0.033		283.2	2.61±0.19
	288.2	1.76±0.16		288.2	2.36±0.05		288.2	3.17±0.23
	293.2	2.11±0.16		293.2	2.810±0.029		293.2	3.75±0.27
0.25	298.2	2.62±0.20	0.60	298.2	3.45±0.04	0.95	298.2	4.56±0.30
	303.2	3.20±0.26		303.2	4.20±0.06		303.2	5.5±0.3
	308.2	3.78±0.31		308.2	5.01±0.09		308.2	6.6±0.4
	313.2	4.6±0.3		313.2	6.14±0.09		313.2	8.1±0.5
	318.2	5.5±0.5		318.2	7.45±0.13		318.2	10.0±0.8
	278.2	1.185±0.016		278.2	1.62±0.13		278.2	2.22±0.20
	283.2	1.488±0.021		283.2	2.01±0.15		283.2	2.71±0.22
	288.2	1.84±0.03		288.2	2.47±0.18		288.2	3.31±0.28

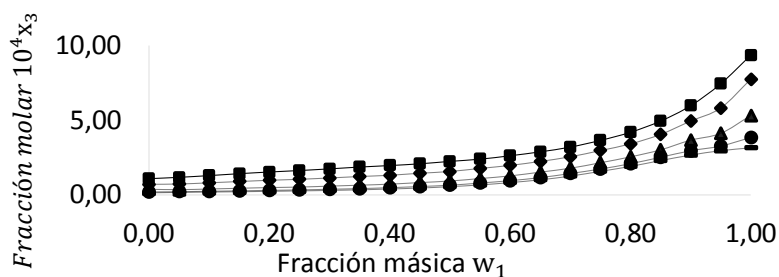
	293.2	2.197±0.018		293.2	2.93±0.21		293.2	3.91±0.30
0.30	298.2	2.727±0.032	0.65	298.2	3.60±0.24	1.00	298.2	4.7±0.3
	303.2	3.33±0.04		303.2	4.37±0.31		303.2	5.7±0.4
	308.2	3.93±0.06		308.2	5.2±0.3		308.2	6.9±0.5
	313.2	4.80±0.06		313.2	6.4±0.4		313.2	8.5±0.6
	318.2	5.78±0.08		318.2	7.7±0.6		318.2	10.5±0.9
<b>Sulfametazina 10.00 <math>x_3</math></b>								
$w_1^a$	T/K	$10^5 x_3$	$w_1^a$	T/K	$10^4 x_3$	$w_1^a$	T/K	$10^4 x_3$
	278.2	3.61±0.13		278.2	4.34±0.22		278.2	5.20±0.18
	283.2	4.22±0.13		283.2	5.13±0.24		283.2	6.21±0.19
	288.2	4.90±0.13		288.2	6.00±0.31		288.2	7.30±0.21
	293.2	5.90±0.13		293.2	7.2±0.3		293.2	8.8±0.3
0.00	298.2	6.47±0.21	0.35	298.2	8.1±0.4	0.70	298.2	10.1±0.4
	303.2	6.97±0.05		303.2	8.7±0.5		303.2	11.0±0.4
	308.2	8.39±0.14		308.2	10.5±0.5		308.2	13.2±0.4
	313.2	10.12±0.13		313.2	12.7±0.7		313.2	15.9±0.6
	318.2	10.92±0.08		318.2	13.7±0.9		318.2	17.3±0.8
	278.2	3.76±0.14		278.2	4.45±0.16		278.2	5.35±0.12
	283.2	4.39±0.17		283.2	5.27±0.17		283.2	6.41±0.16
	288.2	5.09±0.21		288.2	6.16±0.19		288.2	7.54±0.26
	293.2	6.13±0.26		293.2	7.43±0.31		293.2	9.08±0.13
0.05	298.2	6.76±0.33	0.40	298.2	8.3±0.3	0.75	298.2	10.46±0.22
	303.2	7.2±0.4		303.2	9.0±0.4		303.2	11.41±0.25
	308.2	8.7±0.4		308.2	10.9±0.4		308.2	13.7±0.3
	313.2	10.5±0.5		313.2	13.1±0.5		313.2	16.5±0.3
	318.2	11.3±0.6		318.2	14.2±0.6		318.2	17.9±0.4
	278.2	3.78±0.14		278.2	4.57±0.07		278.2	5.50±0.30
	283.2	4.44±0.18		283.2	5.42±0.09		283.2	6.59±0.33
	288.2	5.16±0.20		288.2	6.35±0.14		288.2	7.7±0.4
	293.2	6.26±0.22		293.2	7.64±0.07		293.2	9.3±0.4
0.10	298.2	6.8±0.3	0.45	298.2	8.63±0.11	0.80	298.2	10.8±0.6
	303.2	7.3±0.4		303.2	9.37±0.13		303.2	11.8±0.7
	308.2	8.9±0.3		308.2	11.28±0.20		308.2	14.1±0.7
	313.2	10.8±0.4		313.2	13.57±0.20		313.2	17.0±0.9
	318.2	11.6±0.5		318.2	14.72±0.26		318.2	18.6±1.3
	278.2	3.89±0.07		278.2	4.70±0.24		278.2	5.67±0.18
	283.2	4.60±0.09		283.2	5.58±0.26		283.2	6.79±0.18
	288.2	5.35±0.15		288.2	6.5±0.3		288.2	8.02±0.18
	293.2	6.43±0.07		293.2	7.8±0.4		293.2	9.6±0.3
0.15	298.2	7.14±0.12	0.50	298.2	8.9±0.4	0.85	298.2	11.1±0.4

	303.2	7.67±0.14		303.2	9.6±0.6		303.2	12.2±0.5
	308.2	9.31±0.21		308.2	11.6±0.6		308.2	14.6±0.4
	313.2	11.20±0.21		313.2	14.0±0.7		313.2	17.6±0.6
	318.2	12.00±0.26		318.2	15.251±1.019		318.2	19.3±0.8
	278.2	4.00±0.21		278.2	4.82±0.17		278.2	5.81±0.07
	283.2	4.73±0.23		283.2	5.73±0.18		283.2	6.95±0.10
	288.2	5.51±0.30		288.2	6.72±0.20		288.2	8.22±0.17
	293.2	6.6±0.3		293.2	8.10±0.33		293.2	9.91±0.08
0.20	298.2	7.3±0.4	0.55	298.2	9.2±0.3	0.90	298.2	11.50±0.14
	303.2	7.9±0.5		303.2	10.0±0.4		303.2	12.64±0.15
	308.2	9.6±0.5		308.2	12.0±0.4		308.2	15.09±0.26
	313.2	11.5±0.6		313.2	14.4±0.5		313.2	18.15±0.26
	318.2	12.4±0.8		318.2	15.7±0.7		318.2	19.99±0.29
	278.2	4.12±0.14		278.2	4.95±0.08		278.2	5.98±0.29
	283.2	4.87±0.14		283.2	5.89±0.10		283.2	7.15±0.33
	288.2	5.68±0.15		288.2	6.92±0.16		288.2	8.4±0.4
	293.2	6.83±0.27		293.2	8.33±0.08		293.2	10.2±0.5
0.25	298.2	7.62±0.30	0.60	298.2	9.50±0.13	0.95	298.2	11.8±0.6
	303.2	8.2±0.3		303.2	10.34±0.15		303.2	13.0±0.7
	308.2	9.9±0.3		308.2	12.43±0.23		308.2	15.6±0.8
	313.2	11.9±0.4		313.2	14.95±0.24		313.2	18.766±1.026
	318.2	12.8±0.6		318.2	16.29±0.30		318.2	20.71±1.33
	278.2	4.22±0.05		278.2	5.09±0.26		278.2	6.10±0.21
	283.2	4.99±0.07		283.2	6.06±0.29		283.2	7.33±0.23
	288.2	5.83±0.11		288.2	7.1±0.3		288.2	8.66±0.25
	293.2	7.01±0.06		293.2	8.5±0.4		293.2	10.4±0.4
0.30	298.2	7.85±0.09	0.65	298.2	9.8±0.5	1.00	298.2	12.2±0.5
	303.2	8.49±0.10		303.2	10.7±0.6		303.2	13.4±0.6
	308.2	10.23±0.16		308.2	12.8±0.7		308.2	16.0±0.5
	313.2	12.32±0.16		313.2	15.4±0.8		313.2	19.3±0.7
	318.2	13.31±0.20		318.2	16.87±1.13		318.2	21.2±0.9

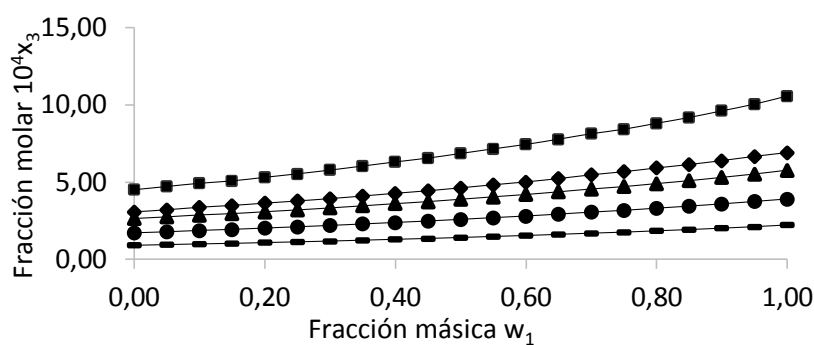
En la figura 6, figura 7 y figura 8 se presenta la solubilidad experimental de la sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina estudiada en las mezclas cosolventes Acetonitrilo + (n) Propanol a 9 temperaturas, relacionándose la fracción molar frente a la másica con unidades adimensionales, presentando un comportamiento cosolvente positivo donde a medida que aumenta el acetonitrilo aumenta la solubilidad de las sustancias, identificándose de esta forma un proceso endotérmico suministrando energía al sistema.

**Figura 6**

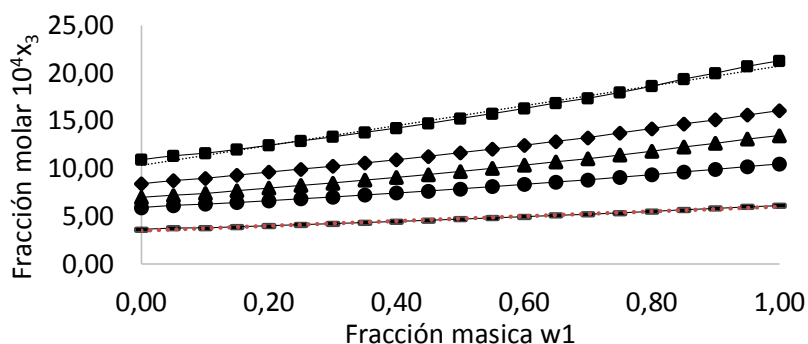
*Solubilidad Experimental de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a Varias Temperaturas (■ 318.15 K; ◆ 308.15 K; ▲ 293.15 K; ● 283.15 K; — 278.15 K).*

**Figura 7**

*Solubilidad Experimental de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a Varias Temperaturas (■ 318.15 K; ◆ 308.15 K; ▲ 303.15 K; ● 293.15 K; — 278.15 K).*

**Figura 8**

*Solubilidad Experimental de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a Varias Temperaturas (■ 318.15 K; ◆ 308.15 K; ▲ 303.15 K; ● 293.15 K; — 278.15 K)*



De acuerdo a los datos de polaridad de la SD  $\delta_3 = 28.9 MPa^{1/2}$ , SMR ( $\delta = 28.1 MPa^{1/2}$ ) y SMT ( $\delta = 27.27 MPa^{1/2}$ ) se puede esperar que sea soluble en Propanol  $\delta_3 = 24.4 MPa^{1/2}$  encontrándose más cercana a la de la SMT.



### 6.1.2 Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas Cosolventes

#### Acetonitrilo + *n*-Propanol

En la Tabla 2 se resumen las funciones termodinámicas estándar aparentes de la solución para la SD, SMR y SMT en todas las mezclas cosolventes Acetonitrilo + propanol; el cambio estándar aparente de energía de Gibbs de la solución es positivo en la mayoría de los casos y disminuye a medida que la polaridad del sistema desciende por la adición de PrOH debido a que la solubilidad de las sustancias aumenta.

Se puede observar que la Energía Gibbs en las sulfonamidas es positiva como consecuencia de la expresión de la concentración en fracción molar, estas van disminuyendo en la medida que se incorpora Acetonitrilo es decir va aumentando la solubilidad. En cuanto a la entalpia estándar de solución en la SD, SMR y SMT en todos los casos es positiva indicando que el proceso es endotérmico lo que implica el desfavorecimiento del proceso, también se observa que la entalpia estándar de solución para la SD y SMR va disminuyendo a medida que se adiciona el Acetonitrilo, caso contrario al que ocurre con la SMT. La entropía estándar de solución para la SMR y SMT es positiva indicando un favorecimiento entrópico al proceso de solución, en el caso de la SD entre más Acetonitrilo se incorpora es negativo teniendo como consecuencia un desfavorecimiento en el proceso.

**Tabla 2**

*Funciones Termodinámicas Estándar de Solución de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes*

#### Acetonitrilo + *n*-propanol

Sulfadiazina 10.000 x3						
w1	$\Delta G^{\circ}\text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta H^{\circ}\text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta S^{\circ}\text{soln}/\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta S^{\circ}\text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\zeta_H$	$\zeta_{TS}$
0.00	24.79±0.29	36.0±0.4	37.9±0.6	11.29±0.19	0.762	0.238
0.05	24.7±0.5	34.7±0.3	33.8±0.7	10.06±0.23	0.775	0.225
0.10	24.4±0.6	34.2±0.3	33.0±0.9	9.84±0.27	0.777	0.223
0.15	24.1±0.5	33.9±0.3	32.8±0.7	9.77±0.23	0.776	0.224
0.20	23.9±0.5	33.42±0.28	31.8±0.7	9.48±0.22	0.779	0.221
0.25	23.7±0.5	32.5±0.3	29.5±0.7	8.79±0.22	0.787	0.213
0.30	23.5±0.4	31.76±0.28	27.6±0.6	8.23±0.17	0.794	0.206
0.35	23.2±0.4	30.7±0.3	24.8±0.5	7.40±0.17	0.806	0.194
0.40	23.0±0.4	29.03±0.31	20.0±0.4	5.96±0.14	0.830	0.170
0.45	22.7±0.5	27.41±0.27	15.5±0.4	4.63±0.12	0.855	0.145
0.50	22.5±0.4	25.49±0.30	10.0±0.2	2.98±0.07	0.895	0.105
0.55	22.1±0.5	23.28±0.26	3.78±0.10	1.12±0.03	0.954	0.046
0.60	21.8±0.4	21.15±0.26	-2.21±0.05	-0.660±0.017	0.970	0.030

0.65	21.4±0.5	19.13±0.24	-7.70±0.20	-2.29±0.06	0.893	0.107
0.70	21.0±0.5	16.99±0.27	-13.5±0.4	-4.04±0.12	0.808	0.192
0.75	20.6±0.4	15.42±0.26	-17.4±0.5	-5.19±0.15	0.748	0.252
0.80	20.2±0.5	14.32±0.30	-19.8±0.6	-5.89±0.20	0.708	0.292
0.85	19.7±0.4	13.96±0.26	-19.5±0.6	-5.82±0.17	0.706	0.294
0.90	19.3±0.4	14.79±0.22	-15.2±0.4	-4.55±0.12	0.765	0.235
0.95	18.9±0.4	16.8±0.3	-7.29±0.21	-2.17±0.06	0.886	0.114
1.00	18.4±0.20	19.7±0.3	4.34±0.09	1.291±0.026	0.939	0.061

## Sulfamerazina 10.000 x3

w1	$\Delta G^\circ \text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta H^\circ \text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta S^\circ \text{soln}/\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta S^\circ \text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\zeta_H$	$\zeta_{TS}$
0.00	20.96±0.16	29.25±0.15	27.85±0.26	8.28±0.07	0.779	0.221
0.05	20.6±1.4	29.08±0.22	28.33±2.04	8.4±0.6	0.775	0.225
0.10	20.3±1.5	28.93±0.18	28.85±2.22	8.5±0.6	0.771	0.229
0.15	20.0±0.4	28.78±0.21	29.3±0.6	8.73±0.18	0.767	0.233
0.20	19.7±1.4	28.62±0.24	29.87±2.25	8.8±0.6	0.763	0.237
0.25	19.4±1.6	28.47±0.31	30.3±2.6	9.0±0.7	0.759	0.241
0.30	19.12±0.26	28.32±0.30	30.9±0.5	9.20±0.16	0.755	0.245
0.35	18.8±1.3	28.1±0.3	31.4±2.3	9.3±0.7	0.751	0.249
0.40	18.5±1.5	28.0±0.3	31.9±2.6	9.5±0.7	0.747	0.253
0.45	18.20±0.29	27.8±0.4	32.4±0.7	9.65±0.21	0.743	0.257
0.50	17.88±1.32	27.7±0.5	33.0±2.5	9.8±0.7	0.738	0.262
0.55	17.5±1.4	27.5±0.5	33.5±2.8	9.9±0.8	0.734	0.266
0.60	17.28±0.29	27.4±0.5	34.0±0.9	10.1±0.27	0.730	0.270
0.65	16.98±1.26	27.2±0.6	34.5±2.6	10.2±0.8	0.726	0.274
0.70	16.6±1.4	27.1±0.6	35.08±3.17	10.4±0.9	0.722	0.278
0.75	16.3±0.4	26.9±0.7	35.61±1.32	10.5±0.3	0.718	0.282
0.80	16.05±1.22	26.8±0.7	36.1±2.9	10.7±0.8	0.714	0.286
0.85	15.7±1.3	26.6±0.8	36.5±3.4	10.879±1.014	0.710	0.290
0.90	15.44±0.22	26.4±0.8	37.10±1.30	11.0±0.3	0.706	0.294
0.95	15.14±1.10	26.3±0.9	37.64±3.04	11.2±0.9	0.702	0.298
1.00	14.83±1.21	26.1±0.9	38.1±3.4	11.345±1.016	0.698	0.302

## Sulfametazina 10.000 x3

w1	$\Delta G^\circ \text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta H^\circ \text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\Delta S^\circ \text{soln}/\text{J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta S^\circ \text{soln}/\text{KJ.mol}^{-1}$	$\zeta_H$	$\zeta_{TS}$
0.00	18.1+-0.3	20.3+-0.4	7.24+-0.21	2.15+-0.06	0.904	0.096
0.05	17.9+-0.8	20.7+-0.3	9.33+-0.4	2.77+-0.14	0.882	0.118
0.10	17.7+-0.7	21.1+-0.3	11.4+-0.5	3.41+-0.16	0.861	0.139
0.15	17.5+-0.3	21.5+-0.3	13.5+-0.3	4.04+-0.10	0.842	0.158
0.20	17.2+-0.9	21.9+-0.3	15.7+-0.9	4.67+-0.27	0.824	0.176
0.25	17.0+-0.6	22.3+-0.3	17.8+-0.7	5.30+-0.21	0.808	0.192
0.30	16.82+-0.23	22.77+-0.27	19.9+-0.3	5.94+-0.10	0.793	0.207
0.35	16.6+-0.9	23.18+-0.28	22.0+-1.2	6.5+-0.3	0.779	0.221

0.40	16.3+-0.6	23.58+-0.23	24.2+-1.0	7.21+-0.30	0.766	0.234
0.45	16.15+-0.26	23.98+-0.27	26.3+-0.5	7.83+-0.15	0.754	0.246
0.50	15.9+-0.8	24.3+-0.3	28.5+-1.6	8.4+-0.4	0.742	0.258
0.55	15.6+-0.6	24.82+-0.26	30.66+-1.24	9.12+-0.37	0.731	0.269
0.60	15.47+-0.26	25.22+-0.22	32.7+-0.6	9.75+-0.18	0.721	0.279
0.65	15.2+-0.8	25.63+-0.23	34.9+-1.9	10.3+-0.5	0.712	0.288
0.70	15.0+-0.5	26.03+-0.24	37.0+-1.4	11.0+-0.4	0.703	0.297
0.75	14.7+-0.3	26.4+-0.3	39.17+-1.07	11.6+-0.32	0.694	0.306
0.80	14.5+-0.8	26.85+-0.25	41.2+-2.4	12.2+-0.7	0.686	0.314
0.85	14.3+-0.5	27.2+-0.3	43.3+-1.6	12.8+-0.4	0.679	0.321
0.90	14.11+-0.20	27.65+-0.28	45.4+-0.8	13.5+-0.24	0.671	0.329
0.95	13.8+-0.7	28.0+-0.3	47.6+-2.6	14.1+-0.7	0.664	0.336
1.00	13.6+-0.5	28.4+-0.3	49.7+-1.9	14.7+-0.5	0.658	0.342

### 6.1.3 Funciones Termodinámicas de Transferencia de la SD, SMR y SMT desde el Medio más polar (Propanol) hasta el menos polar (Acetonitrilo)

En la Tabla 3 se determinó para la SD, SMR y SMT que el proceso de transferencia presenta energía de Gibbs negativa indicando que la transferencia desde un solvente más polar a uno menos polar, se presenta con un favorecimiento entálpico (entalpía negativa) y favorecimiento entrópico (entropía positiva). Para el caso de la SD desde  $W_{0.00}$  hasta  $W_{0.85}$  la entalpía es negativa presentando un favorecimiento entálpico; desde  $W_{0.85}$  hasta  $W_{1.00}$  la entalpía es positiva presentando un desfavorecimiento entálpico; desde  $W_{0.00}$  hasta  $W_{0.80}$  la entropía es negativa presentando un desfavorecimiento entrópico y desde  $W_{0.85}$  hasta  $W_{1.00}$  hay favorecimiento entrópico. La SMR presenta un favorecimiento entálpico y entrópico en todos los casos, finalmente la SMT presenta un desfavorecimiento entálpico y favorecimiento entrópico.

