



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 08 de junio de 2021

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

ANA MARÍA CRUZ GONZÁLEZ, con C.C. No. 1075236919,

MARTHA SOFÍA VARGAS SANTANA, con C.C. No. 36303476,

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

titulado **EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS EN LA PREDICCIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LA SULFADIAZINA, SULFAMERAZINA, SULFAMETAZINA Y TRICLOCARBÁN EN SOLVENTES ORGÁNICOS DE USO FARMACÉUTICO.**

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.

Vigilada Mineducación

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



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Evaluación De La Utilidad De Algunos Modelos Matemáticos En La Predicción De La Solubilidad De La Sulfadiazina, Sulfamerazina, Sulfametazina Y Triclocarbán En Solventes Orgánicos De Uso Farmacéutico

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Vargas Santana	Martha Sofía
Cruz González	Ana María

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

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

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Camacho	Jennifer Katusca
Polanía Puentes	Jorge Antonio

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

FACULTAD: Ingeniería

PROGRAMA O POSGRADO: Ingeniería y Gestión Ambiental

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 92

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Diagramas ___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general _x_
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros _x_

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

MATERIAL ANEXO: Dos artículos en revistas de talla internacional, ubicada en cuartil 1, considerada revista top según colciencia.

Carta de aceptación de un artículo en la revista colombiana de ciencias Químicofarmacéutica, aceptado para el volumen 50. Revista indexada en categoría C de la universidad nacional de Colombia que será publicado en este año en el mes de diciembre.

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

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

1. Sulfonamidas Sulfanamides
2. Sulfadiazina Sulfadiazine
3. Sulfametazina Sulfamethazine
4. Sulfamerazina Sulfamerazine
5. Triclocarban Triclocarban

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Se determinó la solubilidad de la sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina y triclocarbán en diferentes mezclas cosolventes Etilenglicol + agua, a nueve temperaturas entre 278,15 K y 318,15 K mediante el método de agitación de frasco. Mediante estos datos se calcularon las funciones termodinámicas de solución y de mezcla a partir de las ecuaciones de Gibbs y van't Hoff.

En términos generales, la solubilidad se ve favorecida por el aumento de la temperatura y la disminución de la polaridad del sistema cosolvente, así la máxima solubilidad se alcanza en EG puro a la mayor temperatura y la mínima solubilidad en agua pura a la temperatura más



CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	3 de 4
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

baja. La energía de Gibbs es positiva para todos los casos, presentado una mayor contribución por el componente energético (entalpía de solución).

Por otro lado, los valores estimados de solubilidad obtenidos mediante el uso de los modelos matemáticos semi-empíricos presentan porcentajes de desviación muy bajas con respecto a los valores experimentales. Estos resultados demuestran la relevancia de estos modelos en la determinación de las solubilidades de los fármacos en mezcla cosolvente útiles en métodos de purificación y en el diseño de formas de dosificación reduciendo así, el impacto ambiental de la industria farmacéutica.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The solubility of sulfadiazine, sulfamerazine, sulfamethazine and triclocarban in different ethylene glycol (EG) + water (W) cosolvent mixtures was determined at nine temperatures between 278.15 K and 318.15 K for sulfanamides and at seven temperatures between 288.15 K to 318.15 K for TCC using the flask shaking method. From these data, the thermodynamic solution, transfer and mixing functions were calculated using the Gibbs and van Hoff equations.

In general terms, solubility is favored by increasing temperature and decreasing polarity of the cosolvent system, thus the maximum solubility is reached in pure EG at the highest temperature and the minimum solubility in pure water at the lowest temperature. The Gibbs energy is positive for all cases, with a higher contribution from the energetic component (solution enthalpy).

Furthermore, the estimated solubility values obtained by using the semi-empirical mathematical models present very low percentage deviations from the experimental values. These results demonstrate the relevance of these models in the determination of drug solubilities in cosolvent mixtures useful in purification methods and in the design of dosage forms, thus reducing the environmental impact of the pharmaceutical industry.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: u

Firma: Jennifer Katiusca Castro Camacho



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

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

Nombre Jurado: Jorge Antonio Polanía Puentes

Atentamente

Jorge Antonio Polanía Puentes
CC. 12.102.044 de Neiva.

Firma:

Nombre Jurado: MSc. Jennifer Katusca Castro Camacho

Firma: Jennifer Katusca Castro Camacho



MAESTRÍA EN INGENIERÍA Y GESTIÓN AMBIENTAL

FACULTAD DE INGENIERÍA

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS EN LA PREDICCIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LA SULFADIAZINA, SULFAMERAZINA, SULFAMETAZINA Y TRICLOCARBÁN EN SOLVENTES ORGÁNICOS DE USO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

**ANA MARÍA CRUZ GONZÁLEZ
MARTHA SOFÍA VARGAS SANTANA**

DIRECTOR:

DANIEL RICARDO DELGADO

CODIRECTOR:

NÉSTOR CERQUERA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE INGENIERÍA

NEIVA, HUILA

2021

**EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS EN LA
PREDICCIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LA SULFADIAZINA, SULFAMERAZINA,
SULFAMETAZINA Y TRICLOCARBÁN EN SOLVENTES ORGÁNICOS DE USO
FARMACÉUTICO**

**ANA MARÍA CRUZ GONZÁLEZ
MARTHA SOFÍA VARGAS SANTANA**

**Tesis presentada como requisito parcial para optar por el título de:
Maestre de Ingeniería y Gestión ambiental**

Director:

Daniel Ricardo Delgado

Línea de investigación:

Gestión ambiental de proyectos de ingeniería asociados al aprovechamiento de recursos hídricos, energéticos e industriales.

Universidad Surcolombiana

Facultad de Ingeniería

Neiva, Huila

2021

AGRADECIMIENTOS

SOFÍA

“Solo con el corazón se puede ver bien; lo esencial es invisible para los ojos.”

- Antoine de Saint-Exupéry

Doy mis más sinceros agradecimientos a Lala, Daniel y Ana, todo es mejor con el apoyo de ustedes. A mis profesores, por cada una de las enseñanzas; a mi familia, por ser siempre la motivación más grande que tengo en la vida. A Dios, por tantas bendiciones y ponerme siempre en mi camino las personas correctas.

ANA MARÍA

Este es otro peldaño que se ha materializado gracias al apoyo de muchos. A ti, por entender que las cosas toman más tiempo del que se piensa y marchar a mi ritmo. Familia, luz que no se extingue y aviva mi fuerza. Daniel y Sofía, hicieron de este proceso una caminata junto al mar.

RESUMEN

Se determinó la solubilidad de la sulfadiazina (**SD**), sulfamerazina (**SMR**), sulfametazina (**SMT**) y triclocarbán (**TCC**) en diferentes mezclas cosolventes Etilenglicol (**EG**) + agua (**W**), a nueve temperaturas entre 278,15 K y 318,15 K mediante el método de agitación de frasco. Mediante estos datos se calcularon las funciones termodinámicas de solución y de mezcla a partir de las ecuaciones de Gibbs y van't Hoff.

En términos generales, la solubilidad se ve favorecida por el aumento de la temperatura y la disminución de la polaridad del sistema cosolvente, así la máxima solubilidad se alcanza en EG puro a la mayor temperatura y la mínima solubilidad en agua pura a la temperatura más baja. La energía de Gibbs es positiva para todos los casos, presentado una mayor contribución por el componente energético (entalpía de solución).

Por otro lado, los valores estimados de solubilidad obtenidos mediante el uso de los modelos matemáticos semi-empíricos presentan porcentajes de desviación muy bajas con respecto a los valores experimentales. Estos resultados demuestran la relevancia de estos modelos en la determinación de las solubilidades de los fármacos en mezcla cosolvente útiles en métodos de purificación y en el diseño de formas de dosificación reduciendo así, el impacto ambiental de la industria farmacéutica.

Palabras claves: sulfanamidas, sulfadiazina, sulfametazina, sulfamerazina, triclocarbán

ABSTRACT

The solubility of sulfadiazine (SD), sulfamerazine (SMR), sulfamethazine (SMT) and triclocarban (TCC) in different ethylene glycol (EG) + water (W) cosolvent mixtures was determined at nine temperatures between 278.15 K and 318.15 K for sulfanamides and at seven temperatures between 288.15 K to 318.15 K for TCC using the flask shaking method. From these data, the thermodynamic solution, transfer and mixing functions were calculated using the Gibbs and van Hoff equations.

In general terms, solubility is favored by increasing temperature and decreasing polarity of the cosolvent system, thus the maximum solubility is reached in pure EG at the highest temperature and the minimum solubility in pure water at the lowest temperature. The Gibbs energy is positive for all cases, with a higher contribution from the energetic component (solution enthalpy).

Furthermore, the estimated solubility values obtained by using the semi-empirical mathematical models present very low percentage deviations from the experimental values. These results demonstrate the relevance of these models in the determination of drug solubilities in cosolvent mixtures useful in purification methods and in the design of dosage forms, thus reducing the environmental impact of the pharmaceutical industry.

Keywords: sulfanamides, sulfadiazine, sulfamethazine, sulfamerazine, triclocarban.

Tabla de contenido

1.	Introducción	10
2.	Aspectos Teóricos.....	14
2.1	Solubilidad en Fármacos.....	18
2.2	Funciones Termodinámicas de Solución	19
2.3	Funciones Termodinámicas de las Mezclas.....	21
2.4	Modelos Matemáticos.....	21
2.4.1	Ecuación de Van't Hoff.....	22
2.4.2	Modelo Van't Hoff – Yaws	22
2.4.3	Ecuación modificada de Apelblat	22
2.4.4	Distribución de Weibull de dos parámetros.....	23
2.4.5	Modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak.....	23
3.	Objetivos.....	25
3.1	Objetivo General.....	25
3.2	Objetivos Específicos.....	25
4.	Parte Experimental.....	26
4.1	Materiales.....	26
4.2	Equipos.....	26
4.3	Metodología	26
4.3.1	Determinación de la solubilidad	26
4.3.1	Preparación de los sistemas cosolventes.....	27
4.3.2	Determinación de la solubilidad de los fármacos	27
4.3.3	Validación de modelos matemáticos	30
5.	Resultados.....	31
5.1	Solubilidad de Sulfadiazina en Mezclas Cosolvente Etilenglicol + Agua.....	31
5.1.1	Funciones termodinámicas de disolución	34
5.1.2	Funciones termodinámicas de mezcla	35
5.1.3	Fases sólidas: análisis DSC.....	38
5.2	Solubilidad de Sulfamerazina en Mezclas Cosolventes Etilenglicol + Agua.....	38
5.2.1	Funciones termodinámicas de solución	41
5.2.2	Funciones termodinámicas de mezcla	42

5.2.3 Fases sólidas: análisis DSC.....	43
5.3 Solubilidad de Sulfametazina en Mezclas Cosolvente Etilenglicol + Agua.....	44
5.3.1 Funciones termodinámicas de la solución	48
5.3.2 Funciones de mezcla termodinámica	49
5.3.3 Fases sólidas: análisis DSC.....	51
5.4 Solubilidad de triclocarbán en mezclas cosolvente etilenglicol + agua.....	53
5.4.1 Funciones termodinámicas de solución	56
5.4.2 Funciones termodinámicas de la mezcla.....	57
5.4.3 Fases sólidas: análisis DSC.....	59
5.5 Modelos Matemáticos Aplicados en la Predicción y Correlación de la Solubilidad de SD, SMR, SMT y TCC	60
5.5.1 Sulfadiazina.....	61
5.5.2 Sulfamerazina	64
5.5.3 Sulfametazina.....	67
5.5.4 Triclocarbán	70
6. Conclusiones.....	74
7. Bibliografía	75
8. Anexos	89

Lista de figuras

Figura 1	16
Figura 2	18
Figura 3	33
Figura 4	38
Figura 5	40
Figura 6	44
Figura 7	46
Figura 8	47
Figura 9	52
Figura 10	55
Figura 11	60
Figura 12	63
Figura 13	66
Figura 14	69
Figura 15	72

Lista de tablas

Tabla 1	32
Tabla 2	34
Tabla 3	36
Tabla 4	39
Tabla 5	41
Tabla 6	43
Tabla 7	44
Tabla 8	48
Tabla 9	50
Tabla 10.....	54
Tabla 11	56
Tabla 12	58
Tabla13	61
Tabla 14	64
Tabla 15	65
Tabla 16	67
Tabla 17	68
Tabla 18	70
Tabla 19	71
Tabla 20	73

1. Introducción

Los fármacos estudiados en esta investigación son el triclocarbán y las sulfonamidas sulfadiazina, sulfametazina y sulfamerazina.

El triclocarbán (TCC) (1-(4-Clorofenil)-3-(3,4-diclorofenil)urea), es un potente antimicrobiano, que afecta a plantas, hongos y bacterias, debido a que inhibe la actividad de la enzima enoil-(proteína portadora de acilos) reductasa (Khan et al., 2018), la cual es esencial para la producción de ácidos grasos necesarios para el desarrollo de membranas celulares y por ende para la supervivencia de estos organismos (Zhu et al., 2013).

Ahora bien, el aumento del desarrollo de productos farmacéuticos y cosméticos que contienen TCC (Chalew y Halden, 2009) ha generado una problemática ambiental debido al vertimiento desmedido de estos productos a aguas residuales, aumentando la presencia de este fármaco en sistemas naturales (Delgado et al., 2018; Tran et al., 2020; Chen et al., 2018, 2014), a tal punto que organizaciones como la Red NORMAN lo ha catalogado como un contaminante emergente altamente tóxico.

Desde el punto de vista industrial, una de las mejores estrategias que permitiría reducir el volumen de vertimientos de TCC es la optimización de procesos y/o desarrollo de metodologías limpias (Marques et al., 2020; Strade et al., 2020). Estas alternativas son viables siempre y cuando se tenga información sobre propiedades directamente relacionadas con el desarrollo de productos farmacéuticos, tales como la solubilidad en diferentes medios, estabilidad del producto, coeficiente de reparto, entre otras propiedades fisicoquímicas que permitirán elucidar estrategias de producción con bajo impacto ambiental (Fàbregas-Fernández et al., 2010; Poynton y Robinson, 2018). Esto se debe a que los datos como la solubilidad en diferentes solventes y mezclas cosolventes permiten desarrollar procesos más eficientes en cuanto a cristalización, purificación, análisis y control de calidad, procesos propios de la industria farmacéutica que involucra una cantidad importante de recursos técnicos (Romero-Nieto, Cerquera et al., 2019).

La problemática ambiental generada por la presencia de TCC en medios acuáticos, bentónicos, lodos, sedimentos y biota, ha sido registrada por muchos investigadores (Brausch y Rand, 2011; Bu et al., 2013; Montaseri y Forbes, 2016; Kajta et al., 2020); sin embargo, el estudio de sus propiedades fisicoquímicas es limitada (Blanco-Márquez, Quigua-Medina et al., 2020; Romero-Nieto, Caviedes-Rubio et al., 2019).

Por otra parte, las sulfanamidas (SA) son fármacos que actúan como agente bacteriostático de acción prolongada, utilizadas tanto en terapia humana (Sophian et al., 2012; Barnabas et al., 2019) y como animal (Riviere y Papich, 2017) debido a su amplio espectro frente bacterias Gram positivas como Gram negativas (Blanco-Márquez, Caviedes et al., 2020; Chohan y Shad, 2012; Aday et al., 2016). Su uso masivo, especialmente en productos veterinarios, ha convertido a la SA en contaminantes emergente de alta peligrosidad (Kim y Aga, 2007; Canales et al., 2019), lo que ha conducido al desarrollo de estudios que permitan procesos industriales más eficientes y generación de información para el tratamiento de estos agentes contaminantes.

Los contaminantes emergentes (Ces) son ahora tema de interés para diversas áreas de investigación científica, debido al impacto negativo de estos en el medio ambiente, sobre todo en ecosistemas acuáticos, poniendo en riesgo temas tan cruciales como la seguridad alimentaria. Dentro del grupo de contaminantes emergentes, algunas sulfanamidas y bactericidas como el triclocarbán, se han transformado en tema de investigación álgido debido al gran número de productos farmacéuticos que las contienen como ingredientes activos. Por tanto, en el presente estudio se pretende realizar un análisis de la utilidad de algunos modelos matemáticos que permitan predecir la solubilidad de estos fármacos con el ánimo de reducir el número de ensayos experimentales propios de muchos procesos de la industria farmacéutica contribuyendo a la optimización de procesos industriales.

La cosolvencia como técnica de solubilización de fármacos ha sido ampliamente empleada en la ciencia y la práctica farmacéutica (Rubino, 1988; Yalkowsky, 1999). Recientemente, los mecanismos implicados en la modificación de la solubilidad de los fármacos comenzaron a abordarse desde un punto de vista termodinámico profundo, incluida la evaluación de la superficie preferencial del soluto por los componentes de las mezclas de disolventes (Marcus, 2008). El comportamiento experimental de los fármacos en sistemas acuosos-cosolventes se estudia con frecuencia en función de la composición de mezclas y la temperatura centrada en la purificación de materias primas, estudios de preformulación y la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la estabilización física y química de las disoluciones farmacéuticas (Jouyban, 2010; Martinez et al., 2017). Por otra parte, la solubilidad de los ingredientes activos se considera en el diseño de formas de dosificación porque afecta a varias propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas (Avdeef, 2003).

Además, la solvatación preferencial del fármaco por los componentes disolventes en las mezclas proporciona una poderosa herramienta en la comprensión de las interacciones moleculares implicadas en los respectivos procesos de disolución (Marcus, 2002, 2013).

Aunque se han notificado algunos modelos teóricos y semiempíricos para predecir la solubilidad de los fármacos en mezclas cosolventes, la disponibilidad de datos experimentales sigue siendo crucial para los científicos farmacéuticos (Jouyban, 2010). Debido a que la solubilidad de la SA en agua es muy baja (Martínez y Gómez, 2001), se han evaluado algunas mezclas de cosolvente (1) + agua (2) para aumentar la solubilidad. Algunas de estas investigaciones también se desarrollaron para abordar la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en los procesos de disolución de la sulfanamidas.

El etilenglicol (EG) con la fórmula estructural de $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ es un líquido inoloro, incoloro de sabor dulce y viscoso (Yue et al., 2012). EG es un disolvente orgánico industrial útil que se puede encontrar en muchos productos de consumo, tales como: anticongelante automotriz, fluidos de freno hidráulicos, tintas de almohadilla de sello, bolígrafos, pinturas, plásticos, películas, e incluso, algunos cosméticos. A veces, también se ha utilizado como un vehículo farmacéutico en algunas formulaciones líquidas. Debido a que este disolvente exhibe un sabor dulce a veces es ingerido accidental o intencionalmente, en particular por los niños. Al considerarse la biotransformación humana, el EG se descompone químicamente en el cuerpo en algunos compuestos tóxicos que podrían ser mortales al afectar el sistema nervioso central, el corazón y los riñones. Desde un punto de vista fisicoquímico, la solubilidad de varios compuestos se ha estudiado en EG limpio y algunas mezclas acuosas de EG, incluyendo algunas sales inorgánicas como KI, KBr, CuSO_4 , K_2SO_4 , NaCl y KCl (Trimble, 1931), AgNO_3 (Hiraiwa et al., 1988), yodo elemental (Osol y Pines, 1952), algunos gases (Yamamoto y Tokunaga, 1994; Serpa et al., 2013), y algunos compuestos orgánicos como DL-fenilalanina y DL-serina (Ghosh et al., 2018), gimeracil (Li et al., 2019), propilouralocírico (Yin et al., 2019), algunos aminoácidos (Nozaki y Tanford, 1965), dinitolmide (Wu et al., 2019) y citrato de sildenafil (Hatefi et al., 2020).

Por las razones expuestas anteriormente, a partir de los resultados obtenidos en esta investigación se podrá ampliar la base de datos sobre solubilidad experimental para las SA y triclocarbán y evaluar el efecto de la composición cosolvente sobre la solubilidad, la termodinámica de la solución y la solvatación preferencial de estos fármacos en algunas mezclas

binarias conformadas por EG y agua. También se analizan las contribuciones respectivas mediante la mezcla de este compuesto hacia los procesos de disolución, como se ha hecho anteriormente para este medicamento en el metanol (1) + agua (2), etanol (1) + agua (2), propanol (1) + agua (2), 1,4 dioxano (1) + agua (2), propilenglicol (1) + agua (2) y mezclas de acetonitrilo (1) + agua (2) (Elworthy y Worthington, 1968; Martin y Bustamante, 1933; Delgado y Martínez, 2013, 2014; Jiménez et al., 2015, 2016; Del Mar Muñoz et al., 2015; Akay et al., 2018). Como se muestra en la literatura, la solubilidad de equilibrio SA permite realizar varios tratamientos termodinámicos útiles para entender los mecanismos moleculares implicados en las disoluciones de fármacos basados en modelos bien establecidos (Delgado, y Martínez, 2014, 2015; Delgado, Peña, y Martínez, 2016).

2. Aspectos Teóricos

Las sulfonamidas (SA) son sustancias orgánicas sintéticas con uso clínico desde la década de los treinta gracias al trabajo realizado por Gerhard Domagk, quién utilizó el prontosil (sulfamidocrisoidina que metaboliza in vivo a sulfonamida demostrado por Fuller en 1937) en ratones que habían sido infectados previamente con *Streptococcus pyogenes* evitando la aparición de peritonitis (Hutchings et al., 2019; MIERT, 1994; Khardori, 2006). Desde entonces fueron sintetizadas variadas SA y usadas grandemente por su selectividad en bacterias gram positivas y gram negativas siendo un inhibidor competitivo de la enzima dihidropteroato sintetasa, responsable de incorporar *p*-aminobenzoico (PABA) al ácido dihidropteroico, penúltimo paso para la formación del ácido fólico, requerido por la mayoría de las procariontas en su metabolismo. Las SA obstaculizan el crecimiento y la reproducción de las bacterias evitando así que la infección avance (Sköld, 2000).

Con la eficiencia de este nuevo fármaco también llegaron efectos adversos colaterales disminuyendo las expectativas de uso de estos primeros antibióticos; reacciones de hipersensibilidad severa debida a metabolitos reactivos (Rieder et al., 1995), desequilibrio homeostático generando la oxidación de proteínas reactivas como la cisteína con funciones en la formación de estructuras proteicas en las células (Adeyanju et al., 2018), el Síndrome de Stevens-Johnson con sulfonamidas de acción larga, Kernícterus en neonatos, hepatitis, depresión de la médula ósea, púrpura (Berman, 1966; Pérez-Trallero y Iglesias, 2003), entre otros. La aparición de otros antibióticos con menores efectos secundarios hizo que el uso actual de estos medicamentos sea poco frecuente (Deng et al., 2016). Actualmente se usa para el tratamiento de infecciones urinarias como la sulfadiazina que es de acción corta, o infecciones causadas por bacilos gram positivos de la especie *Nocardia*, también como alternativa a la penicilina en la profilaxis de fiebres reumáticas y meningitis (Cué y Morejón, 1999).

Además de su uso en los seres humanos, las SA son usadas como herbicidas, inhibidores de corrosión, formación de polímeros y se emplean ampliamente en animales con el objetivo de mejorar las tasas de crecimiento, eficiencia alimentaria, profilaxis y terapia de enfermedades siendo introducidos directamente al animal como un medicamento o complemento alimenticio (Sukul y Spiteller, 2006; Addison, 1984; Białk-Bielińska et al., 2009; Hoff y Kist, 2009). Estos fármacos no son metabolizados completamente en los organismos y salen al medio ambiente en

la orina, en las heces y en los residuos orgánicos generados en los mataderos en estado puro (Shao et al., 2009) o sus metabolitos y se integran e interactúan con el suelo o con cuerpos de agua superficiales y subterráneas alterando las dinámicas de la flora y fauna. Según la experimentación hecha por De Liguoro et al. (2010) se demuestra que en concentraciones de 1.562 mg/L de sulfaguanidina genera una toxicidad aguda en el crustáceo *Daphnia Magna* provocando una tasa de mortalidad elevada y en variadas concentraciones de sulfaguanidina y sulfaquinoxalina (fármacos de uso veterinario) irrumpe en la síntesis de folatos en las algas verdes inhibiendo su crecimiento y demostrando esta misma tendencia en *Lemna Minor*, también en los corales marinos, seres vivos únicos y de gran importancia para la vida marina, protección de las costas y despensa de ingredientes medicinales (Sharifan, 2020), sus tejidos y moco están actuando como esponjas para la bioacumulación de SA, especialmente aquellos presentes en aguas de alta mar (Zhang et al., 2019).

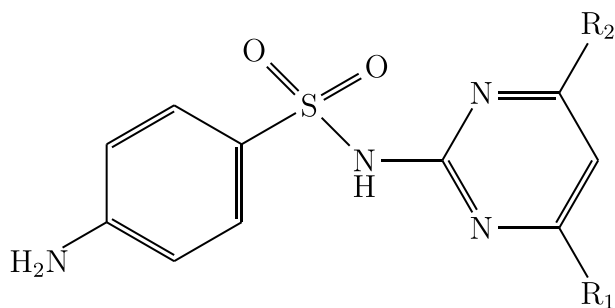
El uso de heces de los animales de granja con presencia de fármacos y sus metabolitos para la fabricación de abono con el objetivo de hacer uso sostenible de los recursos y la biorremediación del suelo (Blackwell et al., 2005; Holguín et al., 2011; Li et al., 2011; Zhou et al., 2016; Pu et al., 2018) ocasionan una presión selectiva en las bacterias haciendo que estas últimas creen resistencia hacia las SA ya sea por mutaciones del ADN preexistentes o por adquisición de genes resistentes a los antibióticos intercambiados por elementos génicos móviles como plásmidos y transposones, situación que actualmente es una preocupación de gran interés a nivel mundial por las consecuencias de las alteraciones en bacterias patógenas en los seres humanos y en los demás organismos vivos (Sköld, 2000; Razavi et al., 2017; Reis et al., 2018).

Cabe resaltar que la transmisión de los antimicrobianos y la respuesta de resistencia de las bacterias también se transfiere por medio de la cadena trófica. Diferentes investigaciones han demostrado que residuos de antibióticos de uso veterinarios son encontrados en alimento de origen animal o vegetal para consumo humano. En China, al realizar el análisis de 15 muestras de carne de cerdo, incluido riñones e hígado obtenidos de mercados locales se detectó presencia de sulfametoxidiazina, sulfadimidina, sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfaquinoxalina (Shao et al., 2005), también presencia de sulfametazina, sulfametoxazol y sulfaquinoxalina en pechuga de pollo (Chen et al., 2014), en USA, 15 SA y sus metabolitos fueron determinados en huevos puestos por gallinas tratados con tales antibióticos (Heller et al., 2002), en Corea del Sur se detectaron SA en leche de vaca y de cabra (Chung et al., 2009), en el norte de China se

comprobó la presencia de antibióticos en hojas, tallos y raíces de vegetales cultivados en abono hecho de estiércol siendo más evidente su acumulación y alteración en el último órgano vegetal mencionado, aumentando su bioacumulación en época de invierno (Jin et al., 2009; Hu et al., 2010). Estos registros de investigación atenúan la incertidumbre frente a las consecuencias a corto, mediano y largo plazo en el uso excesivo de los antimicrobianos estimulado por la sobrepoblación mundial y su consecuente demanda alimenticia.

Figura 1

Estructura química de las sulfonamidas SD: R_1 y $R_2 = -H$; SMR: $R_1 = -H$ y $R_2 = -CH_3$; SMT: R_1 y $R_2 = -CH_3$.



Fuente: Delgado (2014).

- **Triclocarbán**

Finalizando la década de los 30, el descubrimiento de la acción biocida de organohaluros poco frecuente en la naturaleza, formados de manera sintética al intercambiar átomos de hidrógeno por cloro en anillos bencénicos, generó un aumento en la producción de variados compuestos que cumplieran con este perfil pero sus efectos nocivos como ecotoxicidad, toxicidad humana, persistencia y bioacumulación, los cuales fueron observados en años siguientes reduciendo el uso de algunos paulatinamente hasta su prohibición en los 70 (Halden, 2014). El triclocarbán, compuesto que contiene dos anillos bencénicos policlorados, salió al comercio en 1957 y desde entonces es usado en jabones, detergentes, juguetes, textiles, pinturas y en más de 2000 productos de uso personal para prevenir el deterioro y la acción microbiana (Halden y

Paull, 2005) e incluso se mantienen vigente, aunque desde 1979 se comprobó experimentalmente las consecuencias del consumo de esta sustancia en la reproducción de ratas y conejos, reduciendo el número de crías en la tasa de supervivencia, disminución de la talla y peso de los animales (Nolen y Dierckman, 1979; Delgado, Martínez y Romdlani, 2012).

El triclocarbán es un poderoso antimicrobiano que afecta plantas, hongos y bacterias porque inhibe la actividad de la enzima enoil-(proteína portadora de acilos) reductasa (Khan et al., 2018) la cual es esencial para la producción de ácidos grasos necesaria para el desarrollo de membranas celulares y, por lo tanto, para la supervivencia de estos organismos (Zhu et al., 2013).

Ahora bien, el aumento del desarrollo de productos farmacéuticos y cosméticos que contienen TCC (Chalew y Halden, 2009), han generado una problemática ambiental debido al vertimiento desmedido de estos productos a aguas residuales, aumentando la presencia de este fármaco en sistemas naturales (Chen et al., 2014, 2018; Delgado et al., 2018; Tran et al., 2020), al tal punto que organizaciones como la Red NORMAN lo ha catalogado como un contaminante emergente altamente toxico.

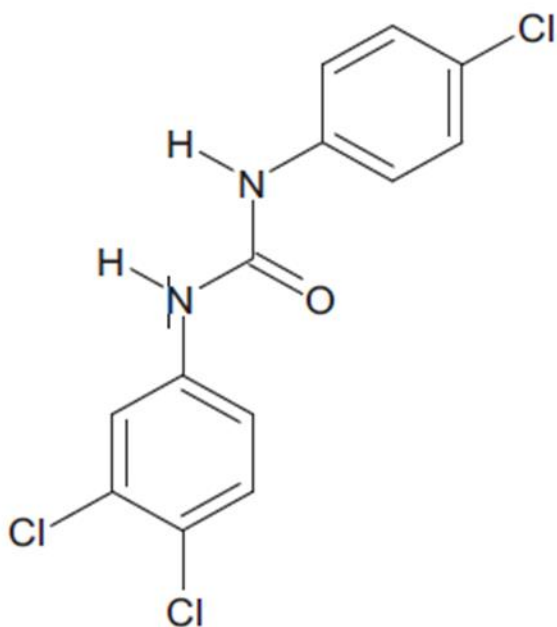
Desde el punto de vista industrial, una de las mejores estrategias que permitiría reducir el volumen de vertimientos de TCC, es la optimización de procesos y/o desarrollo de metodologías limpias (Marques et al., 2020; Strade et al., 2020). Estas alternativas son viables siempre y cuando se tenga información sobre propiedades directamente relacionadas con el desarrollo de productos farmacéuticos, tales como la solubilidad en diferentes medios, estabilidad del producto, coeficiente de reparto, entre otras propiedades fisicoquímicas, que permitirán elucidar estrategias de producción con bajo impacto ambiental (Fàbregas-Fernández et al., 2010; Poynton y Robinson, 2018). Lo anterior debido a que datos tan importantes como la solubilidad en diferentes solventes y mezclas cosolventes, permiten desarrollar procesos más eficientes en cuanto a cristalización, purificación, análisis y control de calidad, procesos propios de la industria farmacéutica que involucra un cantidad importante de recursos técnicos (Romero-Nieto, Martínez et al., 2019).

La problemática ambiental generada por la presencia de TCC en medios acuáticos, bentónicos, lodos, sedimentos y biota, ha sido registrada por muchos investigadores (Brausch y Rand, 2011; Bu et al., 2013; Kajta et al., 2020; Montaseri y Forbes, 2016), sin embargo, el estudio de sus propiedades fisicoquímicas es limitada, por ende, el objetivo del presente trabajo

de investigación es presentar la solubilidad del TCC en un sistema cosolvente de gran importancia para la industria farmacéutica, sobre todo en procesos de análisis y control de calidad en donde el uso de estos reactivos es constante (Blanco-Márquez et al., 2020; Romero-Nieto, Caviedes-Rubio et al., 2019).

Figura 2

Estructura molecular del triclocarbán.



Fuente: Cruz-González et al. (2021).

2.1 Solubilidad en Fármacos

La solubilidad puede ser descrita desde dos perspectivas, una cualitativa y otra cuantitativa; la primera implica el análisis de las interacciones espontáneas entre las sustancias implicadas en el proceso de disolución, es decir, las rupturas de los enlaces o fuerzas de atracción entre soluto-soluto y solvente-solvente y la formación de los enlaces o fuerzas de atracción entre soluto – solvente hasta la formación de una dispersión homogénea, mientras que la segunda indica la cantidad de moléculas o iones del soluto interactuando con las del solvente a una temperatura y presión constante expuesta a factores externos que alteran la velocidad de

disolución (Sotomayor, R. 2012).

Las soluciones farmacéuticas principalmente son disoluciones de sistemas sólidos en líquidos. Este último estado de la materia tiene características fundamentales que permiten el análisis de las interacciones presentes en una solución. Una de ellas es el “volumen libre”, espacios dentro del fluido en el que no existe presencia de las moléculas del disolvente y que al agregar una sustancia a este, su volumen no aumenta proporcionalmente, por ende, se considera que hay una reorganización molecular donde el soluto pasa de estar rodeado de moléculas idénticas y con las mismas fuerzas de atracción a un espacio rodeada por moléculas y fuerzas diferentes, posiblemente ocupando también los volúmenes libres que existían en el sistema líquido antes de la solución (Aulton , 2004).

2.2 Funciones Termodinámicas de Solución

Las funciones termodinámicas permiten determinar las interacciones presentes en los componentes de una solución a partir de la energía que implica la ruptura y formación de nuevos enlaces. Esta información puede ser útil en el desarrollo de modelos teóricos que permiten predecir la solubilidad de un soluto (Domańska et al., 2011). La energía libre o energía Gibbs estándar indica la cantidad de energía libre presente en un sistema que podrá ser utilizado para realizar algún trabajo y que en un proceso espontáneo disminuye hasta alcanzar el equilibrio donde ya no hay disponibilidad de energía. A partir de datos experimentales de solubilidad la energía Gibbs estándar se puede calcular a partir de la siguiente relación (Holguin et al., 2011):

$$\Delta_{soln}G^{\circ} = -RT\ln x_3 \quad (1)$$

R es la constante universal de los gases, T es la temperatura en Kelvin y x_3 en la solubilidad del soluto expresada en fracción molar.

La energía de Gibbs se puede expresar a partir de la relación entre la entalpía estándar de solución, la temperatura absoluta y la entropía estándar de solución, determinada de la siguiente manera (Delgado, 2014):

$$\Delta_{soln}G^{\circ} = \Delta_{soln}H^{\circ} - T\Delta_{soln}S^{\circ} \quad (2)$$

La $\Delta_{soln}H^{\circ}$ es el cambio de la entalpía estándar de solución, T es la temperatura absoluta y $\Delta_{soln}S^{\circ}$ es el cambio de la entropía estándar de solución.

El cálculo de la entalpía estándar de solución se puede obtener mediante la ecuación de van't Hoff. Según la Ecuación 3 se obtiene la entalpía estándar de solución a partir de la gráfica del logaritmo natural de la solubilidad, en función del inverso de las temperaturas absolutas de estudio. Krug y colaboradores ajustaron la ecuación de van't Hoff debido a que los tratamientos estadísticos que se llevan a cabo en el análisis de las gráficas de compensación entálpica - entrópica se ven influenciado por la propagación de errores de medición más que por variaciones químicas (Krug et al., 1976). La ecuación resultante es:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1}-T_{hm}^{-1})} = -\frac{\Delta_{soln}H^\circ}{R} \quad (3)$$

La temperatura armónica medio T_{hm} se calcula: $T_{hm} = n / \sum(1/T)$

La Ecuación 3 con frecuencia al graficarla tiene una tendencia de orden uno, es decir, ($y = a + bx$) en donde b es la pendiente y a es el intercepto, por lo tanto, cuando T es igual a T_{hm} se obtiene el intercepto igual a $\ln X_3$, por lo cual la

Ecuación 4 queda (Bustamante et al., 1998)

$$\Delta_{soln}G^\circ = -RT_{hm} \times \text{Intercepto} \quad (4)$$

El nivel de orden o desorden de las moléculas en la solución una vez alcanzado el equilibrio es descrito por la entropía estándar de solución (Castellan, 1983). Esta se calcula de la energía de Gibbs y la entalpía a partir de la Ecuación 2, así:

$$\Delta_{soln}S^\circ = \frac{\Delta_{soln}H^\circ - \Delta_{soln}G^\circ}{T_{hm}} \quad (5)$$

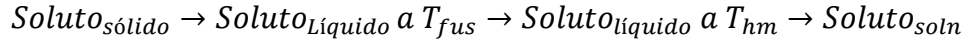
Analizar la solución en términos de la energía de Gibbs que relaciona las interacciones energéticas con la organización en el sistema permite vislumbrar el comportamiento a nivel molecular de la solución. Las Ecuaciones 6 y 7 evalúan la contribución fraccional de la entalpía y entropía en la energía de Gibbs (Sotomayor, 2012):

$$\xi_H = \frac{|\Delta_{soln}H^\circ|}{|\Delta_{soln}H^\circ| + |T\Delta_{soln}S^\circ|} \quad (6)$$

$$\xi_{TS} = \frac{|\Delta_{soln}S^\circ|}{|\Delta_{soln}H^\circ| + |T\Delta_{soln}S^\circ|} \quad (7)$$

2.3 Funciones Termodinámicas de las Mezclas

En soluciones no ideales el proceso de solubilidad se da cuando hay fusión del soluto y su posterior mezcla con el solvente. Este proceso se representa de manera hipotética así:



Las funciones termodinámicas parciales asumiendo que no cambian con la temperatura se pueden determinar mediante las Ecuaciones 8 y 9, esto son las variaciones en la entalpía y la entropía debido a las interacciones del soluto y del solvente en sus respectivos estados líquidos (Holguín et al., 2011).

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

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

En condiciones de temperatura, presión y composición constantes las funciones de exceso se obtienen con la diferencia entre el valor de una propiedad termodinámica de solución y el valor de esa misma propiedad para la solución ideal.

La energía de Gibbs, G^E , está definida así (Prausnitz et al., 2000):

$$G^E = G_{soln,T,P,x} - G_{soln,T,P,x}^{id} \quad (10)$$

2.4 Modelos Matemáticos

Khossravi y Connors (1992), en su artículo “Efectos de los solventes en los procesos químicos”, hablan de modelos distintos a los experimentos de solubilidad de solutos en mezclas cosolventes con fin de determinar la solubilidad en modelos mixtos. Estos modelos se basan en consideraciones termodinámicas, las cuales describen cómo las moléculas interactúan en estado sólido o en la solución.

Por otra parte, estos modelos pueden ser teóricos, si suministran evidencia en pro de la comprensión del comportamiento de la solubilidad de los fármacos en cosolvente; o semi-teóricos, si tienen una aproximación más empírica con respecto al correlacionar solubilidades experimentales con las variables independientes del cosolvente.

A gran escala, estos modelos pueden clasificarse de igual forma en modelos predictivos y ecuaciones correlativas. Los modelos predictivos no requieren datos experimentales, mientras

que las ecuaciones correlativas emplean medidas de ajustes de curvas con fin de correlacionar los datos experimentales de solubilidad con los de la concentración del cosolvente.

Al hablar de ajuste de curva se debe tener en cuenta, de forma experimental, los datos de solubilidad en los cosolventes puros. Con fines prácticos, el mejor modelo de cosolvenencia es aquel que contiene un número mínimo de parámetros de ajuste de curva.

Finalmente, el aplicar ecuaciones permite predecir la solubilidad de solutos en disolventes mixtos, teniendo como principal factor un número mínimo de experimentos. A pesar de esto, aunque los puntos de datos experimentales son insuficientes, resulta poco útil la predicción de la solubilidad en cosolventes utilizando las ecuaciones correlativas.

A continuación, una breve descripción de los modelos matemáticos semi-empíricos que se evaluarán:

2.4.1 Ecuación de Van't Hoff

Relaciona la solubilidad del fármaco en fracción molar y la temperatura absoluta en una solución ideal teniendo en cuenta los efectos del solvente. La ecuación es (Guo et al., 2017):

$$\ln x_3 = A + \frac{B}{T} \quad (11)$$

Ln x_3 es la solubilidad en fracción molar, A y B son parámetros relacionados con funciones termodinámicas como la entalpía de solución y la entropía de solución y T es la temperatura absoluta (Jia et al., 2020).

2.4.2 Modelo Van't Hoff – Yaws

Incluye tres parámetros ajustables (A, B y C) que permiten la relación recíproca entre la solubilidad y la temperatura absoluta (T) en la siguiente ecuación (Cysewski et al., 2021)(Jeliński et al., 2020):

$$\ln(X_1) = A + \frac{B}{T} + \frac{C^2}{T^2} \quad (12)$$

2.4.3 Ecuación modificada de Apelblat

Se deriva del equilibrio entre los estados sólidos-líquidos del soluto (Cardenas et al., 2021).

$$\ln x_3 = A + \frac{B}{T} + C \times \ln T \quad (13)$$

x_3 es la solubilidad en fracción molar, T es la temperatura absoluta, A y B son parámetros que reflejan la variación de los coeficientes de actividad y el efecto de la solubilidad del soluto en una solución no ideal y C representa la influencia de la temperatura en la entalpía de fusión (Yang et al., 2016).

2.4.4 Distribución de Weibull de dos parámetros

Svärd and Rasmuson, propusieron un modelo que cumple con las condiciones del contorno necesarias para predecir las solubilidades de los compuestos mediante extrapolación a temperaturas más altas o más bajas hasta el punto de fusión adaptando la fórmula matemática utilizada en la teoría de probabilidad y estadística de la distribución de Weibull. La Ecuación 14 muestra la dependencia de la temperatura del coeficiente de actividad de una solución en equilibrio (Cysewski et al., 2021):

$$n(\gamma_{eq}) = \frac{A}{T} \left(1 - e^{-\left(\frac{B}{T} - \frac{B}{T_m}\right)^C} \right) \quad (14)$$

A y B son parámetros ajustables y C es un parámetro que tiene que estar por encima de 2 para satisfacer las dos últimas condiciones de contorno en la Ecuación 14.

2.4.5 Modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak

También conocido como la ecuación de λh puede ser usado para correlacionar los datos experimentales de la solubilidad para sistemas en equilibrio sólidos-líquidos, que fue propuesto en primer lugar por Buchowski et al. (1980) y se muestra en la siguiente ecuación:

$$\ln \left[1 + \frac{\lambda(1-x_3)}{x_3} \right] = \lambda h \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_f} \right) \quad (15)$$

El parámetro h puede considerarse como la entalpía de la solución por mol de soluto dividido por la constante de gas, mientras que λ puede ser visto como el número de asociación medio del soluto si se supone un modelo de asociación ideal o se puede interpretar alternativamente como la desviación relativa de la presión del disolvente sobre el líquido

saturado en equilibrio con el sólido. T_f representa la temperatura de fusión del fármaco (Jeliński et al., 2020).

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Evaluar la utilidad de algunos modelos matemáticos en la predicción de la solubilidad de la sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina y triclocarbán en solventes orgánicos de uso farmacéutico.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar la solubilidad en equilibrio de la SD, SMR, SMT y TCC en las mezclas cosolventes etilenglicol (EG) + agua (W) 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.
- Calcular las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución y de mezcla, de la SD, SMR y SMT en las mezclas cosolventes etilenglicol + agua.
- Validar algunos modelos matemáticos semiempíricos utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental de los fármacos estudiados.

4. Parte Experimental

4.1 Materiales

Sulfadiazina (SD, Sigma-Aldrich, USA); Sulfamerazina (SMR, Sigma-Aldrich, USA); Sulfametazina (SMT, Sigma-Aldrich, USA); Triclocarbán (TCC, Sigma-Aldrich, USA), Agua destilada con conductividad $< 2\mu\text{s cm}^{-1}$; Etanol Absoluto R. A., Merck; Etilenglicol R. A., Merck, Propanol R. A., Merck; Filtros Millipore 0,45 μm de diámetro de poro Corp. Swinnex, tamiz molecular (3°A); Frascos de vidrio ámbar con tapa de polipropileno; Jeringas plásticas; Material de vidrio graduado y/o aforado.

4.2 Equipos

Balanza analítica digital RADWAG AS 220.R2, Polonia, sensibilidad 0,1 mg.; Baño termostático de recirculación con refrigeración Medingen K-22/T100; Horno para secado y WTB Binder E28; Espectrofotómetro Biomate 3 Thermo Electron Corporation; Baño de ultrasonido E 60 H Elmasonic; Cámara UV con lámpara Spectroline Modelo ENF-260C Spectronics Corporation; Calorímetro de barrido diferencial 204 F1 Phoenix, Alemania.

4.3 Metodología

La solubilidad de las cuatro sustancias se estudiará en función de la temperatura y la polaridad del soluto y el solvente, por tanto, se determinará en los dos solventes puros (etilenglicol y agua) y en 19 mezclas cosolventes variando en 0,05 la fracción másica del sistema cosolvente (EG+W) a 9 temperaturas entre 278,15 K y 318,15 para las sulfanamidas y en 7 temperaturas entre 288,15 K y 318,15 K para el triclocarbán variando en 5 grados. De esta manera, por cada temperatura se obtendrán 84 datos de solubilidad para un total de 714 datos experimentales obtenidos a su vez a partir de tres réplicas, por lo que se realizarán 2142 ensayos experimentales de solubilidad, a partir de los cuales se realizarán los cálculos de las funciones termodinámicas, solvatación preferencial y desafío de modelos matemáticos.