**Tabla 3**

*Funciones Termodinámicas de Transferencia de la SD, SMR y SMT desde el Medio más Polar hasta el Menos Polar.*

<b>Sulfadiazina 10.000 <math>x_3</math></b>				
Mas polar→Menos polar	$\Delta_{tr}G^\circ/kJ\ mol^{-1}$	$\Delta_{tr}H^\circ/kJ\ mol^{-1}$	$\Delta_{tr}S^\circ/J\ mol^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^\circ/kJ\ mol^{-1}$
${}^aW_{0.00} \rightarrow W_{0.05}$	-0.0±0.6	-1.3±0.5	-4.114±1.024	-1.2±0.3
${}^aW_{0.05} \rightarrow W_{0.10}$	-0.2±0.8	-0.4±0.4	-0.75±1.22	-0.2±0.3
${}^aW_{0.10} \rightarrow W_{0.15}$	-0.2±0.8	-0.3±0.4	-0.23±1.21	-0.0±0.3
${}^aW_{0.15} \rightarrow W_{0.20}$	-0.2±0.7	-0.5±0.4	-0.95±1.09	-0.2±0.3

${}^a w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	$-0.1 \pm 0.7$	$-0.8 \pm 0.4$	$-2.32 \pm 1.06$	$-0.6 \pm 0.3$
${}^a w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	$-0.2 \pm 0.7$	$-0.7 \pm 0.4$	$-1.8 \pm 0.9$	$-0.55 \pm 0.28$
${}^a w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	$-0.2 \pm 0.6$	$-1.0 \pm 0.4$	$-2.7 \pm 0.8$	$-0.83 \pm 0.25$
${}^a w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	$-0.2 \pm 0.7$	$-1.6 \pm 0.4$	$-4.8 \pm 0.7$	$-1.43 \pm 0.22$
${}^a w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	$-0.2 \pm 0.7$	$-1.6 \pm 0.4$	$-4.4 \pm 0.6$	$-1.33 \pm 0.18$
${}^a w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	$-0.2 \pm 0.7$	$-1.9 \pm 0.4$	$-5.5 \pm 0.4$	$-1.65 \pm 0.14$
${}^a w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	$-0.3 \pm 0.7$	$-2.2 \pm 0.4$	$-6.24 \pm 0.27$	$-1.85 \pm 0.08$
${}^a w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	$-0.3 \pm 0.7$	$-2.1 \pm 0.3$	$-6.00 \pm 0.11$	$-1.78 \pm 0.03$
${}^a w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	$-0.3 \pm 0.7$	$-2.0 \pm 0.3$	$-5.48 \pm 0.21$	$-1.63 \pm 0.06$
${}^a w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	$-0.3 \pm 0.7$	$-2.1 \pm 0.3$	$-5.8 \pm 0.4$	$-1.74 \pm 0.13$
${}^a w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	$-0.4 \pm 0.7$	$-1.5 \pm 0.3$	$-3.8 \pm 0.6$	$-1.15 \pm 0.19$
${}^a w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	$-0.3 \pm 0.7$	$-1.0 \pm 0.4$	$-2.3 \pm 0.8$	$-0.70 \pm 0.25$
${}^a w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	$-0.4 \pm 0.7$	$-0.3 \pm 0.4$	$0.2 \pm 0.9$	$0.07 \pm 0.27$
${}^a w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	$-0.4 \pm 0.6$	$0.8 \pm 0.3$	$4.2 \pm 0.7$	$1.27 \pm 0.21$
${}^a w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	$-0.3 \pm 0.6$	$2.0 \pm 0.3$	$7.9 \pm 0.4$	$2.38 \pm 0.14$
${}^a w_{0.95} \rightarrow w_{1.00}$	$-0.5 \pm 0.4$	$2.9 \pm 0.4$	$11.63 \pm 0.23$	$3.46 \pm 0.07$
<b>Sulfamerazina 10.000 <math>x_3</math></b>				
Mas polar $\rightarrow$ Menos polar	$\Delta_{tr}G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^\circ / \text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$
${}^a w_{0.00} \rightarrow w_{0.05}$	$-1.84 \pm 0.31$	$-0.9 \pm 0.3$	$3.0 \pm 0.6$	$0.91 \pm 0.18$
${}^a w_{0.05} \rightarrow w_{0.10}$	$-0.6 \pm 1.5$	$-0.3 \pm 0.4$	$1.0 \pm 2.7$	$0.3 \pm 0.8$
${}^a w_{0.10} \rightarrow w_{0.15}$	$-0.3 \pm 1.5$	$-0.1 \pm 0.5$	$0.4 \pm 2.7$	$0.1 \pm 0.8$
${}^a w_{0.15} \rightarrow w_{0.20}$	$-0.3 \pm 1.3$	$-0.1 \pm 0.6$	$0.5 \pm 2.6$	$0.1 \pm 0.7$
${}^a w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	$-0.2 \pm 1.9$	$-0.1 \pm 0.7$	$0.5 \pm 3.8$	$0.16 \pm 1.14$
${}^a w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	$-2.1 \pm 1.4$	$-1.089 \pm 1.014$	$3.55 \pm 3.16$	$1.0 \pm 0.9$
${}^a w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	$-0.61 \pm 1.23$	$-0.30 \pm 1.26$	$1.0 \pm 3.6$	$0.30 \pm 1.08$
${}^a w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	$-0.31 \pm 2.06$	$-0.1 \pm 0.5$	$0.5 \pm 3.5$	$0.15 \pm 1.06$
${}^a w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	$-0.3 \pm 1.5$	$-0.1 \pm 0.5$	$0.4 \pm 2.7$	$0.1 \pm 0.8$
${}^a w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	$-0.3 \pm 1.3$	$-0.1 \pm 0.6$	$0.5 \pm 2.6$	$0.1 \pm 0.7$
${}^a w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	$-0.2 \pm 1.9$	$-0.1 \pm 0.7$	$0.5 \pm 3.8$	$0.16 \pm 1.14$
${}^a w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	$-0.3 \pm 1.5$	$-0.1 \pm 0.8$	$0.49 \pm 3.03$	$0.1 \pm 0.9$
${}^a w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	$-0.30 \pm 1.29$	$-0.1 \pm 0.8$	$0.5 \pm 2.8$	$0.1 \pm 0.8$
${}^a w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	$-0.3 \pm 1.9$	$-0.1 \pm 0.9$	$0.51 \pm 4.16$	$0.15 \pm 1.23$
${}^a w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	$-0.3 \pm 1.5$	$-0.147 \pm 1.015$	$0.5 \pm 3.4$	$0.158 \pm 1.023$
${}^a w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	$-0.30 \pm 1.28$	$-0.15 \pm 1.07$	$0.50 \pm 3.22$	$0.1 \pm 0.9$

${}^a w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	-0.3±1.8	-0.17±1.12	0.4±4.4	0.1±1.3
${}^a w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	-0.3±1.4	-0.14±1.18	0.5±3.6	0.16±1.08
${}^a w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	-0.30±1.12	-0.14±1.25	0.5±3.3	0.1±0.9
${}^a w_{0.95} \rightarrow w_{1.00}$	-0.3±1.6	-0.1±1.3	0.4±4.5	0.1±1.3
<b>Sulfametazina 10.000 <math>x_3</math></b>				
Mas polar → Menos polar	$\Delta_{tr}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{tr}S^\circ/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{tr}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
${}^a w_{0.00} \rightarrow w_{0.05}$	-0.2±0.9	0.3±0.5	2.0±0.5	0.62±0.15
${}^a w_{0.05} \rightarrow w_{0.10}$	-0.22±1.16	0.4±0.5	2.1±0.7	0.63±0.21
${}^a w_{0.10} \rightarrow w_{0.15}$	-0.2±0.8	0.4±0.4	2.1±0.6	0.63±0.19
$w_{0.15} \rightarrow w_{0.20}$	-0.22±1.04	0.4±0.4	2.1±0.9	0.63±0.29
$w_{0.20} \rightarrow w_{0.25}$	-0.22±1.17	0.4±0.4	2.11±1.17	0.62±0.34
$w_{0.25} \rightarrow w_{0.30}$	-0.2±0.6	0.4±0.4	2.1±0.8	0.63±0.24
${}^a w_{0.30} \rightarrow w_{0.35}$	-0.2±0.9	0.4±0.3	2.1±1.3	0.6±0.3
${}^a w_{0.35} \rightarrow w_{0.40}$	-0.23±1.12	0.4±0.3	2.1±1.6	0.6±0.4
${}^a w_{0.40} \rightarrow w_{0.45}$	-0.2±0.7	0.3±0.3	2.08±1.13	0.62±0.33
${}^a w_{0.45} \rightarrow w_{0.50}$	-0.2±0.9	0.4±0.4	2.1±1.7	0.6±0.5
${}^a w_{0.50} \rightarrow w_{0.55}$	-0.21±1.07	0.4±0.4	2.15±2.04	0.6±0.6
${}^a w_{0.55} \rightarrow w_{0.60}$	-0.2±0.6	0.4±0.3	2.1±1.3	0.6±0.4
${}^a w_{0.60} \rightarrow w_{0.65}$	-0.2±0.8	0.4±0.3	2.12±2.06	0.6±0.6
${}^a w_{0.65} \rightarrow w_{0.70}$	-0.226±1.024	0.4±0.3	2.1±2.4	0.6±0.7
${}^a w_{0.70} \rightarrow w_{0.75}$	-0.2±0.6	0.4±0.4	2.1±1.8	0.6±0.5
${}^a w_{0.75} \rightarrow w_{0.80}$	-0.2±0.9	0.4±0.4	2.1±2.6	0.6±0.7
${}^a w_{0.80} \rightarrow w_{0.85}$	-0.2±0.9	0.3±0.4	2.0±2.9	0.6±0.8
${}^a w_{0.85} \rightarrow w_{0.90}$	-0.2±0.5	0.4±0.4	2.1±1.7	0.6±0.5
${}^a w_{0.90} \rightarrow w_{0.95}$	-0.2±0.7	0.4±0.4	2.1±2.7	0.6±0.8
${}^a w_{0.95} \rightarrow w_{1.00}$	-0.2±0.9	0.3±0.4	2.0±3.3	0.6±0.9

#### 6.1.4 Funciones Termodinámicas Estándar de Mezcla de la SD, SMR y SMT en Mezclas

##### Cosolventes Acetonitrilo + *n*-propanol

En la Tabla 4 se presentan las funciones termodinámicas de mezcla de la SD, SMR y SMT evidenciándose que la energía de Gibbs de mezcla es positiva y disminuye con la adición de acetonitrilo, indicando que el proceso de solución es conducido por las funciones de fusión, en cuanto a la entalpía de mezcla de la SD desde  $w_{0,00}$  hasta  $w_{0,50}$  es positiva por lo que se presenta un desfavorecimiento al proceso de solución, desde  $w_{0,55}$  hasta  $w_{1,0}$  se presentan valores negativos indicando un favorecimiento

al proceso de solución, además se evidencia que la entalpia disminuye a medida que incrementa la concentración de Acetonitrilo (proceso endotérmico), en el caso de la SMR en todos los casos es positiva presentando un desfavorecimiento al proceso de solución, para la SMT desde  $W_{0,00}$  hasta  $W_{0,55}$  es negativo presentando un favorecimiento al proceso de solución, desde  $W_{0,60}$  hasta  $W_{1,0}$  la entalpia es positiva indicando un desfavorecimiento al proceso de solución, en este caso la entalpia aumenta a medida que incrementa la concentración de Acetonitrilo (proceso exotérmico); en cuanto a la entropía de mezcla de la SD, SMR y SMT se observan valores negativos indicando un desfavorecimiento al proceso de solución.

**Tabla 4**

*Funciones Termodinámicas Estándar de Mezcla de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes*

*Acetonitrilo + n-propanol*

<b>Sulfadiazina 10.000 <math>x_3</math></b>				
$w_1^a$	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	10.40±0.29	11.3±0.4	-3.2±0.7	0.95±0.21
0.05	10.3±0.5	10.0±0.3	-0.9±0.8	-0.26±0.25
0.10	10.0±0.6	9.5±0.3	-1.6±0.9	-0.49±0.28
0.15	9.7±0.5	9.2±0.3	-1.8±0.8	-0.56±0.24
0.20	9.5±0.5	8.7±0.3	-2.8±0.8	-0.84±0.24
0.25	9.3±0.5	7.8±0.3	-5.1±0.7	-1.53±0.23
0.30	9.1±0.4	7.0±0.3	-7.0±0.6	-2.09±0.19
0.35	8.9±0.5	5.9±0.3	-9.8±0.6	-2.93±0.19
0.40	8.6±0.4	4.3±0.3	-14.6±0.5	-4.36±0.16
0.45	8.3±0.5	2.6±0.3	-19.1±0.4	-5.70±0.14
0.50	8.1±0.5	0.7±0.3	-24.7±0.3	-7.35±0.11
0.55	7.7±0.5	-1.4±0.3	-30.9±0.3	-9.20±0.09
0.60	7.4±0.4	-3.57±0.32	-36.95±0.29	-10.99±0.08
0.65	7.0±0.5	-5.5±0.3	-42.4±0.3	-12.63±0.10
0.70	6.6±0.5	-7.7±0.3	-48.3±0.5	-14.37±0.15
0.75	6.2±0.4	-9.2±0.3	-52.1±0.5	-15.53±0.17
0.80	5.8±0.5	-10.3±0.3	-54.5±0.7	-16.23±0.22
0.85	5.4±0.4	-10.75±0.32	-54.3±0.6	-16.16±0.19
0.90	4.9±0.4	-9.93±0.28	-50.0±0.5	-14.88±0.15
0.95	4.6±0.4	-7.9±0.3	-42.0±0.3	-12.50±0.10
1.00	4.04±0.20	-4.9±0.3	-30.39±0.29	-9.04±0.08
<b>Sulfamerazina 10.000 <math>x_3</math></b>				
$w_1^a$	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	8.03±0.17	5.10±0.23	-9.8±0.4	-2.93±0.12

0.05	7.7±1.4	4.94±0.28	-9.36±2.07	-2.7±0.6
0.10	7.4±1.5	4.79±0.25	-8.84±2.24	-2.6±0.6
0.15	7.1±0.4	4.63±0.27	-8.3±0.7	-2.48±0.20
0.20	6.8±1.4	4.48±0.29	-7.82±2.27	-2.3±0.6
0.25	6.5±1.6	4.3±0.3	-7.3±2.6	-2.1±0.7
0.30	6.19±0.27	4.1±0.3	-6.7±0.6	-2.01±0.18
0.35	5.8±1.3	4.0±0.4	-6.2±2.3	-1.8±0.7
0.40	5.5±1.5	3.8±0.4	-5.7±2.6	-1.7±0.8
0.45	5.27±0.29	3.7±0.4	-5.2±0.7	-1.56±0.23
0.50	4.95±1.32	3.5±0.5	-4.6±2.5	-1.3±0.7
0.55	4.6±1.4	3.4±0.5	-4.1±2.9	-1.2±0.8
0.60	4.35±0.29	3.2±0.6	-3.6±0.9	-1.08±0.28
0.65	4.05±1.26	3.1±0.6	-3.1±2.7	-0.9±0.8
0.70	3.7±1.4	2.9±0.7	-2.61±3.18	-0.7±0.9
0.75	3.4±0.4	2.8±0.7	-2.0±1.3	-0.6±0.4
0.80	3.13±1.22	2.6±0.7	-1.5±2.9	-0.4±0.8
0.85	2.8±1.3	2.4±0.8	-1.1±3.4	-0.339±1.018
0.90	2.51±0.22	2.3±0.8	-0.5±1.3	-0.1±0.3
0.95	2.21±1.10	2.2±0.9	-0.05±3.06	-0.0±0.9
1.00	1.90±1.22	2.0±0.9	0.42±3.4	0.125±1.020

---

**Sulfametazina 10.000  $x_3$**

---

$w_1^a$	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0.00	6.8±0.4	-4.5±0.4	-38.3±0.4	-11.40±0.12
0.05	6.6±0.8	-4.1±0.4	-36.2±0.6	-10.77±0.18
0.10	6.4±0.7	-3.7±0.3	-34.0±0.6	-10.14±0.19
0.15	6.2±0.3	-3.2±0.3	-31.9±0.5	-9.51±0.15
0.20	5.9±0.9	-2.8±0.3	-29.8±0.9	-8.88±0.29
0.25	5.7±0.6	-2.4±0.3	-27.7±0.8	-8.25±0.24
0.30	5.53±0.24	-2.0±0.3	-25.5±0.5	-7.61±0.15
0.35	5.3±0.9	-1.6±0.3	-23.4±1.3	-6.9±0.3
0.40	5.0±0.6	-1.25±0.29	-21.31±1.07	-6.34±0.32
0.45	4.85±0.26	-0.8±0.3	-19.2±0.6	-5.72±0.19
0.50	4.6±0.8	-0.4±0.3	-17.0±1.6	-5.0±0.4
0.55	4.4±0.6	-0.0±0.3	-14.8±1.3	-4.4±0.3
0.60	4.18±0.26	0.37±0.28	-12.7±0.7	-3.80±0.21
0.65	3.9±0.8	0.78±0.29	-10.653±2.007	-3.1±0.5
0.70	3.7±0.5	1.1±0.3	-8.5±1.5	-2.5±0.4
0.75	3.5±0.3	1.6±0.3	-6.38±1.13	-1.90±0.33
0.80	3.2±0.8	2.0±0.3	-4.2±2.4	-1.2±0.7
0.85	3.0±0.5	2.3±0.3	-2.2±1.6	-0.6±0.4
0.90	2.81±0.20	2.8±0.3	-0.0±0.8	-0.01±0.26
0.95	2.5±0.7	3.2±0.3	2.0±2.6	0.6±0.7

1.00                      2.3±0.5                      3.6±0.3                      4.17±2.03                      1.2±0.6

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

### 6.2.1 Aplicación del modelo de Yalkowsky-Roseman para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas.

En la Tabla 5 se presenta la solubilidad calculada del modelo de Yalkowsky-Roseman mediante la ecuación 19 para la SD, SMR y SMT, de igual forma en la tabla 6 se presenta la desviación relativa de cada una de las sulfonamidas calculada como la diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada.

**Tabla 5**

*Solubilidad Calculada Según el modelo Yalkowsky-Roseman de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

	Sulfadiazina 10.000 x3 T(K)								
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.152	0.210	0.275	0.388	0.471	0.587	0.721	0.913	1.097
0.05	0.177	0.243	0.316	0.442	0.535	0.663	0.812	1.022	1.221
0.10	0.206	0.281	0.365	0.504	0.608	0.749	0.915	1.143	1.359
0.15	0.239	0.325	0.420	0.574	0.690	0.845	1.030	1.279	1.513
0.20	0.279	0.375	0.484	0.655	0.784	0.954	1.160	1.432	1.684
0.25	0.324	0.434	0.557	0.746	0.891	1.078	1.306	1.602	1.875
0.30	0.377	0.502	0.642	0.851	1.012	1.217	1.471	1.793	2.087
0.35	0.439	0.581	0.740	0.970	1.149	1.374	1.656	2.006	2.323
0.40	0.511	0.672	0.852	1.105	1.305	1.551	1.865	2.244	2.586
0.45	0.595	0.777	0.981	1.260	1.483	1.752	2.100	2.512	2.878
0.50	0.693	0.899	1.131	1.436	1.684	1.978	2.364	2.810	3.203
0.55	0.806	1.039	1.302	1.637	1.913	2.233	2.662	3.145	3.566
0.60	0.939	1.202	1.500	1.867	2.173	2.522	2.998	3.519	3.969
0.65	1.092	1.390	1.728	2.128	2.468	2.847	3.376	3.937	4.418
0.70	1.272	1.608	1.991	2.426	2.804	3.215	3.801	4.406	4.917
0.75	1.480	1.860	2.294	2.765	3.185	3.630	4.280	4.930	5.473
0.80	1.723	2.151	2.642	3.152	3.617	4.099	4.819	5.517	6.092
0.85	2.005	2.488	3.044	3.593	4.109	4.629	5.427	6.173	6.781
0.90	2.334	2.877	3.506	4.096	4.667	5.226	6.111	6.907	7.548
0.95	2.716	3.328	4.039	4.669	5.302	5.901	6.881	7.729	8.402



	1.00	3.162	3.849	4.653	5.323	6.022	6.663	7.748	8.649	9.352
<b>Sulfamerazina 10.000 x3 T(K)</b>										
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15	
0.00	0.911	1.148	1.435	1.719	2.148	2.647	3.074	3.755	4.511	
0.05	1.040	1.305	1.625	1.944	2.418	2.974	3.470	4.243	5.121	
0.10	1.189	1.485	1.841	2.198	2.721	3.341	3.918	4.794	5.815	
0.15	1.358	1.689	2.086	2.486	3.063	3.753	4.422	5.417	6.602	
0.20	1.552	1.921	2.363	2.811	3.447	4.216	4.992	6.121	7.496	
0.25	1.773	2.186	2.677	3.178	3.880	4.737	5.636	6.916	8.511	
0.30	2.026	2.486	3.033	3.594	4.367	5.321	6.362	7.814	9.664	
0.35	2.315	2.828	3.436	4.064	4.915	5.978	7.182	8.829	10.972	
0.40	2.645	3.217	3.893	4.596	5.532	6.716	8.108	9.976	12.458	
0.45	3.022	3.660	4.411	5.197	6.226	7.545	9.153	11.272	14.145	
0.50	3.453	4.163	4.997	5.877	7.008	8.476	10.332	12.736	16.060	
0.55	3.945	4.736	5.661	6.645	7.888	9.522	11.664	14.390	18.235	
0.60	4.508	5.387	6.413	7.514	8.878	10.698	13.167	16.259	20.704	
0.65	5.150	6.128	7.265	8.497	9.992	12.018	14.864	18.371	23.507	
0.70	5.885	6.971	8.231	9.609	11.246	13.502	16.779	20.758	26.690	
0.75	6.723	7.930	9.325	10.866	12.657	15.168	18.942	23.454	30.304	
0.80	7.682	9.021	10.564	12.287	14.246	17.041	21.383	26.501	34.408	
0.85	8.777	10.262	11.968	13.894	16.034	19.144	24.139	29.943	39.067	
0.90	10.029	11.673	13.559	15.711	18.046	21.507	27.250	33.833	44.357	
0.95	11.458	13.279	15.361	17.766	20.311	24.161	30.761	38.227	50.363	
1.00	13.092	15.105	17.403	20.090	22.861	27.144	34.726	43.193	57.182	

	<b>Sulfametazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15	
0.00	3.616	4.224	4.906	5.908	6.477	6.979	8.399	10.126	10.925	
0.05	3.916	4.587	5.345	6.440	7.125	7.707	9.252	11.153	12.091	
0.10	4.241	4.982	5.822	7.019	7.837	8.512	10.192	12.285	13.382	
0.15	4.593	5.411	6.341	7.651	8.620	9.400	11.227	13.532	14.811	
0.20	4.974	5.877	6.908	8.339	9.481	10.381	12.367	14.904	16.392	
0.25	5.386	6.383	7.524	9.089	10.429	11.464	13.623	16.417	18.142	
0.30	5.833	6.933	8.196	9.907	11.471	12.661	15.006	18.082	20.078	
0.35	6.317	7.530	8.928	10.799	12.617	13.982	16.530	19.917	22.222	
0.40	6.840	8.178	9.725	11.770	13.878	15.441	18.209	21.937	24.594	
0.45	7.408	8.883	10.593	12.830	15.265	17.053	20.058	24.163	27.220	
0.50	8.022	9.647	11.539	13.984	16.790	18.833	22.095	26.615	30.126	
0.55	8.687	10.478	12.569	15.242	18.468	20.798	24.338	29.315	33.342	
0.60	9.408	11.380	13.692	16.614	20.314	22.969	26.810	32.289	36.901	
0.65	10.188	12.360	14.914	18.109	22.344	25.366	29.533	35.565	40.841	
0.70	11.033	13.425	16.246	19.738	24.577	28.013	32.532	39.174	45.201	
0.75	11.948	14.580	17.696	21.514	27.033	30.936	35.835	43.148	50.026	
0.80	12.939	15.836	19.276	23.450	29.734	34.165	39.474	47.526	55.367	

0.85	14.012	17.200	20.997	25.560	32.706	37.730	43.483	52.348	61.278
0.90	15.174	18.681	22.872	27.860	35.974	41.668	47.899	57.659	67.820
0.95	16.433	20.289	24.914	30.367	39.569	46.017	52.763	63.509	75.060
1.00	17.795	22.036	27.138	33.099	43.524	50.819	58.121	69.952	83.073

En la Tabla 6 se observan los valores que presentan mayor desviación en la SD, SMR y SMT, respecto a la SD, el valor que más desviación presenta con respecto a los demás datos se encuentra en la temperatura 313.15 K con 54.123 es mayor con respecto a la desviación en los datos que registran la SMR y SMT 0.909 y 0.090 respectivamente.