4.3.1 Determinación de la solubilidad

La validación de la metodología analítica es un paso obligatorio para evaluar la capacidad

de los métodos desarrollados, con el fin de proporcionar resultados precisos en su aplicación rutinaria. Así, la metodología analítica a emplear para la cuantificación de los cuatro fármacos es la espectrofotometría UV, y los métodos de cuantificación se validarán de acuerdo a lo propuesto por Delgado et al. (2018).

4.3.1 Preparación de los sistemas cosolventes

Se prepararán 19 mezclas cosolventes variando de 0,05 la fracción másica de etilenglicol, desde 0,05 hasta 0,95. La masa total de cada una de las mezclas cosolventes para cada uno de los fármacos serán: 50 g para SD, 20 g para SMR y SMT y entre 10 y 100 g para el TCC.

4.3.2 Determinación de la solubilidad de los fármacos

La solubilidad de cada fármaco (SD, SMR, SMT y TCC), se evaluará en sistemas cosolventes, etilenglicol + agua, y los dos solventes puros a las temperaturas establecidas.

Con el ánimo de hacer eficiente el desarrollo experimental, se empleará el modelo de Scatchard-Hildebrand de soluciones regulares (Hildebrand, Prausnitz, y Scott, 1970) el cual ha sido uno de los modelos termodinámicos más utilizados en la industria farmacéutica (García-Serna, Pérez-Barrigón, y Cocero, 2007), según el cual, se presenta un máximo en la curva de solubilidad cuando los parámetros de solubilidad del disolvente y el soluto son los mismos, en este sentido mediante el cálculo de dichos parámetros de cada una de las sulfonamidas y el TCC usando el método de contribución de grupos de Fedor (Barton, 1991), y el de las mezclas cosolventes calculado a partir de la Ecuación 16, se puede obtener una aproximación del solvente o mezcla cosolvente en donde el fármaco en estudio alcanza su máxima solubilidad.

$$\delta_{1+2} = \phi_1 \delta_1 + \phi_2 \delta_2 \quad (16)$$

En donde δ es la polaridad de $\text{MPa}^{1/2}$ y ϕ es la fracción volumétrica de cada solvente.

Posteriormente se realizarán ensayos preliminares para determinar la solubilidad tanto en el solvente o mezcla de solventes que tienen un parámetro igual al de cada sulfonamida y triclocarbán con el fin de identificar los puntos de mínima y máxima solubilidad de cada fármaco, esto con el fin de hacer una aproximación en las demás mezclas cosolventes, lo

cual se puede hacer mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman o la forma modificada del método de solubilidad extendido de Hildebrand desarrollado por Bustamate et al. (1994). Una vez se obtengan los datos experimentales de máxima y mínima solubilidad de cada fármaco a cada temperatura de estudio, además, de los datos teóricos de las solubilidades en mezclas de composición intermedia, se procederá a realizar el montaje experimental, utilizando el método de agitación de frasco.

- **Método de agitación de frasco:** En la presente investigación se empleará el método de agitación de frasco propuesto por Higuchi y Connors (1965) el cual es el más confiable y ampliamente utilizado en la determinación de la solubilidad. Este método determina la solubilidad termodinámica y puede llevarse a cabo en cinco etapas.
- **Preparación de la muestra:** Se adicionará una cantidad superior a la calculada (20% más) del fármaco a un volumen determinado de solvente o mezcla cosolvente contenida en frascos de vidrio ámbar de capacidad de 10 mililitros con tapa de polipropileno. La cantidad añadida debe ser suficiente para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida.
- **Equilibrio:** Debido a las complejidades inherentes a las mediciones experimentales: exactitud y fiabilidad relacionadas con la pureza de sustancias, diferentes estructuras sólidas, el pH, control de temperatura, y el método de determinación de la solubilidad, se evidencia la necesidad de un procedimiento experimental fiable ya que las metodologías eficientes para predecir solubilidades son un tema relevante en la investigación, con alto valor para el diseño de medicamentos (Glass, 2016).

En este sentido, garantizar que, en el momento de la determinación de la solubilidad de cada uno de los fármacos, la solución se encuentre saturada, es un factor de suma importancia. Por tanto, se debe definir el tiempo mínimo de equilibrio, para cada una de las sustancias en cada uno de los sistemas cosolventes.

Dependiendo de la velocidad de disolución y el tipo de agitación utilizado, el tiempo de equilibrio entre el fármaco disuelto y el sólido en exceso podría ser variado. Se puede considerar como un tiempo de equilibrio adecuado al menor tiempo necesario para llegar a la meseta de la gráfica concentración del fármaco vs tiempo. Cualquier variación significativa del perfil de disolución después de alcanzar el equilibrio será inspeccionado, ya que se puede presentar una

degradación del fármaco, así como una transformación polimórfica. Ambos factores, afectan los valores de solubilidad de un fármaco disuelto en los medios de disolución. Para reducir el tiempo de equilibrio, las muestras serán sometidas a agitación mecánica durante 3 horas y posteriormente se ubicarán a baño María a la temperatura de estudio durante el tiempo establecido para el equilibrio, agitándose continuamente (mínimo tres veces al día) con el fin de asegurar la precipitación del fármaco no disuelto.

- **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 emplea la filtración. Las muestras serán filtradas a través de membranas con diámetro de poro de 0,45 μm , para asegurar la ausencia de partículas sólidas, teniendo en cuenta que las jeringas y filtros sean termostatizados a la temperatura de estudio. Para reducir los posibles errores en la determinación de la solubilidad por la sorción del soluto en el filtro se purgará el mismo con la solución saturada para saturar los sitios de adsorción.
- **Análisis de la solución saturada y la fase sólida:** Se realizará un análisis espectrofotométrico UV, para lo cual se tomará una masa de solución de cada una de las muestras, realizando las respectivas diluciones gravimétrica adecuada con NaOH 0,10 N en las SA y con etanol puro en el TCC, para evitar la precipitación. Luego se determinarán las absorbancias en el espectrofotómetro. Se asegurará que la absorbancia se encuentre en la zona de linealidad de la curva de calibración obtenida para cada fármaco de estudio. Para identificar posibles transformaciones de la fase sólida (polimorfismo) durante proceso de equilibrio, se realizará un análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- **Análisis de datos:** Cada valor de solubilidad se presentará como el resultado promedio de al menos tres determinaciones con su respectiva incertidumbre experimental. Dichos valores se utilizarán para realizar los gráficos respectivos que se ajustarán por el método de los mínimos cuadrados, aplicando a su vez métodos de propagación de incertidumbre.
- **Estudio de calorimetría:** Se terminará la temperatura y entalpía de fusión de 4 muestras del fármaco en estudio: una muestra estándar y tres muestras obtenidas de

fase sólida en equilibrio con el agua, con etilenglicol y en la mezcla cosolvente 1:1 {EG (1) + W (2)} por medio de calorimetría de barrido diferencial. La rampa de calentamiento que se utilizará en el estudio es de 10 K/min desde 303,15 K a 580 K con una corriente de nitrógeno de 10 ml/min. El equipo se calibrará utilizando indio puro al 99,99%. El procedimiento se desarrollará de forma similar a otros procedimientos ya publicados (Blanco-Márquez et al., 2019).

4.3.3 Validación de modelos matemáticos

A partir de los datos experimentales de solubilidad, se evaluará la capacidad de los modelos matemáticos semi-empíricos de ecuación de van't Hoff, van't Hoff–Yaws, Buchowski-Ksiazaczak λh , distribución de Weibull de 2 parámetros y ecuación modificada de Apelblat para estimar la solubilidad de los fármacos estudiados. Los datos se evaluarán a partir de la diferencia media proporcional (MPD) y para el cálculo de los coeficientes de cada modelo se utilizará el software libre Python.

5. Resultados

Se realizó un análisis de la solubilidad de tres sulfonamidas (sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina) y triclocarbán en mezclas cosolventes etilenglicol (EG) + agua (W) 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), junto al cálculo de las funciones termodinámicas correspondientes a los procesos de disolución, de transferencia y de mezcla, finalizando con la validación de cinco modelos matemáticos en la predicción de la solubilidad de estos fármacos en los medios acuosos. A continuación, se muestran los resultados.

5.1 Solubilidad de Sulfadiazina en Mezclas Cosolvente Etilenglicol + Agua

La Tabla 1 informa de la solubilidad experimental de SD (x_3) expresada en fracción de molar en (278.15 a 313.15) K en mezclas de {EG (1) + agua (2)}, así como en las solubilidades ideales. Como se observó, x_3 aumenta cuando la temperatura surge y también aumenta con la proporción de EG en las mezclas. La solubilidad de la fracción molar de este fármaco aumentó casi 110 veces al pasar de agua ordenada (2) a EG puro (1) a 298,15 K. Gráficamente la solubilidad SD como función de la composición de mezclas se muestra en la Figura 3.

Tabla 1

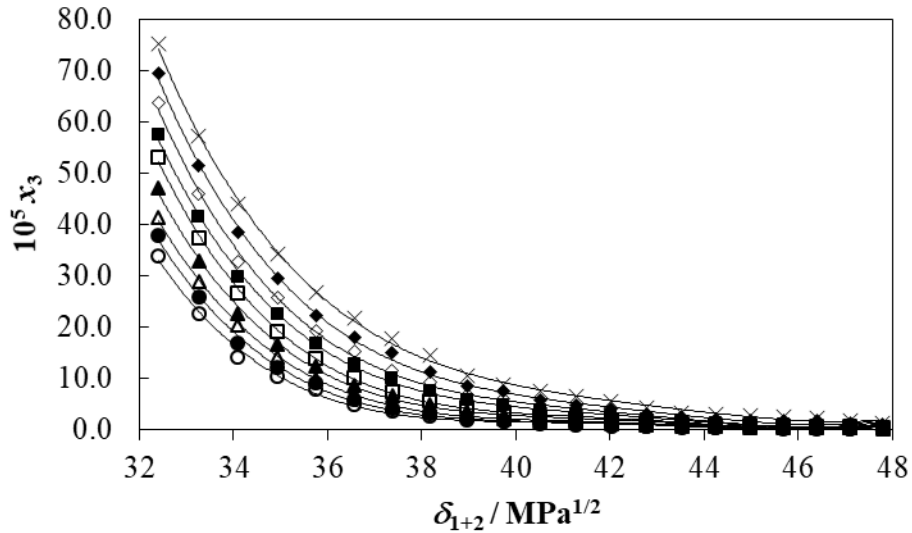
Solubilidad experimental en fracción molar ($10^5 x_3$) de sulfadiazina en mezcla de {etilenglicol (1) + metanol (2)} en diferentes temperaturas.

w_1^a	T / K^b								
^b	278,15	283,15	288,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15
0,00	0,161±0,01	0,201±0,001	0,286±0,001	0,380±0,01	0,481±0,002	0,649±0,0	0,869±0,0	1,14±0,01	1,22±0,02
0,05	0,185±0,003	0,224±0,004	0,333±0,005	0,395±0,01	0,591±0,01	0,672±0,02	0,943±0,02	1,40±0,03	1,85±0,03
0,10	0,225±0,005	0,300±0,01	0,415±0,01	0,564±0,003	0,687±0,01	0,913±0,01	1,24±0,05	1,83±0,03	2,24±0,05
0,15	0,280±0,01	0,351±0,002	0,514±0,01	0,626±0,01	0,769±0,01	1,06±0,03	1,24±0,04	1,75±0,04	2,59±0,10
0,20	0,318±0,005	0,412±0,01	0,540±0,01	0,748±0,02	0,828±0,01	1,21±0,01	1,34±0,01	1,91±0,03	2,83±0,02
0,25	0,413±0,01	0,498±0,01	0,630±0,01	0,837±0,02	0,973±0,02	1,36±0,03	1,55±0,03	2,14±0,06	3,04±0,11
0,30	0,486±0,005	0,589±0,005	0,723±0,01	0,976±0,01	1,14±0,004	1,57±0,02	1,86±0,02	2,44±0,05	3,32±0,10
0,35	0,631±0,01	0,759±0,01	0,918±0,01	1,23±0,03	1,48±0,04	1,92±0,05	2,29±0,04	2,93±0,08	4,41±0,05
0,40	0,781±0,01	0,984±0,01	1,22±0,03	1,57±0,01	1,81±0,05	2,44±0,03	2,85±0,05	4,01±0,03	5,65±0,03
0,45	1,03±0,02	1,19±0,03	1,40±0,04	1,96±0,04	2,25±0,05	3,12±0,07	3,77±0,04	4,82±0,10	6,56±0,18
0,50	1,21±0,002	1,41±0,01	1,69±0,03	2,33±0,01	2,70±0,02	3,74±0,03	4,33±0,06	5,80±0,05	7,55±0,04
0,55	1,56±0,03	1,68±0,04	2,14±0,05	2,86±0,06	3,49±0,09	4,71±0,10	5,94±0,07	7,51±0,17	8,81±0,21
0,60	1,90±0,07	2,09±0,06	2,96±0,09	3,56±0,09	4,51±0,13	5,86±0,17	6,89±0,06	8,65±0,11	10,43±0,33
0,65	2,59±0,06	3,08±0,06	3,70±0,07	4,90±0,11	5,73±0,10	7,56±0,198	9,29±0,16	11,34±0,30	14,45±0,55
0,70	3,58±0,07	4,17±0,07	5,03±0,11	6,57±0,08	7,50±0,04	10,04±0,07	11,46±0,20	14,92±0,09	17,72±0,16
0,75	4,98±0,14	5,89±0,14	6,98±0,18	8,77±0,20	10,22±0,16	12,72±0,28	15,18±0,34	18,01±0,39	21,87±0,55
0,80	7,84±0,03	9,16±0,14	10,00±0,11	12,40±0,28	13,84±0,35	16,77±0,29	19,31±0,23	22,25±0,30	26,69±0,46
0,85	10,45±0,24	12,16±0,23	14,09±0,20	16,69±0,36	19,23±0,49	22,44±0,54	25,72±0,43	29,60±0,79	34,18±1,21
0,90	14,25±0,26	17,00±0,29	20,41±0,20	22,73±0,26	26,76±0,65	29,83±0,35	32,81±0,66	38,47±0,66	43,90±1,30
0,95	22,76±0,23	25,78±0,39	28,87±0,58	32,96±0,57	37,40±0,91	41,47±0,81	46,01±0,54	51,43±1,11	57,12±1,44
1,00	33,99±0,36	37,88±0,13	41,29±0,13	47,03±0,16	53,22±0,24	57,49±0,30	63,67±0,19	69,39±0,49	75,16±1,19
Ideal	150,5	179,9	214,3	254,5	301,4	356,0	419,3	492,5	577,1

Nota: Elaboración propia

Figura 3

Solubilidad en fracción molar de la sulfadiazina (x_3) como función de la fracción másica del etilenglicol (arriba) y parámetros de solubilidad de Hildebrand (abajo) de la mezcla {etilenglicol (1) + agua (2)} a diferentes temperaturas



\circ : 278,15 K; \bullet : 283,15 K; Δ : 288,15K; \blacktriangle : 293,15 K; \square : 298,15K; \blacksquare : 303,15 K; \diamond : 308,15K; \blacklozenge : 313,15 K; \times : 318,15 K. Fuente: Elaboración propia

Para analizar el efecto de la polaridad de las mezclas en la solubilidad de la fracción molar SD, la Figura 3 representa el perfil de solubilidad en mezclas de {EG (1) + agua (2)} en función de los parámetros de solubilidad de Hildebrand (δ_{1+2}) a todas las temperaturas.

Del parámetro de solubilidad de Hildebrand de los disolventes puros { $\delta_1 = 32,4 \text{ MPa}^{1/2}$ para EG (1) y $\delta_2 = 47,8 \text{ MPa}^{1/2}$ para el agua (2) (Barton, 1991; Marcus, 2002)} como se indica en 298,15 K y la fracción de volumen (f) de cada componente de la mezcla, que se calcula asumiendo volúmenes aditivos. Como se observó, SD es máximo en EG puro a todas las temperaturas (Higuchi y Connors, 1965).

5.1.1 Funciones termodinámicas de disolución

La Tabla 2 resume las funciones termodinámicas aparentes molares estándar para la disolución SD (3) en todas las mezclas de EG (1) + agua (2), incluidas las de disolventes puros y el proceso de disolución ideal.

Tabla 2

Funciones termodinámicas de disolución de la sulfadiazina (3) en mezcla de {etilenglicol (1) + metanol (2)} a $T_{hm} = 297,6$ K. $p=96$ KPa.^{a,b}

w_1 ^{a, b}	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ /$ kJ, mol ⁻¹ ^b	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ /$ kJ, mol ⁻¹ ^b	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ /$ J, mol ⁻¹ , K ⁻¹ ^b	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ /$ kJ, mol ⁻¹ ^b	ζ_H ^c	ζ_{TS} ^c
0,00	30,31±0,27	39,50±0,57	30,90±0,52	9,20±0,16	0,811	0,189
0,05	29,93±0,59	42,43±0,90	42,02±1,22	12,50±0,36	0,772	0,228
0,10	29,31±0,59	42,38±0,62	43,92±1,09	13,07±0,32	0,764	0,236
0,15	29,02±0,66	39,18±0,86	34,14±1,08	10,16±0,32	0,794	0,206
0,20	28,75±0,46	38,33±0,92	32,18±0,93	9,58±0,28	0,800	0,200
0,25	28,39±0,65	35,81±0,85	24,96±0,82	7,43±0,24	0,828	0,172
0,30	28,02±0,40	35,01±0,65	23,47±0,55	6,99±0,16	0,834	0,166
0,35	27,44±0,56	34,52±0,85	23,80±0,76	7,08±0,23	0,830	0,170
0,40	26,83±0,34	34,90±0,88	27,14±0,77	8,08±0,26	0,812	0,188
0,45	26,31±0,58	34,40±0,82	27,18±0,89	8,09±0,26	0,810	0,190
0,50	25,88±0,20	34,04±0,70	27,42±0,61	8,16±0,26	0,807	0,193
0,55	25,31±0,55	34,22±0,71	29,92±0,90	8,90±0,27	0,794	0,206
0,60	24,79±0,62	32,55±0,52	26,07±0,78	7,76±0,23	0,808	0,192
0,65	24,07±0,55	31,99±0,50	26,63±0,74	7,92±0,22	0,801	0,199
0,70	23,39±0,30	30,14±0,49	22,67±0,47	6,75±0,14	0,817	0,183
0,75	22,70±0,52	27,45±0,34	15,98±0,42	4,76±0,12	0,852	0,148
0,80	21,92±0,34	22,50±0,39	1,94±0,04	0,58±0,01	0,975	0,025
0,85	21,19±0,49	21,86±0,24	2,26±0,06	0,67±0,02	0,970	0,030
0,90	20,45±0,35	20,08±0,29	-1,25±0,03	-0,37±0,01	0,982	0,018
0,95	19,58±0,36	16,97±0,19	-8,76±0,19	-2,61±0,06	0,867	0,133
1,00	18,73±0,12	14,88±0,15	-12,95±0,15	-3,85±0,05	0,794	0,206
Ideal	14,39	24,72	34,73	10,34	0,705	0,295

^{a,b} p es la presión atmosférica de Neiva, Colombia. w_1 es la fracción másica del etilenglicol (1) en la mezcla {etilenglicol (1) + metanol (2)} libre de sulfadiazina. (3).

^b La incertidumbre estándar relativa media en w_1 es $u_r(w_1)$ a 0.0008. La incertidumbre estándar en T es $u(T)$ a 0,10 K.

^c La incertidumbre estándar relativa media en las cantidades termodinámicas aparentes de los procesos de disolución reales es $u_r(\Delta_{\text{soln}}G)$ a 0,020, $u_r(\Delta_{\text{soln}}H)$ a 0,025, $u_r(\Delta_{\text{soln}}S)$ a 0,032, $u_r(TT\Delta_{\text{soln}}S)$ a 0,032. ^c ζ_H y ζ_{TS} son las contribuciones de relación por entalpía y entropía hacia la aparente energía Gibbs de disolución.

Nota: Elaboración propia

La energía estándar de Gibbs de disolución es positiva en todos los casos, así como también la aparente entalpía de disolución. La aparente entalpía positiva muestra que la disolución de SD en la mezcla {EG (1) + W (2)} fue un proceso endotérmico. La entropía aparente es también positiva en casi todos los sistemas de disolución excepto en las mezclas $w_1 = 0,90$ y $0,95$ y en EG puro, donde se observan entropías negativas. Por lo tanto, el proceso de disolución es conducido por la entropía de agua pura a mezcla $w_1 = 0,85$, mientras que en los otros sistemas de disolución no se observa conducción por la entalpía ni por la entropía. El proceso casi siempre es endotérmico e impulsado por la entropía. Los valores positivos de $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ disminuyen casi continuamente de agua pura a EG puro demostrando un proceso de disolución más favorable a medida que la proporción de EG aumenta en las mezclas. Los valores positivos de $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ aumentan de agua pura a alcanzar el máximo en $w_1 = 0,05$ y posteriormente disminuyen para alcanzar el mínimo en valores puros EG.

Los valores de $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ aumenta de agua pura para alcanzar el máximo en $w_1 = 0,10$ y posteriormente presenta un comportamiento complejo para alcanzar el mínimo en EG puro. En todos los casos, el principal contribuyente a la energía estándar positiva de Gibbs molar de la disolución de SD (3) en las mezclas de {EG (1) + agua (2)} es la entalpía ($\zeta_H > 0,76$), que indica el predominio energético en los procesos de disolución.

5.1.2 Funciones termodinámicas de mezcla

Los valores obtenidos en la temperatura armónica considerada ($T_{hm}=297,6$ K) son de $\Delta_{\text{fus}}H^{T_{hm}} = 24,72 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta_{\text{fus}}S^{T_{hm}} = 34,73 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, que coinciden con los valores de $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ\text{-id}}$ y $\Delta_{\text{soln}}S^{\circ\text{-id}}$ para el proceso de disolución ideal de SD. Por lo tanto, ambos valores podrían utilizarse para calcular la entalpía y la entropía de mezcla aparente, a saber, los calculados mediante las ecuaciones (2-28) - (2-29) o los del proceso ideal. La Tabla 3 resume las cantidades termodinámicas aparentes de mezcla de líquido súper refrigerado SD (3) con todas las mezclas de {EG (1) + agua (2)} y disolventes puros. La energía de Gibbs de la mezcla es

positiva en todos los casos, lo que es una consecuencia de que las solubilidades reales son inferiores a las solubilidades ideales.

Tabla 3

Funciones termodinámicas de mezcla de sulfadiazina (3) en mezclas de {etilenglicol (1) + metanol (2)} en T_{hm} a 297,6 K y $p= 96$ KPa.^{a,b}

w_1 ^{a, b}	$\Delta_{mix}G^\circ /$ kJ, mol ⁻¹ ^b	$\Delta_{mix}H^\circ /$ kJ, mol ⁻¹ ^b	$\Delta_{mix}S^\circ /$ J, mol ⁻¹ K ⁻¹ ^b	$T\Delta_{mix}S^\circ /$ kJ, mol ⁻¹ ^b	ζ_H^c	ζ_{TS}^c
0,00	15,92±0,27	14,78±0,60	-3,83±0,60	-1,14±0,18	0,928	0,072
0,05	15,54±0,60	17,71±0,92	7,28±1,25	2,17±0,37	0,891	0,109
0,10	14,92±0,59	17,66±0,64	9,19±1,13	2,73±0,34	0,866	0,134
0,15	14,63±0,66	14,45±0,87	-0,59±1,11	-0,18±0,33	0,988	0,012
0,20	14,36±0,46	13,60±0,94	-2,55±0,97	-0,76±0,29	0,947	0,053
0,25	14,00±0,65	11,09±0,87	-9,77±0,87	-2,91±0,26	0,792	0,208
0,30	13,63±0,40	10,28±0,68	-11,26±0,62	-3,35±0,18	0,754	0,246
0,35	13,05±0,56	9,80±0,87	-10,93±0,81	-3,25±0,24	0,751	0,249
0,40	12,44±0,35	10,18±0,90	-7,60±0,82	-2,26±0,24	0,818	0,182
0,45	11,92±0,59	9,67±0,84	-7,55±0,93	-2,25±0,28	0,811	0,189
0,50	11,50±0,21	9,32±0,73	-7,32±0,67	-2,18±0,20	0,811	0,189
0,55	10,92±0,55	9,49±0,73	-4,82±0,94	-1,43±0,28	0,869	0,131
0,60	10,40±0,63	7,83±0,55	-8,66±0,83	-2,58±0,25	0,752	0,248
0,65	9,68±0,55	7,27±0,53	-8,11±0,79	-2,41±0,24	0,751	0,249
0,70	9,00±0,30	5,41±0,52	-12,07±0,55	-3,59±0,16	0,601	0,399
0,75	8,31±0,53	2,73±0,38	-18,75±0,51	-5,58±0,15	0,328	0,672
0,80	7,53±0,34	-2,23±0,43	-32,79±0,29	-9,76±0,09	0,186	0,814
0,85	6,80±0,49	-2,86±0,30	-32,48±0,29	-9,67±0,09	0,228	0,772
0,90	6,06±0,37	-4,65±0,34	-35,98±0,29	-10,71±0,09	0,303	0,697
0,95	5,19±0,36	-7,75±0,26	-43,49±0,34	-12,94±0,10	0,375	0,625
1,00	4,35±0,13	-9,84±0,23	-47,69±0,32	-14,19±0,10	0,410	0,590

^{a,b} p es la presión atmosférica de Neiva, Colombia. w_1 es la fracción de masa de etilenglicol (1) en las mezclas de {etilenglicol (1) + metanol (2)} libre de sulfadiazina (3). ^b La incertidumbre estándar relativa media en w_1 es $u_r(w_1)$ a 0,0008. La incertidumbre estándar en T es $u(T)$ a 0,10 K. La incertidumbre estándar relativa media en las cantidades termodinámicas aparentes de los procesos de mezcla son $u_r(\Delta_{mezcla}G^\circ)$ a 0,025, $u_r(\Delta_{mezcla}H^\circ)$ a 0,033, $u_{mix}(\Delta_{mezcla}S^\circ)$ a

0,035, u_i (mezclade ΔTS) a 0,041. $^{\circ}\zeta_H$ y ζ_{TS} son las contribuciones relativas de la entalpía y la entropía hacia la energía aparente de la mezcla de Gibbs.

Nota: Elaboración propia

Las contribuciones ideales de disolución (relacionadas con el proceso de fusión del soluto) a la entalpía y la entropía de la disolución de SD (3), $\Delta_{\text{soln}}H^{\circ-\text{id}}$ y $\Delta_{\text{soln}}S^{\circ-\text{id}}$, son positivas. Sin embargo, las contribuciones de las cantidades del proceso de mezcla hacia la disolución global son variables: $\Delta_{\text{mix}}H$ es positiva en composiciones con $0,00 \leq w_1 \leq 0,75$ pero negativas en los sistemas $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$; mientras que, $\Delta_{\text{mix}}S^{\circ}$ es negativa en casi todos los casos, excepto en las mezclas $w_1 = 0,05$ y $0,10$.

La variación neta en los valores $\Delta_{\text{mix}}H^{\circ}$ con respecto a la composición de las mezclas depende de la contribución de varios tipos de interacciones intermoleculares. La entalpía de la formación de cavidades es endotérmica porque la energía en cierta medida debe suministrarse contra las fuerzas cohesivas del disolvente puro o mixto. Este proceso disminuye la solubilidad del fármaco. Al contrario, la entalpía de la interacción disolvente-soluto es exotérmica y resulta principalmente de las interacciones de van der Waals y las interacciones ácido-base de Lewis. La estructuración de las moléculas de agua alrededor de los grupos no polares de solutos por hidratación hidrofóbica contribuye a reducir la $\Delta_{\text{mix}}H^{\circ}$ a valores pequeños o incluso negativos en mezclas ricas en agua (Romero et al., 1996). Esto se observa para SD en agua pura donde se evidencia un valor positivo más bajo con respecto a las mezclas $w_1 = 0,05$ y $0,10$ (Tabla 3).

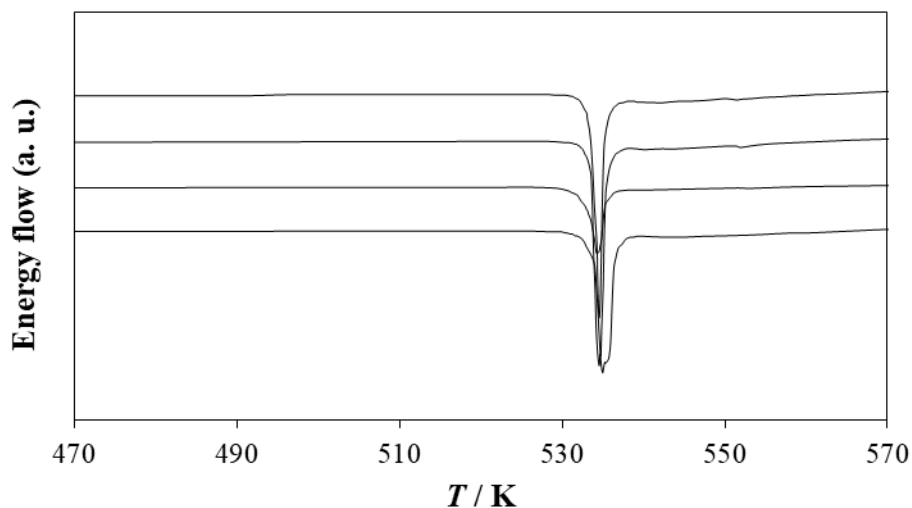
La energía de formación de la cavidad debe ser menor a medida que aumenta la proporción de EG (1), tal como se observa para SD (3) en todas las mezclas de {EG (1) + agua (2)}, donde la $\Delta_{\text{mix}}H^{\circ}$ disminuye continuamente a medida que aumenta la proporción de cosolventes después de la mezcla $w_1 = 0,05$. Según la literatura (Romero et al., 1996), en la parte inicial de la curva de solubilidad los enlaces de hidrógeno de la droga aumentarán con la proporción EG (1) en mezclas ricas en agua. Sin embargo, en grandes proporciones de EG este tipo de interacción puede estar saturada, convirtiéndose en una contribución constante. Por otro lado, los efectos inespecíficos y de los efectos de cavidad no están saturados y varían con la proporción cosolvente.

5.1.3 Fases sólidas: análisis DSC

Los termogramas DSC de SD como muestra original y como fases sólidas inferiores en equilibrio con las soluciones saturadas tanto en los disolventes puros de etilenglicol, agua y en la mezcla $w_1 = 0,50$ se representan en la Figura 4. Como se puede observar, en todos los casos hay un pico endotérmico correspondiente a la fusión de SD que varía de (532,1 a 532,4) K, y es casi coincidente con el valor reportado para la muestra original (532,6 K). De estos resultados es notable que no se observaron transformaciones polimórficas o formación de solvatación después de la saturación.

Figura 4.

Termogramas DSC de sulfadiazina con muestra original y fases inferiores en equilibrio con soluciones saturadas. Muestra original, en agua pura, en la mezcla $w_1 = 0,50$, en etilenglicol puro.



Fuente: Elaboración propia

5.2 Solubilidad de Sulfamerazina en Mezclas Cosolventes Etilenglicol + Agua

En la Tabla 4, se presenta la solubilidad de la SMR en mezclas cosolvente EG + W a nueve temperaturas (278,15, 283,15, 288,15, 293,15, 298,15, 303,15, 308,15, 313,15 y 318,15 K). Los datos de solubilidad de la SMR en agua fueron tomados Blanco-Márquez et. al. (2019); Delgado, y Martínez (2013, 2014).

Tabla 4*Solubilidad experimental de SMR (3) en mezclas de cosolventes EG (1) + W (2) a diferentes temperaturas.*

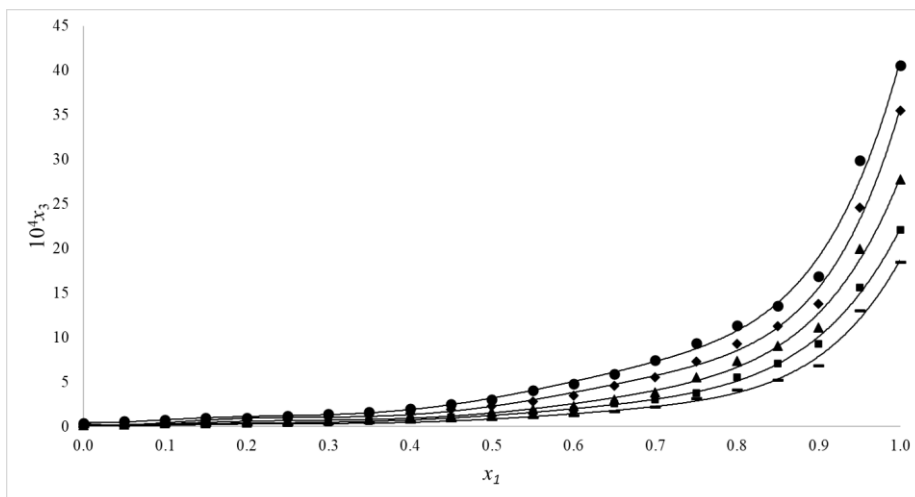
w_1^a	278.15/K	283.15/K	288.15/K	293.15/K	298.15/K	303.15/K	308.15/K	313.15/K	318.15/K
0,00	0,0623 ± 0014	0,087 ± 001	0,1063 ± 0005	0,134 ± 0,002	0,171 ± 0,003	0,209 ± 0,001	0,258 ± 0,003	0,316 ± 0,00	0,426 ± 009
0,05	0,122±0,008	0,148±0,004	0,1766±0,0020	0,242±0,005	0,257±0,004	0,348±0,010	0,408±0,017	0,485±0,015	0,620±0,008
0,10	0,162±0,007	0,199±0,002	0,249±0,005	0,315±0,005	0,383±0,001	0,441±0,005	0,539±0,013	0,629±0,017	0,742±0,001
0,15	0,2037±0,0016	0,260±0,006	0,321±0,008	0,389±0,010	0,413±0,006	0,545±0,019	0,631±0,020	0,750±0,031	0,972±0,026
0,20	0,2437±0,0006	0,294±0,005	0,357±0,006	0,434±0,008	0,480±0,006	0,628±0,012	0,748±0,009	0,890±0,030	1,00±0,06
0,25	0,2839±0,0031	0,355±0,009	0,416±0,004	0,519±0,010	0,579±0,002	0,729±0,019	0,867±0,022	0,972±0,011	1,23±0,04
0,30	0,362±0,009	0,423±0,011	0,498±0,023	0,637±0,013	0,687±0,011	0,883±0,016	1,06±0,04	1,25±0,05	1,43±0,03
0,35	0,436±0,011	0,538±0,009	0,626±0,013	0,789±0,014	0,871±0,023	1,104±0,020	1,34±0,05	1,499±0,016	1,63±0,03
0,40	0,558±0,019	0,627±0,008	0,738±0,027	0,921±0,020	1,12±0,06	1,35±0,06	1,50±0,07	1,833±0,024	2,00±0,06
0,45	0,670±0,017	0,873±0,014	1,034±0,023	1,251±0,033	1,280±0,033	1,71±0,04	1,96±0,06	2,30±0,04	2,56±0,04
0,50	0,851±0,017	1,026±0,027	1,212±0,020	1,461±0,025	1,62±0,06	2,09±0,07	2,29±0,04	2,84±0,08	3,048±0,009
0,55	1,08±0,04	1,281±0,024	1,584±0,037	1,842±0,033	1,96±0,05	2,60±0,09	2,81±0,10	3,46±0,04	4,05±0,07
0,60	1,284±0,033	1,62±0,08	1,87±0,06	2,09±0,03	2,31±0,07	3,01±0,04	3,47±0,06	4,13±0,11	4,78±0,14
0,65	1,69±0,08	1,96±0,09	2,62±0,07	2,74±0,05	3,01±0,07	4,02±0,17	4,62±0,08	5,48±0,12	5,93±0,27
0,70	2,24±0,09	2,53±0,06	3,04±0,12	3,33±0,11	3,86±0,13	4,89±0,05	5,58±0,11	6,61±0,16	7,46±0,05
0,75	3,23±0,06	3,39±0,05	3,78±0,13	4,49±0,08	5,55±0,08	6,26±0,08	7,30±0,10	8,70±0,20	9,36±0,019
0,80	4,12±0,05	5,11±0,13	5,53±0,12	6,50±0,08	7,40±0,10	8,43±0,15	9,30±0,16	10,14±0,24	11,37±0,09
0,85	5,25±0,11	6,08±0,10	7,08±0,06	7,67±0,20	9,06±0,29	9,98±0,05	11,26±0,31	12,56±0,14	13,5±0,4
0,90	6,849±0,033	8,09±0,10	9,31±0,11	10,05±0,16	11,141±0,014	12,77±0,26	13,75±0,14	15,57±0,26	16,91±0,12
0,95	13,085±0,013	14,29±0,20	15,6±0,3	17,36±0,18	20,0±0,6	21,9±0,6	24,6±0,6	27,4±0,4	29,9±0,9
1,00	18,50±0,31	20,6±0,4	22,08±0,21	24,3±0,4	27,8±0,7	31,6±0,7	35,5±0,3	39,1±0,4	40,53±0,06
Ideal	27,6 ± 0,5f	32,8 ± 0,7f	38,9 ± 0,9f	46,1 ± 1,1e	54,3 ± 1,3e	64,1 ± 1,5e	75,3 ± 1,8e	88,1 ± 2,1e	102,5 ± 2,3f

Nota: Elaboración propia

La solubilidad de la SMR (Figura 5) aumenta con el incremento de la temperatura indicando un proceso endotérmico, y también aumenta a medida que aumenta la concentración de EG en la mezcla. Así, la solubilidad más baja se obtiene en agua pura a 278,15 K y la más alta a 318,15 K.

Figura 5.

Solubilidad de sulfamerazina (3) expresada en fracción molar (10^4x_3) en mezclas de cosolventes de EG (1) + W (2) en función de la fracción de masa de EG a diferentes temperaturas.



—: 278,15; ■: 288,15 K; ▲: 298,15 K; ◆: 308,15 K and ●: 318,15 K

Fuente: Elaboración propia

Delgado et al. (2019) han reportado la solubilidad de la SMR en diferentes sistemas cosolventes, entre los cuales están metanol + agua, etanol + agua, n-propanol + agua, etilenglicol + agua, propilenglicol + agua. En las mezclas cosolventes donde la polaridad de la SMR (28,10 MPa^{1/2}) es mayor a la del solvente orgánico (Etanol: 26,1 MPa^{1/2}, n-propanol: 24,9 MPa^{1/2}, Etilenglicol: 24,8 MPa^{1/2}), la máxima solubilidad del fármaco se alcanza en una mezcla cosolvente con una polaridad similar a la del fármaco; y en mezclas en donde la polaridad de la SMR es menor a la del solvente orgánico (Metanol: 29,7 MPa^{1/2} y propilenglicol: 30,7 MPa^{1/2}), la máxima solubilidad se alcanza el solvente orgánico. Tal y como se reporta en esta investigación, en la mezcla EG +W la máxima solubilidad se alcanza en el EG puro cuya polaridad de 34.9 MPa^{1/2}.

5.2.1 Funciones termodinámicas de solución

A partir de los datos de solubilidad experimental (Tabla 4), se calculan las funciones termodinámicas de solución utilizando las Ecuaciones 3 y 4 propuestas por Gibbs y van't Hoff, modificadas por Krug.

En la Tabla 5, se presentan las funciones termodinámicas de solución de la SMR en sistema cosolvente EG+W. La energía Gibbs es positiva en todos los casos y disminuye desde el agua pura hasta el EG puro, debido al efecto cosolvente positivo del EG en la solubilidad de la SMR. En cuanto a la entalpía estándar de solución, es positiva en todos los casos indicando un proceso endotérmico, a diferencia de lo ocurre usualmente en mezclas cosolvente de metanol + agua y etanol + agua en donde se presenta inicialmente un incremento de la entalpia debido a la estructuración del agua alrededor de los grupos no polares de la SD. En este caso, la entalpia disminuye desde el agua pura hasta el EG puro. La entropía de solución disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolventes $w_1 = 0,9$ en donde alcanza valores negativos, desde esta fracción másica de EG hasta el EG puro se presenta un incremento de la entropía. Finalmente, a partir de las Ecuaciones 6 y 7 se puede inferir que el mayor contribuyente a la energía Gibbs es factor energético (entalpía de solución) el cual en la mayoría de los casos es superior al 83%.

Tabla 5

Funciones termodinámicas de solución de SMR (3) en mezclas de cosolventes EG (1) + W (2) a 297,6 K y presión $p = 0,096$ MPa

w_1^a	$\Delta_{\text{sonl}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{sonl}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	ζ_H	ζ_{TS}
0,00	27,2±0,5	33,8±0,4	22,10±0,24	6,58±0,07	0,837	0,163
0,05	26,0±0,7	29,7±0,6	12,3±0,4	3,66±0,13	0,890	0,110
0,10	25,3±0,4	28,07±0,29	9,29±0,19	2,77±0,06	0,910	0,090
0,15	24,8±0,6	27,3±0,6	8,31±0,27	2,47±0,08	0,917	0,083
0,20	24,5±0,5	26,6±0,4	7,11±0,19	2,12±0,06	0,926	0,074
0,25	24,1±0,4	26,3±0,4	7,35±0,17	2,19±0,05	0,923	0,077
0,30	23,6±0,7	25,9±0,5	7,93±0,26	2,36±0,08	0,917	0,083
0,35	23,1±0,5	25,1±0,4	6,69±0,19	1,99±0,06	0,926	0,074
0,40	22,6±0,7	24,9±0,5	7,57±0,29	2,25±0,09	0,917	0,083
0,45	22,0±0,5	24,2±0,5	7,62±0,24	2,27±0,07	0,915	0,085

0,50	21,5±0,5	24,0±0,4	8,45±0,23	2,52±0,07	0,905	0,095
0,55	20,9±0,5	23,9±0,5	10,02±0,32	2,98±0,10	0,889	0,111
0,60	20,5±0,6	23,7±0,6	10,6±0,4	3,16±0,11	0,882	0,118
0,65	19,9±0,6	23,6±0,7	12,5±0,5	3,73±0,16	0,863	0,137
0,70	19,3±0,5	22,8±0,5	11,7±0,4	3,47±0,12	0,868	0,132
0,75	18,6±0,3	21,4±0,6	9,32±0,30	2,77±0,09	0,885	0,115
0,80	17,91±0,31	18,25±0,32	1,136±0,028	0,338±0,008	0,982	0,018
0,85	17,4±0,3	17,59±0,27	0,548±0,014	0,163±0,004	0,991	0,009
0,90	16,82±0,19	16,22±0,24	-2,03±0,04	-0,605±0,011	0,964	0,036
0,95	15,41±0,29	15,68±0,29	0,893±0,024	0,266±0,007	0,983	0,017
1,00	14,56±0,21	15,4±0,3	2,87±0,08	0,855±0,022	0,947	0,053

^a w_1 , fracción másica de EG (1) en la mezcla de EG (1) + W (2) libre de SMR.

Nota: Elaboración propia

5.2.2 Funciones termodinámicas de mezcla

En la Tabla 6 se presentan las funciones termodinámicas de mezcla. En todos los casos la energía Gibbs de mezcla es positiva, por lo que el proceso de solución es conducido por las funciones de fusión. Teniendo presente que para que se presente el proceso de mezcla, las moléculas del solvente deben reorganizarse para formar una cavidad que aloje al soluto, proceso que es endotérmico, puesto que se debe suministrar energía para contrarrestar las fuerzas cohesivas de las moléculas del solvente; así, la disminución de los valores tanto de la energía Gibbs y la entalpía indican que la adición de EG promueve la formación de la cavidad, lo que concuerda con el aumento de la solubilidad de la SMR a medida que la concentración de EG aumenta. Esto también implica que las interacciones moleculares solvente-solvente (e_{11}) disminuyen con la adición de EG, al igual que las interacciones soluto-solvente (e_{13}) se incrementan.

De manera general desde el agua pura hasta $w_1=0,45$, tanto la entalpía como la entropía de mezcla desfavorecen el proceso de solución. A partir de $w_1=0,45$ hasta el EG puro, la entalpía de mezcla favorece el proceso de solución; sin embargo, el desfavorecimiento entrópico continúa.

Tabla 6

Funciones termodinámicas de mezclar SMR en mezclas cosolventes de EG (1) + W (2) a 297.6 K y presión $p = 0.096$ MPa.

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	14,31±0,05	9,7±0,4	-15,6±0,4	-4,64±0,12
0,05	13,1±0,7	5,5±0,6	-25,4±0,5	-7,56±0,16
0,10	12,4±0,4	3,9±0,3	-28,4±0,4	-8,46±0,11
0,15	11,9±0,6	3,1±0,6	-29,4±0,4	-8,75±0,12
0,20	11,5±0,5	2,4±0,5	-30,6±0,4	-9,11±0,11
0,25	11,1±0,4	2,1±0,4	-30,4±0,4	-9,03±0,11
0,30	10,7±0,7	1,8±0,5	-29,8±0,4	-8,86±0,12
0,35	10,1±0,5	0,9±0,5	-31,0±0,4	-9,23±0,11
0,40	9,7±0,7	0,7±0,5	-30,1±0,4	-8,97±0,13
0,45	9,1±0,5	0,1±0,6	-30,1±0,4	-8,96±0,12
0,50	8,6±0,5	-0,1±0,4	-29,3±0,4	-8,71±0,12
0,55	8,0±0,5	-0,2±0,5	-27,7±0,4	-8,24±0,13
0,60	7,6±0,6	-0,5±0,6	-27,1±0,5	-8,07±0,15
0,65	6,9±0,6	-0,6±0,7	-25,2±0,6	-7,49±0,18
0,70	6,4±0,5	-1,4±0,5	-26,1±0,5	-7,75±0,15
0,75	5,7±0,4	-2,8±0,6	-28,4±0,4	-8,45±0,13
0,80	4,99±0,31	-5,9±0,4	-36,57±0,31	-10,88±0,09
0,85	4,5±0,3	-6,56±0,32	-37,16±0,31	-11,06±0,09
0,90	3,90±0,20	-7,93±0,29	-39,74±0,31	-11,83±0,09
0,95	2,49±0,30	-8,5±0,3	-36,81±0,31	-10,96±0,09
1,00	1,63±0,21	-8,7±0,4	-34,84±0,32	-10,37±0,10

^a w_1 , fracción másica de etilenglicol (1) en la mezcla de etilenglicol (1) + agua (2) libre de sulfamerazina.