**Tabla 6**

*Desviación Relativa Según el Modelo Yalkowsky-Roseman de SD, SMR y SMT en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.05	1.326	6.586	9.747	21.543	16.250	12.830	9.724	8.893	2.894
0.10	1.387	10.398	11.915	23.905	17.424	15.206	11.441	10.192	4.324
0.15	6.070	13.922	16.154	26.089	19.616	17.398	13.604	12.263	5.773
0.20	11.253	18.531	20.795	30.214	23.521	20.933	17.111	15.406	9.182
0.25	15.324	25.606	28.175	39.276	31.864	27.796	23.782	22.274	14.191
0.30	21.166	29.185	32.112	41.895	36.026	31.408	28.544	25.913	19.046
0.35	24.456	34.133	37.507	46.508	40.772	38.451	33.300	32.001	23.912
0.40	25.760	35.734	41.323	51.220	46.676	41.977	40.815	39.050	30.947
0.45	26.235	35.894	40.421	50.606	46.689	44.683	43.735	42.698	37.597
0.50	23.318	36.035	42.870	52.644	49.595	49.158	49.957	50.199	42.199
0.55	18.750	29.212	37.202	47.995	48.058	46.607	49.288	50.850	48.474
0.60	4.270	16.140	26.203	36.960	38.234	40.741	44.589	47.601	46.131
0.65	6.994	19.059	28.658	38.649	42.599	43.675	49.992	54.028	52.854
0.70	0.206	11.629	23.607	35.116	37.971	41.050	48.486	54.123	53.267
0.75	6.646	6.715	17.840	27.978	32.471	37.700	43.753	50.056	49.744
0.80	10.100	2.544	14.072	23.419	27.676	33.856	40.837	46.938	45.121
0.85	13.054	1.495	9.351	18.838	21.486	25.650	33.830	38.853	37.104
0.90	12.687	2.926	5.812	11.566	15.625	16.967	23.568	27.283	26.386
0.95	8.426	1.489	9.289	13.163	14.874	14.835	18.273	18.588	12.898
1.00	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

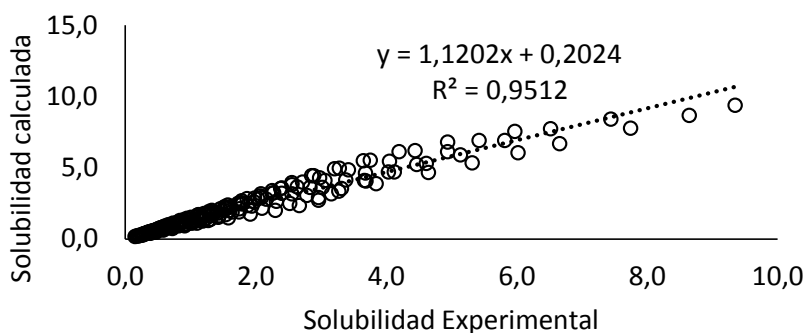
<b>Sulfamerazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.05	0.439	0.393	0.235	0.022	0.298	0.371	0.654	0.426	0.738



De acuerdo a la figura 9, figura 10 y figura 11 se observa la solubilidad experimental respecto a la calculada expresada en fracción molar ( $x_3$ ), según el modelo de Yalkowsky-Roseman de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol, se logró identificar coeficientes de correlación muy cercanos a 1 para el caso de la SMR y SMT corroborando una buena concordancia con los datos experimentales de solubilidad, a diferencia de la SD que presenta una correlación de 0,95.

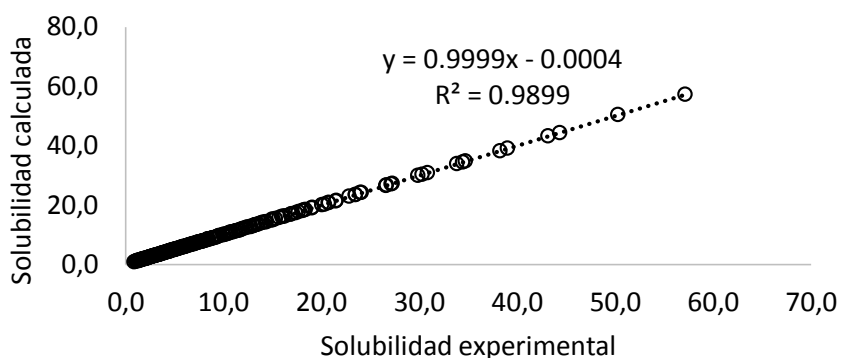
### Figura 9

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de Yalkowsky-Roseman de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



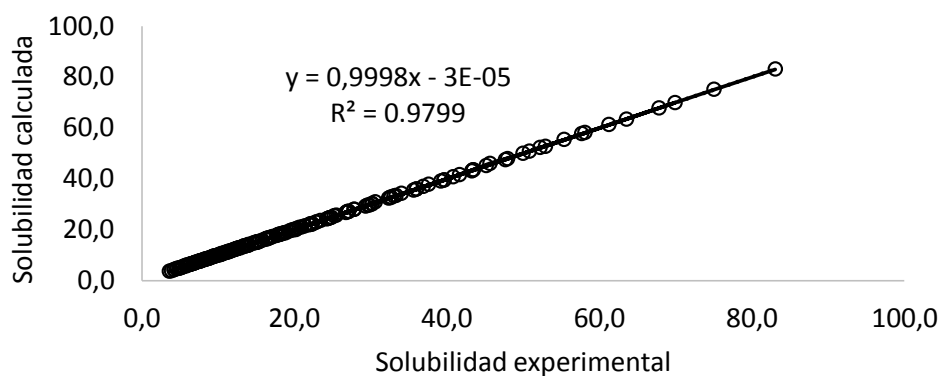
### Figura 10

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de Yalkowsky-Roseman de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



### Figura 11

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de Yalkowsky-Roseman de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



### 6.2.2 Aplicación del modelo de van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas.

La tabla 7 muestra los coeficientes de la ecuación de Van't Hoff para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol, con los cuales se determinó la solubilidad calculada del modelo. Estos son coeficientes de correlación obtenida de la correlación de los datos de solubilidad indicando el efecto de la no idealidad de la solución sobre la solubilidad.

**Tabla 7**

*Coefficientes de la Ecuación de van't Hoff para SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

$w_1$	Sulfadiazina		Sulfamerazina		Sulfametazina	
	A	B	A	B	A	B
0.00	4.637	-4346	3.422	-3540	0.869	-2446
0.05	4.114	-4185	3.478	-3519	1.096	-2489
0.10	3.989	-4115	3.569	-3507	1.357	-2539
0.15	3.990	-4086	3.650	-3493	1.607	-2586
0.20	3.866	-4022	3.732	-3479	1.859	-2634
0.25	3.555	-3904	3.804	-3462	2.101	-2679
0.30	3.364	-3822	3.904	-3452	2.370	-2731
0.35	3.028	-3694	3.999	-3441	2.635	-2783
0.40	2.458	-3495	4.088	-3428	2.893	-2832
0.45	1.887	-3295	4.142	-3408	3.117	-2873
0.50	1.259	-3072	4.253	-3399	3.397	-2927
0.55	0.450	-2795	4.306	-3377	3.620	-2966
0.60	-0.532	-2443	4.399	-3366	3.882	-3017
0.65	-0.914	-2302	4.479	-3351	4.131	-3064
0.70	-1.594	-2052	4.561	-3337	4.383	-3112
0.75	-2.106	-1848	4.632	-3319	4.623	-3156

0.80	-2.322	-1735	4.729	-3309	4.890	-3209
0.85	-2.306	-1688	4.836	-3303	5.166	-3265
0.90	-1.832	-1779	4.917	-3288	5.416	-3312
0.95	-0.807	-2035	4.973	-3266	5.416	-3312
1.00	0.567	-2399	5.087	-3262	5.924	-3409

En la tabla 8 se presenta la solubilidad calculada del modelo de van't Hoff mediante la ecuación 22 para SD, SMR y SMT, de igual forma en la tabla 9 se evidencia la desviación relativa de cada una de las sulfonamidas calculada como la diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada.

**Tabla 8**

*Solubilidad Calculada Según el Modelo van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes*

*Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina 10.000 x3 T(K)</b>									
$w_1$	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.169	0.223	0.291	0.376	0.482	0.613	0.774	0.969	1.206
0.05	0.179	0.234	0.302	0.387	0.491	0.619	0.775	0.962	1.187
0.10	0.203	0.263	0.339	0.432	0.547	0.687	0.856	1.060	1.303
0.15	0.226	0.293	0.376	0.479	0.605	0.758	0.943	1.166	1.431
0.20	0.250	0.323	0.414	0.525	0.661	0.825	1.023	1.261	1.543
0.25	0.281	0.360	0.458	0.577	0.721	0.895	1.103	1.350	1.642
0.30	0.312	0.397	0.502	0.629	0.783	0.967	1.187	1.447	1.753
0.35	0.353	0.446	0.560	0.696	0.860	1.055	1.286	1.557	1.875
0.40	0.408	0.509	0.631	0.776	0.947	1.150	1.386	1.661	1.980
0.45	0.473	0.583	0.713	0.867	1.047	1.256	1.498	1.777	2.097
0.50	0.562	0.683	0.824	0.989	1.179	1.397	1.647	1.931	2.253
0.55	0.679	0.811	0.962	1.135	1.332	1.555	1.806	2.087	2.401
0.60	0.900	1.051	1.221	1.411	1.623	1.858	2.117	2.403	2.716
0.65	1.021	1.182	1.361	1.560	1.779	2.021	2.286	2.575	2.891
0.70	1.269	1.446	1.639	1.851	2.082	2.332	2.603	2.895	3.209
0.75	1.586	1.783	1.997	2.228	2.476	2.742	3.028	3.332	3.656
0.80	1.916	2.139	2.379	2.637	2.912	3.205	3.517	3.848	4.198
0.85	2.306	2.567	2.847	3.146	3.465	3.805	4.164	4.545	4.947
0.90	2.673	2.993	3.337	3.708	4.105	4.529	4.982	5.463	5.973
0.95	2.966	3.375	3.823	4.313	4.845	5.423	6.047	6.719	7.442
1.00	3.161	3.681	4.264	4.915	5.638	6.438	7.321	8.290	9.350

<b>Sulfamerazina 10.000 x3 T(K)</b>									
$w_1$	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.911	1.140	1.416	1.746	2.138	2.601	3.144	3.776	4.511
0.05	1.036	1.295	1.607	1.979	2.421	2.941	3.551	4.261	5.084

0.10	1.185	1.481	1.836	2.260	2.762	3.353	4.046	4.852	5.786
0.15	1.353	1.689	2.093	2.573	3.143	3.812	4.596	5.508	6.563
0.20	1.546	1.928	2.387	2.932	3.578	4.337	5.225	6.257	7.450
0.25	1.764	2.197	2.717	3.335	4.065	4.923	5.925	7.090	8.435
0.30	2.022	2.518	3.111	3.816	4.649	5.627	6.769	8.095	9.626
0.35	2.311	2.875	3.550	4.352	5.299	6.411	7.707	9.212	10.948
0.40	2.647	3.290	4.059	4.973	6.050	7.313	8.786	10.494	12.464
0.45	3.007	3.734	4.601	5.629	6.840	8.260	9.912	11.826	14.032
0.50	3.464	4.298	5.293	6.473	7.863	9.489	11.383	13.575	16.101
0.55	3.963	4.910	6.039	7.375	8.946	10.784	12.920	15.390	18.232
0.60	4.522	5.599	6.882	8.399	10.182	12.266	14.687	17.485	20.703
0.65	5.169	6.394	7.852	9.575	11.598	13.960	16.702	19.869	23.507
0.70	5.906	7.300	8.956	10.911	13.206	15.883	18.988	22.572	26.686
0.75	6.759	8.344	10.226	12.446	15.048	18.080	21.595	25.647	30.295
0.80	7.713	9.516	11.656	14.178	17.132	20.574	24.560	29.154	34.421
0.85	8.769	10.815	13.242	16.101	19.450	23.349	27.864	33.065	39.027
0.90	10.040	12.370	15.131	18.382	22.186	26.612	31.732	37.626	44.376
0.95	11.501	14.150	17.285	20.972	25.279	30.285	36.070	42.720	50.328
1.00	13.093	16.105	19.668	23.856	28.749	34.434	41.002	48.550	57.185

**Sulfametazina 10.000 x3 T(K)**

w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	3.616	4.224	4.907	5.671	6.523	7.468	8.513	9.663	10.925
0.05	3.897	4.564	5.315	6.159	7.101	8.149	9.310	10.592	12.001
0.10	4.226	4.966	5.801	6.742	7.796	8.971	10.277	11.721	13.314
0.15	4.575	5.391	6.316	7.361	8.535	9.847	11.309	12.931	14.723
0.20	4.954	5.855	6.881	8.042	9.350	10.816	12.454	14.274	16.292
0.25	5.355	6.348	7.481	8.766	10.218	11.851	13.678	15.716	17.978
0.30	5.820	6.921	8.182	9.618	11.245	13.078	15.137	17.438	20.000
0.35	6.303	7.521	8.919	10.516	12.330	14.382	16.692	19.281	22.170
0.40	6.842	8.189	9.741	11.519	13.544	15.841	18.433	21.346	24.605
0.45	7.371	8.846	10.549	12.504	14.738	17.277	20.149	23.383	27.010
0.50	8.043	9.686	11.589	13.781	16.293	19.156	22.405	26.074	30.199
0.55	8.723	10.531	12.630	15.054	17.838	21.019	24.636	28.729	33.340
0.60	9.433	11.424	13.745	16.432	19.528	23.076	27.120	31.710	36.894
0.65	10.220	12.415	14.980	17.959	21.400	25.353	29.872	35.013	40.834
0.70	11.070	13.489	16.323	19.624	23.448	27.854	32.902	38.659	45.195
0.75	12.008	14.673	17.804	21.461	25.709	30.613	36.248	42.688	50.016
0.80	12.991	15.926	19.387	23.442	28.166	33.636	39.939	47.163	55.404
0.85	13.996	17.219	21.033	25.516	30.756	36.844	43.879	51.966	61.217
0.90	15.184	18.737	22.953	27.924	33.749	40.534	48.395	57.455	67.843
0.95	15.184	18.737	22.953	27.924	33.749	40.534	48.395	57.455	67.843
1.00	17.797	22.097	27.231	33.318	40.492	48.895	58.681	70.017	83.081

En La Tabla 9 se observan los valores que presentan mayor desviación en la SD, SMR y SMT, para el caso de la SMR, el valor que más desviación presenta respecto a los demás datos se encuentra en la temperatura de 278.15 K con 26.857 siendo mayor respecto a la desviación de los datos de la SD y SMT, 11.366 y 14.839 respectivamente.

**Tabla 9**

*Desviación Relativa Según el Modelo van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes*

*Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	11.366	6.156	5.831	2.987	2.376	4.450	7.269	6.147	9.868
0.05	0.009	2.557	4.653	6.343	6.728	5.373	4.620	2.528	0.008
0.10	0.003	3.596	4.051	6.374	5.740	5.754	4.342	2.155	0.002
0.15	0.012	2.653	3.925	5.087	4.764	5.269	4.025	2.268	0.010
0.20	0.005	2.051	3.275	4.403	4.070	4.570	3.345	1.622	0.005
0.25	0.006	4.214	5.259	7.633	6.740	6.104	4.507	3.026	0.005
0.30	0.003	2.133	3.274	4.976	5.292	4.482	3.763	1.644	0.003
0.35	0.001	3.056	4.058	5.231	5.394	6.352	3.530	2.491	0.001
0.40	0.305	2.872	4.634	6.131	6.469	5.206	4.674	2.917	0.266
0.45	0.273	1.926	2.041	3.603	3.547	3.729	2.556	0.965	0.239
0.50	0.012	3.368	4.169	5.074	4.703	5.360	4.456	3.207	0.011
0.55	0.020	0.785	1.356	2.605	3.093	2.058	1.250	0.109	0.018
0.60	0.010	1.567	2.710	3.535	3.230	3.670	2.112	0.788	0.009
0.65	0.017	1.212	1.309	1.625	2.786	1.962	1.565	0.740	0.015
0.70	0.010	0.358	1.775	3.112	2.440	2.300	1.672	1.256	0.008
0.75	0.013	2.308	2.589	3.098	2.990	4.020	1.687	1.409	0.011
0.80	0.006	1.987	2.721	3.235	2.769	4.659	2.776	2.489	0.005
0.85	0.015	1.662	2.292	4.060	2.457	3.280	2.695	2.233	0.014
0.90	0.003	0.967	0.710	0.986	1.688	1.364	0.733	0.657	0.002
0.95	0.008	2.938	3.456	4.523	4.988	5.521	3.933	3.089	0.007
1.00	0.020	4.349	8.350	7.661	6.376	3.378	5.519	4.153	0.018
<b>Sulfamerazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.000	0.644	1.280	1.600	0.458	1.731	2.261	0.563	0.001
0.05	0.010	1.150	1.348	1.856	0.175	0.720	1.653	0.001	0.009
0.10	0.014	0.535	0.447	2.825	1.275	0.639	2.796	0.901	0.012
0.15	0.007	0.293	0.131	3.553	2.354	1.885	3.382	1.331	0.006
0.20	0.002	0.029	0.784	4.345	3.524	3.187	4.077	1.854	0.001
0.25	0.004	0.043	1.169	4.943	4.380	4.409	4.294	1.976	0.004
0.30	0.014	0.856	2.217	6.119	6.127	5.920	5.765	3.166	0.013



0.35	0.007	1.767	3.506	7.197	7.916	7.415	7.405	4.427	0.006
0.40	0.015	2.161	4.149	8.158	9.275	8.843	8.236	5.094	0.013
0.45	0.012	1.679	4.165	8.383	9.598	9.944	7.674	4.540	0.011
0.50	0.001	2.548	5.083	9.824	11.595	11.602	9.284	5.913	0.001
0.55	0.007	4.133	6.700	11.396	13.150	14.081	10.297	6.690	0.005
0.60	0.012	4.253	7.326	12.066	14.505	15.249	11.212	7.357	0.010
0.65	0.018	4.711	8.095	13.019	15.851	16.839	11.983	7.940	0.016
0.70	0.004	5.100	8.826	13.916	17.195	18.365	12.760	8.518	0.003
0.75	0.008	5.791	9.689	15.071	18.535	20.282	13.409	9.022	0.007
0.80	0.015	5.711	10.273	15.583	19.863	21.225	14.388	9.644	0.013
0.85	0.008	5.580	10.744	16.084	21.523	22.239	15.538	10.623	0.007
0.90	0.009	5.920	11.553	16.954	22.797	23.690	16.343	11.079	0.008
0.95	0.003	7.101	12.598	18.558	24.283	26.360	16.832	11.590	0.004
1.00	0.005	6.618	13.016	18.744	25.759	26.857	18.072	12.404	0.004

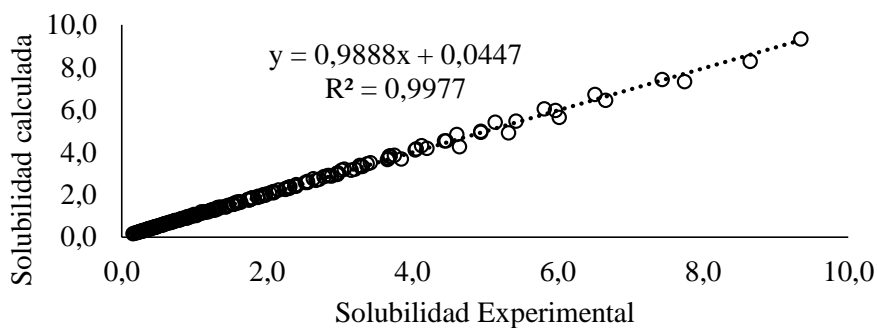
<b>Sulfametazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.002	0.006	0.010	4.006	0.708	7.009	1.352	4.573	0.001
0.05	0.020	0.879	0.769	4.329	0.595	6.120	0.018	5.437	0.018
0.10	0.003	0.582	0.502	3.923	0.700	5.664	0.380	4.869	0.002
0.15	0.009	0.668	0.573	3.759	1.195	5.065	0.217	4.759	0.008
0.20	0.005	0.677	0.575	3.538	1.610	4.510	0.157	4.563	0.004
0.25	0.006	1.016	0.867	3.525	2.354	3.838	0.388	4.765	0.005
0.30	0.013	0.541	0.491	2.964	2.254	3.462	0.282	3.951	0.011
0.35	0.011	0.001	0.086	2.523	2.167	3.028	1.073	3.099	0.010
0.40	0.005	0.057	0.055	2.172	2.467	2.536	1.113	2.781	0.004
0.45	0.031	0.723	0.560	2.471	3.672	1.746	0.123	3.572	0.030
0.50	0.019	0.251	0.379	1.743	3.475	1.395	0.589	2.649	0.017
0.55	0.008	0.967	0.507	0.858	3.634	1.809	0.792	2.228	0.007
0.60	0.014	0.714	0.406	0.826	4.021	0.984	0.856	1.951	0.012
0.65	0.009	0.813	0.459	0.525	4.403	0.541	0.806	1.733	0.008
0.70	0.004	0.863	0.493	0.259	4.780	0.048	0.776	1.502	0.004
0.75	0.007	1.192	0.632	0.216	5.180	0.145	0.619	1.350	0.007
0.80	0.005	0.791	0.521	0.137	5.592	1.147	0.759	1.084	0.004
0.85	0.015	0.299	0.260	0.001	5.795	2.129	0.998	0.540	0.013
0.90	0.015	0.265	0.313	0.191	6.302	2.757	0.939	0.461	0.013
0.95	7.923	7.176	7.817	7.643	14.839	11.199	8.614	9.653	9.567
1.00	0.011	0.277	0.340	0.662	6.966	3.786	0.964	0.093	0.009

En la figura 12, figura 13 y figura 14 se observa la solubilidad experimental respecto a la calculada expresada en fracción molar ( $x_3$ ) según el modelo de van't Hoff de la SD, SMR y SMT, se obtienen retenciones lineales con coeficientes de correlación de 0.9977, 0.9874 y 0.9998 respectivamente corroborando que este modelo presenta buena concordancia con los datos de solubilidad experimental.

**Figura 12**

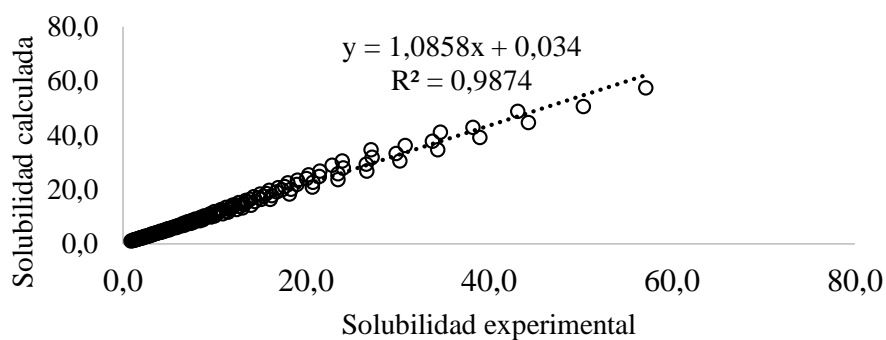
*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de van 't Hoff de la SD en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

**Figura 13**

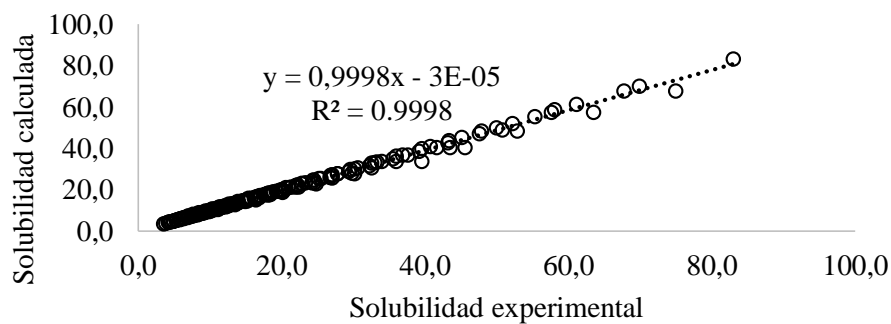
*Solubilidad Experimental y Calculada según el Modelo de van 't Hoff de la SMR en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

**Figura 14**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo de van 't Hoff de la SMT en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



**6.2.3 Aplicación del modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas.**

Para la realización de los cálculos del modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, en la Tabla 10, se tuvieron en cuenta los parámetros A y B que se hallaron inicialmente en la Tabla 7, tomando en cuenta los valores de Acetonitrilo y n-propanol puros. Estos cálculos se obtuvieron a partir de la Ecuación 23, de igual forma en la Tabla 11, se presenta la desviación relativa de cada una de las sulfonamidas.

**Tabla 10**

*Solubilidad Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

		<b>Sulfadiazina 10.000 x3 T(K)</b>								
w <sub>2</sub>	w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
1.00	0.00	0.169	0.223	0.291	0.376	0.482	0.613	0.774	0.969	1.206
0.95	0.05	0.196	0.256	0.333	0.428	0.545	0.690	0.866	1.079	1.336
0.90	0.10	0.227	0.295	0.380	0.486	0.617	0.776	0.969	1.201	1.480
0.85	0.15	0.262	0.339	0.435	0.553	0.697	0.873	1.084	1.337	1.639
0.80	0.20	0.304	0.390	0.497	0.629	0.789	0.981	1.213	1.489	1.816
0.75	0.25	0.352	0.449	0.569	0.715	0.892	1.104	1.357	1.658	2.012
0.70	0.30	0.407	0.517	0.651	0.813	1.008	1.242	1.519	1.845	2.229
0.65	0.35	0.471	0.595	0.744	0.925	1.140	1.396	1.699	2.054	2.469
0.60	0.40	0.545	0.684	0.851	1.051	1.289	1.571	1.901	2.287	2.736
0.55	0.45	0.631	0.787	0.974	1.196	1.458	1.767	2.127	2.546	3.031
0.50	0.50	0.731	0.906	1.113	1.360	1.649	1.987	2.380	2.835	3.357
0.45	0.55	0.846	1.042	1.274	1.546	1.865	2.235	2.663	3.156	3.720
0.40	0.60	0.980	1.199	1.457	1.758	2.108	2.514	2.980	3.513	4.121
0.35	0.65	1.134	1.379	1.666	1.999	2.384	2.827	3.334	3.911	4.565
0.30	0.70	1.313	1.587	1.905	2.273	2.696	3.180	3.731	4.354	5.058
0.25	0.75	1.520	1.826	2.179	2.585	3.049	3.577	4.174	4.848	5.603
0.20	0.80	1.760	2.101	2.492	2.939	3.448	4.023	4.671	5.397	6.207
0.15	0.85	2.037	2.417	2.850	3.343	3.899	4.525	5.226	6.008	6.877
0.10	0.90	2.359	2.781	3.260	3.801	4.409	5.089	5.847	6.689	7.618
0.05	0.95	2.731	3.200	3.728	4.322	4.986	5.724	6.543	7.446	8.440
0.00	1.00	3.161	3.681	4.264	4.915	5.638	6.438	7.321	8.290	9.350

		<b>Sulfamerazina 10.000 x3 T(K)</b>								
w <sub>2</sub>	w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15

1.00	0.00	0.911	1.140	1.416	1.746	2.138	2.601	3.144	3.776	4.511
0.95	0.05	1.040	1.302	1.615	1.990	2.435	2.960	3.574	4.291	5.121
0.90	0.10	1.189	1.486	1.843	2.268	2.773	3.368	4.064	4.875	5.815
0.85	0.15	1.358	1.696	2.102	2.585	3.158	3.832	4.621	5.539	6.602
0.80	0.20	1.552	1.936	2.397	2.946	3.596	4.360	5.254	6.294	7.496
0.75	0.25	1.773	2.210	2.734	3.358	4.095	4.961	5.974	7.151	8.511
0.70	0.30	2.026	2.523	3.118	3.826	4.663	5.645	6.793	8.125	9.664
0.65	0.35	2.315	2.880	3.557	4.361	5.310	6.424	7.723	9.232	10.972
0.60	0.40	2.645	3.288	4.057	4.970	6.047	7.309	8.782	10.489	12.458
0.55	0.45	3.022	3.754	4.627	5.664	6.886	8.317	9.985	11.917	14.145
0.50	0.50	3.453	4.285	5.278	6.455	7.841	9.464	11.353	13.541	16.061
0.45	0.55	3.945	4.892	6.020	7.356	8.929	10.769	12.909	15.385	18.235
0.40	0.60	4.508	5.584	6.866	8.383	10.168	12.253	14.678	17.480	20.704
0.35	0.65	5.150	6.375	7.832	9.554	11.578	13.943	16.689	19.861	23.508
0.30	0.70	5.885	7.277	8.933	10.888	13.185	15.865	18.975	22.566	26.691
0.25	0.75	6.724	8.307	10.188	12.409	15.014	18.052	21.575	25.640	30.305
0.20	0.80	7.682	9.483	11.621	14.142	17.097	20.541	24.532	29.132	34.409
0.15	0.85	8.778	10.826	13.255	16.117	19.469	23.373	27.893	33.100	39.068
0.10	0.90	10.029	12.358	15.118	18.368	22.171	26.595	31.715	37.608	44.358
0.05	0.95	11.459	14.108	17.244	20.933	25.247	30.262	36.060	42.731	50.365
0.00	1.00	13.093	16.105	19.668	23.856	28.749	34.434	41.002	48.550	57.185

**Sulfametazina 10.000 x3 T(K)**

w <sub>2</sub>	w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
1.00	0.00	3.616	4.224	4.907	5.671	6.523	7.468	8.513	9.663	10.925
0.95	0.05	3.916	4.588	5.346	6.196	7.147	8.204	9.375	10.669	12.091
0.90	0.10	4.241	4.984	5.824	6.770	7.830	9.012	10.326	11.779	13.382
0.85	0.15	4.593	5.414	6.345	7.397	8.578	9.900	11.372	13.005	14.811
0.80	0.20	4.974	5.881	6.913	8.081	9.398	10.875	12.524	14.359	16.392
0.75	0.25	5.386	6.388	7.531	8.830	10.296	11.946	13.794	15.854	18.142
0.70	0.30	5.833	6.939	8.205	9.647	11.281	13.123	15.192	17.504	20.079
0.65	0.35	6.317	7.538	8.939	10.540	12.359	14.416	16.731	19.326	22.223
0.60	0.40	6.841	8.188	9.739	11.516	13.540	15.836	18.427	21.338	24.595
0.55	0.45	7.408	8.894	10.610	12.582	14.834	17.396	20.294	23.559	27.221
0.50	0.50	8.023	9.661	11.559	13.746	16.252	19.109	22.350	26.011	30.127
0.45	0.55	8.688	10.494	12.593	15.019	17.806	20.991	24.615	28.719	33.344
0.40	0.60	9.409	11.400	13.720	16.409	19.508	23.059	27.110	31.708	36.904
0.35	0.65	10.189	12.383	14.948	17.928	21.372	25.331	29.857	35.008	40.844
0.30	0.70	11.034	13.451	16.285	19.588	23.415	27.826	32.883	38.652	45.204
0.25	0.75	11.949	14.611	17.742	21.401	25.653	30.567	36.215	42.676	50.030
0.20	0.80	12.940	15.871	19.329	23.382	28.105	33.578	39.885	47.118	55.371
0.15	0.85	14.013	17.240	21.058	25.547	30.792	36.886	43.927	52.023	61.283
0.10	0.90	15.176	18.727	22.942	27.911	33.735	40.519	48.379	57.438	67.825
0.05	0.95	16.434	20.342	24.994	30.495	36.959	44.510	53.282	63.416	75.066

0.00 1.00 17.797 22.097 27.231 33.318 40.492 48.895 58.681 70.017 83.081

En la Tabla 11, se evidencian los valores que presentan mayor desviación en la SD, SMR y SMT, respecto a la SD, el valor que más desviación presenta con respecto a los demás datos se encuentra en la temperatura de 313.15 K con 53.000 es mayor respecto a la desviación en los datos que registran la SMR y SMT 26.857 y 6.966 respectivamente.

**Tabla 11**

*Desviación Relativa Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	11.366	6.156	5.831	2.987	2.376	4.450	7.269	6.147	9.868
0.05	9.298	12.560	15.313	17.621	18.482	17.393	16.956	14.998	12.516
0.10	11.699	15.979	16.748	19.611	19.145	19.399	18.034	15.777	13.543
0.15	16.230	19.060	20.302	21.419	20.828	21.198	19.563	17.352	14.579
0.20	21.254	23.233	24.212	25.082	24.216	24.362	22.475	20.025	17.715
0.25	25.014	29.910	30.856	33.458	32.015	30.908	28.633	26.519	22.537
0.30	30.642	32.917	33.909	35.632	35.575	34.085	32.736	29.622	27.146
0.35	33.467	37.291	38.378	39.696	39.679	40.722	36.776	35.198	31.720
0.40	34.140	38.208	41.199	43.833	44.889	43.745	43.573	41.693	38.544
0.45	33.922	37.651	39.292	42.896	44.256	45.916	45.623	44.669	44.895
0.50	30.124	37.078	40.706	44.473	46.457	49.844	50.965	51.499	49.037
0.55	24.630	29.527	34.155	39.727	44.306	46.708	49.340	51.381	54.881
0.60	8.844	15.818	22.516	28.990	34.130	40.291	43.725	47.366	51.721
0.65	11.087	18.112	24.004	30.258	37.749	42.659	48.153	53.000	57.953
0.70	3.481	10.165	18.282	26.626	32.684	39.508	45.737	52.315	57.636
0.75	4.114	4.768	11.955	19.641	26.827	35.665	40.199	47.542	53.288
0.80	8.158	0.150	7.598	15.095	21.691	31.366	36.486	43.740	47.856
0.85	11.654	4.294	2.406	10.549	15.275	22.833	28.874	35.139	39.032
0.90	11.758	6.175	1.619	3.528	9.225	13.899	18.240	23.249	27.560
0.95	7.949	2.418	0.886	4.751	8.032	11.389	12.457	14.244	13.410
1.00	0.020	4.349	8.350	7.661	6.376	3.378	5.519	4.153	0.018
<b>Sulfamerazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.000	0.644	1.280	1.600	0.458	1.731	2.261	0.563	0.001
0.05	0.439	0.684	0.844	2.417	0.413	0.099	2.325	0.694	0.738
0.10	0.306	0.215	0.097	3.215	1.686	1.073	3.266	1.387	0.516
0.15	0.351	0.098	0.556	4.024	2.850	2.409	3.943	1.909	0.591
0.20	0.369	0.435	1.228	4.839	4.047	3.740	4.666	2.460	0.621

0.25	0.542	0.633	1.817	5.665	5.147	5.224	5.154	2.859	0.912
0.30	0.206	1.078	2.470	6.410	6.447	6.265	6.135	3.551	0.409
0.35	0.176	1.946	3.697	7.402	8.129	7.635	7.632	4.653	0.229
0.40	0.048	2.100	4.089	8.098	9.217	8.788	8.182	5.044	0.033
0.45	0.504	2.225	4.768	9.054	10.320	10.710	8.465	5.345	0.816
0.50	0.311	2.239	4.775	9.511	11.285	11.301	8.997	5.642	0.250
0.55	0.430	3.745	6.367	11.115	12.930	13.922	10.202	6.653	0.022
0.60	0.301	3.973	7.085	11.861	14.342	15.131	11.140	7.328	0.018
0.65	0.344	4.386	7.813	12.778	15.658	16.696	11.894	7.900	0.020
0.70	0.361	4.773	8.545	13.678	17.007	18.230	12.683	8.492	0.022
0.75	0.527	5.324	9.287	14.732	18.269	20.094	13.306	8.993	0.028
0.80	0.414	5.343	9.943	15.293	19.617	21.030	14.254	9.561	0.049
0.85	0.088	5.683	10.853	16.200	21.647	22.365	15.658	10.740	0.100
0.90	0.096	5.819	11.456	16.862	22.711	23.612	16.279	11.026	0.033
0.95	0.365	6.779	12.325	18.338	24.121	26.262	16.802	11.617	0.069
1.00	0.005	6.618	13.016	18.744	25.759	26.857	18.072	12.404	0.004
<b>Sulfametazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.002	0.006	0.010	4.006	0.708	7.009	1.352	4.573	0.001
0.05	0.485	0.344	0.199	3.749	0.040	6.831	0.681	4.748	0.739
0.10	0.351	0.213	0.110	3.524	0.267	6.147	0.859	4.397	0.517
0.15	0.394	0.241	0.119	3.294	0.693	5.623	0.773	4.209	0.591
0.20	0.410	0.245	0.114	3.064	1.100	5.079	0.727	3.996	0.621
0.25	0.582	0.388	0.194	2.829	1.609	4.672	0.451	3.927	0.911
0.30	0.245	0.287	0.215	2.674	1.942	3.814	0.643	3.587	0.408
0.35	0.213	0.227	0.314	2.299	1.941	3.268	1.310	2.870	0.228
0.40	0.012	0.037	0.031	2.198	2.495	2.503	1.079	2.816	0.035
0.45	0.539	0.181	0.020	1.867	3.042	2.446	0.597	2.846	0.813
0.50	0.278	0.507	0.632	1.989	3.714	1.147	0.346	2.882	0.253
0.55	0.398	0.616	0.215	1.092	3.811	1.674	0.708	2.263	0.018
0.60	0.271	0.495	0.226	0.967	4.123	0.912	0.818	1.956	0.014
0.65	0.315	0.551	0.243	0.696	4.527	0.451	0.755	1.746	0.016
0.70	0.333	0.581	0.259	0.446	4.916	0.052	0.718	1.520	0.017
0.75	0.501	0.766	0.280	0.066	5.385	0.296	0.529	1.379	0.022
0.80	0.389	0.441	0.218	0.121	5.795	1.319	0.624	1.178	0.054
0.85	0.111	0.423	0.381	0.120	5.686	2.018	1.111	0.432	0.094
0.90	0.074	0.210	0.263	0.145	6.341	2.793	0.905	0.490	0.040
0.95	0.345	0.776	0.380	0.861	6.737	2.488	0.613	0.278	0.062
1.00	0.011	0.277	0.340	0.662	6.966	3.786	0.964	0.093	0.009

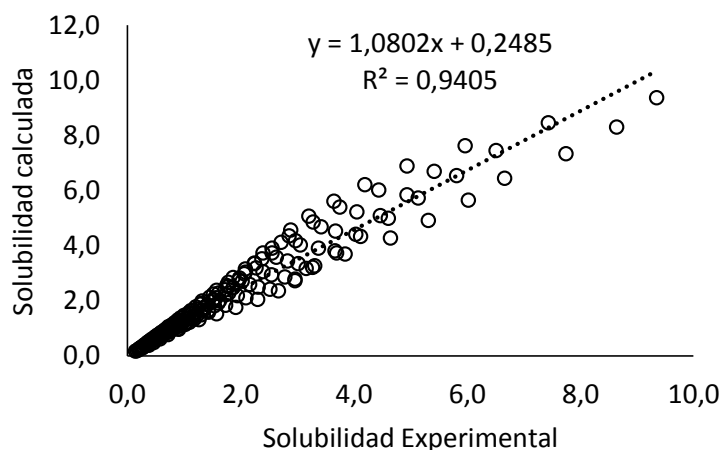
De acuerdo a la figura 15, figura 16 y figura 17 donde se muestra la correlación entre los datos de solubilidad experimental y calculada expresada en fracción molar ( $x_3$ ) según el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-

propanol, se identifica que para el caso de la SMR y SMT se obtienen retenciones lineales corroborando la concordancia con los datos experimentales a diferencia de la SD que presenta valores un poco más alejados observando pequeños desplazamientos con un  $R^2 = 0.9405$ .

**Figura 15**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y van 't*

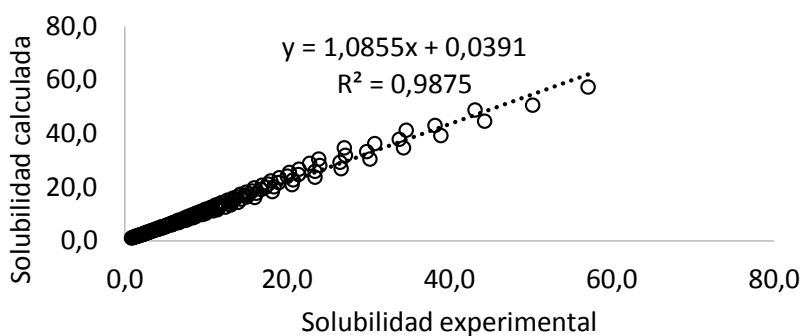
*Hoff de la SD en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



**Figura 16**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y Van 't*

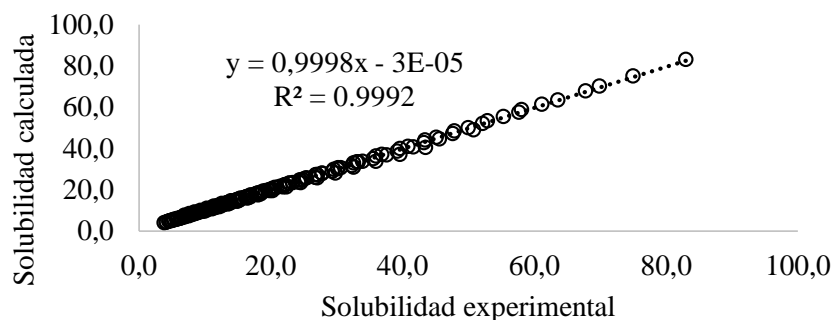
*Hoff de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



**Figura 17**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Combinado de Yalkowsky-Roseman y Van 't*

*Hoff de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



**6.2.4 Aplicación del modelo de Apelblat para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas.**

La Tabla 12, muestra los parámetros de la ecuación de Apelblat los cuales fueron calculados mediante el Software TableCurve 2D. (SYSTAT software inc., 2002).

**Tabla 12**

*Parámetros de la Ecuación de Apelblat para SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolvente Acetonitrilo + n-propanol.*

w1	Sulfadiazina			Sulfamerazina			Sulfametazina		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0.00	255.98	-15502.93	-37.55	7.04	-3682.39	-0.55	-48.47	-256.48	7.37
0.05	-180.25	4001.87	27.53	-7.35	-3020.79	1.61	-24.21	-1369.82	3.78
0.10	-158.22	3077.88	24.22	-45.35	-1312.43	7.29	-20.50	-1571.77	3.27
0.15	-151.82	2825.84	23.27	-74.49	1.81	11.65	-11.73	-1998.40	2.00
0.20	-133.55	2081.22	20.52	-106.85	1460.86	16.49	-4.28	-2366.53	0.92
0.25	-192.47	4787.44	29.28	-131.54	2577.23	20.19	9.43	-3012.30	-1.09
0.30	-140.69	2574.19	21.51	-172.58	4420.60	26.33	8.30	-2999.99	-0.88
0.35	-159.33	3509.33	24.25	-214.09	6283.63	32.54	6.14	-2943.56	-0.52
0.40	-169.28	4131.39	25.64	-246.75	7755.48	37.43	11.84	-3233.73	-1.33
0.45	-104.69	1435.42	15.91	-263.52	8522.20	39.94	35.79	-4333.46	-4.87
0.50	-139.69	3193.83	21.04	-306.99	10473.84	46.44	31.04	-4159.57	-4.12
0.55	-74.81	536.37	11.24	-354.80	12613.74	53.59	23.19	-3850.86	-2.91
0.60	-105.96	2220.09	15.75	-382.40	13861.50	57.72	34.13	-4374.89	-4.51
0.65	-63.69	479.98	9.38	-416.89	15414.43	62.88	41.05	-4719.77	-5.50
0.70	-93.21	2017.19	13.68	-450.16	16912.76	67.86	45.92	-4973.36	-6.19
0.75	-99.14	2453.96	14.49	-485.70	18511.26	73.18	52.32	-5295.53	-7.11
0.80	-93.42	2325.02	13.59	-510.04	19614.69	76.82	64.79	-5884.97	-8.94
0.85	-104.64	2868.82	15.27	-536.88	20827.88	80.84	76.56	-6443.53	-10.66
0.90	-31.23	-477.36	4.39	-566.45	22161.72	85.27	87.51	-6967.88	-12.25



0.95	-143.96	4335.99	21.37	-610.01	24115.81	91.78	84.83	-6887.34	-11.81
1.00	201.15	-11287.18	-29.96	-630.93	25067.54	94.91	102.44	-7704.45	-14.41

En la Tabla 13, se presenta la solubilidad calculada del modelo de Apelblat mediante la ecuación 24 para la SD, SMR y SMT, de igual forma en la Tabla 14 se presenta la desviación relativa de cada una de las sulfonamidas.