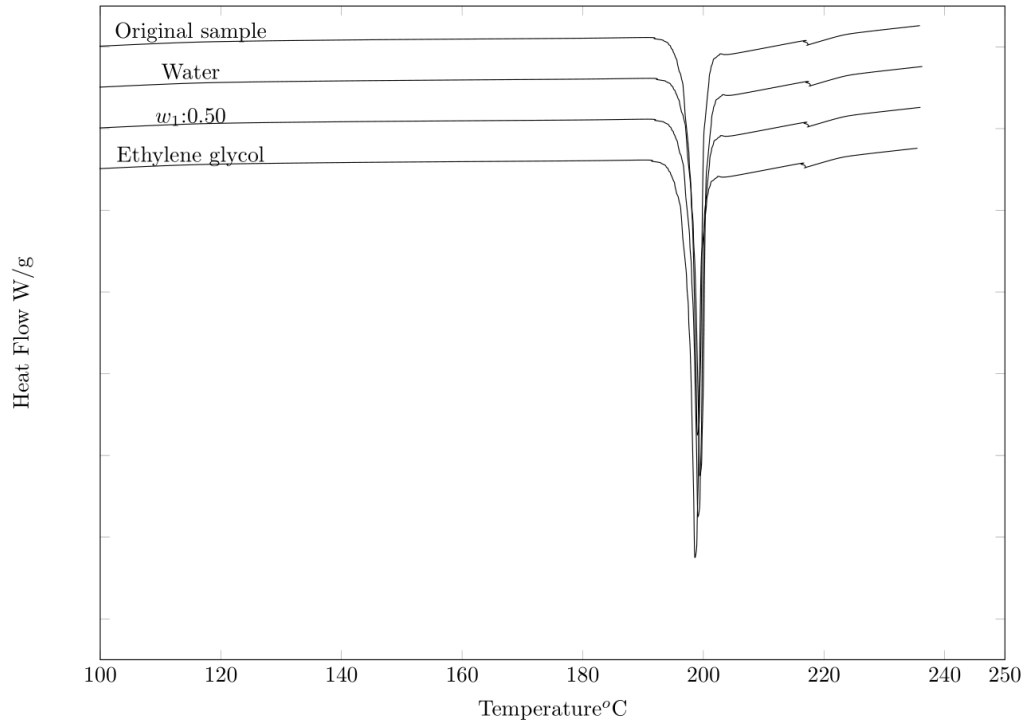
Nota: Elaboración propia.

5.2.3 Fases sólidas: análisis DSC

Al realizar un análisis de la fase sólida en equilibrio con la solución saturada de las soluciones en agua pura, $w_1 = 0,35$, $w_1 = 0,70$, EG puro y una muestra de fármaco puro, mediante calorimetría diferencial de barrido (Figura 6), se observa que la SMR no sufre cambios polimórficos, puesto que todos los DSC de las cuatro fase sólidas analizadas presentan un pico similar al DSC de la muestra de original del fármaco y este a su vez concuerda con los datos publicados en literatura. (Delombaerde, 2018)(Aloisio et al., 2014)(Lee et al., 2012)

Figura 6.

Termogramas DSC de sulfamerazina (muestra original, agua pura, $w_1 = 0.50$ y EG puro).



Fuente: Elaboración propia

5.3 Solubilidad de Sulfametazina en Mezclas Cosolvente Etilenglicol + Agua

En la Tabla 7, la solubilidad de SMT en mezclas cosolventes EG + W se presenta a nueve temperaturas (278,15, 283,15, 288,15, 293,15, 298,15, 303,15, 308,15, 313,15 y 318,15 K). Los datos de solubilidad de SMT en agua se tomaron de Blanco-Márquez et al. (2020).

Tabla 7

Solubilidad experimental de SMT (3) en mezclas de cosolventes EG (1) + W (2) expresada en fracción molar ($10^4 \times 3$) a diferentes temperaturas. Presión experimental p : 0,1 MPa^a

Temperatur a/Kc	w1b						
	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30
278,15	0,11±0,002	0,127±0,002	0,154±0,005	0,203±0,001	0,24±0,0006	0,283±0,003	0,362±0,009

283,15	0,131±0,001	0,148±0,004	0,199±0,002	0,260±0,006	0,294±0,005	0,355±0,009	0,423±0,011
288,15	0,174±0,003	0,176±0,002	0,249±0,005	0,321±0,008	0,357±0,006	0,416±0,004	0,498±0,023
293,15	0,22±0,001d	0,242±0,005	0,315±0,005	0,389±0,010	0,434±0,008	0,519±0,010	0,637±0,013
298,15	0,28±0,001d	0,307±0,005	0,383±0,001	0,413±0,006	0,480±0,006	0,579±0,002	0,687±0,011
303,15	0,36±0,003d	0,377±0,010	0,441±0,005	0,545±0,019	0,628±0,012	0,729±0,019	0,883±0,016
308,15	0,43±0,001d	0,460±0,005	0,539±0,013	0,631±0,020	0,748±0,009	0,867±0,022	1,06±0,04
313,15	0,55±0,004d	0,562±0,002	0,629±0,017	0,750±0,031	0,890±0,030	0,972±0,011	1,25±0,05
318,15	0,661±0,009	0,655±0,020	0,748±0,002	0,972±0,026	1,00±0,06	1,23±0,04	1,43±0,03
	0,350	0,400	0,450	0,500	0,550	0,600	0,650
278,15	0,436±0,011	0,558±0,019	0,670±0,017	0,851±0,017	1,08±0,04	1,284±0,033	1,69±0,08
283,15	0,538±0,009	0,627±0,008	0,873±0,014	1,026±0,027	1,281±0,024	1,62±0,08	1,96±0,09
288,15	0,626±0,013	0,738±0,027	1,034±0,023	1,212±0,020	1,584±0,037	1,87±0,06	2,62±0,07
293,15	0,789±0,014	0,921±0,020	1,251±0,033	1,461±0,025	1,842±0,033	2,09±0,03	2,74±0,05
298,15	0,871±0,023	1,12±0,06	1,280±0,033	1,62±0,06	1,96±0,05	2,31±0,07	3,01±0,07
303,15	1,104±0,020	1,35±0,06	1,71±0,04	2,09±0,07	2,60±0,09	3,01±0,04	4,02±0,17
308,15	1,34±0,05	1,50±0,07	1,96±0,06	2,29±0,04	2,81±0,10	3,47±0,06	4,62±0,08
313,15	1,499±0,016	1,833±0,024	2,30±0,04	2,84±0,08	3,46±0,04	4,13±0,11	5,48±0,12
318,15	1,63±0,03	2,00±0,06	2,56±0,04	3,04±0,009	4,05±0,07	4,78±0,14	5,93±0,27
	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9	0,95	1
278,15	2,24±0,09	3,23±0,06	4,12±0,05	5,25±0,11	6,84±0,033	13,08±0,01	18,50±0,31
283,15	2,53±0,06	3,39±0,05	5,11±0,13	6,08±0,10	8,09±0,10	14,29±0,20	20,6±0,4
288,15	3,04±0,12	3,78±0,13	5,53±0,12	7,08±0,06	9,31±0,11	15,6±0,3	22,08±0,21
293,15	3,33±0,11	4,49±0,08	6,50±0,08	7,67±0,20	10,05±0,16	17,36±0,18	24,3±0,4
298,15	3,86±0,13	5,55±0,08	7,40±0,10	9,06±0,29	11,14±0,01	20,0±0,6	27,8±0,7
303,15	4,89±0,05	6,26±0,08	8,43±0,15	9,98±0,05	12,77±0,26	21,9±0,6	31,6±0,7
308,15	5,58±0,11	7,30±0,10	9,30±0,16	11,26±0,31	13,75±0,14	24,6±0,6	35,5±0,3
313,15	6,61±0,16	8,70±0,20	10,14±0,24	12,56±0,14	15,57±0,26	27,4±0,4	39,1±0,4
318,15	7,46±0,05	9,36±0,019	11,37±0,09	13,5±0,4	16,91±0,12	29,9±0,9	40,53±0,06

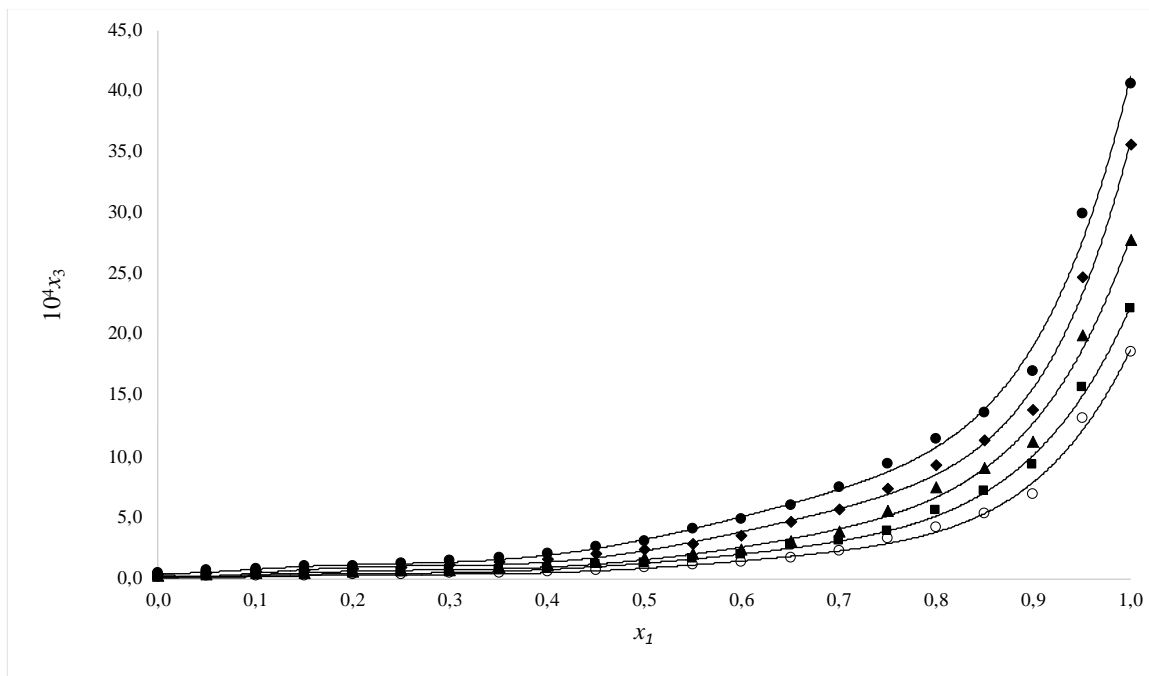
^a La presión experimental fue de aproximadamente 0,096 MPa, una incertidumbre estándar $u(P) = 0,001$. ^b w_1 es la fracción de masa de EG (1) en las mezclas EG (1) + W (2) libres de SMT (3). ^c T es la temperatura absoluta, las incertidumbres estándar u es $u(T) = 0,05$ K. ^d Valores de la referencia (Blanco-Márquez, Caviedes, Ortiz, Cerquera, Martínez, Delgado, 2020).

Nota: Elaboración propia.

La solubilidad de SMT (Figura 7) aumenta con el aumento de temperatura, lo que indica un proceso endotérmico, y también aumenta a medida que aumenta la concentración de EG en la mezcla. Así, la solubilidad más baja se obtiene en agua pura a 278,15 K y la más alta a 318,15 K en PG puro.

Figura 7

Solubilidad de sulfamerazina (3) expresada en fracción molar (10^4x_3) en mezclas de cosolventes EG (1) + W (2) en función de la fracción de masa de EG a diferentes temperaturas



○: 278.15; ■: 288.15 K; ▲: 298.15 K; ◆: 308.15 K and ●: 318.15 K.

Fuente:

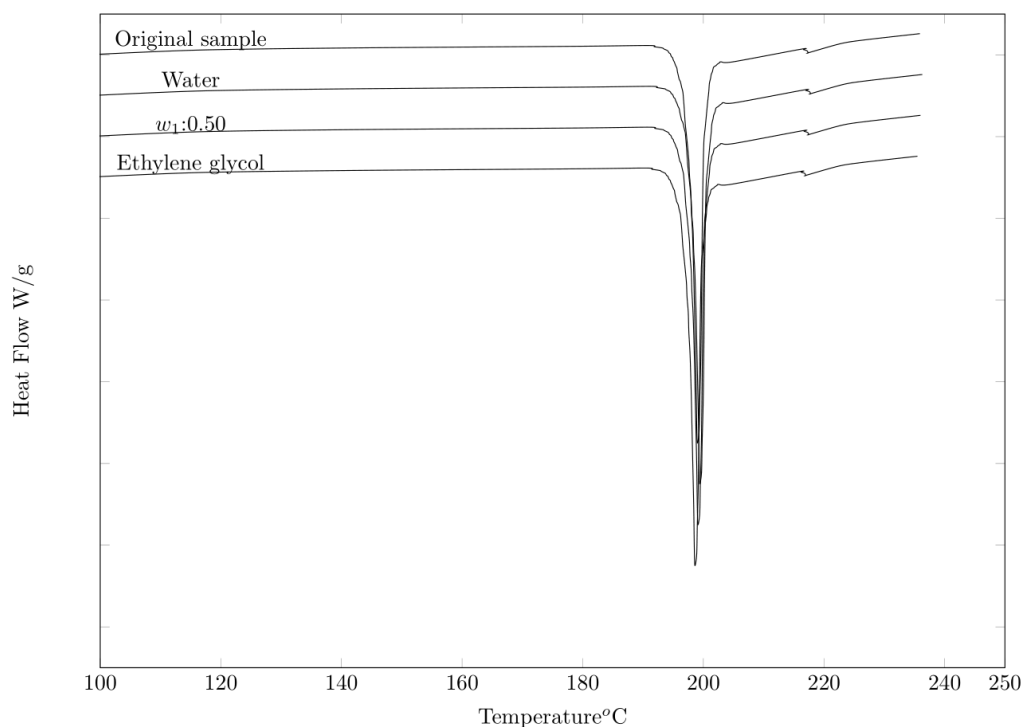
Delgado et al. (2016), han informado de la solubilidad de SMT en diferentes sistemas de cosolventes, entre los que se encuentran metanol + agua, etanol + agua, n-propanol + agua, acetonitrilo + agua, etilenglicol + agua. En mezclas de cosolventes donde la polaridad del SMT ($27,42 \text{ MPa}^{1/2}$) es mayor que la del disolvente orgánico (etanol: $26,1 \text{ MPa}^{1/2}$, n-propanol: $24,9 \text{ MPa}^{1/2}$, acetonitrilo: $24,8 \text{ MPa}^{1/2}$) la máxima solubilidad del fármaco se alcanza en una mezcla de cosolvente con una polaridad similar a la del fármaco; y en mezclas donde la polaridad del SMT es menor que la del solvente orgánico (metanol: $29,7 \text{ MPa}^{1/2}$ y propylenglicol: $30,7 \text{ MPa}^{1/2}$), la solubilidad máxima se alcanza en el solvente orgánico, como se informa en esta investigación. En la mezcla EG + W, la máxima solubilidad se alcanza en el EG puro cuya polaridad de $34,9 \text{ MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991).

La Figura 8 muestra los termogramas DSC de la muestra SMT original y de las fases sólidas en equilibrio con las soluciones saturadas en agua pura, $w_1 = 0,50$ y EG puro. Según informes anteriores, Maury et al. (1985), Sorrenti et al. (1998) y Zhang et al. (2017) informaron

de transiciones polimórficas y/o formaciones de solvatos. Sin embargo, en el presente estudio, los termogramas muestran un pico endotérmico similar en todos los análisis de DSC, lo que indica que estas transiciones o solvatos no aparecen.

Figura 8

Termogramas DSC de sulfametazina (muestra original, agua pura, $w_1 = 0,50$ y EG pura).



Fuente:

Así, la temperatura y la entalpía de fusión de la muestra original, la fase sólida en equilibrio con agua, la fase sólida en equilibrio con $w_1 = 0,5$ y la fase sólida en equilibrio con EG son $198,3 \pm 0,5$ °C; $33,9 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹, $198,5 \pm 0,5$ °C- $34,1 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹, $198,3 \pm 0,5$ °C; $3,0 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹, $197,9 \pm 0,5$ °C; $33,8 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹ respectivamente. Los datos de la muestra original coinciden con los reportados por Blanco-Márquez, Caviedes, et al. (2020) ($198,4 \pm 0,5$ °C; $34,1 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹).

Por otro lado, los valores presentados en este trabajo son similares a los reportados por otros investigadores. Así, Delgado et al. (2016): $196,1 \pm 0,2$ °C, $34,1 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹; Hamada et al.

(2016) 200 ± 0.3 °C; $33,96 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, Sunwoo y Eisen (1971) $198,45$ °C, $31,12 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Bustamante et al. (1994) $198,5$ °C; $31,12 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Martínez y Gómez (2001) $195,85$ °C; $39,22 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Khattab (1983) $195,45$ °C; $44,81 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; Maury et al. (1985) $197-198$ °C; y Lu y Rohani (2010), $199,05$ °C.

5.3.1 Funciones termodinámicas de la solución

La Tabla 8 muestra las funciones termodinámicas de la solución del SMT en el sistema de cosolvente EG + W, La energía de Gibbs es positiva en todos los casos, disminuyendo de agua a EG puro, debido al efecto cosolvente positivo de EG sobre la solubilidad de SMT, En cuanto a la entalpía estándar de solución, es positiva en todos los casos indicando un proceso endotérmico, a diferencia de lo que suele ocurrir en los sistemas de solvente orgánico + agua donde se produce un aumento inicial de entalpía, posiblemente debido a la estructuración del agua alrededor de los grupos no polares del SMT (Blanco-Márquez, Caviedes, et al., 2020); en este caso, la entalpía disminuye de agua pura a EG puro.

La entropía de la solución disminuye de agua pura a la mezcla de cosolventes $w_1 = 0,9$ donde alcanza valores negativos, de esta fracción de masa de EG a EG puro hay un aumento de entropía, Finalmente, de las Ecuación 6 y 7 se puede inferir que el mayor contribuyente a la energía de Gibbs es el factor de energía (entalpía de solución), que en la mayoría de los casos es superior al 82%.

Tabla 8

Funciones termodinámicas de la solución de SMT (3) en mezclas de cosolventes EG (1) + W (2) a $297,6 \text{ K}$ y presión $p = 0,096 \text{ MPa}$

w_{1b}	$\Delta_{\text{soln}}G^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{soln}}H^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}/\text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{soln}}S^{\circ}/\text{kJ mol}^{-1}$	ζ_H	ζ_{TS}
	1	1	1	1		
0,00	$26,0 \pm 0,2$	$32,9 \pm 0,4$	$23,3 \pm 0,4$	$6,91 \pm 0,11$	0,826	0,174
0,05	$25,8 \pm 0,5$	$31,7 \pm 0,5$	$19,6 \pm 0,5$	$5,84 \pm 0,14$	0,844	0,156
0,10	$25,3 \pm 0,4$	$28,7 \pm 0,4$	$11,25 \pm 0,24$	$3,35 \pm 0,07$	0,895	0,105

0,15	24,8±0,6	27,3±0,6	8,31±0,27	2,47±0,08	0,917	0,083
0,20	24,5±0,5	26,6±0,4	7,11±0,19	2,12±0,06	0,920	0,080
0,25	24,1±0,4	26,3±0,4	7,35±0,17	2,19±0,05	0,923	0,077
0,30	23,6±0,7	25,9±0,5	7,93±0,26	2,36±0,08	0,917	0,083
0,35	23,1±0,5	25,1±0,4	6,69±0,19	1,99±0,06	0,926	0,074
0,40	22,6±0,7	24,9±0,5	7,57±0,29	2,25±0,09	0,917	0,083
0,45	22,0±0,5	24,2±0,5	7,62±0,24	2,27±0,07	0,915	0,085
0,50	21,5±0,5	24,0±0,4	8,45±0,23	2,52±0,07	0,905	0,095
0,55	20,9±0,5	23,9±0,5	10,02±0,32	2,98±0,10	0,889	0,111
0,60	20,5±0,6	23,7±0,6	10,6±0,4	3,16±0,11	0,882	0,118
0,65	19,9±0,6	23,6±0,7	12,5±0,5	3,73±0,16	0,863	0,137
0,70	19,3±0,5	22,8±0,5	11,7±0,4	3,47±0,12	0,868	0,132
0,75	18,6±0,3	21,4±0,6	9,32±0,30	2,77±0,09	0,885	0,115
0,80	17,91±0,31	18,25±0,32	1,136±0,028	0,338±0,008	0,982	0,018
0,85	17,4±0,3	17,59±0,27	0,548±0,014	0,163±0,004	0,991	0,009
0,90	16,82±0,19	16,22±0,24	-2,03±0,04	-0,605±0,011	0,964	0,036
0,95	15,41±0,29	15,68±0,29	0,893±0,024	0,266±0,007	0,983	0,017
1,00	14,56±0,21	15,4±0,3	2,87±0,08	0,855±0,022	0,947	0,053

^a La presión experimental fue de aproximadamente 0,096 MPa, una incertidumbre estándar $u(P)=0,001$, ^b w_1 es la fracción de masa de EG (1) en las mezclas EG (1) + W (2) libres de SMT (3).

Nota: Elaboración propia

5.3.2 Funciones de mezcla termodinámica

La Tabla 9 muestra las funciones termodinámicas de mezcla, en todos los casos la energía de Gibbs de mezcla es positiva, por lo que el proceso de solución es impulsado por las funciones de fusión, Teniendo en cuenta que para que se produzca el proceso de mezcla, las moléculas de disolvente deben reorganizarse para formar una cavidad que albergue el soluto, proceso que es endotérmico, ya que se debe aportar energía para contrarrestar las fuerzas cohesivas de las moléculas de disolvente, por lo que la disminución en los valores tanto de la energía de Gibbs como de la entalpía, indican que la adición de EG promueve la formación de la cavidad, lo cual es consistente con el incremento en la solubilidad de SMT a medida que aumenta la

concentración de EG, esto también implica que las interacciones moleculares solvente-solvente (e_{11}) disminuyen con la adición de EG, al igual que aumentan las interacciones soluto-disolvente (e_{13}).

En general, desde agua pura hasta $w_1 = 0,45$, tanto la entalpía como la entropía de la mezcla desfavorecen el proceso de solución, desde $w_1 = 0,45$ al EG puro, la entalpía de la mezcla favorece el proceso de solución, sin embargo, continúa la desventaja entrópica.

Tabla 9

Funciones termodinámicas de mezclar SMT (3) en mezclas de cosolventes EG (1) + W (2) a 297,6 K y presión $p = 0,096$ MPa^a

w_1^b	$\Delta_{\text{mix}}G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	$T\Delta_{\text{mix}}S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
0,00	13,06±0,06	8,8±0,5	-14,4±0,5	-4,30±0,14
0,05	12,9±0,5	7,5±0,6	-18,1±0,6	-5,38±0,17
0,10	12,4±0,5	4,5±0,4	-26,5±0,4	-7,87±0,12
0,15	11,9±0,6	3,1±0,6	-29,4±0,4	-8,75±0,12
0,20	11,5±0,5	2,4±0,5	-30,6±0,4	-9,11±0,11
0,25	11,1±0,4	2,1±0,4	-30,4±0,4	-9,03±0,11
0,30	10,7±0,7	1,8±0,5	-29,8±0,4	-8,86±0,12
0,35	10,1±0,5	0,9±0,5	-31,0±0,4	-9,23±0,11
0,40	9,7±0,7	0,7±0,5	-30,1±0,4	-8,97±0,13
0,45	9,1±0,5	0,1±0,6	-30,1±0,4	-8,96±0,12
0,50	8,6±0,5	-0,1±0,4	-29,3±0,4	-8,71±0,12
0,55	8,0±0,5	-0,2±0,5	-27,7±0,4	-8,24±0,13
0,60	7,6±0,6	-0,5±0,6	-27,1±0,5	-8,07±0,15
0,65	6,9±0,6	-0,6±0,7	-25,2±0,6	-7,49±0,18
0,70	6,4±0,5	-1,4±0,5	-26,1±0,5	-7,75±0,15
0,75	5,7±0,4	-2,8±0,6	-28,4±0,4	-8,45±0,13
0,80	4,99±0,31	-5,9±0,4	-36,57±0,31	-10,88±0,09
0,85	4,5±0,3	-6,56±0,32	-37,16±0,31	-11,06±0,09
0,90	3,90±0,20	-7,93±0,29	-39,74±0,31	-11,83±0,09

0,95	2,49±0,30	-8,5±0,3	-36,81±0,31	-10,96±0,09
1,00	1,63±0,21	-8,7±0,4	-34,84±0,32	-10,37±0,10

^aLa presión experimental fue de aproximadamente 0,096 MPa^a, una incertidumbre estándar $u(P)=0,001$. ^b w_1 es la fracción de masa de EG (1) en las mezclas EG (1) + W (2) libres de SMT (3).

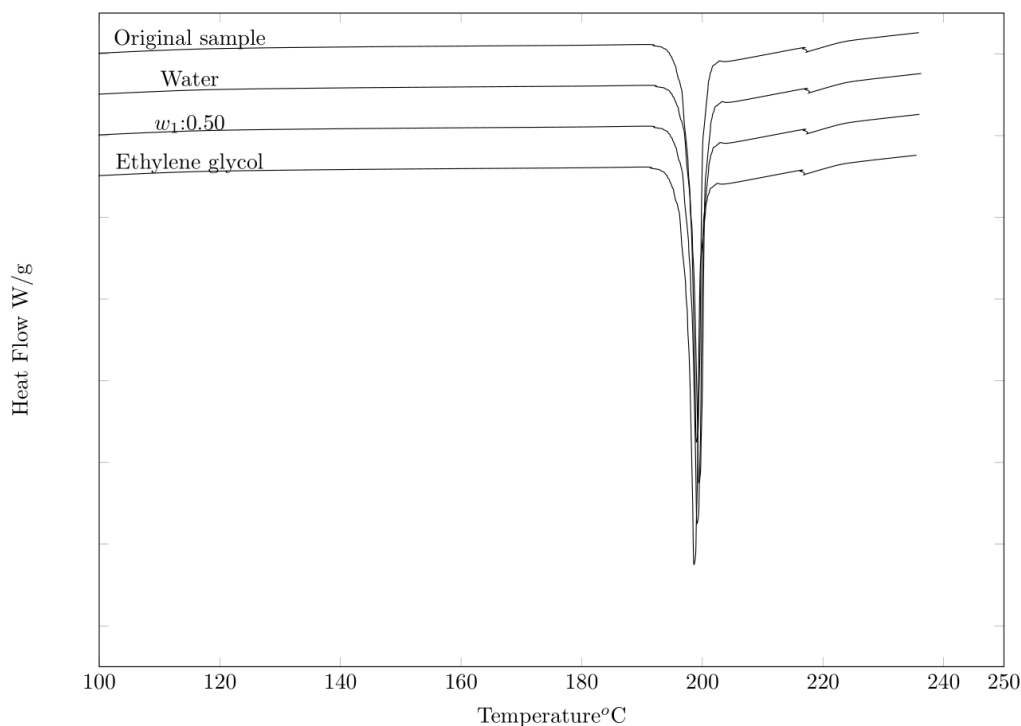
Nota: Elaboración propia

5.3.3 Fases sólidas: análisis DSC

La Figura 9 muestra los termogramas DSC de la muestra SMT original y de las fases sólidas en equilibrio con las soluciones saturadas en agua pura, $w_1=0,50$ y EG puro. Según informes anteriores, Maury et al. (1985), Sorrenti et al. (1998) y Zhang et al. (2017) informaron de transiciones polimórficas y/o formaciones de solvatos. Sin embargo, en el presente estudio, los termogramas muestran un pico endotérmico similar en todos los análisis de DSC, lo que indica que estas transiciones o solvatos no aparecen.

Figura 9

Termogramas DSC de sulfametazina (muestra original, agua pura, $w_1 = 0,50$ y EG pura).



Fuente: **Elaboración propia**

Así, la temperatura y la entalpía de fusión de la muestra original, la fase sólida en equilibrio con agua, la fase sólida en equilibrio con $w_1 = 0,5$ y la fase sólida en equilibrio con EG son $198,3 \pm 0,5$ °C; $33,9 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹, $198,5 \pm 0,5$ °C- $34,1 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹, $198,3 \pm 0,5$ °C; $34,0 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹, $197,9 \pm 0,5$ °C; $33,8 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹ respectivamente. Los datos de la muestra original coinciden con los reportados por Blanco-Márquez, Caviedes, et al. (2020) ($198,4 \pm 0,5$ °C; $34,1 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹).

Por otro lado, los valores presentados en este trabajo son similares a los reportados por otros investigadores. Así, Delgado et al. (2016): $196,1 \pm 0,2$ °C, $34,1 \pm 0,5$ kJ.mol⁻¹; Hamada et al. (2016) $200 \pm 0,3$ °C; $33,96$ kJ.mol⁻¹, Sunwoo y Eisen (1971) $198,45$ °C, $31,12$ kJ.mol⁻¹; Bustamante et al. (1994) $198,5$ °C; $31,12$ kJ.mol⁻¹; Martínez y Gómez (2001) $195,85$ °C; $39,22$ kJ.mol⁻¹; Khattab (1983) $195,45$ °C; $44,81$ kJ.mol⁻¹; Maury et al. (1985) $197-198$ °C; y Lu y Rohani (2010), $199,05$ °C.

5.4 Solubilidad de triclocarbán en mezclas cosolvente etilenglicol + agua

En la Tabla 10 se presentan los datos de solubilidad del TCC en dos solventes puros (EG y W) y 19 mezclas cosolventes (EG+W), a 7 temperaturas diferentes (288,15 K, 293,15 K, 298,15 K, 303,15 K, 308,15 K, 313,15 K y 318,15 K), expresados en fracción molar además de la solubilidad ideal calculada, En las temperaturas 278,15 K y 283,15 K no hubo detección de solubilidad en las muestras.

Tabla 10

Solubilidad del TCC en mezclas cosolventes EG+W expresada en fracción molar (107x3) a diferentes temperaturas^c.

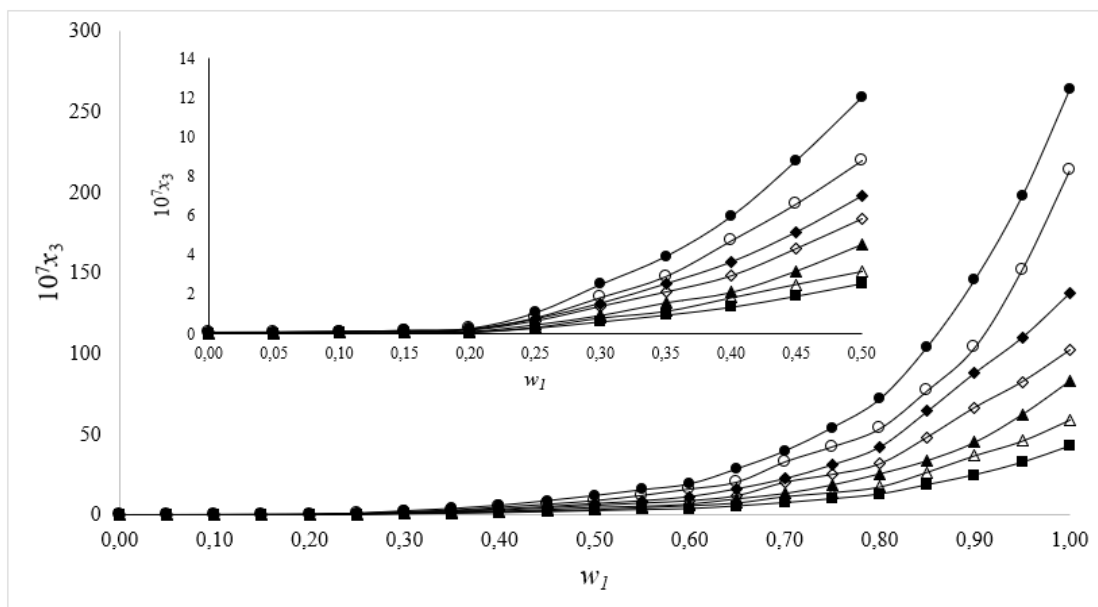
w ₁ ^a	288.15/K	293.15/K ^d	298.15/K ^e	303.15/K ^e	308.15/K ^e	313.15/K ^e	318.15/K
0.00	0,0196±0,0012	0,0238±0.0014	0,0285±0.0017	0,0378±0.0026	0,0572±0.0024	0,075±0.004	0,093±0,004
0.05	0,0245±0,0005	0,0311±0,0009	0,0347±0,0008	0,0429±0,0013	0,0616±0,0024	0,0750±0,0020	0,0990±0,0027
0.10	0,0348±0,0018	0,0457±0,0008	0,0527±0,0010	0,0647±0,0015	0,0833±0,0022	0,1005±0,0028	0,1220±0,0022
0.15	0,0523±0,0009	0,0677±0,0026	0,0836±0,0036	0,1006±0,0030	0,128±0,004	0,159±0,004	0,180±0,004
0.20	0,0796±0,0017	0,0958±0,0017	0,127±0,005	0,151±0,006	0,191±0,008	0,240±0,004	0,283±0,008
0.25	0,294±0,004	0,333±0,008	0,467±0,014	0,620±0,025	0,738±0,029	0,795±0,018	1,074±0,024
0.30	0,616±0,014	0,805±0,014	0,939±0,022	1,370±0,032	1,54±0,04	1,83±0,04	2,51±0,06
0.35	0,955±0,022	1,14±0,05	1,577±0,064	2,10±0,08	2,53±0,10	2,89±0,06	3,93±0,07
0.40	1,3555±0,029	1,82±0,03	2,10±0,05	2,93±0,07	3,63±0,09	4,71±0,09	5,95±0,15
0.45	1,9194±0,033	2,498±0,031	3,18±0,05	4,33±0,08	5,16±0,12	6,58±0,19	8,80±0,19
0.50	2,56±0,05	3,14±0,10	4,51±0,15	5,84±0,25	6,99±0,28	8,77±0,16	11,99±0,26
0.55	3,22±0,07	4,38±0,07	5,27±0,09	7,27±0,16	8,75±0,23	12,03±0,27	15,59±0,28
0.60	3,83±0,05	5,64±0,12	6,57±0,19	8,7±0,4	11,3±0,4	16,0±0,4	19,2±0,8
0.65	5,48±0,09	7,30±0,09	9,93±0,14	11,90±0,21	16,2±0,9	20,32±0,19	28,6±0,6
0.70	7,48±0,32	11,26±0,18	13,16±0,23	20,2±0,4	22,4±0,6	32,8±0,7	39,6±1,7
0.75	9,92±0,17	13,71±0,17	18,48±0,27	25,0±0,4	31,0±0,7	42,1±1,2	54,1±1,2
0.80	12,83±0,13	17,2±0,4	25,4±0,7	31,6±0,8	42,0±1,0	53,3±0,6	71,8±0,7
0.85	18,6±0,4	26,4±0,4	33,5±0,6	48,2±2,1	64,2±2,9	76,9±2,6	104,2±±3,0
0.90	24,7±0,6	36,7±0,4	44,9±0,6	66,6±2,6	88±3	103,6±2,2	145,8±3,3
0.95	32,4±1,0	45,8±0,9	62,1±1,5	82,5±2,3	110±4	152±7	197,7±7,3
1.00	42,5±0,4	58,9±1,9	83,0±2,8	102±4	138±5	214±7	263,9±2,7
Ideal	30664,6	36139,9 ^d	42474,8 ^e	49786,1 ^e	58204,6 ^e	67875,6 ^e	78961,1

^aw₁ es la fracción másica de etilenglicol (1) en las mezclas de etilenglicol (1) + agua (2) sin triclocarbán (3), ^bT es la temperatura absoluta, las incertidumbres estándar u es u(T) = 0,05 K. ^c la presión experimental fue de aproximadamente 0,096 MPa, una incertidumbre estándar u (P) = 0,001. ^dValores de Gaviria-Castillo et al., 2019. ^eValores de Delgado et al., 2018. Nota: Elaboración propia

Los datos se presentan además de manera gráfica en la Figura 9, Los datos de solubilidad en agua entre 293,15 K y 313,15 K fueron tomados de la literatura (Gaviria-Castillo et al., 2019; Delgado et al., 2018).

Figura 10.

Solubilidad del TCC, en mezclas cosolvente EG+W a diferentes temperaturas



■=288,15 K, ▲=293,15 K, ▲=298,15 K, ◊=303,15 K, ◆=308,15 K, ○=313,15 K, ●=318,15 K.

Fuente:

Respecto al comportamiento de la solubilidad del TCC, en todos los casos incrementa a medida que la temperatura de estudio aumenta, indicado un proceso endotérmico, De otro lado, en relación con la composición cosolvente, la solubilidad del fármaco incrementa a medida que aumenta la concentración de EG, indicando una mayor afinidad por el solvente de menor polaridad, Así la menor solubilidad se obtiene en agua pura, $x_3=1,96 (0,12)\times 10^{-9}$ ($\delta_2=47,8 \text{ MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991)) a 288,15 K y la mayor solubilidad en EG puro, $x_3=2,639 (0,027)\times 10^{-5}$ ($\delta_1=34,9 \text{ MPa}^{1/2}$ (Barton, 1991)) a 318,15 K, Este comportamiento es razonable, puesto que la polaridad teórica del TCC es $26,5 \text{ MPa}^{1/2}$ (Delgado, Martínez y Holguin, 2012), por ende se esperaría que la máxima solubilidad se alcanzara en el medio de menor polaridad.

En términos generales, el triclocarbán presenta una solubilidad muy baja en sistemas ricos en agua, lo que podría deberse a diferencia de polaridades entre otros factores, sin embargo,

tanto en el presente trabajo como en otro ya publicados, se demuestra que la solubilidad en medios menos polares como solventes orgánicos tales como la acetona, acetato de etilo, etilenglicol (Delgado, Martínez y Holguin, 2012) y dioxano (Delgado et al., 2018), la solubilidad del TCC puede llegar hasta fracciones molares de 0,5, concentraciones extremadamente altas en comparación con la del agua.

5.4.1 Funciones termodinámicas de solución

En la Tabla 11, se presentan los valores calculados para las funciones termodinámicas del TCC en mezclas cosolventes EG+W a 302,82 K, incluida la del proceso ideal.

Tabla 11

Funciones termodinámicas relativas al proceso de solución del TCC en mezclas cosolventes EG+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm} = 302,82$ K

w_1^a	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ (kJ,mol ⁻¹)	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ (kJ,mol ⁻¹)	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ (J,mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ (kJ,mol ⁻¹)	ζ_H	ζ_{TS}
0,00	48,6±0,8	41,6±1,3	-23,3±0,8	-7,06±0,25	0,85	0,15
0,05	48,3±1,3	35,4±1,2	-42,5±1,9	-12,9±0,6	0,73	0,27
0,10	47,4±1,2	31,6±0,6	-52,3±1,7	-15,8±0,5	0,67	0,33
0,15	46,3±1,4	31,9±0,6	-47,7±1,7	-14,4±0,5	0,69	0,31
0,20	45,3±1,3	33,0±0,6	-40,8±1,3	-12,4±0,4	0,73	0,27
0,25	42,0±1,2	33,2±1,1	-29,2±1,3	-8,8±0,4	0,79	0,21
0,30	40,0±0,9	34,6±0,9	-17,9±0,6	-5,43±0,19	0,86	0,14
0,35	38,9±1,3	35,9±0,9	-10,1±0,4	-3,05±0,13	0,92	0,08
0,40	37,9±0,9	37,5±0,7	-1,54±0,04	-0,47±0,01	0,99	0,01
0,45	37,0±0,7	38,1±0,5	3,41±0,08	1,03±0,02	0,97	0,03
0,50	36,3±1,1	38,8±0,8	8,35±0,31	2,53±0,09	0,94	0,06
0,55	35,7±0,7	39,5±0,7	12,6±0,3	3,81±0,10	0,91	0,09
0,60	35,1±1,1	40,6±0,9	18,3±0,7	5,53±0,21	0,88	0,12
0,65	34,2±0,7	40,8±0,7	21,7±0,6	6,56±0,18	0,86	0,14
0,70	33,3±0,9	41,8±1,1	28,1±1,1	8,50±0,33	0,83	0,17
0,75	32,6±0,6	42,8±0,4	33,6±0,7	10,18±0,22	0,81	0,19
0,80	31,9±0,6	43,2±0,6	37,3±0,9	11,29±0,26	0,79	0,21
0,85	31,0±0,9	43,4±0,7	40,9±1,4	12,4±0,4	0,78	0,22
0,90	30,2±0,7	44,0±0,9	45,7±1,5	13,8±0,4	0,76	0,24
0,95	29,5±0,9	45,8±0,5	53,7±1,8	16,3±0,5	0,74	0,26
1,00	28,8±0,8	46,6±1,0	58,7±2,1	17,8±0,6	0,72	0,28
Ideal	13,36±0,05	23,6±0,17	33,8±0,28	10,25±0,08	0,70	0,30

^a w_1 es la fracción másica de etilenglicol (1) en las mezclas de etilenglicol (1) + agua (2) libre de triclocarbán (3)

Nota: Elaboración propia

La energía Gibbs es positiva en todos los casos, y disminuye desde el agua pura, en donde se encuentra el valor más alto, hasta el EG puro (Figura 10). Los altos valores de la energía Gibbs en agua y en mezclas ricas en agua se deben a la baja solubilidad del TCC en estos medios. En cuanto a la entalpía de solución esta es positiva en todos los casos, indicando de nuevo que el proceso es endotérmico; su comportamiento, tiende a disminuir desde agua pura hasta $w_1=0,1$, un comportamiento diferente al que usualmente se presenta en mezclas acuosas, en donde la formación de enlaces agua-agua debido a la hidratación hidrofóbica de soluto en sus grupos no polares propende a un aumento inicial de la entalpía de solución. Si embargo en este caso, la entalpía disminuye, indicando una posible ruptura de enlace para luego aumentar, desde $w_1=0,1$ hasta el EG puro, este mismo comportamiento se presenta en el sistema dioxano+agua (Delgado et al., 2018).

En cuanto a la entropía de solución, presenta una tendencia análoga a la entalpía, presentando valores negativos desde el agua pura hasta $w_1=0,4$, y valores positivos desde $w_1=0,45$ hasta el EG puro. Estos valores negativos de la entropía de solución concuerdan con la teoría de la estructuración de las moléculas de agua alrededor de los grupos no polares del soluto (hidratación hidrofóbica) (van Oss, 2006; Yalkowsky, 1999); sin embargo, el aumento de la entropía, a partir de $w_1=0,4$ valores positivos, claramente favorece la solubilidad del TCC.

En general, se puede analizar que las bajas solubilidades del TCC están medadas por posiblemente tanto por una tendencia del sistema a organizarse los que disminuirá la probabilidad de formaciones de enlaces soluto-solvente.

En todos los casos, la entalpía de solución es el mayor contribuyente a la energía Gibbs de solución. En contrario valores extremos como $w_1=0,4$, en donde la entalpía contribuye en un 99% al valor de energía Gibbs de solución.

5.4.2 Funciones termodinámicas de la mezcla

En la Tabla 12 se presentan las funciones termodinámicas de mezclas del TCC en mezclas cosolvente EG+W.

La energía Gibbs de mezcla es positiva en todos los casos y disminuye a medida que aumenta la concentración de EG desde el agua pura hasta el EG puro, por ende, en términos generales, el proceso de mezcla no favorece el proceso de solución. En cuanto a la entalpía de

mezcla, relacionada con la formación de la cavidad entre las moléculas del solvente para alojar al soluto, también es positiva, lo que en primera instancia desfavorecería el proceso de solución, contrario a lo que usualmente ocurre con sistemas acuosos en donde inicialmente se presenta un incremento, atribuido usualmente a dos factores, la formación de la cavidad y la hidratación de los grupos no polares del soluto, en este estudio, desde el agua pura hasta $w_1=0,1$, la entalpía de mezcla disminuye.

Finalmente, en cuanto a la entropía de mezcla esta es negativa desde el agua pura hasta $w_1=0,75$, indicando un desfavorecimiento entrópico al proceso de mezcla y por ende al de solución, a $w_1=0,75$ hasta el EG puro la entropía de mezcla es positiva favoreciendo el proceso de mezcla.