**Tabla 13**

*Solubilidad Calculada Según el Modelo de Apelblat de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes*

*Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.153	0.209	0.280	0.368	0.473	0.597	0.741	0.904	1.086
0.05	0.179	0.227	0.288	0.365	0.462	0.586	0.742	0.939	1.188
0.10	0.202	0.256	0.323	0.409	0.516	0.652	0.822	1.034	1.301
0.15	0.225	0.285	0.360	0.454	0.573	0.722	0.908	1.140	1.431
0.20	0.251	0.317	0.400	0.503	0.632	0.792	0.991	1.238	1.544
0.25	0.280	0.349	0.434	0.541	0.675	0.842	1.053	1.316	1.645
0.30	0.311	0.388	0.483	0.600	0.745	0.924	1.144	1.416	1.749
0.35	0.353	0.435	0.536	0.661	0.815	1.005	1.238	1.525	1.877
0.40	0.407	0.495	0.602	0.733	0.892	1.088	1.326	1.618	1.974
0.45	0.473	0.573	0.693	0.837	1.010	1.215	1.460	1.751	2.096
0.50	0.561	0.666	0.791	0.941	1.119	1.330	1.582	1.881	2.236
0.55	0.679	0.802	0.945	1.110	1.302	1.524	1.780	2.075	2.414
0.60	0.896	1.031	1.185	1.363	1.567	1.800	2.069	2.376	2.728
0.65	1.019	1.168	1.336	1.526	1.740	1.980	2.250	2.552	2.891
0.70	1.275	1.431	1.607	1.804	2.026	2.275	2.554	2.867	3.218
0.75	1.585	1.756	1.947	2.161	2.399	2.666	2.963	3.295	3.665
0.80	1.915	2.105	2.316	2.550	2.809	3.097	3.415	3.768	4.159
0.85	2.317	2.535	2.778	3.048	3.349	3.684	4.057	4.471	4.931
0.90	2.669	2.976	3.309	3.671	4.063	4.488	4.947	5.442	5.976
0.95	2.977	3.307	3.686	4.118	4.612	5.176	5.821	6.558	7.401
1.00	3.202	3.845	4.545	5.294	6.084	6.902	7.735	8.571	9.396
<b>Sulfamerazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.914	1.144	1.420	1.749	2.139	2.598	3.136	3.761	4.485
0.05	1.043	1.301	1.610	1.979	2.417	2.934	3.540	4.249	5.072
0.10	1.195	1.479	1.821	2.231	2.720	3.302	3.991	4.804	5.760
0.15	1.366	1.681	2.061	2.518	3.066	3.721	4.503	5.431	6.532
0.20	1.563	1.911	2.333	2.841	3.455	4.192	5.078	6.139	7.409

0.25	1.785	2.172	2.641	3.209	3.896	4.727	5.730	6.939	8.395
0.30	2.048	2.473	2.990	3.621	4.389	5.325	6.466	7.856	9.550
0.35	2.339	2.803	3.371	4.068	4.924	5.975	7.269	8.862	10.825
0.40	2.683	3.195	3.824	4.600	5.559	6.745	8.215	10.040	12.307
0.45	3.058	3.627	4.329	5.196	6.270	7.604	9.261	11.326	13.903
0.50	3.526	4.148	4.922	5.887	7.092	8.602	10.497	12.883	15.894
0.55	4.019	4.689	5.530	6.590	7.928	9.621	11.770	14.506	18.002
0.60	4.597	5.332	6.263	7.443	8.940	10.845	13.278	16.394	20.403
0.65	5.260	6.062	7.086	8.394	10.067	12.211	14.970	18.532	23.152
0.70	6.020	6.893	8.020	9.471	11.341	13.756	16.885	20.955	26.274
0.75	6.891	7.836	9.073	10.682	12.772	15.492	19.042	23.698	29.832
0.80	7.883	8.919	10.287	12.079	14.420	17.482	21.500	26.796	33.811
0.85	8.988	10.114	11.619	13.607	16.221	19.660	24.198	30.213	38.228
0.90	10.297	11.520	13.178	15.389	18.319	22.199	27.350	34.222	43.438
0.95	11.787	13.082	14.879	17.313	20.576	24.941	30.790	38.665	49.331
1.00	13.475	14.886	16.871	19.583	23.240	28.153	34.766	43.706	55.865
<b>Sulfametazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	3.651	4.231	4.890	5.636	6.478	7.427	8.495	9.693	11.034
0.05	3.939	4.597	5.341	6.182	7.128	8.188	9.373	10.695	12.163
0.10	4.263	4.993	5.821	6.759	7.815	9.001	10.328	11.810	13.458
0.15	4.611	5.424	6.348	7.395	8.576	9.902	11.385	13.040	14.879
0.20	4.988	5.893	6.923	8.092	9.410	10.892	12.551	14.400	16.455
0.25	5.391	6.402	7.555	8.862	10.336	11.991	13.841	15.897	18.176
0.30	5.847	6.963	8.241	9.694	11.339	13.191	15.267	17.583	20.157
0.35	6.316	7.544	8.953	10.562	12.390	14.455	16.778	19.380	22.281
0.40	6.850	8.214	9.783	11.578	13.621	15.932	18.535	21.451	24.703
0.45	7.381	8.910	10.670	12.682	14.964	17.538	20.422	23.635	27.195
0.50	8.046	9.736	11.688	13.927	16.478	19.367	22.618	26.257	30.306
0.55	8.678	10.521	12.659	15.123	17.944	21.154	24.786	28.874	33.450
0.60	9.380	11.427	13.807	16.553	19.700	23.281	27.331	31.885	36.977
0.65	10.147	12.414	15.055	18.108	21.613	25.606	30.127	35.212	40.897
0.70	10.982	13.486	16.413	19.804	23.705	28.157	33.205	38.889	45.251
0.75	11.882	14.652	17.897	21.666	26.008	30.972	36.606	42.954	50.062
0.80	12.860	15.936	19.547	23.746	28.587	34.121	40.396	47.458	55.348
0.85	13.875	17.275	21.277	25.938	31.315	37.462	44.429	52.261	60.997
0.90	15.028	18.802	23.255	28.451	34.452	41.317	49.097	57.837	67.575
0.95	16.257	20.396	25.295	31.033	37.685	45.322	54.010	63.809	74.770
1.00	17.577	22.177	27.633	34.029	41.443	49.945	59.598	70.454	82.550

En la Tabla 14, se observan los valores que presentan mayor desviación, respecto a la SMT, el valor que más desviación presenta se encuentra en la temperatura de 303.15 K con 6.624 es mayor con respecto a la desviación de los datos que registran la SD y SMR, 3.58 y 4.062 respectivamente.

**Tabla 14***Desviación Relativa Según el Modelo de Apelblat de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes**Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.55	0.31	2.04	5.10	0.47	1.76	2.74	0.98	1.02
0.05	0.23	0.16	0.12	0.39	0.48	0.30	0.20	0.07	0.09
0.10	0.52	0.50	0.73	0.57	0.21	0.30	0.09	0.31	0.17
0.15	0.22	0.04	0.43	0.20	0.70	0.25	0.13	0.07	0.01
0.20	0.28	0.12	0.18	0.08	0.46	0.38	0.09	0.19	0.07
0.25	0.31	0.80	0.22	0.94	0.11	0.09	0.23	0.43	0.21
0.30	0.10	0.28	0.71	0.06	0.15	0.24	0.02	0.56	0.22
0.35	0.05	0.43	0.31	0.12	0.16	1.22	0.36	0.33	0.13
0.40	0.19	0.02	0.17	0.22	0.28	0.46	0.16	0.22	0.05
0.45	0.25	0.21	0.81	0.09	0.11	0.36	0.06	0.52	0.22
0.50	0.19	0.81	0.01	0.02	0.63	0.32	0.34	0.53	0.73
0.55	0.01	0.33	0.49	0.36	0.80	0.06	0.17	0.47	0.50
0.60	0.42	0.42	0.31	0.01	0.34	0.49	0.22	0.34	0.44
0.65	0.22	0.01	0.53	0.55	0.53	0.08	0.02	0.15	0.02
0.70	0.44	0.67	0.26	0.49	0.30	0.20	0.22	0.31	0.32
0.75	0.02	0.76	0.04	0.00	0.20	1.10	0.49	0.28	0.26
0.80	0.06	0.36	0.02	0.16	0.85	1.12	0.20	0.36	0.94
0.85	0.47	0.38	0.20	0.82	0.97	0.02	0.04	0.56	0.31
0.90	0.13	0.39	0.15	0.02	0.65	0.44	0.03	0.28	0.05
0.95	0.34	0.87	0.28	0.21	0.07	0.72	0.06	0.62	0.56
1.00	1.28	0.10	2.33	0.54	1.03	3.58	0.17	0.90	0.47
<b>Sulfamerazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.394	0.328	1.055	1.725	0.450	1.848	1.998	0.156	0.561
0.05	0.711	0.758	1.197	1.822	0.343	0.972	1.355	0.292	0.239
0.10	0.817	0.680	1.274	1.514	0.243	0.886	1.420	0.089	0.440
0.15	0.891	0.819	1.405	1.317	0.138	0.546	1.279	0.083	0.488
0.20	1.090	0.853	1.490	1.116	0.040	0.258	1.153	0.058	0.555
0.25	1.219	1.109	1.648	0.993	0.051	0.251	0.851	0.194	0.470
0.30	1.290	0.943	1.746	0.687	0.189	0.234	1.031	0.127	0.773
0.35	1.239	0.785	1.714	0.192	0.261	0.117	1.297	0.465	1.115
0.40	1.399	0.803	1.884	0.063	0.411	0.392	1.206	0.547	1.243
0.45	1.711	1.223	1.993	0.049	0.465	1.214	0.606	0.120	0.911
0.50	1.796	1.029	2.290	0.125	0.657	1.161	0.778	0.510	1.286
0.55	1.437	0.561	2.282	0.452	0.273	1.781	0.479	0.562	1.256
0.60	1.669	0.716	2.317	0.688	0.536	1.901	0.541	0.660	1.440

0.65	1.783	0.739	2.453	0.916	0.560	2.206	0.372	0.681	1.496
0.70	1.932	0.760	2.548	1.118	0.649	2.516	0.268	0.744	1.542
0.75	1.943	0.645	2.674	1.235	0.609	3.060	0.003	0.737	1.533
0.80	2.186	0.927	2.678	1.528	0.886	3.008	0.136	0.775	1.785
0.85	2.490	1.261	2.825	1.899	1.349	2.926	0.336	1.081	2.052
0.90	2.578	1.356	2.847	2.091	1.390	3.178	0.277	1.029	2.106
0.95	2.489	0.984	3.076	2.124	1.161	4.062	0.268	0.998	1.985
1.00	2.922	1.452	3.052	2.525	1.657	3.719	0.116	1.187	2.304

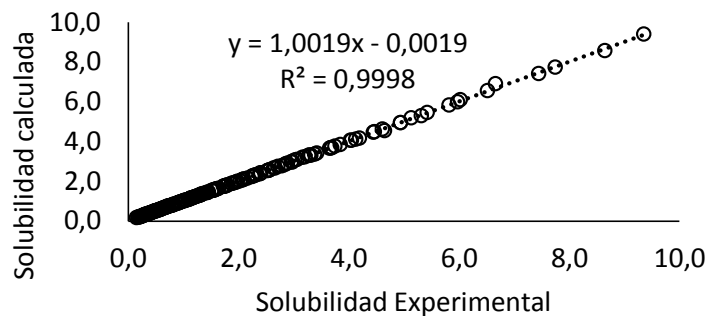
Sulfametazina T(K)									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.945	0.175	0.338	4.609	0.014	6.425	1.139	4.280	0.999
0.05	1.069	0.163	0.285	3.972	0.225	6.624	0.659	4.518	1.336
0.10	0.873	0.033	0.157	3.687	0.460	6.013	0.884	4.151	1.084
0.15	0.780	0.058	0.069	3.312	0.721	5.643	0.890	3.957	1.050
0.20	0.698	0.043	0.036	2.942	0.971	5.246	0.940	3.720	1.007
0.25	0.676	0.168	0.117	2.474	1.228	5.068	0.793	3.663	1.096
0.30	0.479	0.060	0.217	2.199	1.436	4.352	1.143	3.150	0.798
0.35	0.202	0.309	0.470	2.092	1.695	3.551	1.597	2.600	0.488
0.40	0.120	0.352	0.484	1.664	1.913	3.128	1.671	2.303	0.404
0.45	0.165	0.001	0.587	1.086	2.192	3.285	1.232	2.532	0.717
0.50	0.017	0.264	0.473	0.701	2.374	2.512	1.548	1.965	0.339
0.55	0.511	0.872	0.737	0.407	3.066	2.460	1.406	1.735	0.336
0.60	0.573	0.739	0.862	0.097	3.179	1.882	1.642	1.407	0.213
0.65	0.720	0.802	0.961	0.303	3.452	1.544	1.665	1.175	0.147
0.70	0.800	0.847	1.047	0.656	3.739	1.139	1.704	0.917	0.120
0.75	1.056	1.047	1.155	1.170	4.075	1.026	1.613	0.735	0.086
0.80	1.002	0.850	1.347	1.435	4.178	0.278	1.912	0.466	0.097
0.85	0.879	0.628	1.425	1.654	4.083	0.487	2.265	0.024	0.374
0.90	1.048	0.611	1.630	2.080	4.348	0.879	2.402	0.202	0.408
0.95	1.417	1.039	1.587	2.640	4.907	0.710	1.989	0.339	0.334
1.00	1.228	0.638	1.823	2.810	4.781	1.719	2.542	0.717	0.629

En la figura 18, figura 19 y figura 20 se observa la solubilidad experimental respecto a la calculada expresada en fracción molar ( $x_3$ ) según el modelo de Apelblat los cuales presentan en la SD, SMR y SMT un alto ajuste de los datos calculados con respecto a los experimentales obteniéndose índices de correlación de 0.9998, 0.9809 y 0.9899 para la SD, SMR y SMT respectivamente.

### Figura 18

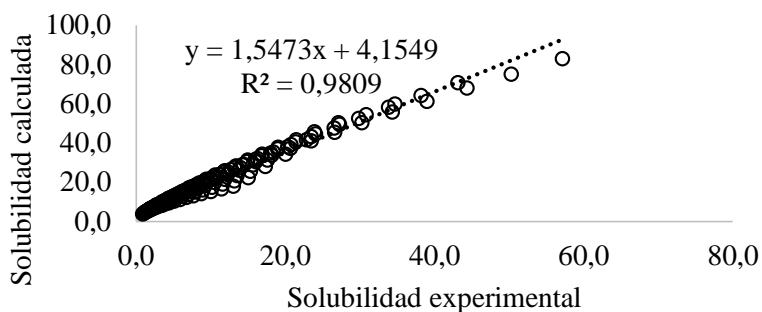
*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Apelblat de la SD en Mezclas Cosolventes*

*Acetonitrilo + n-propanol.*



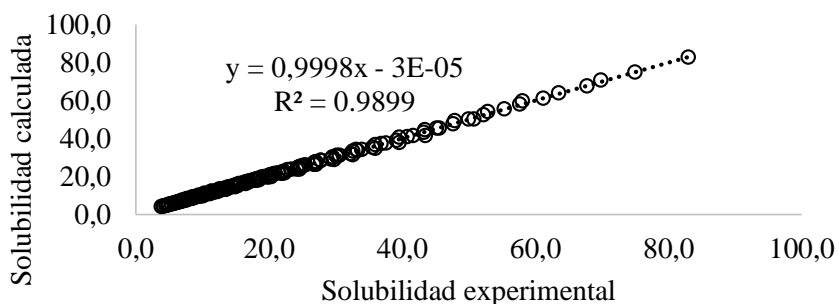
**Figura 19**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Apelblat de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



**Figura 20**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Apelblat de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



### **6.2.5 Aplicación del modelo de Buchowski-Ksiazaczak para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas.**

En la Tabla 15, se presenta la solubilidad calculada del modelo de Buchowski-Ksiazaczak mediante la ecuación 27 para la SD, SMR y SMT, de igual forma en la Tabla 16, se presenta la desviación relativa de cada una de las sulfonamidas calculada como la diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada.

**Tabla 15**

*Solubilidad Calculada Según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.038	0.063	0.102	0.163	0.255	0.394	0.600	0.903	1.340
0.05	0.041	0.067	0.108	0.172	0.269	0.414	0.630	0.945	1.400
0.10	0.046	0.076	0.122	0.193	0.301	0.462	0.699	1.045	1.541
0.15	0.053	0.086	0.138	0.217	0.336	0.514	0.775	1.154	1.696
0.20	0.059	0.096	0.153	0.239	0.370	0.563	0.846	1.255	1.838
0.25	0.064	0.104	0.165	0.258	0.397	0.603	0.903	1.336	1.951
0.30	0.071	0.115	0.182	0.283	0.434	0.657	0.981	1.447	2.107
0.35	0.079	0.126	0.199	0.309	0.472	0.712	1.060	1.557	2.261
0.40	0.086	0.137	0.215	0.333	0.508	0.764	1.134	1.662	2.407
0.45	0.096	0.152	0.238	0.368	0.558	0.837	1.238	1.807	2.608
0.50	0.106	0.169	0.263	0.404	0.611	0.912	1.344	1.957	2.815
0.55	0.122	0.192	0.298	0.456	0.687	1.020	1.497	2.170	3.108
0.60	0.141	0.220	0.340	0.517	0.774	1.146	1.673	2.414	3.443
0.65	0.165	0.257	0.394	0.596	0.889	1.307	1.899	2.726	3.870
0.70	0.195	0.302	0.460	0.692	1.025	1.499	2.166	3.094	4.368
0.75	0.238	0.365	0.553	0.824	1.213	1.763	2.530	3.591	5.040
0.80	0.289	0.441	0.662	0.981	1.434	2.069	2.952	4.163	5.807
0.85	0.365	0.551	0.821	1.205	1.747	2.503	3.542	4.959	6.869
0.90	0.473	0.708	1.044	1.518	2.181	3.096	4.346	6.033	8.290
0.95	0.602	0.891	1.302	1.878	2.676	3.768	5.246	7.228	9.858
1.00	0.849	1.241	1.790	2.549	3.588	4.993	6.874	9.367	12.640

<b>Sulfamerazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.485	0.741	1.117	1.658	2.431	3.519	5.032	7.114	9.948
0.05	0.566	0.859	1.287	1.900	2.769	3.986	5.670	7.976	11.098
0.10	0.662	0.999	1.486	2.182	3.161	4.525	6.403	8.959	12.403
0.15	0.774	1.160	1.716	2.504	3.607	5.135	7.226	10.058	13.854
0.20	0.904	1.347	1.980	2.873	4.115	5.826	8.154	11.291	15.474
0.25	1.056	1.564	2.285	3.295	4.693	6.606	9.197	12.669	17.275
0.30	1.237	1.820	2.641	3.786	5.361	7.505	10.392	14.239	19.317
0.35	1.441	2.107	3.041	4.333	6.101	8.494	11.699	15.947	21.527
0.40	1.688	2.452	3.516	4.981	6.972	9.652	13.221	17.927	24.074
0.45	1.966	2.838	4.045	5.696	7.929	10.916	14.874	20.065	26.812
0.50	2.314	3.318	4.698	6.575	9.097	12.451	16.870	22.633	30.083
0.55	2.687	3.829	5.390	7.499	10.319	14.049	18.935	25.276	33.431
0.60	3.135	4.440	6.212	8.591	11.754	15.913	21.333	28.329	37.281
0.65	3.658	5.148	7.158	9.842	13.388	18.026	24.035	31.750	41.572

0.70	4.268	5.968	8.248	11.273	15.246	20.413	27.072	35.576	46.346
0.75	4.979	6.918	9.502	12.911	17.361	23.116	30.491	39.860	51.663
0.80	5.813	8.025	10.954	14.794	19.779	26.188	34.357	44.678	57.613
0.85	6.754	9.266	12.573	16.883	22.444	29.556	38.572	49.903	64.031
0.90	7.893	10.758	14.507	19.362	25.590	33.509	43.491	55.969	71.445
0.95	9.186	12.442	16.676	22.126	29.077	37.866	48.883	62.582	79.484
1.00	10.705	14.408	19.192	25.314	33.075	42.832	54.996	70.040	88.504
<b>Sulfametazina 10.000 x3 T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	3.616	5.320	7.721	11.063	15.661	21.915	30.329	41.533	56.302
0.05	3.897	5.713	8.265	11.805	16.659	23.242	32.071	43.795	59.205
0.10	4.226	6.173	8.897	12.663	17.811	24.767	34.069	46.380	62.514
0.15	4.575	6.657	9.562	13.564	19.014	26.357	36.143	49.056	65.928
0.20	4.954	7.182	10.279	14.531	20.303	28.053	38.351	51.895	69.539
0.25	5.355	7.736	11.034	15.547	21.652	29.823	40.645	54.837	73.271
0.30	5.819	8.374	11.900	16.706	23.186	31.829	43.239	58.153	77.464
0.35	6.303	9.038	12.797	17.905	24.767	33.889	45.894	61.536	81.727
0.40	6.842	9.773	13.787	19.221	26.497	36.137	48.781	65.203	86.335
0.45	7.368	10.489	14.749	20.497	28.168	38.300	51.550	68.710	90.729
0.50	8.045	11.406	15.975	22.116	30.282	41.029	55.032	73.105	96.218
0.55	8.723	12.321	17.194	23.721	32.369	43.712	58.445	77.399	101.563
0.60	9.434	13.277	18.464	25.386	34.528	46.480	61.953	81.799	107.025
0.65	10.221	14.331	19.858	27.209	36.883	49.488	65.755	86.552	112.906
0.70	11.071	15.465	21.353	29.156	39.390	52.680	69.775	91.563	119.086
0.75	12.009	16.713	22.992	31.282	42.118	56.142	74.121	96.963	125.726
0.80	12.991	18.013	24.692	33.482	44.931	59.699	78.573	102.475	132.484
0.85	13.998	19.342	26.425	35.716	47.778	63.288	83.050	108.003	139.240
0.90	15.187	20.906	28.457	38.325	51.092	67.453	88.228	114.376	147.005
0.95	16.491	22.614	30.668	41.154	54.673	71.938	93.786	121.195	155.287
1.00	17.795	24.316	32.863	43.953	58.204	76.344	99.229	127.851	163.346

En la Tabla 16, se observan valores que presentan mayor desviación, identificándose grandes diferencias respecto a los otros modelos, la sustancia que presenta mayor desviación es las SMT con un valor de 415.36 a una temperatura de 318.15 K, mientras que la SMR con 120.55 y SD 84.995.

**Tabla 16**

*Desviación Relativa Según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak de SD, SMR y SMT en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Sulfadiazina T(K)</b>									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15

0.00	74.813	69.975	62.856	58.057	45.857	32.877	16.764	1.145	22.103
0.05	77.315	70.671	62.576	52.808	41.649	29.512	14.930	0.708	17.943
0.10	77.133	70.161	62.549	52.519	41.889	28.933	14.819	0.683	18.288
0.15	76.562	69.793	61.903	52.369	41.704	28.572	14.483	1.237	18.517
0.20	76.391	69.755	61.880	52.363	41.719	28.607	14.536	1.174	19.153
0.25	77.169	70.004	62.109	51.910	41.235	28.516	14.402	1.951	18.852
0.30	77.097	70.477	62.624	52.797	41.603	29.020	14.221	1.611	20.169
0.35	77.720	70.893	63.048	53.382	42.184	28.263	14.707	2.470	20.596
0.40	78.910	72.324	64.289	54.419	42.903	30.063	14.345	2.980	21.906
0.45	79.682	73.350	65.877	56.061	44.745	30.882	15.282	2.689	24.704
0.50	81.057	74.481	66.788	57.111	45.738	31.217	14.739	4.576	24.945
0.55	82.028	76.094	68.579	58.807	46.863	33.018	16.048	4.085	29.426
0.60	83.171	77.138	69.457	59.711	47.933	32.767	15.620	5.325	30.921
0.65	83.826	77.975	70.638	61.153	48.659	34.035	15.607	6.654	33.887
0.70	84.614	79.028	71.416	61.471	49.558	34.220	15.368	8.214	36.148
0.75	84.995	79.039	71.608	61.849	49.539	33.140	15.010	9.292	37.874
0.80	84.899	78.977	71.409	61.597	49.401	32.427	13.745	10.869	38.319
0.85	84.172	78.172	70.516	60.139	48.336	32.065	12.642	11.543	38.868
0.90	82.285	76.117	68.507	58.647	45.966	30.705	12.128	11.171	38.799
0.95	79.710	72.813	64.761	54.480	42.023	26.688	9.829	10.893	32.460
1.00	73.138	67.752	61.532	52.109	40.423	25.073	11.288	8.298	35.151

**Sulfamerazina T(K)**

w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	46.76	35.41	22.18	3.52	13.16	32.93	63.69	89.44	120.55
0.05	45.39	34.43	21.03	2.23	14.19	34.55	62.33	87.17	118.30
0.10	44.17	32.92	19.42	0.73	15.93	35.82	62.69	86.31	114.39
0.15	42.85	31.53	17.91	0.74	17.49	37.23	62.54	85.04	111.08
0.20	41.53	30.11	16.37	2.23	19.08	38.61	62.44	83.81	107.70
0.25	40.11	28.79	14.92	3.69	20.50	40.11	61.89	82.23	104.81
0.30	38.83	27.11	13.20	5.29	22.39	41.27	62.37	81.47	100.70
0.35	37.63	25.42	11.35	6.71	24.24	42.32	63.03	80.79	96.64
0.40	36.21	23.85	9.78	8.33	25.93	43.65	62.87	79.53	93.18
0.45	34.62	22.71	8.42	9.67	27.03	45.31	61.57	77.37	91.10
0.50	33.20	20.84	6.73	11.54	29.11	46.44	61.96	76.58	86.84
0.55	32.20	18.80	4.76	13.28	30.51	48.62	61.64	75.22	83.37
0.60	30.66	17.34	3.13	14.63	32.18	49.52	61.54	73.94	80.10
0.65	29.21	15.70	1.45	16.18	33.73	50.87	61.15	72.49	76.88
0.70	27.73	14.07	0.22	17.69	35.30	52.13	60.76	71.04	73.68
0.75	26.33	12.29	1.93	19.37	36.75	53.78	60.13	69.44	70.52
0.80	24.65	10.86	3.63	20.61	38.38	54.31	60.01	68.03	67.35
0.85	22.99	9.54	5.15	21.72	40.23	54.74	59.94	66.96	64.06
0.90	21.38	7.88	6.95	23.19	41.64	55.75	59.45	65.23	61.01
0.95	20.13	5.82	8.63	25.08	42.95	57.99	58.33	63.47	57.93

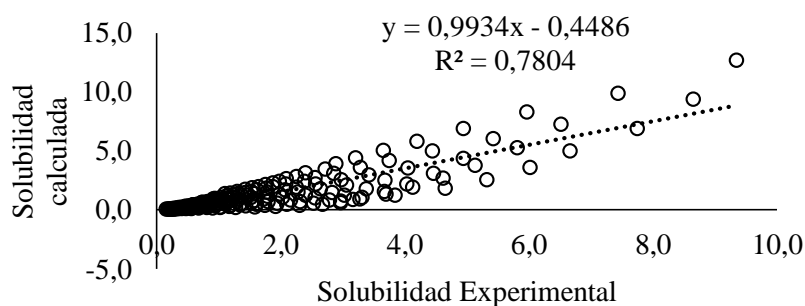


1.00	18.23	4.61	10.28	26.00	44.68	57.80	58.37	62.16	54.78
Sulfametazina T(K)									
w <sub>1</sub>	278.15	283.15	288.15	293.15	298.15	303.15	308.15	313.15	318.15
0.00	0.00	25.95	57.35	87.25	141.79	214.01	261.09	310.16	415.36
0.05	0.00	24.09	54.29	83.37	133.20	202.65	244.41	291.00	393.26
0.10	0.00	23.58	52.59	80.46	126.87	191.72	232.78	276.43	369.55
0.15	0.00	22.67	50.51	77.33	120.12	181.21	220.28	261.32	347.76
0.20	0.00	21.82	48.52	74.30	113.66	171.07	208.43	246.96	326.86
0.25	0.00	20.64	46.22	71.09	106.90	161.31	195.99	232.31	307.55
0.30	0.00	20.33	44.71	68.55	101.55	151.80	186.46	220.31	287.36
0.35	0.00	20.18	43.61	65.97	96.51	142.77	177.90	209.27	268.60
0.40	0.00	19.40	41.61	63.25	90.81	133.92	167.59	196.97	250.90
0.45	0.00	17.72	39.04	59.87	84.11	125.56	155.53	183.35	236.01
0.50	0.00	17.46	37.33	57.69	79.41	117.17	147.08	172.96	218.56
0.55	0.00	18.12	36.82	56.21	74.86	111.72	139.11	163.41	204.65
0.60	0.00	17.05	34.88	53.21	69.70	103.41	130.40	152.93	190.05
0.65	0.00	16.37	33.18	50.71	64.76	96.25	121.89	142.92	176.48
0.70	0.00	15.64	31.46	48.18	59.95	89.22	113.71	133.29	163.49
0.75	0.00	15.26	29.95	46.08	55.34	83.13	105.75	124.07	151.36
0.80	0.00	13.99	28.03	43.02	50.60	75.45	98.23	114.92	139.13
0.85	0.00	12.67	25.97	39.97	46.34	68.12	91.16	106.71	127.42
0.90	0.00	11.87	24.36	37.51	41.85	61.82	84.02	98.15	116.66
0.95	0.00	12.03	23.17	36.11	37.96	57.60	77.10	90.58	106.99
1.00	0.00	10.35	21.09	32.79	33.73	50.23	70.73	82.77	96.63

De acuerdo a la figura 21, figura 22 y figura 23 donde se compara la solubilidad experimental respecto a la calculada de la SD, SMR y SMT expresada en fracción molar ( $x_3$ ), se evidenció que para el caso de la SD no se establecen datos concordantes con los experimentales debido a su correlación de 0.7804, respecto a la SMR y SMT presentan mayor correlación, 0.968 y 0.9998 respectivamente.

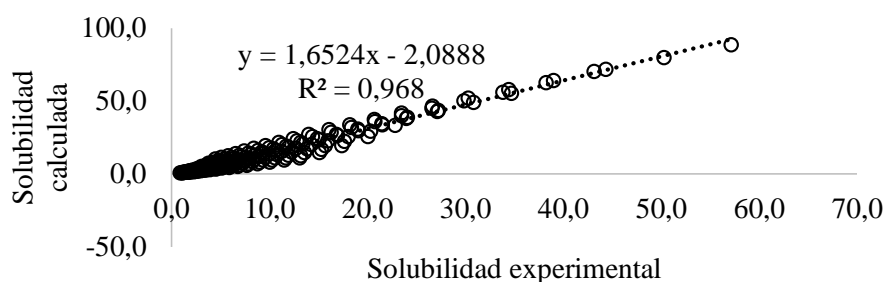
### Figura 21

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Buchowski-Ksiazaczak de la SD en Mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

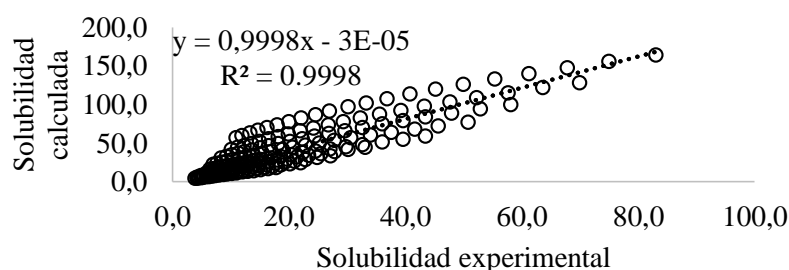


**Figura 22**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Buchowski-Ksiazaczak de la SMR en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

**Figura 23**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Buchowski-Ksiazaczak de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



### **6.2.6 Aplicación del modelo de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas.**

En la Tabla 17, se presentan los valores de solubilidad calculados mediante el modelo de Hildebrand en función de la composición cosolvente a nueve temperaturas para la SD, SMR y SMT respectivamente. Estos cálculos fueron obtenidos a partir de la ecuación 25 y ecuación 26 y a través del programa TableCurve 2D. (SYSTAT software inc., 2002).

**Tabla 17**

*Solubilidad calculada según el modelo de Hildebrand de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol.*

W	Sulfadiazina 10.000 x3 $x_{3-Cal}$					
	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
0.471	3.425	3.824	4.354	4.353	4.351	4.351
0.460	3.120	3.884	3.686	3.686	3.685	3.685
0.518	2.841	2.820	3.145	3.145	3.145	3.145
0.577	2.586	2.864	2.705	2.705	2.705	2.705
0.635	2.353	2.138	2.343	2.344	2.344	2.344
0.675	2.140	2.171	2.046	2.046	2.047	2.046

0.744	1.946	1.666	1.799	1.800	1.800	1.800
0.816	1.769	1.692	1.594	1.595	1.595	1.595
0.890	1.608	1.335	1.423	1.423	1.423	1.423
1.011	1.460	1.355	1.279	1.279	1.279	1.279
1.126	1.326	1.100	1.158	1.158	1.158	1.158
1.292	1.204	1.117	1.056	1.056	1.056	1.056
1.572	1.093	0.932	0.970	0.970	0.970	0.970
1.731	0.991	0.946	0.897	0.897	0.897	0.897
2.032	0.899	0.812	0.835	0.835	0.835	0.835
2.404	0.816	0.825	0.783	0.783	0.783	0.783
2.833	0.740	0.728	0.739	0.739	0.739	0.739
3.382	0.671	0.740	0.702	0.702	0.702	0.702
4.037	0.608	0.672	0.672	0.672	0.672	0.672
4.615	0.551	0.683	0.646	0.646	0.647	0.647
6.022	0.500	0.638	0.627	0.627	0.627	0.627

**Sulfamerazina 10.000 x3  $x_{3-Cal}$**

W	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
2.148	16.094	15.944	16.278	16.271	16.276	16.278
2.425	14.798	14.643	14.913	14.910	14.912	14.913
2.727	13.677	13.524	13.742	13.742	13.742	13.742
3.070	12.604	12.456	12.628	12.630	12.629	12.628
3.456	11.611	11.473	11.607	11.609	11.607	11.607
3.894	10.694	10.568	10.669	10.672	10.670	10.670
4.381	9.846	9.736	9.809	9.812	9.810	9.809
4.911	9.064	8.969	9.020	9.022	9.020	9.020
5.536	8.343	8.265	8.295	8.296	8.296	8.295
6.241	7.677	7.617	7.630	7.631	7.630	7.630
7.046	7.103	7.059	7.059	7.059	7.059	7.059
7.907	6.498	6.472	6.460	6.459	6.460	6.460
8.892	5.978	5.968	5.946	5.945	5.946	5.946
10.011	5.499	5.505	5.474	5.473	5.474	5.474
11.268	5.058	5.080	5.042	5.041	5.042	5.042
12.695	4.653	4.690	4.645	4.644	4.645	4.645
14.293	4.281	4.331	4.282	4.281	4.281	4.282
16.005	3.939	4.002	3.948	3.947	3.948	3.948
18.067	3.626	3.701	3.643	3.643	3.643	3.643
20.340	3.340	3.425	3.363	3.364	3.364	3.363
22.861	3.077	3.172	3.108	3.109	3.108	3.108

**Sulfametazina 10.000 x3  $x_{3-Cal}$**

W	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
6.477	30.114	30.215	30.398	30.384	30.395	30.398
7.144	28.381	28.419	28.560	28.555	28.559	28.560
7.851	26.855	26.846	26.956	26.956	26.956	26.956

8.638	25.353	25.308	25.392	25.396	25.393	25.392
9.503	23.933	23.861	23.923	23.929	23.925	23.924
10.465	22.589	22.499	22.545	22.551	22.547	22.545
11.504	21.319	21.219	21.251	21.257	21.252	21.251
12.603	20.117	20.014	20.035	20.040	20.036	20.035
13.887	18.983	18.883	18.895	18.898	18.896	18.895
15.300	17.913	17.820	17.825	17.826	17.825	17.825
16.879	16.976	16.892	16.891	16.891	16.891	16.891
18.511	15.952	15.883	15.877	15.875	15.876	15.876
20.346	15.054	15.003	14.991	14.989	14.991	14.991
22.386	14.210	14.178	14.162	14.158	14.161	14.162
24.626	13.416	13.405	13.384	13.380	13.383	13.383
27.113	12.670	12.681	12.655	12.651	12.654	12.655
29.834	11.969	12.003	11.972	11.969	11.971	11.972
32.648	11.310	11.367	11.331	11.329	11.330	11.331
36.019	10.695	10.776	10.735	10.734	10.734	10.735
39.629	10.120	10.224	10.177	10.178	10.177	10.177
43.524	9.581	9.709	9.655	9.659	9.656	9.655

En la Tabla 18, se presenta la desviación relativa de la SD, SMR y SMT encontrándose diferencias altamente significativas, en el caso de la SD en el orden 2 el valor que presenta mayor desviación es 743.98, seguido de SMR con 657.72 y SMT con 369.31.

**Tabla 18**

*Desviación Relativa Según el Modelo de Hildebrand de SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

W	Sulfadiazina % de Diferencia					
	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
0.00	627.15	711.99	824.46	824.11	823.77	823.87
0.00	577.85	743.98	700.98	700.86	700.74	700.77
0.00	448.90	444.85	507.76	507.76	507.77	507.77
0.00	348.09	396.23	368.65	368.71	368.77	368.75
0.00	270.68	236.74	269.15	269.22	269.29	269.27
0.00	216.89	221.37	202.87	202.93	203.00	202.98
0.00	161.69	123.99	141.92	141.97	142.02	142.01
0.00	116.72	107.22	95.29	95.33	95.37	95.36
0.00	80.64	50.00	59.89	59.91	59.94	59.93
0.00	44.48	34.10	26.57	26.58	26.59	26.58
0.00	17.79	2.30	2.89	2.89	2.90	2.90
0.00	6.82	13.56	18.24	18.24	18.25	18.25
0.00	30.48	40.71	38.27	38.28	38.29	38.29

0.00	42.73	45.32	48.17	48.18	48.19	48.18
0.00	55.74	60.03	58.89	58.90	58.91	58.90
0.00	66.07	65.69	67.42	67.43	67.44	67.43
0.00	73.90	74.30	73.91	73.92	73.92	73.92
0.00	80.17	78.13	79.24	79.24	79.24	79.24
0.00	84.94	83.36	83.36	83.36	83.36	83.36
0.00	88.06	85.21	85.99	85.99	85.99	85.99
0.00	91.69	89.40	89.59	89.58	89.58	89.58

---

**Sulfamerazina** % de Diferencia

---

W	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
0.00	649.16	642.17	657.72	657.40	657.64	657.71
0.00	510.19	503.81	514.91	514.81	514.89	514.91
0.00	401.54	395.92	403.90	403.90	403.90	403.90
0.00	310.50	305.70	311.31	311.36	311.32	311.31
0.00	235.96	231.97	235.84	235.91	235.86	235.84
0.00	174.59	171.37	173.97	174.04	173.99	173.97
0.00	124.78	122.25	123.93	123.98	123.94	123.93
0.00	84.58	82.65	83.67	83.71	83.68	83.67
0.00	50.69	49.28	49.83	49.85	49.84	49.83
0.00	23.00	22.03	22.25	22.26	22.25	22.25
0.00	0.81	0.18	0.19	0.19	0.19	0.19
0.00	17.81	18.14	18.30	18.30	18.30	18.30
0.00	32.78	32.88	33.13	33.14	33.14	33.13
0.00	45.07	45.01	45.31	45.33	45.32	45.31
0.00	55.11	54.92	55.26	55.27	55.26	55.26
0.00	63.35	63.06	63.41	63.42	63.41	63.41
0.00	70.05	69.70	70.04	70.05	70.05	70.04
0.00	75.39	74.99	75.33	75.34	75.33	75.33
0.00	79.93	79.52	79.84	79.84	79.84	79.84
0.00	83.58	83.16	83.46	83.46	83.46	83.46
0.00	86.54	86.13	86.41	86.40	86.41	86.41

---

**Sulfametazina** % de Diferencia

---

W	Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4	Orden 5	Orden 6
0.00	364.92	366.49	369.31	369.09	369.26	369.30
0.00	297.28	297.81	299.80	299.72	299.78	299.80
0.00	242.07	241.95	243.36	243.36	243.36	243.36
0.00	193.51	192.98	193.95	194.00	193.97	193.96
0.00	151.86	151.10	151.76	151.82	151.77	151.76
0.00	115.86	115.00	115.44	115.50	115.45	115.44
0.00	85.32	84.45	84.73	84.78	84.74	84.73
0.00	59.62	58.80	58.97	59.00	58.98	58.97
0.00	36.70	35.98	36.07	36.09	36.07	36.07
0.00	17.08	16.47	16.50	16.51	16.51	16.50

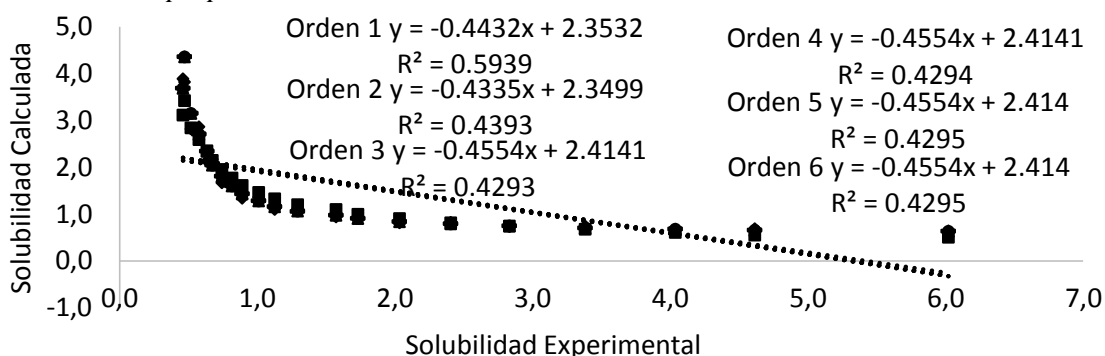
0.00	0.57	0.08	0.07	0.07	0.07	0.07
0.00	13.83	14.20	14.23	14.24	14.23	14.23
0.00	26.01	26.26	26.32	26.33	26.32	26.32
0.00	36.52	36.66	36.74	36.75	36.74	36.74
0.00	45.52	45.57	45.65	45.67	45.66	45.65
0.00	53.27	53.23	53.33	53.34	53.33	53.33
0.00	59.88	59.77	59.87	59.88	59.87	59.87
0.00	65.36	65.18	65.29	65.30	65.30	65.29
0.00	70.31	70.08	70.20	70.20	70.20	70.20
0.00	74.46	74.20	74.32	74.32	74.32	74.32
0.00	77.99	77.69	77.82	77.81	77.81	77.82

De otro lado se pudo observar en la figura 24, figura 25 y figura 26 que ningún punto de la curva de solubilidad calculado coincide con la solubilidad experimental expresada en fracción molar ( $x_3$ ), debido a que los valores de los  $R^2$  están muy por debajo de los establecidos. Es evidente que el modelo de Hildebrand no permite obtener datos concordantes con los experimentales.

**Figura 24**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Hildebrand de la SD en Mezclas Cosolventes*

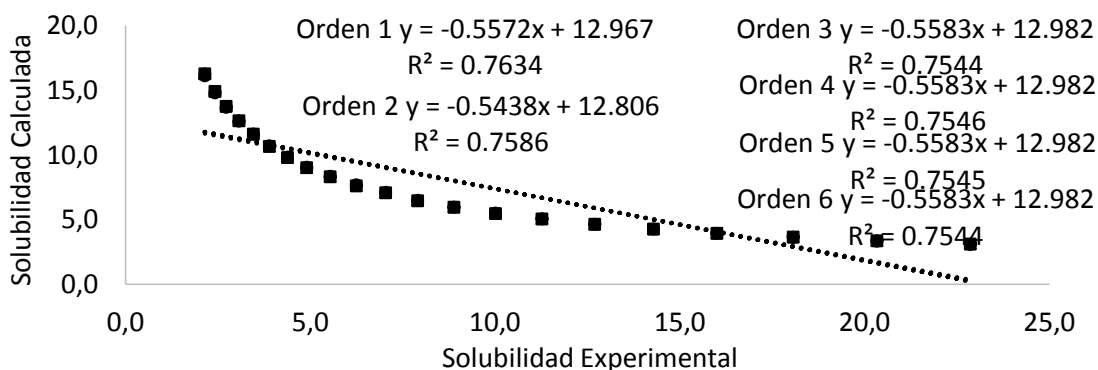
*Acetonitrilo + n-propanol.*



**Figura 25**

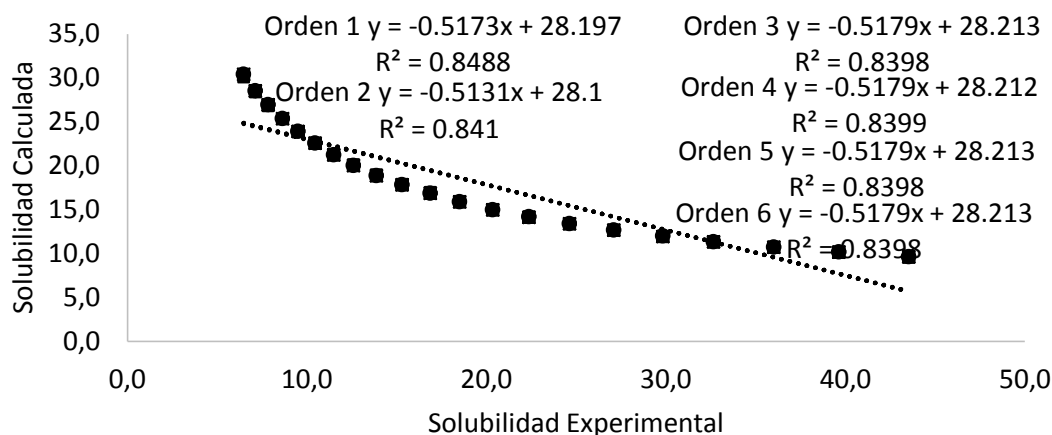
*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Hildebrand de la SMR en Mezclas*

*Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



**Figura 26**

*Solubilidad Experimental y Calculada Según el Modelo Hildebrand de la SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*



En la tabla 19 se presenta el porcentaje de error medio absoluto (PEMA) respecto a la solubilidad experimental y calculada de las sulfonamidas en 6 modelos matemáticos. El modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff presenta un alto porcentaje para el caso de la SD presentándose como un modelo débil para correlacionar los datos de esta sustancia; a diferencia de las otras dos sustancias que presentan valores similares al modelo de van't Hoff. Se evidencia que el modelo de Apelblat y van't Hoff son los que presentan menor porcentaje; respecto a los modelos de Buchowsky-Ksiasaczak y de Hildebrand muestran valores más altos para el porcentaje de error medio absoluto, identificándose como los modelos más débiles para correlacionar los datos de solubilidad de la SD, SMR y SMT a diferentes temperaturas. De igual forma se logra identificar que para la mayoría de los modelos los valores del PEMA más altos se encuentran en la SD, existiendo muy poca correlación entre los resultados experimentales y los calculados en este estudio.

**Tabla 19**

*Porcentaje de Error Medio Absoluto de la SD, SMR y SMT en Mezclas Cosolventes Acetonitrilo + n-propanol.*

<b>Porcentaje de error medio absoluto PEMA</b>			
<b>Modelo matemático</b>	<b>SD</b>	<b>SMR</b>	<b>SMT</b>
Yalkowsky-Roseman	24.91	0.26	0.26
van't Hoff	2.83	6.53	1.79
Yalkowsky-Roseman y van't Hoff	25.84	6.65	1.41
Apelblat	0.42	1.18	1.52
Buchowsky-Ksiasaczak	44.22	41.72	98.78

## 7. Conclusiones

La solubilidad de las sulfonamidas en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol es termodependiente y endotérmica; la solubilidad de cada uno de los fármacos estudiados, depende directamente de la temperatura del sistema.

La cosolvencia, tiene un efecto negativo en la solubilidad de los fármacos analito en todas las temperaturas de estudio, puesto que se observa un aumento en la solubilidad a medida que la fracción másica de propanol aumenta en el sistema solvente, por tanto, la efectividad de la cosolvencia es dependiente de la polaridad del fármaco.

En mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol la energía Gibbs estándar de solución es positiva en todos los casos dado que disminuye con el incremento de alcohol, debido al aumento de la solubilidad de las sulfonamidas. Esta propiedad disminuye hasta mezclas cosolventes con una polaridad similar a la del fármaco para luego aumentar hasta el n-propanol puro. En cuanto a la entalpia y entropía de solución es también positiva, lo cual es un indicativo de procesos endotérmicos, con favorecimiento entrópico.

Se identificaron diferencias significativas en los modelos de Buchowsky-Ksiasaczak y Hildebrand debido a que presentan desviaciones importantes, por lo que no resulta muy adecuado el uso de estos dos modelos semiempíricos para la estimación de dicha propiedad.

Los resultados obtenidos con el modelo de Apelblat presentaron un alto índice de correlación para la solubilidad de las sulfonamidas en mezclas cosolventes al igual que una desviación mínima de los datos.

Se logró identificar que a medida que aumenta la mezcla cosolvente se presenta mayor solubilidad en las sustancias siendo las SD la más soluble en relación con las otras dos sustancias debido a su polaridad y que el modelo que presenta un alto ajuste de los datos calculados con respecto a los teóricos es el Apelblat.



## 8. Bibliografía

- Ahumada, E. A. (2012). Estudio fisicoquímico de la solubilidad del acetaminofeno en mezclas polietilenglicol 400 + agua. In *Universidad Nacional de Colombia*.
- 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. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, *31*, 85–91. <https://doi.org/10.1006/jcht.1998.0424>
- Aragon, D. M., Pacheco, D. P., Ruidiaz, M. A., Sosnik, A. D., & Martinez, F. (2008). Predicción de la Solubilidad de Naproxeno en mezclas cosolventes Etanol + Agua. *Vitae*, *15*, 113–122. <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/aragon-2008.pdf>
- Aulton, M. (2004). *Farmacología: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas* (F. Caro (Ed.); Segunda). Elsevier España S. A.
- Bai, Y. (2018). Industrial Internet of things over tactile Internet in the context of intelligent manufacturing. *Cluster Computing*, *21*(1), 869–877. <https://doi.org/10.1007/s10586-017-0925-1>
- Barcelo, L. D., & Lopez, M. J. (2008). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. *American Society of Mechanical Engineers (Paper)*.
- Blanco-márquez, J. H., Ortiz, C. P., Enrique, N., Martínez, F., Jouyban, A., & Ricardo, D. (2019). Thermodynamic analysis of the solubility and preferential solvation of sulfamerazine in ( acetonitrile + water ) cosolvent mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, *293*, 111507. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111507>
- Brown, G. H. (1963). Regular Solutions. By Joel H. Hildebrand and Robert L. Scott. *Inorganic Chemistry*, *2*(2), 431–432. <https://doi.org/10.1021/ic50006a060>
- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., & Escalera, josefa-B. (1994a). Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, *17*(11), 1460–1462.
- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., & Escalera, J.-B. (1994b). Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. Solubility Curves with Two Maxima. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, *42*(5), 1129–1133. <https://doi.org/10.1248/cpb.42.1129>
- Castellan, G. W. (1983). *Physical Chemistry*.
- Chow, H., Chen, H., Ng, T., Myrdal, P., & Yalkowsky, S. H. (1995). Using Backpropagation Networks for the Estimation of Aqueous Activity Coefficients of Aromatic Organic Compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, *35*(4), 723–728. <https://doi.org/10.1021/ci00026a009>
- Connors, K. (2003). *Thermodynamics of Pharmaceutical Systems: An Introduction for Students of Pharmacy*.
- Delgado, D. (2014). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes*.

- Delgado, Daniel R, Holguín, A. R., Almanza, O. A., Martínez, F., & Marcus, Y. (2011). Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol+water mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 305(1), 88–95. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.03.012>
- Delgado, Daniel Ricardo. (2010). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas sódicas en mezclas cosolventes etanol + agua / Thermodynamic study of the solubility of some sodium sulfonamides in ethanol + water cosolvent mixtures* (Issue February 2011). <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3929.2002>
- Delgado, Daniel Ricardo. (2014). *Estudio Termodinámico de la Solubilidad de Algunas Sulfanamidas en Mezclas Cosolventes*. Universidad Nacional de Colombia.
- Delgado, Daniel Ricardo, & Sc, M. (2014). *En Mezclas Cosolventes*.
- Domanska, U., Pobudkowska, A., Pelczarska, A., & Żukowski, Ł. (2011). *Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs*.
- Gantiva, M., Vargas, É., Manzur, M., Yurquina, A., & Martínez, F. (2009). Modelos de Yalkowsky-Roseman y Jouyban-Acree en la estimación de la solubilidad del ketoprofeno en algunas mezclas cosolventes propilenoglicol + agua. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 38(2), 156–171.
- Grant, D. J. W., Mehdizadeh, M., Chow, A. H.-L., & Fairbrother, J. E. (1984). Non-linear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation. *International Journal of Pharmaceutics*, 18(1), 25–38. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173\(84\)90104-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(84)90104-2)
- Higuchi, T., & Connors, K. (1965). *Advances in analytical chemistry and instrumentation* (Jonh Wiley (Ed.)).
- Holguín, A. R., Delgado, D. R., Martínez, F., & Marcus, Y. (2011). Solution Thermodynamics and Preferential Solvation of Meloxicam in Propylene Glycol + Water Mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 40(12), 1987–1999. <https://doi.org/10.1007/s10953-011-9769-0>
- Janet Gil, M., María Soto, A., Iván Usma, J., & Darío Gutiérrez, O. (2012). *Emerging contaminants in waters: effects and possible treatments Contaminantes emergentes em águas, efeitos e possíveis tratamentos*. 7(2), 52–73.
- Khosravi, D., & Connors, K. A. (1992). Solvent Effects on Chemical Processes, I: Solubility of Aromatic and Heterocyclic Compounds in Binary Aqueous—Organic Solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(4), 371–379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.2600810418>
- Kristl, A., & Vesnaver, G. (1995). Thermodynamic investigation of the effect of octanol–water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 91(6), 995–998. <https://doi.org/10.1039/FT9959100995>
- Krug, R. R., Hunter, W. G., & Grieger, R. A. (1976a). Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't hoff and arrhenius data. *Journal of Physical Chemistry*, 80(21), 2335–2341. <https://doi.org/10.1021/j100562a006>
- Krug, R. R., Hunter, W. G., & Grieger, R. A. (1976b). Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation

- of the chemical from the statistical effect. *Journal of Physical Chemistry*, 80(21), 2341–2351.  
<https://doi.org/10.1021/j100562a007>
- Levine, I. (2004). *Fisicoquímica* (Quinta).
- Marcus, Y., & Hertz, H. G. (1977). Introduction to Liquid State Chemistry. *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Physikalische Chemie*, 82(6), 665.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/bbpc.197800140>
- Martin, A. N., Bustamante, P., & Chun, A. H. C. (1993). *Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences* (4th ed.). Philadelphia (Pa.): Lea & Febiger.
- Martin, A., Wu, P. L., & Velasquez, T. (1985). Extended Hildebrand Solubility Approach: Sulfonamides in Binary and Ternary Solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(3), 277–282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.2600740311>
- Mirheydari, S. N., Barzegar-Jalali, M., Acree, W. E., Shekaari, H., Shayanfar, A., & Jouyban, A. (2019). Comparison of the Models for Correlation of Drug Solubility in Ethanol + Water Binary Mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 48(7), 1079–1104. <https://doi.org/10.1007/s10953-019-00897-9>
- Mota, F. L., Carneiro, A. P., Queimada, A. J., Pinho, S. P., & Macedo, E. A. (2009). Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3–4), 499–507.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.04.009>
- Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances.* (n.d.). Norman-Network.
- Norman, Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances.* (2009).
- Ochsner, A. B., Belloto, R. J., & Sokoloski, T. D. (1985). Prediction of Xanthine Solubilities Using Statistical Techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(2), 132–135.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.2600740206>
- Pal, A., Gin, K. Y.-H., Lin, A. Y.-C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*, 408(24), 6062–6069.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Pérez, A. (2016). *Sulfamidas: Aspectos farmacológicos y químico-farmacéuticos.*
- Prausnitz, J. M., Lichtenthaler, R. N., & Gomez, E. (2000). *Termodinámica molecular de los equilibrios de fases* (Prentice H).
- Romero Nieto, A., Cerquera, N., & Delgado, D. R. (2019). Determinación y correlación de la solubilidad del etilparabeno en disolventes puros y binarios y propiedades termodinámicas de solución. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 48, 332–347.
- Ruckenstein, E., & L. Shulgin. (2009). *Thermodynamics of Solutions, From Gases to Pharmaceutical to Proteins.* (1st Editio). Springer.

- Ruidiaz, M. (2013). Estudio fisicoquímico de la solubilidad de la indometacina en algunas mezclas disolventes. In *Universidad Nacional de Colombia - Departamento de Farmacia*.
- Sophian, L. H. (1952). *The sulfapyrimidines: sulfadiazine, sulfamerazine, sulfamethazine* (p. 180 p.). Press of A. Colish.
- SYSTAT software inc. (2002). *Table curve 2D* (5.01).
- Yalkosky, S., & Roseman, T. (1981). *Solubilization of drugs by cosolvents, Techniques of Solubilization of Drugs*.
- Yitzhak, M. (1998). The Properties of Solvents. In *BMC Public Health* (Vol. 5, Issue 1).

# **Análisis termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas catalogadas como contaminantes emergentes por la red Norman en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol**

## **Thermodynamic analysis of the solubility of some sulphonamides listed as emerging pollutants by the Norman network in acetonitrile + n-propanol cosolvent mixtures**

Laura Nathalia Ochoa<sup>1\*</sup>, Daniel Ricardo Delgado<sup>2</sup>

---

Fecha de recibido: Octubre 2021

Fecha de revisión:

Fecha de aprobación:

### **Resumen**

Se determinó la solubilidad de tres sustancias de uso farmacéutico consideradas contaminantes emergentes de acuerdo con la red NORMAN (Sulfadiazina, sulfametazina y sulfamerazina) en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol a diferentes temperaturas (278,15K a 318,15 K) y las funciones termodinámicas asociadas a los procesos de disolución, obteniendo resultados que presentan gran importancia en el campo de la investigación y el desarrollo de las áreas farmacéutica, cosmética, de alimentos y ambiental, debido a que aportarán resultados útiles a la hora de optimizar procesos y minimizar el impacto que genera la industria al verter estas sustancias al medio ambiente; por medio del método de espectrofotometría UV; además, se desafían los modelos matemáticos propuestos por Yalkowsky - Roseman (YR), Van't Hoff (VH), modelo combinado Yalkowsky - Roseman y Van't Hoff, Apelblat, Buchowski-Ksiazczak (BK) y Hildebrand (H) para predecir la solubilidad de estas sustancias.

**Palabras claves:** fármacos; modelos matemáticos; sulfadiazina; sulfamerazina; sulfametazina.

### **Abstract**

The solubility of three substances of pharmaceutical use considered emerging contaminants according to the NORMAN was determined (Sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine) in cosolvent mixtures Acetonitrile + n-propanol at different temperatures (278.15 to 318.15 K), obtaining data that are of great importance in the field of research and development in the pharmaceutical, cosmetic, food and environmental areas, as they will provide useful results when optimising processes and minimising the impact generated by the industry when discharging these substances into the environment, The mathematical models proposed by Yalkowsky-Roseman (YR), van't Hoff (VH), Yalkowsky-Roseman and van't Hoff, (YR-VH), Apelblat (A), Buchowsky-Ksiasaczak (BK) and Hildebrand (H) to predict the solubility of these substances are also challenged by means of the UV spectrophotometry method.

**Keywords:** drugs; mathematical models; sulfadiazine; sulfamerazine; sulfamethazine; sulfamethazine.

<sup>1</sup>Ing. Ingeniería Agroindustrial. Email: lauranochoao@gmail.com

<sup>2</sup>PhD. M.Sc; Ph.D. Licenciatura en Biología y Química. Magister en Ciencias Químicas. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Docente Investigador de la Universidad Cooperativa. Email: danielr.delgado@ucc.edu.co

## 1. Introducción

Durante décadas, la industria farmacéutica, industrial, agrícola y de alimentos han sido las principales fuentes de producción de los denominados contaminantes emergentes (CE) como lo explica (Barcelo & Lopez, 2008); en términos de distribución y/o concentración, estas sustancias y su tratamiento final carecían de importancia, por lo que pasaban inadvertidos al medio ambiente; sin embargo, están siendo detectadas y tienen el potencial de producir un impacto ecológico y efectos adversos a la salud (Janet Gil et al., 2012). Debido a procesos propios de estas industrias como lo son el diseño, desarrollo, preformulación, purificación, cuantificación y análisis de impurezas se emplean enormes cantidades de solventes y fármacos que en ocasiones son tratados de manera inadecuada, situación que se agrava por las convencionales plantas de tratamiento de agua que no están diseñadas para eliminar los CE (Pal, *et al.*, 2010), motivo de preocupación científica (Janet Gil et al., 2012).

El conocimiento de la solubilidad a diferentes temperaturas y de las propiedades relacionadas son primordiales para el desarrollo de cualquier producto asociado con la industria farmacéutica, industrial, agrícola y de alimentos, principales fuentes de producción de los CE (Barcelo & Lopez, 2008). Comprender la teoría y la práctica de los procesos relacionados con la solubilidad y disolución de las sulfonamidas anilino (sulfadiazina (SD), sulfametazina (SMR) y sulfamerazina (SMT)), permite, elegir el mejor medio disolvente del fármaco o de una combinación de ellos (Janet Gil et al., 2012). Sin embargo, el número de investigaciones al respecto es limitado (D. Delgado, 2014).

La Red Norman cataloga las sulfonamidas como sustancias CE (NOTMAN, 2009), estos fármacos son empleados frecuentemente para combatir las infecciones y es utilizado especialmente por la industria farmacéutica con fines veterinarios (Bustamante, *et al.*, 1994), por lo que se pueden encontrar múltiples investigaciones relacionadas con problemas de salud pública, contaminación ambiental entre otros (Bai, 2018; Blanco-márquez, *et al.*, 2019; Romero Nieto, *et al.*, 2019). Por otro lado, se destaca la importancia médica el descubrimiento de las sulfonamidas y antibióticos ya que significó una disminución considerable de la morbimortalidad por infecciones (D. R. Delgado, 2014). Las sulfonamidas tienen cierto carácter tóxico y su empleo indiscriminado producen anomalías sanguíneas y lesiones renales (Forgacs *et al.*, 2009), sustentando el análisis termodinámico de la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol.

La determinación experimental de la solubilidad es una de las etapas más importantes en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, esta información es el punto de partida para reducir el número de ensayos experimentales tendientes a diseñar, desarrollar, preformular, purificar, cuantificar y analizar las impurezas en solventes y fármacos (Janet Gil et al., 2012) y permiten desarrollar modelos matemáticos hacia la optimización de los procesos de producción de fármacos (Sulfonamidas) (D. R. Delgado, 2014; Mota et al., 2009). Para entender el proceso de disolución del soluto en el solvente y evaluar adecuadamente la solubilidad; se hace necesario, analizar las funciones termodinámicas asociadas al proceso de disolución (la entalpía, la entropía y la energía libre) para obtener información sobre el fenómeno que se pueda estar presentando (Ruidiaz, 2013).

La cosolvencia es una técnica ampliamente usada, por ejemplo en los trabajos de (Ahumada, 2012; D. R. Delgado, 2010; D. R. Delgado & Sc, 2014; Ruidiaz, 2013) en la cual se usa un solvente orgánico miscible con agua, con el propósito de mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles o para reforzar la estabilidad química y física de ciertas formulaciones (Yitzhak, 1998). El uso de cosolventes es versátil y útil para alterar la solubilidad del soluto en el medio (Ruidiaz, 2013).

Desde la perspectiva anterior, se analizó termodinámicamente la solubilidad de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) catalogadas como contaminantes emergentes por la Red Norman, en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas diferentes (entre 278,15K y 318,15 K) como estrategia para predecir la solubilidad de los fármacos en sistemas cosolventes a partir de modelos matemáticos semiempíricos de Yalkowsky – Roseman, Van't Hoff, modelo combinado de Yalkowsky – Roseman, Van't Hoff, Apelblat, Hildebrand y Buchowski.

## 2. Materiales y Método

Durante la experimentación se utilizó Sulfadiazina R.A. Sigma, pureza >99.0 %; Sulfamerazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; Sulfametazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; 1-propanol R.A Merck, pureza >99,9 %; Acetonitrilo Reag. Ph Eur, Merck, pureza > 99.9 %; ácido trifluoroacético (TFA) Merck (Alemania), pureza > 99.9 %; filtros de membrana de acetato de celulosa 0,3  $\mu\text{m}$  Advantec MFS, Inc.; tamiz molecular número 3 y 4 Merck, filtros Millipore Corp. Swinnex R 0,45  $\mu\text{m}$ ; Columna Eclipse XD-C18 4,6x150 mm; para obtener datos fiables en pro de la investigación se usó: Espectrofotómetro UV/VIS Biomate 3 Electron Corporation; Cromatógrafo líquido Agilent Serie Agilent 1100 con detector UV de arreglo de diodos; Balanza analítica Ohaus Pioneer™ sensibilidad  $\pm 0,0001$  g; Balanza digital de platillo externo Ohaus Pioneer™ sensibilidad  $\pm 0,01$  g; Agitador mecánico Wrist Action Burrel modelo 75, Ultrasonido Elma E 60 H Elmasonic, baño termostático con agitación Julabo SW23, baño termostático de recirculación Thermo Scientific; densímetro digital Anton Paar DMA 45; equipo de filtración al vacío.

De acuerdo con los lineamientos establecidos en la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, International Conference on Harmonization) y con el trabajo publicado por Delgado en 2013, el método analítico usado para el propósito de la investigación fue la espectrometría UV.

La investigación siguió las siguientes etapas:

Preparación de las mezclas cosolventes: se preparó 20 gramos de cada una de las mezclas cosolventes empleadas para el estudio de solubilidad de las sulfonamidas.

Evaluación de la solubilidad de las sustancias analito: se fundamentó en el método de agitación de frasco propuesto por (Higuchi & Connors, 1965), el cual es confiable y ampliamente utilizado para determinar la solubilidad y por el método de análisis espectrofotométrico de UV. Dicha propiedad se evaluó en 19 mezclas cosolventes. La solubilidad de las tres sustancias se determina en los dos solventes puros (n- propanol y acetonitrilo) y en 1 sistema cosolvente variando en 0,05 en fracción másica composición (acetonitrilo + n-propanol) a 9 temperaturas entre 278,15 y 318,15 K variando en 5 grados.

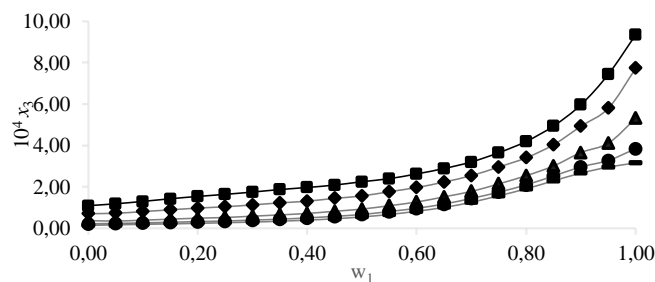
Cálculos de las funciones termodinámicas: Una vez se determinada la solubilidad de los fármacos en las nueve mezclas cosolventes, se procedió a tabular los resultados y a realizar los diferentes tratamientos matemáticos para el cálculo de las funciones termodinámicas asociadas a los procesos de disolución de la SD, SMR y SMT, mediante los softwares Excel, Table curve 2D y R, de acuerdo a la metodología empleada en otros trabajos, utilizados por (Blanco-márquez et al., 2019)

Correlación de los datos experimentales: una vez tabulados los datos de solubilidad y los cálculos termodinámicos, se correlacionaron con los modelos matemáticos semiempíricos de Yalkowsky-Roseman, van't Hoff, modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff, Apelblat, Buchowski – Ksiazaczak y Hildebrand para predecir de la solubilidad de fármacos anilitos en sistemas cosolventes.

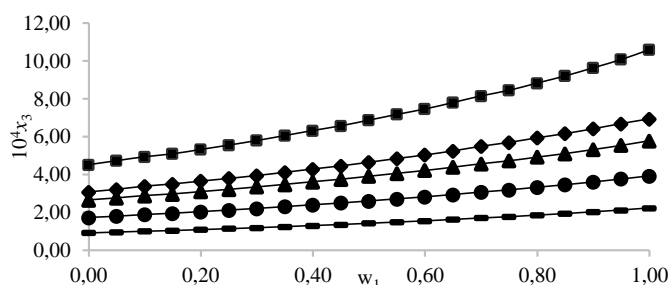
## 3. Resultados y discusión

### 3.1 Solubilidad experimental de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol

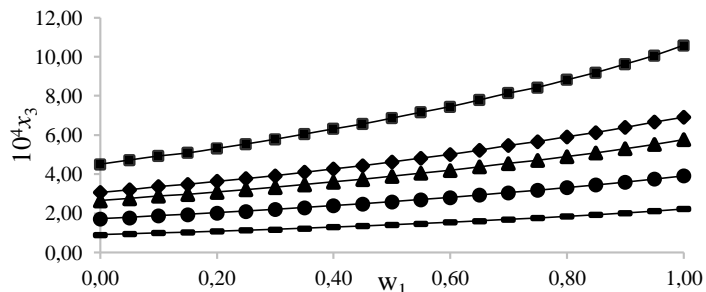
Las gráficas 1, 2 y 3 presenta la solubilidad experimental de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol en fracción molar ( $x_3$ ) a varias temperaturas (■ 318.15K; ◆ 308.15K; ▲ 293.15K; ● 283.15K; — 278.15K).



**Gráfica 1.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol



**Gráfica 2.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol



**Gráfica 3.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol

Las gráficas anteriores evidencia un aumento de la solubilidad de las sustancias por el incremento de la temperatura; además, se observa un comportamiento cosolvente positivo donde a medida que aumenta el acetonitrilo aumenta la solubilidad de las sustancias, identificándose de esta forma un proceso endotérmico suministrando energía al sistema.

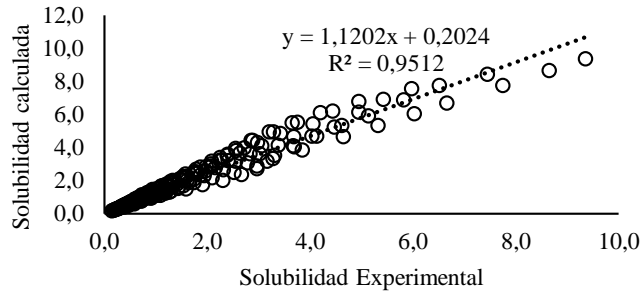
### 3.2 Correlación con los modelos matemáticos semiempíricos para predecir la solubilidad de fármacos en sistemas cosolventes

Los modelos matemáticos utilizados para predecir la solubilidad de los solutos analito en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol, se basan en consideraciones termodinámicas y teóricas que describen las interacciones moleculares en el estado sólido o en soluciones, pueden ser semiteóricos o estrictamente empíricos como lo explica (Khosravi & Connors, 1992; Ochsner et al., 1985) y (D. R. Delgado, 2014). Los modelos matemáticos tienen como finalidad predecir la solubilidad de solutos en mezclas cosolventes; de esta manera, se contribuiría a diseñar procesos más eficientes.