Tabla 12

Funciones termodinámicas relativas al proceso de mezcla del TCC en mezclas cosolventes EG+W, incluido el proceso ideal a $T_{hm}=302,82 K$

w_1^a	$\Delta_{mix}G^\circ$ (kJ,mol ⁻¹)	$\Delta_{mix}H^\circ$ (kJ,mol ⁻¹)	$\Delta_{mix}S^\circ$ (J,mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta_{mix}S^\circ$ (kJ,mol ⁻¹)
0,00	35,3±0,8	18,0±1,4	-57,1±0,9	-17,3±0,3
0,05	34,9±0,9	11,8±1,2	-76,3±1,9	-23,1±0,6
0,10	34,1±1,2	8,0±0,6	-86,2±1,7	-26,1±0,5
0,15	33,0±1,4	8,3±0,6	-81,5±1,7	-24,7±0,5
0,20	32,0±1,3	9,4±0,6	-74,6±1,4	-22,6±0,4
0,25	28,7±1,2	9,6±1,1	-63,0±1,3	-19,1±0,4
0,30	26,7±0,9	11,0±1,0	-51,8±0,7	-15,67±0,21
0,35	25,6±1,3	12,3±0,9	-43,9±0,5	-13,30±0,15
0,40	24,6±0,9	13,9±0,7	-35,38±0,28	-10,71±0,09
0,45	23,7±0,7	14,5±0,6	-30,42±0,29	-9,21±0,09
0,50	22,9±1,1	15,2±0,8	-25,5±0,4	-7,72±0,13
0,55	22,3±0,7	15,9±0,7	-21,2±0,4	-6,43±0,13
0,60	21,7±1,1	17,0±0,9	-15,6±0,8	-4,71±0,23
0,65	20,9±0,7	17,2±0,8	-12,2±0,7	-3,68±0,20
0,70	19,9±0,9	18,2±1,2	-5,8±1,1	-1,7±0,3
0,75	19,2±0,6	19,2±0,4	-0,2±0,8	-0,06±0,23
0,80	18,6±0,6	19,6±0,6	3,5±0,9	1,05±0,27
0,85	17,6±0,9	19,8±0,8	7,1±1,4	2,2±0,4
0,90	16,8±0,7	20,4±0,9	11,8±1,5	3,6±0,4
0,95	16,1±0,9	22,1±0,5	19,9±1,8	6,0±0,6
1,00	15,5±0,8	23,0±1,0	24,9±2,1	7,5±0,6

^a w_1 is the mass fraction of ethylene glycol (1) in the ethylene glycol (1±) + water (2) mixtures free of triclocarbán (3)

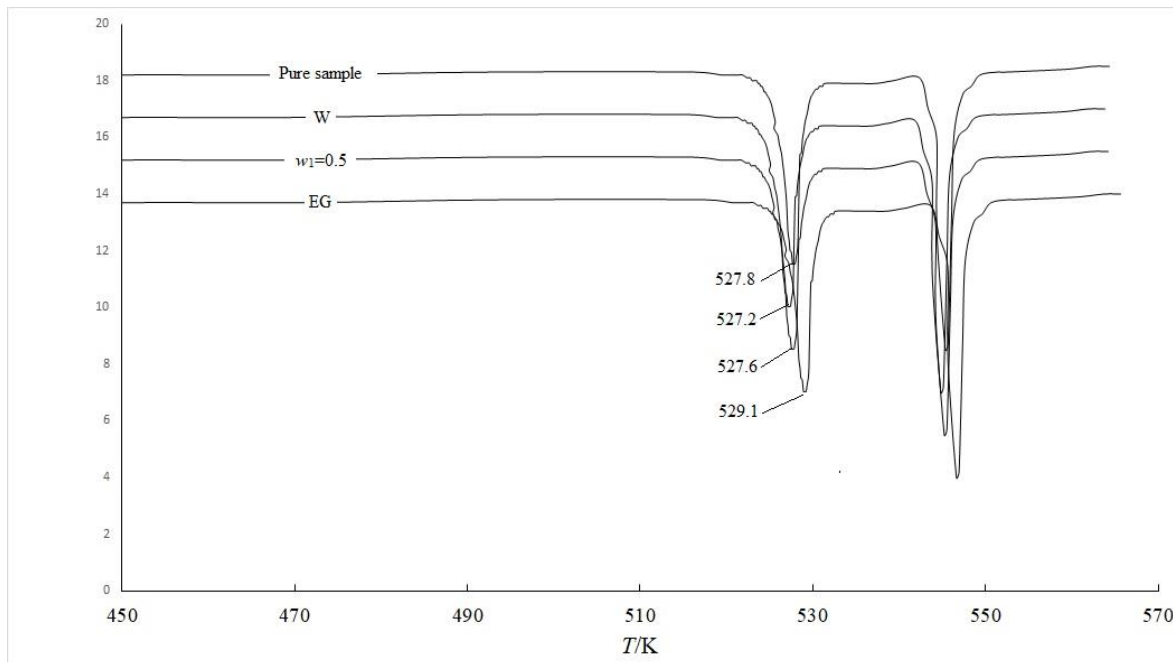
Nota: Elaboración propia

5.4.3 Fases sólidas: análisis DSC

Con la finalidad de determinar algún cambio polimórfico del TCC al interactuar con los solventes de estudio, se realizó un análisis de calorimetría diferencial de barrido tanto de la muestra original como de 3 fases sólidas en equilibrio con su respectiva solución saturada (W , $w_1=0,50$ EG). Los termogramas presentan dos picos, en donde el segundo representa una transición fase, la cual ya había sido reportada por Delgado et al, (Delgado et al., 2018), Como se observa en la Figura 11, las 5 muestras presentan puntos de fusión similares a la muestra original (Muestra original=527,8 K, $W=527,2$ K, $w_{0,50-EG}=527,6$ K, EG=529,1 K), indicando que posibles no se presentan cambios polimórficos, Los datos de temperatura de fusión coinciden con algunos datos publicados por diferentes autores, 528,2 K (Delgado, Holguin y Martínez, 2012), 528,15 -528,15K (Kor-Bicakci et al., 2020; Yun et al., 2020), 525 K (Delgado et al., 2018).

Figura 11

Termogramas DSC de las fases sólidas en equilibrio con las soluciones saturadas. De arriba a abajo: muestra original, agua pura, mezcla $w_1 = 0,50$ y EG puro.



Fuente: Elaboración propia

En términos generales, el triclocarbán presenta una solubilidad muy baja en sistemas ricos en agua, lo que podría deberse a diferencia de polaridades entre otros factores, sin embargo, tanto en el presente trabajo como en otro ya publicados, se demuestra que la solubilidad en medios menos polares como solventes orgánicos tales como la acetona, acetato de etilo, etilenglicol (Delgado, Holguin y Martínez, 2012) y dioxano (Delgado et al., 2018), la solubilidad del TCC puede llegar hasta fracciones molares de 0,5, concentraciones extremadamente altas en comparación con la del agua.

5.5 Modelos Matemáticos Aplicados en la Predicción y Correlación de la Solubilidad de SD, SMR, SMT y TCC

Los datos experimentales de solubilidad calculados fueron correlacionados con los cinco modelos matemáticos mencionados usando Phyton, versión 3,6, también librería Panda y numPy,

los parámetros de los modelos fueron calculados con librería Scipy y los gráficos fueron hechos con librería plotly.

5.5.1 Sulfadiazina

La Tabla 13 se presentan los parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad de la SD en mezcla cosolvente (EG+W).

Tabla13

Parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad de la SD en mezcla cosolvente, (EG+W)

W1	van't Hoff		van't Hoff-Yaws			Apelblat			Weibull		Ecuación λh	
	A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	λ	h
0,00	-4764	6,06	-34,39	19603	-366431	560,0	-2962	-82,57	1211	3912	0,0556	85539
0,05	-5215	7,73	47,53	-29045	3560793	-517,1	18210	78,31	1307	1067	0,1268	41112
0,10	-5158	7,79	23,99	-14794	1430237	-197,0	3922	30,59	1204	1093	0,1498	34415
0,15	-4830	6,80	67,48	-41235	5450448	-810,4	31714	121,89	1186	1079	0,1030	46832
0,20	-4736	6,60	67,33	-41182	5458055	-813,0	31926	122,25	1144	1093	0,0998	47408
0,25	-4434	5,73	58,59	-36110	4736604	-703,4	27244	105,80	1067	1173	0,0735	60185
0,30	-4301	5,43	41,68	-26006	3243202	-479,0	17324	72,28	998	1250	0,0698	61432
0,35	-4284	5,61	64,73	-39713	5297920	-790,3	31274	118,75	957	1138	0,0861	49617
0,40	-4341	6,05	65,90	-40194	5359387	-796,1	31480	119,67	908	1052	0,1202	36047
0,45	-4243	5,93	42,18	-25945	3241822	-476,5	17285	71,98	813	1110	0,1283	32996
0,50	-4189	5,92	35,96	-22167	2684712	-393,1	13613	59,54	757	1112	0,1402	29812
0,55	-4177	6,11	3,37	-2470	-265840	54,1	-6385	-7,12	664	1164	0,1740	23958
0,60	-3937	5,51	4,80	-3506	-64935	16,6	-4435	-1,65	582	1285	0,1498	26205
0,65	-3899	5,68	22,45	-13922	1494182	-215,6	5958	33,03	525	1079	0,1893	20532
0,70	-3672	5,19	17,20	-10848	1069219	-151,6	3311	23,41	423	1157	0,1766	20697
0,75	-3328	4,31	14,00	-9115	862151	-123,6	2366	19,09	318	1510	0,1382	23910
0,80	-2746	2,67	16,97	-11293	1275188	-187,9	5750	28,44	236	3849	0,0756	35610
0,85	-2638	2,60	6,56	-4999	351836	-50,0	-296	7,85	149	3723	0,0858	30070
0,90	-2417	2,16	3,46	-3214	121380	-19,1	-1456	3,16	64	3575	0,0811	28942
0,95	-2043	1,26	1,75	-2336	43673	-5,3	-1750	0,98	-603173	-5,84	0,0605	31920

1,00	-1790	0,75	-2,39	79,26	-278103	43,5	-3692	-6,39	-126388	-7,45	0,0536	30611
-------------	-------	------	-------	-------	---------	------	-------	-------	---------	-------	--------	-------

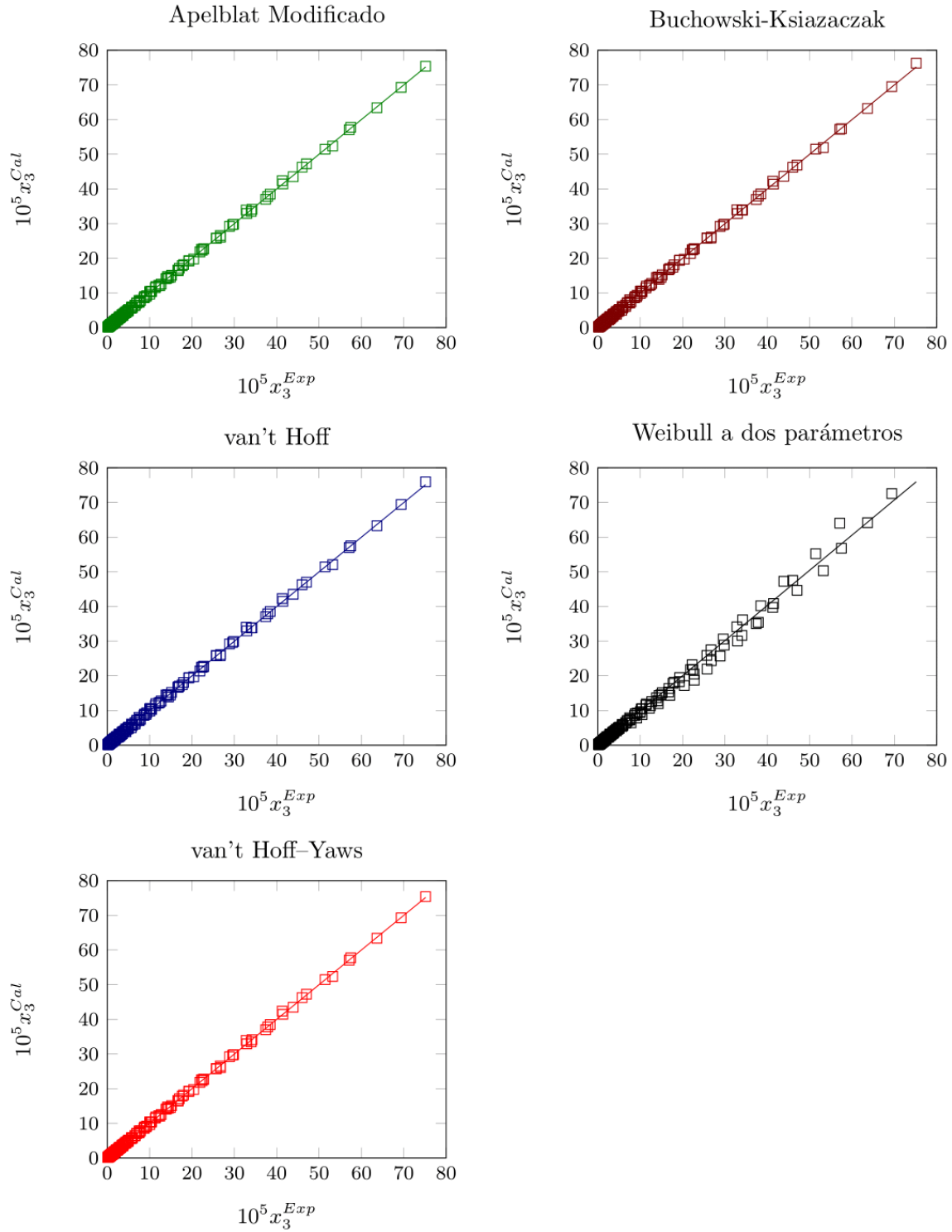
^a w_1 es la fracción másica del etilenglicol (1) en la mezcla {Etilenglicol (1) + agua (2)} libre de sulfadiazina (3)

Nota: Elaboración propia

La Figura 12 muestra los datos experimentales vs los datos calculados de la sulfadiazina en la mezcla cosolvente obteniendo tendencias lineales, corroborando que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de solubilidad.

Figura 12

Solubilidad experimental vs solubilidad calculada de la sulfadiazina en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua) mediante los modelos matemáticos propuestos en esta investigación.



La Tabla 14 muestra las medidas estadísticas de la sulfamerazina en la mezcla cosolvente a través del porcentaje de la desviación relativa de cada modelo calculado y el coeficiente de correlación. Se evidencia el modelo con menor dispersión respecto a los datos experimentales es el modelo de distribución de Weibull de dos parámetros 0,02%. Los coeficientes de correlación entre 0,948 y 1 corroboran que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de la solubilidad de la sulfadiazina en la mezcla cosolvente.

Tabla 14

Medidas estadísticas aplicadas a la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros y modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh de sulfadiazina en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua)

Modelo	% Desviación relativa	R ² ^a
Modelo de van't Hoff	3,4	0,999
Modelo de van't Hoff-Yaws	3,9	1,000
Ecuación modificada de Apelblat	3,0	1,000
Distribución de Weibull de dos parámetros	0,02	0,948
Modelo de Buchowski-Ksiazczak	3,9	1,000

^a Coeficiente de correlación

Nota: Elaboración propia

5.5.2 Sulfamerazina

A continuación, se presentan los parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad de la SMR en mezcla cosolvente (EG+W).

Tabla 15

Parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad de la SMR en mezcla cosolvente, (EG+W).

w_1^a	van't Hoff		van't Hoff-Yaws			Apelblat			Weibull		Ecuación λh	
	A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	λ	h
0,00	-4093	2,75	24,57	-17192	1962595	-294,7	9219	44,4	1743	5073	0,0048	841128
0,05	-4215	3,23	15,69	-11729	1130012	-169,6	3543	25,8	1718	5105	0,0062	680328
0,10	-4281	3,51	7,19	-6535	344030	-50,6	-1821	8,1	1697	5491	0,0072	591719
0,15	-4369	3,85	-0,71	-1671	-397233	61,4	-6905	-8,6	1679	5579	0,0086	506784
0,20	-4422	4,08	-3,55	113	-672395	103,2	-8817	-14,8	1660	5399	0,0098	451581
0,25	-4513	4,45	-10,05	4125	-1283891	193,5	-12912	-28,2	1638	5404	0,0119	380092
0,30	-4573	4,72	-16,86	8297	-1915017	286,8	-17116	-42,1	1617	5784	0,0137	333046
0,35	-4631	4,99	-13,39	6288	-1618796	241,7	-15120	-35,4	1591	4924	0,0161	287640
0,40	-4542	4,81	-9,07	3715	-1225808	184,4	-12512	-26,8	1556	4802	0,0160	283377
0,45	-4325	4,27	-1,09	-1139	-472710	73,6	-7398	-10,4	1505	5557	0,0142	303668
0,50	-4005	3,43	2,70	-3566	-65902	13,6	-4460	-1,5	1445	4475	0,0114	350401
0,55	-3776	2,91	5,30	-5173	203501	-23,0	-2653	3,9	1375	5367	0,0105	356876
0,60	-3566	2,47	-9,14	3413	-1046664	163,5	-10780	-24,0	1301	4186	0,0102	346762
0,65	-3278	1,81	-9,52	3472	-1003422	150,3	-9874	-22,2	1218	4869	0,0092	354333
0,70	-3105	1,51	-0,22	-2090	-148762	22,5	-4025	-3,1	1137	4052	0,0093	327721
0,75	-3003	1,45	3,03	-3942	139884	-19,4	-2075	3,1	1052	4240	0,0106	278119
0,80	-2823	1,13	-0,21	-2032	-116230	16,8	-3509	-2,3	970	4216	0,0108	255814
0,85	-2683	0,94	11,15	-8795	912718	-137,7	3505	20,7	888	4016	0,0114	228263
0,90	-2541	0,74	10,80	-8558	898348	-136,4	3579	20,5	806	4021	0,0121	202880
0,95	-2370	0,48	8,91	-7416	753731	-115,2	2791	17,3	714	4064	0,0126	179589
1,00	-2217	0,28	13,22	-9959	1155892	-176,0	5646	26,3	623	4059	0,0133	157511

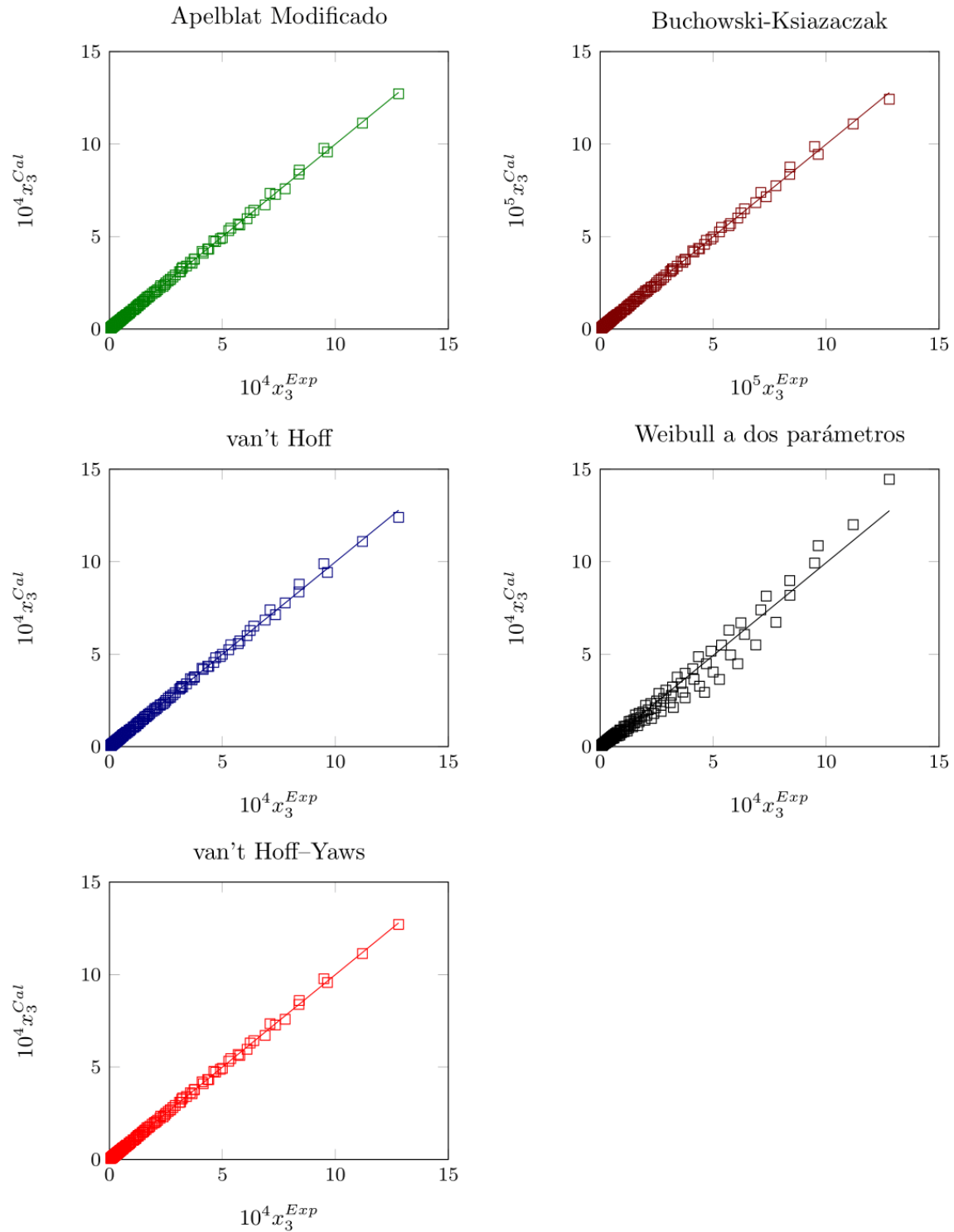
^a, w_1 es la fracción másica del etilenglicol (1) en la mezcla {Etilenglicol (1) + agua (2)} libre de sulfamerazina (3).

Nota: Elaboración propia

La Figura 13 muestra los datos experimentales vs los datos calculados de la sulfamerazina en la mezcla cosolvente obteniendo tendencias lineales, corroborando que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de solubilidad.

Figura 13

Solubilidad experimental vs solubilidad calculada de la sulfamerazina en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua) mediante los modelos matemáticos propuestos en esta investigación.



La Tabla 16 muestra las medidas estadísticas de la sulfamerazina en la mezcla cosolvente a través del porcentaje de la desviación relativa de cada modelo calculado y el coeficiente de correlación, Se evidencia que los modelos con menor dispersión respecto a los datos experimentales son el modelo de van't Hoff-Yaws y ecuación modificada de Apelblat con porcentajes de 1,5%, Los coeficientes de correlación que se encuentran entre 0,971 y 1 corroboran que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de la solubilidad de la sulfamerazina en la mezcla cosolvente.

Tabla 16

Medidas estadísticas aplicadas a la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros y modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh de sulfamerazina en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua)

Modelo	% Desviación relativa	R ²
Modelo de van't Hoff	1,9	0,999
Modelo de van't Hoff-Yaws	1,5	1,000
Ecuación modificada de Apelblat	1,5	1,000
Distribución de Weibull de dos parámetros	9,8	0,971
Modelo de Buchowski-Ksiazczak	1,9	0,999

Nota: Elaboración propia

5.5.3 Sulfametazina

A continuación, se presentan los parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad de la SMT en mezcla cosolvente (EG+W).

Tabla 17

Parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad de la SMT en mezcla cosolvente, (EG+W).