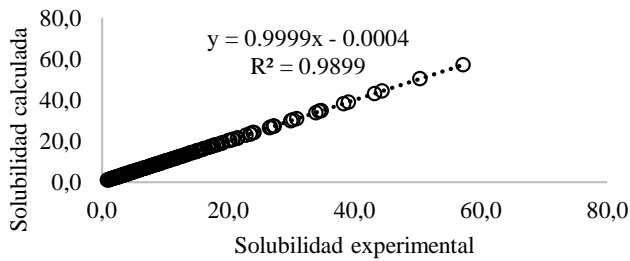
#### 3.2.1 Estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas usando el modelo matemático de Yalkowsky-Roseman

Las gráficas 4, 5 y 6 se observa el comportamiento de la solubilidad experimental de las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas respecto al modelo matemático de Yalkowsky-Roseman.

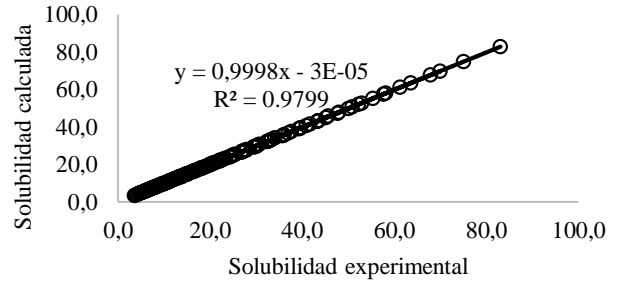




**Gráfica 4.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Yalkowsky-Roseman.



**Gráfica 5.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Yalkowsky-Roseman.

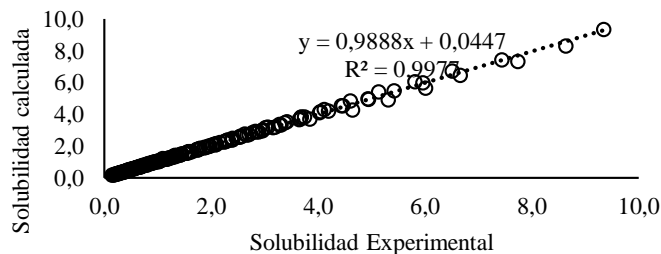


**Gráfica 6.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Yalkowsky-Roseman

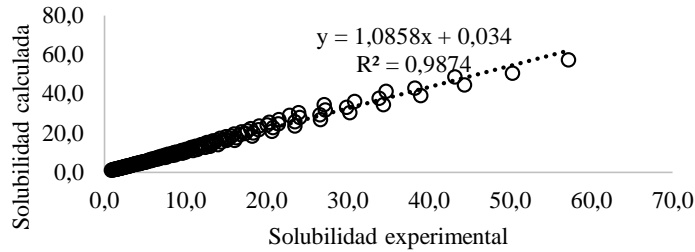
Las gráficas anteriores muestran que existe un coeficiente de correlación cercana a 1 para el caso de SMR y SMT corroborando una buena concordancia con los datos experimentales de solubilidad, respecto a la SD presenta una correlación de 0,95.

### 3.2.2 Estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas usando el modelo matemático de van't Hoff.

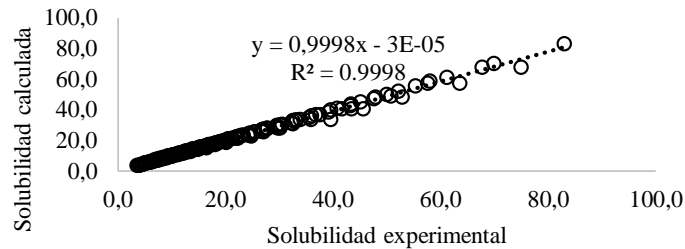
Las gráficas 7, 8 y 9 evidencia el comportamiento de la solubilidad experimental de las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas respecto al modelo matemático de van't Hoff.



**Gráfica 7.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de van't Hoff.



**Gráfica 8.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de van 't Hoff.

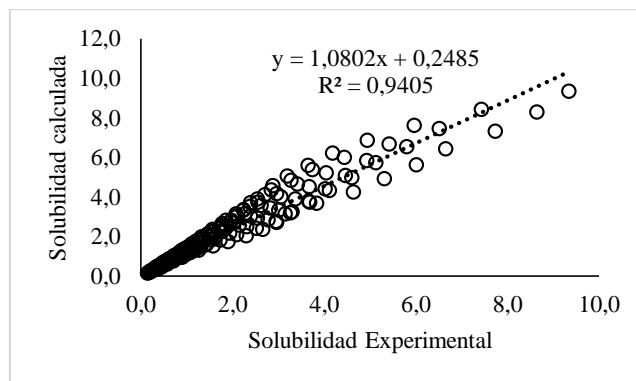


**Gráfica 9.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de van 't Hoff

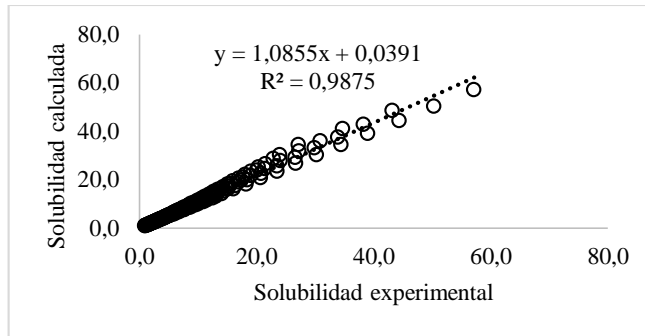
A partir de las gráficas anteriores se obtiene retenciones lineales con coeficientes de correlación de 0.9977, 0.9874 y 0.9998 respectivamente, corroborando que este modelo presenta buena concordancia con los datos de solubilidad experimental.

### 3.2.3 Estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas usando el modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff.

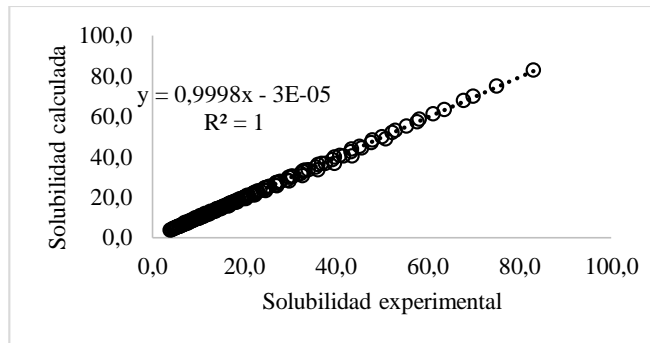
Las gráficas 10, 11 y 12 evidencia el comportamiento de la solubilidad experimental de las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas respecto al modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y van't Hoff.



**Gráfica 10.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff.



**Gráfica 11.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff.

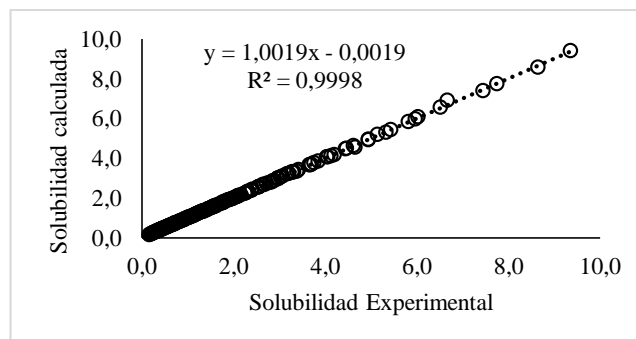


**Gráfica 12.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo combinado de Yalkowsky-Roseman y Van't Hoff.

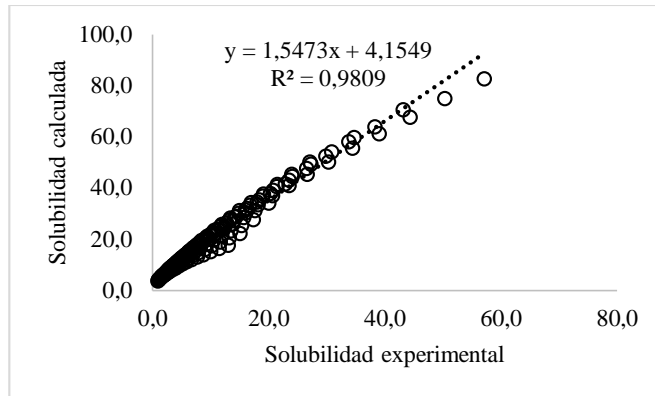
De las gráficas anteriores, se obtienen retenciones lineales para la SMR y SMT, corroborando la concordancia con los datos experimentales; la SD presenta valores un poco más alejados observando pequeños desplazamientos con un  $R^2 = 0.9405$ .

### 3.2.4 Estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas usando el modelo matemático modelo de Apelblat.

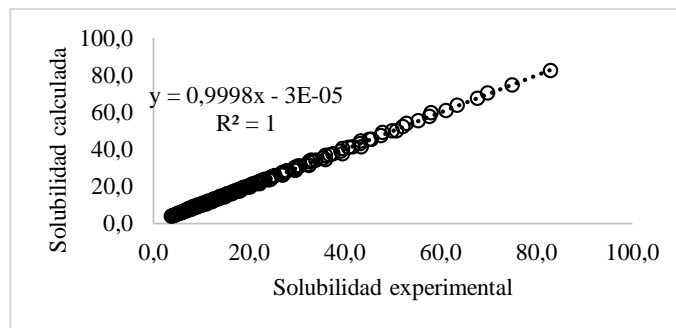
Las gráficas 13, 14 y 15 evidencia el comportamiento de la solubilidad experimental de las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas respecto al modelo matemático modelo de Apelblat.



**Gráfica 13.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo Apelblat.



**Gráfica 14.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo Apelblat.

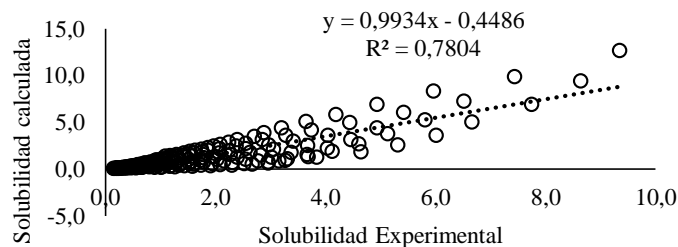


**Gráfica 15.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo Apelblat.

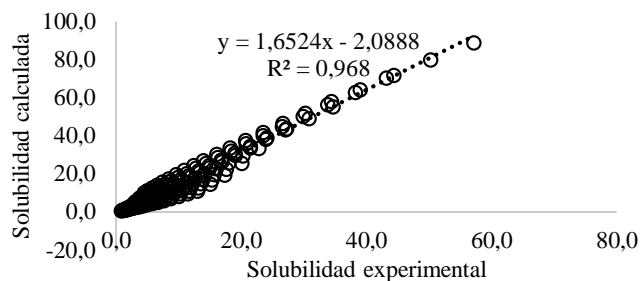
Las gráficas 13, 14 y 15 correlaciona la solubilidad experimental y la calculada por el modelo de Apelblat. Las sustancias anilito muestra un alto ajuste de los datos calculados con respecto a los experimentales obteniéndose índices de correlación de 0.98, 0.99 y 1 para la SD, SMR y SMT respectivamente.

### 3.2.5 Estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas usando el modelo matemático de Buchowski-Ksiazaczak

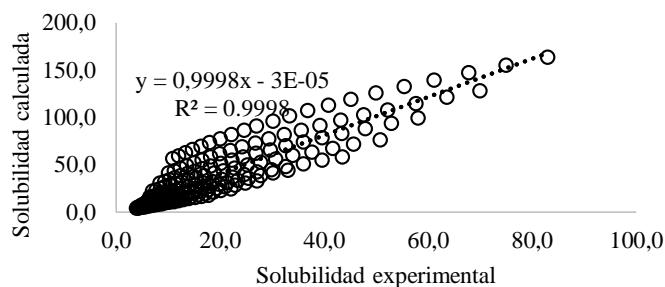
Las gráficas 16, 17 y 18 evidencia el comportamiento de la solubilidad experimental de las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas respecto al modelo matemático de Buchowski-Ksiazaczak



**Gráfica 16.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak



**Gráfica 17.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak

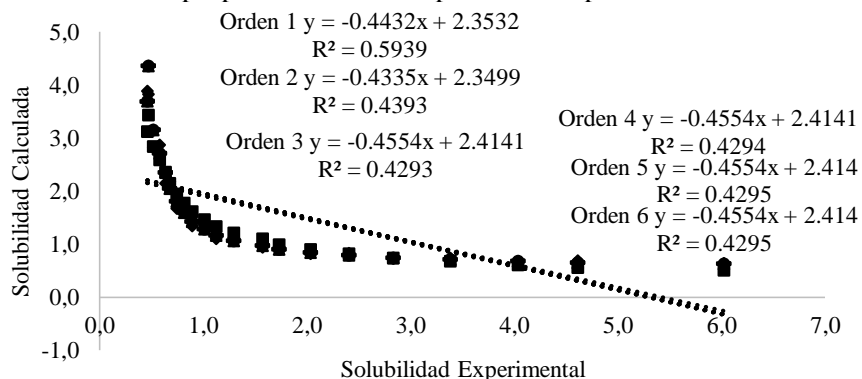


**Gráfica 18.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Buchowski-Ksiazaczak

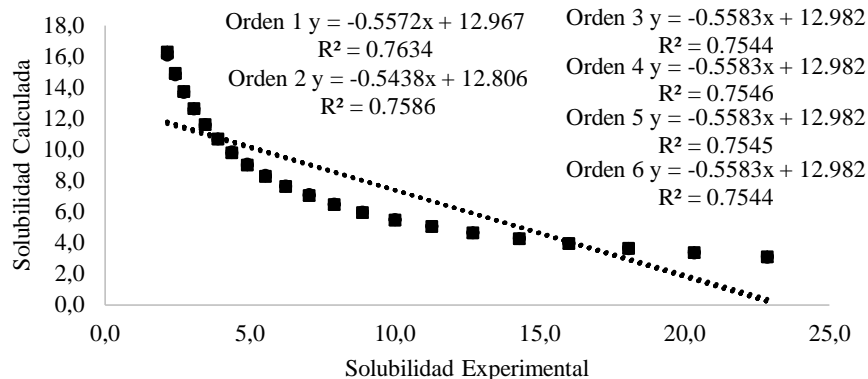
Las gráficas 16, 17 y 18 compara la solubilidad experimental respecto a la calculada de las 3 sustancias, se evidencia que para el caso de la SD no se establecen datos concordantes con los experimentales debido a su correlación de 0.7804, respecto a la SMR y SMT presentan mayor correlación, 0.968 y 0.9998 respectivamente.

### 3.2.6 Estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas usando el modelo matemático de Hildebrand.

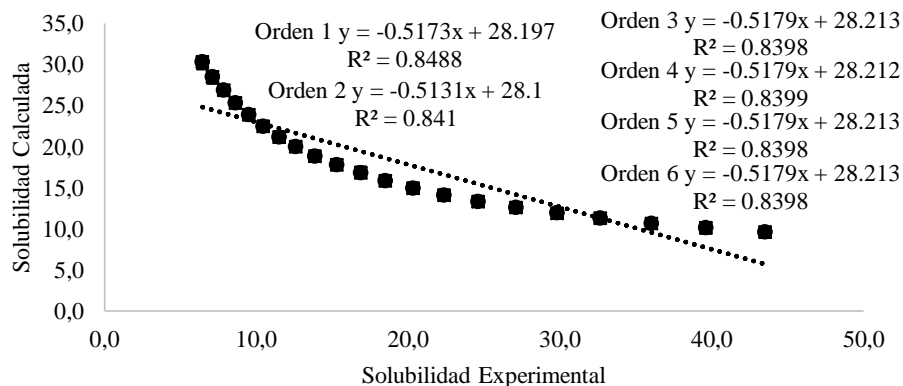
Las gráficas 19, 20 y 21 evidencia el comportamiento de la solubilidad experimental de las SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol a nueve temperaturas respecto al modelo matemático de Hildebrand.



**Gráfica 19.** Solubilidad de la SD en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Hildebrand



**Gráfica 20.** Solubilidad de la SMR en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Hildebrand



**Gráfica 21.** Solubilidad de la SMT en mezclas cosolventes Acetonitrilo + n-propanol según el Modelo de Hildebrand

Las gráficas 19, 20 y 21 no muestra corresponsabilidad entre la la curva de solubilidad calculada y la solubilidad experimental; es decir, los parámetros de la solubilidad de las mezclas cosolventes no coincide con los de la solubilidad de las sulfonamidas anilito y los valores de los  $R^2$  están muy por debajo de los establecidos. Al respecto, es evidente que los datos del modelo de Hildebrand no son concordantes con los experimentales.

Al cotejar los modelos de predicción, el modelo de van't Hoff presenta mayor concordancia con los datos de solubilidad experimental; en contraste, los modelos de Buchowsky-Ksiasaczak y de Hildebrand muestran menor concordancia con los datos de solubilidad de las sulfonamidas analizadas a diferentes temperaturas.

#### 4. Conclusiones

La solubilidad de la SD, SMR y SMT en las mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol es termodependiente y endotérmica. La solubilidad esencialmente depende de las interacciones soluto-soluto, la SMT es la más soluble (temperatura de fusión más baja 195.8°C) y la SD es la menos soluble (temperatura de fusión más alta 259.5°C) de las tres sustancias estudiadas; la solubilidad de los fármacos anilitos, depende directamente de la temperatura del sistema; la solubilidad máxima se alcanzó a la temperatura de estudio más alta (318.2 K) y la menor solubilidad a la más baja (278.2 K).

Se evidenció que la cosolvencia produce un efecto negativo en la solubilidad de la SD, SMR y SMT en todas las temperaturas de estudio, al observa un aumento en la solubilidad a medida que la fracción másica de propanol aumenta en el sistema solvente.

La energía Gibbs estándar de solución en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol es positiva en todos los casos porque disminuye con el incremento del alcohol, en razón al aumento de la solubilidad de la SD, SMR y SMT. Dicha propiedad disminuye hasta mezclas cosolventes con una polaridad similar a la del fármaco para luego aumentar hasta el n-propanol puro. En relación a la entalpía y entropía de solución es positiva, lo cual indica que el proceso es endotérmico, con favorecimiento entrópico.

De manera general y después de un análisis de cada modelos matemáticos estudiado en donde se evaluó la solubilidad experimental frente a la solubilidad calculada de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes acetonitrilo + n-propanol, se identificó diferencias importantes en los modelos de Buchowsky-Ksiasaczak y Hildebrand debido a que presentan desviaciones con valores muy altos, por lo tanto, no es adecuado el uso de estos dos modelos semiempíricos para predecir la solubilidad, una de las razones de las desviaciones puede deberse al uso de la herramienta de Microsoft Excel para tratar los datos, resultando poco preciso para estimar la solubilidad.

Los resultados obtenidos con el modelo de van't Hoff presentaron un alto índice de correlación para la solubilidad de las sulfonamidas en mezclas cosolventes al igual que una desviación mínima de los datos, identificándose como el mejor modelo para la predicción de la solubilidad, seguido del modelo de Yalkowsky-Roseman que presenta un alto ajuste de los datos calculados. Los resultados se discuten en términos de interacciones soluto-solvente que se producen en este sistema.

Las sulfonamidas al ser catalogadas como CE, pueden traer graves consecuencias en las fuentes hídricas debido a que muchas de las industrias tienen plantas de tratamiento de aguas convencionales y no eliminan del todo estas sustancias; esta investigación logra identificar que a medida que aumenta la mezcla cosolvente se presenta mayor solubilidad en las sustancias, siendo las SD la más soluble en relación con SMR y SMT debido a su polaridad.

## 5. Referencias bibliográficas

- Ahumada, E. A. (2012). Estudio fisicoquímico de la solubilidad del acetaminofeno en mezclas polietilenglicol 400 + agua. In *Universidad Nacional de Colombia*.
- Bai, Y. (2018). Industrial Internet of things over tactile Internet in the context of intelligent manufacturing. *Cluster Computing*, 21(1), 869–877. <https://doi.org/10.1007/s10586-017-0925-1>
- Barcelo, L. D., & Lopez, M. J. (2008). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. *American Society of Mechanical Engineers (Paper)*.
- Blanco-márquez, J. H., Ortiz, C. P., Enrique, N., Martínez, F., Jouyban, A., & Ricardo, D. (2019). Thermodynamic analysis of the solubility and preferential solvation of sulfamerazine in ( acetonitrile + water ) cosolvent mixtures at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 293, 111507. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111507>
- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., & Escalera, josefa-B. (1994). Chameleonic Effect of Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 17(11), 1460–1462.
- Delgado, D. (2014). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes*.
- Delgado, D. R. (2010). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas sódicas en mezclas cosolventes etanol + agua / Thermodynamic study of the solubility of some sodium sulfonamides in ethanol + water cosolvent mixtures* (Issue February 2011). <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3929.2002>
- Delgado, D. R. (2014). *Estudio Termodinámico de la Solubilidad de Algunas Sulfanamidas en Mezclas Cosolventes*. Universidad Nacional de Colombia.
- Delgado, D. R., & Sc, M. (2014). *En Mezclas Cosolventes*.
- Forgacs, P., Wengenack, N. L., Hall, L., Zimmerman, S. K., Silverman, M. L., & Roberts, G. D. (2009). Tuberculosis and Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(11), 4789 LP – 4793. <https://doi.org/10.1128/AAC.01658-08>
- Higuchi, T., & Connors, K. (1965). *Advances in analytical chemistry and instrumentation* (Jonh Wiley (ed.)).
- Janet Gil, M., María Soto, A., Iván Usma, J., & Darío Gutiérrez, O. (2012). *Emerging contaminants in waters: effects and possible treatments Contaminantes emergentes em águas, efeitos e possíveis tratamentos*. 7(2), 52–73.

- Khosravi, D., & Connors, K. A. (1992). Solvent Effects on Chemical Processes, I: Solubility of Aromatic and Heterocyclic Compounds in Binary Aqueous—Organic Solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(4), 371–379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.2600810418>
- Mota, F. L., Carneiro, A. P., Queimada, A. J., Pinho, S. P., & Macedo, E. A. (2009). Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3–4), 499–507. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.04.009>
- Norman, Network of reference laboratories, research centres and related organisations for monitoring of emerging environmental substances. (2009).
- Ochsner, A. B., Belloto, R. J., & Sokoloski, T. D. (1985). Prediction of Xanthine Solubilities Using Statistical Techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(2), 132–135. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.2600740206>
- Pal, A., Gin, K. Y.-H., Lin, A. Y.-C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*, 408(24), 6062–6069. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Romero Nieto, A., Cerquera, N., & Delgado, D. R. (2019). Determinación y correlación de la solubilidad del etilparabeno en disolventes puros y binarios y propiedades termodinámicas de solución. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*, 48, 332–347.
- Ruidiaz, M. (2013). Estudio fisicoquímico de la solubilidad de la indometacina en algunas mezclas disolventes. In *Universidad Nacional de Colombia - Departamento de Farmacia*.
- Yitzhak, M. (1998). The Properties of Solvents. In *BMC Public Health* (Vol. 5, Issue 1).