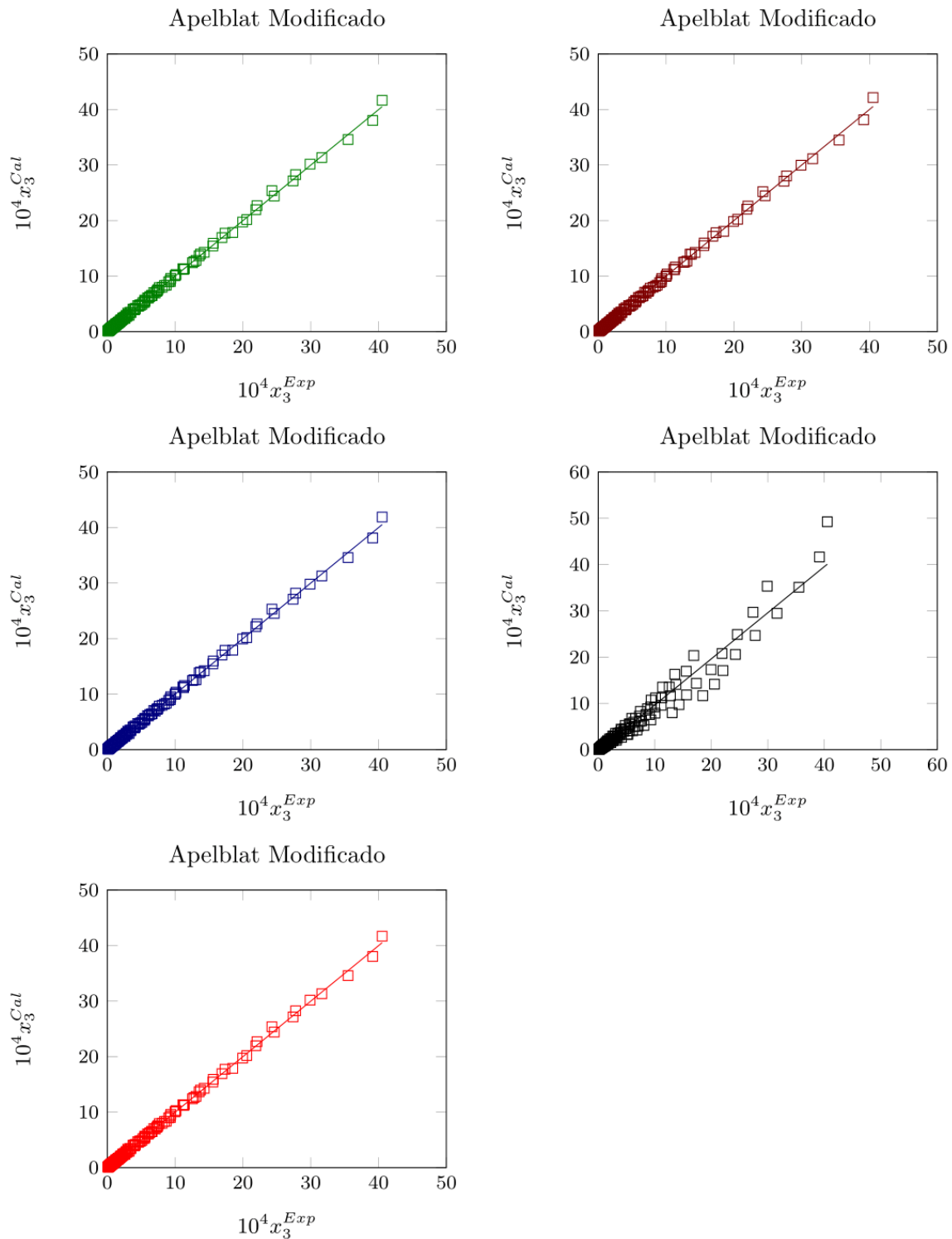
w_1^a	van't Hoff		van't Hoff-Yaws			Apelblat			Weibull		Ecuación λh	
	A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	λ	h
0,00	-4054	3,127411066	0,247	-2308	-264110	44,80	-5934	-6,21	1743	5073	0,00485	841128
0,05	-3867	2,560491745	-1,158	-1626	-337280	55,04	-6225	-7,82	1718	5105	0,00618	680328
0,10	-3437	1,317785782	-6,629	1278	-697935	102,79	-7928	-15,16	1697	5491	0,00721	591719
0,15	-3332	1,176371493	24,380	-17244	2081561	-314,58	10781	47,10	1679	5579	0,00860	506784
0,20	-3220	0,932189608	-0,213	-2525	-105429	20,61	-4109	-2,93	1660	5399	0,00977	451581
0,25	-3183	0,967092599	11,770	-9657	968425	-146,14	3390	21,95	1638	5404	0,01185	380092
0,30	-3150	1,055406808	4,316	-5092	288569	-38,68	-1387	5,93	1617	5784	0,01371	333046
0,35	-3023	0,836296374	-16,381	7269	-1535578	235,42	-13483	-35,01	1591	4924	0,01607	287640
0,40	-3004	0,960621567	-8,862	2872	-877260	135,74	-9017	-20,11	1556	4802	0,01600	283377
0,45	-2939	0,994299575	-2,508	-879	-302418	47,36	-4978	-6,94	1505	5557	0,01421	303668
0,50	-2907	1,07289186	-3,917	72,7	-444022	70,71	-6010	-10,39	1445	4475	0,01138	350401
0,55	-2917	1,337201555	12,724	-9744	1021402	-152,48	3957	22,95	1375	5367	0,01052	356876
0,60	-2898	1,446151444	15,077	-11058	1218888	-179,32	5169	26,97	1301	4186	0,01020	346762
0,65	-2883	1,663192754	0,116	-1985	-129919	25,14	-3908	-3,52	1218	4869	0,00915	354333
0,70	-2786	1,550325181	10,643	-8218	809802	-115,68	2436	17,50	1137	4052	0,00934	327721
0,75	-2629	1,309089158	5,299	-5020	357297	-45,57	-538	7,00	1052	4240	0,01061	278119
0,80	-2190	0,119090425	-8,488	2934	-761074	113,65	-7232	-16,95	970	4216	0,01079	255814
0,85	-2113	0,059432973	-5,816	1390	-521101	79,24	-5635	-11,82	888	4016	0,01142	228263
0,90	-1951	-0,24277333	-2,274	-749	-177524	25,41	-3084	-3,83	806	4021	0,01209	202880
0,95	-1907	0,177508955	5,880	-5314	507930	-74,02	1399	11,08	714	4064	0,01260	179589
1,00	-1879	0,431735646	-0,963	-1056	-121170	23,81	-2913	-3,49	623	4059	0,01325	157511

^a, w_1 es la fracción másica del etilenglicol (1) en la mezcla {Etilenglicol (1) + agua (2)} libre de sulfametazina (3).

Nota: Elaboración propia

Figura 14

Solubilidad experimental vs solubilidad calculada de la sulfametazina en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua) mediante los modelos matemáticos propuestos en esta investigación.



La Tabla 18 muestra las medidas estadísticas de la sulfametazina en la mezcla cosolvente a través del porcentaje de la desviación relativa de cada modelo calculado y el coeficiente de correlación, Se evidencia que los modelos con menor dispersión respecto a los datos experimentales son el modelo de van't Hoff-Yaws y ecuación modificada de Apelblat con porcentajes de 1,5%, Los coeficientes de correlación que se encuentran entre 0,97 y 0,99 corroboran que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de la solubilidad de la sulfametazina en la mezcla cosolvente.

Tabla 18

Medidas estadísticas aplicadas a la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros y modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh de sulfametazina en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua)

Modelo	% Desviación relativa	R ²
Modelo de van't Hoff	2,6	0,999
Modelo de van't Hoff-Yaws	2,5	0,999
Ecuación modificada de Apelblat	2,5	0,999
Distribución de Weibull de dos parámetros	9,2	0,970
Modelo de Buchowski-Ksiazczak	1,9	0,999

Nota: Elaboración propia

5.5.4 Triclocarbán

A continuación, se presentan los parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad del TCC en mezcla cosolvente (EG+W).

Tabla 19

Parámetros de la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros, modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh para la solubilidad del TCC en mezcla cosolvente, (EG+W).

w_1^a	van't Hoff		van't Hoff-Yaws			Apelblat			Weibull		Ecuación λh	
	A	B	A	B	C	A	B	C	A	B	λ	h
0,00	-5129	-2,37	4,59	-9280	617613	-76,20	-1867	11,03	4308	5514	0,0000056	918545985
0,05	-4871	-2,68	-36,54	15789	-3148383	468,77	-26268	-70,15	4149	5252	0,0000067	730673205
0,10	-4813	-2,23	-23,34	8092	-1970324	295,76	-18359	-44,33	3948	5274	0,0000117	412137521
0,15	-4632	-2,27	-9,68	-96,8	-693269	102,92	-9418	-15,64	3777	5327	0,0000158	293249623
0,20	-4528	-2,10	16,06	-15539	1667010	-236,05	6026	34,85	3618	5371	0,0000227	198931071
0,25	-4050	-3,32	-28,99	11446	-2335491	329,85	-19023	-49,66	3525	5771	0,0000165	245358891
0,30	-4089	-2,57	-33,80	14773	-2844325	404,80	-22405	-60,71	3329	3846	0,0000324	125791695
0,35	-4343	-1,11	0,90	-5646	209894	-39,27	-2548	5,64	3125	3933	0,0000863	50226014
0,40	-4538	-0,08	13,43	-12747	1245049	-178,61	3529	26,58	2996	6326	0,0001673	27075155
0,45	-4599	0,48	22,70	-18125	2056767	-302,36	9119	45,07	2880	3942	0,0002628	17472444
0,50	-4698	1,10	21,53	-17177	1904019	-282,47	8184	42,19	2786	4030	0,0004060	11553824
0,55	-4796	1,67	29,46	-21683	2563577	-369,96	12013	55,33	2704	3744	0,0005979	8010068
0,60	-4932	2,35	7,82	-8245	501531	-64,17	-1934	9,91	2631	3880	0,0009093	5418502
0,65	-4957	2,77	44,56	-30390	3865092	-562,50	20635	84,14	2524	4280	0,0013145	3766205
0,70	-5077	3,55	-5,67	450,0	-827204	123,94	-10456	-17,96	2405	4229	0,0022890	2216158
0,75	-5146	4,05	5,39	-5989	131981	-16,62	-4188	3,06	2315	4495	0,0033208	1548375
0,80	-5201	4,49	10,58	-8961	580805	-84,77	-1105	13,26	2232	2118	0,0046803	1110386
0,85	-5223	4,95	-3,64	-53,7	-776485	113,31	-10076	-16,16	2115	2045	0,0070679	738487
0,90	-5317	5,57	5,99	-5671	68696	-11,34	-4465	2,47	2028	1706	0,0110131	482475
0,95	-5511	6,49	11,46	-8523	456238	-58,16	-2594	9,63	1965	1487	0,0191143	288171
1,00	-5668	7,27	17,94	-12104	969966	-124,47	247	19,64	1907	1375	0,0311750	181720

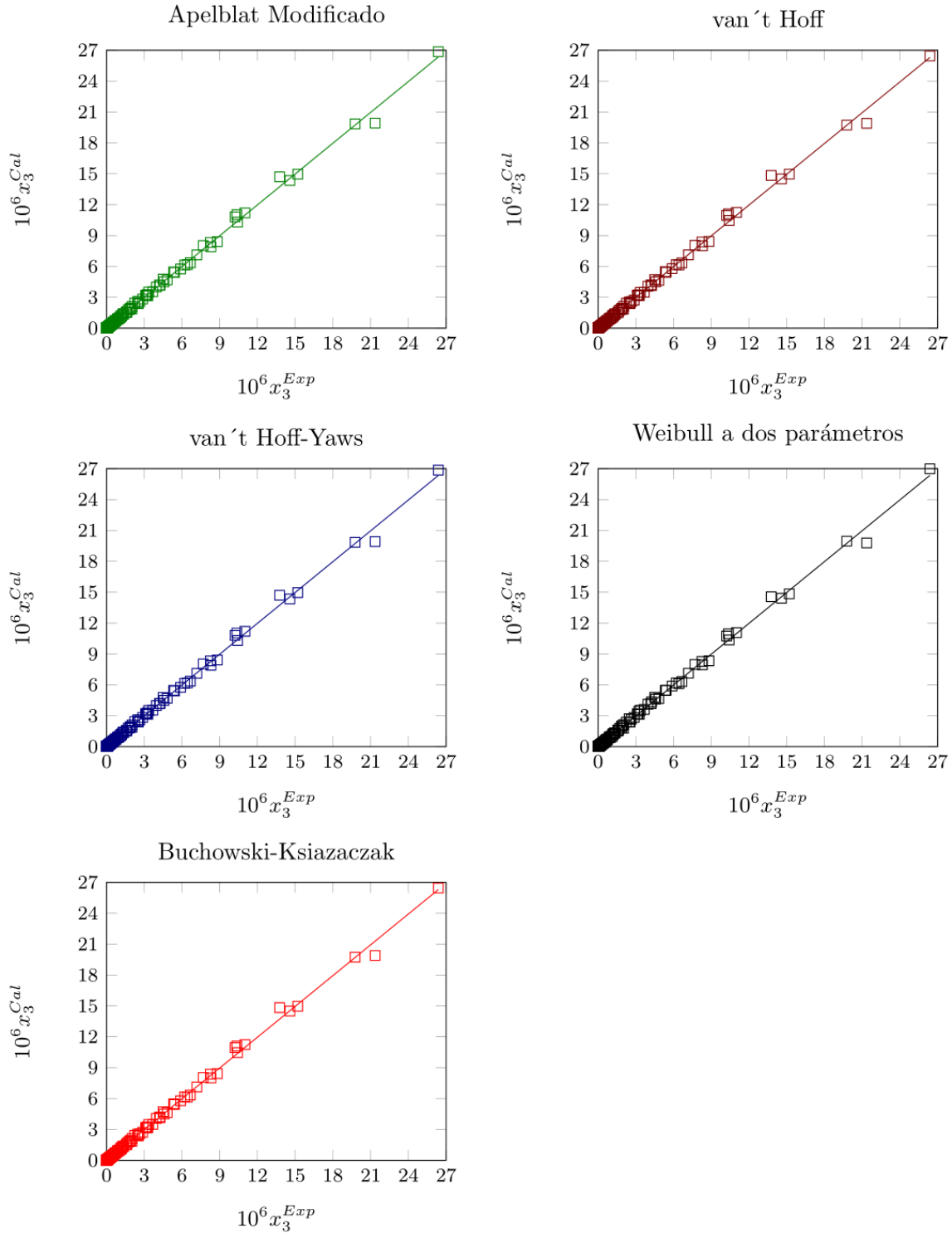
^a, w_1 es la fracción másica del etilenglicol (1) en la mezcla {Etilenglicol (1) + agua (2)} libre de triclocarbán (3).

Nota: Elaboración propia

La Figura 15 muestra los datos experimentales y los datos calculados de la sulfametazina en la mezcla cosolvente obteniendo tendencias lineales, corroborando que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de solubilidad.

Figura 15

Solubilidad experimental vs solubilidad calculada del triclocarbán en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua) mediante los modelos matemáticos propuestos en esta investigación.



La Tabla 20 muestra las medidas estadísticas del triclocarbán en la mezcla cosolvente a través del porcentaje de la desviación relativa de cada modelo calculado y el coeficiente de correlación, Se evidencia que los modelos con menor dispersión respecto a los datos experimentales son el modelo de van't Hoff-Yaws y ecuación modificada de Apelblat con porcentajes de 3,6%, Los coeficientes de correlación iguales a 0,99 corroboran que estos modelos muestran una buena concordancia con los datos experimentales de la solubilidad del triclocarbán en la mezcla cosolvente.

Tabla 20

Medidas estadísticas aplicadas a la ecuación de van't Hoff, modelo de van't Hoff-Yaws, ecuación modificada de Apelblat, distribución de Weibull de dos parámetros y modelo de solubilidad Buchowski-Ksiazczak λh del triclocarbán en mezcla cosolvente (etilenglicol + agua)

Modelo	% Desviación relativa	R ²
Modelo de van't Hoff	3,7	0,999
Modelo de van't Hoff-Yaws	3,6	0,998
Ecuación modificada de Apelblat	3,6	0,998
Distribución de Weibull de dos parámetros	12,5	0,997
Modelo de Buchowski-Ksiazczak	3,7	0,997

Nota: Elaboración propia

6. Conclusiones

Según los resultados de solubilidad experimental de los fármacos de estudio en la mezcla cosolvente EG+W a las temperaturas establecidas para cada uno, con temperatura armónica media para las SA 297,6 K y TCC 302,82 K, y con los respectivos datos de las funciones termodinámicas, los parámetros de solvatación preferencial y la evaluación de los modelos matemáticos propuestos para este estudio, se puede concluir:

La solubilidad de las sulfanamidas y el triclocarban son un proceso endotérmico, fuertemente influenciado por la polaridad del sistema cosolvente que disminuye a medida que aumenta la concentración de EG, lo que favorece la solubilidad de los fármacos. La energía de Gibbs de solución es positiva en todos los casos y disminuye a medida que la concentración de EG aumenta debido al aumento de la solubilidad y su valor depende en mayor proporción de la entalpía de solución. A partir de las funciones de mezcla, se puede deducir que el proceso de solución es favorecido por el proceso de fusión, y que a medida que la proporción de EG aumenta, las interacciones moleculares soluto-solvente incrementan favoreciendo la solubilidad de las SA y el TCC. La información presentada en esta investigación conducirá a un mejor entendimiento de procesos relacionados con la solubilidad de los fármacos de estudio.

En función de los resultados obtenidos de los modelos matemáticos evaluados, estos presentan porcentajes de desviaciones muy bajos respecto a los datos experimentales, corroborando su relevancia en la utilidad en cálculos de las solubilidades experimentales en mezcla cosolvente y pueden ser utilizados en la industria disminuyendo su impacto en el medio ambiente.

7. Bibliografía

- Aday, B., Sola, P., Çolak, F., y Kaya, M. (2016). Synthesis of novel sulfonamide analogs containing sulfamerazine/sulfaguanidine and their biological activities. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 31(6), 1005–1010. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1079183>
- Addison, J.B. (1984). Antibiotics in sediments and runn-off waters from feedlots. *Residue Reviews*, Vol.92. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5266-5_1
- Adeyanju, K., Bend, J. R., Rieder, M. J., y Dekaban, G.A. (2018). HIV-1 tat expression and sulphamethoxazole hydroxylamine mediated oxidative stress alter the disulfide proteome in Jurkat T cells. *Virology Journal*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-018-0991-x>
- Akay, S., Kayan, B., Cunbin, D., Wang, J., y Yang, Y. (2018). Research of sulfadiazine using subcritical water and water + alcohol mixtures as the solvent: Solubility and thermodynamic property. *J. Mol. Liq.*, 253, 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.044>
- Aloisio, C., de Oliveira, A. G., & Longhi, M. (2014). Solubility and release modulation effect of sulfamerazine ternary complexes with cyclodextrins and meglumine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.008>
- Aulton, M. (2004). *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2nd ed.). Elsevier.
- Avdeef, A. (2003). *Absorption and Drug Development, Solubility, Permeability and Charge State*. Wiley-Interscience.
- Barnabas, M.J., Parambadath, S., Nagappan, S., y Ha, C.S. (2019). Sulfamerazine Schiff-base complex intercalated layered double hydroxide: synthesis, characterization, and antimicrobial activity. *Heliyon*, 5(4), e01521. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01521>
- Barton, A. (1991). *CRC handbook of solubility parameters and other cohesion parameters* (Second). CRC Press LLC.
- Berman, E. J. (1966). Antimicrobial therapy in infancy and childhood. *Journal of Pediatric Surgery*, 1(6). [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(66\)80125-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(66)80125-2)
- Białk-Bielińska, A., Kumirska, J., Palavinskas, R., y Stepnowski, P. (2009). Optimization of multiple reaction monitoring mode for the trace analysis of veterinary sulfonamides by

- LC-MS/MS. *Talanta*, 80(2), 947–953. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.08.023>
- Blackwell, P.A., Boxall, A.B.A., Kay, P., y Noble, H. (2005). Evaluation of a lower tier exposure assessment model for veterinary medicines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(6). <https://doi.org/10.1021/jf049527b>
- Blanco-Márquez, J., Caviades Rubio, D. I., Ortiz, C. P., Cerquera, N. E., Martínez, F., y Delgado, D. R. (2020). Thermodynamic analysis and preferential solvation of sulfamethazine in acetonitrile + water cosolvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.*, 505, 112361. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.112361>
- Blanco-Márquez, J., Ortiz, C.P., Cerquera, N.E., Martínez, F., Jouyban, A., y Delgado, D. (2019). Thermodynamic analysis of the solubility and preferential solvation of sulfamerazine in (acetonitrile + water) cosolvent mixtures at different temperatures. *J. Mol. Liq.*, 293, 111507. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111507>
- Blanco-Márquez, J., Quigua-Medina, Y.A., García-Murillo, J.D., Castro-Camacho, J.K., Ortiz, C.P., Cerquera, N.E., y Delgado, D. (2020). Thermodynamic analysis and applications of the Abraham solvation parameter model in the study of the solubility of some sulfonamides. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 49(1), 234–255. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n1.87038>
- Brausch, J.M., y Rand, G.M. (2011). A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. In *Chemosphere* (Vol. 82, Issue 11, pp. 1518–1532). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.11.018>
- Bu, Q., Wang, B., Huang, J., Deng, S., y Yu, G. (2013). Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review. In *J. Hazard. Mater.* (Vol. 262, pp. 189–211). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.08.040>
- Buchowski, H., Ksiazczak, A., y Pietrzyk, S. (1980). Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids. *J. Phys. Chem.*, 84(9), 975–979. <https://doi.org/10.1021/j100446a008>
- Bustamante, P, Escalera, B., Martin, A., y Selles, E. (1993). A Modification of the Extended Hildebrand Approach to Predict the Solubility of Structurally Related Drugs in Solvent Mixtures. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 45(4). <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1993.tb05548.x>
- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., y Escalera, J. B. (1994). Chameleonic Effect of

- Sulfanilamide and Sulfamethazine in Solvent Mixtures. Solubility Curves with Two Maxima. *Chem. Pharm. Bull.*, 42(5), 1129–1133. <https://doi.org/10.1248/cpb.42.1129>
- Canales, C., Ramos, D., Fierro, A., y Antilén, M. (2019). Electrochemical, theoretical and analytical studies of the electro-oxidation of sulfamerazine and norfloxacin on a glassy carbon electrode. *Electrochim. Acta*, 318, 847–856. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.06.035>
- Cardenas, R., Tinoco, L., Galindres, D., Beltrán, A., Oviedo, C., y Osorio, J. (2021). Prediction of sulfadiazine solubility in some cosolvent mixtures using non-ideal solution models. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 49(3).
- Castellan, G.W. (1983). *Physical Chemistry* (Third). Addison-Wesley.
- Chalew, T.E.A., y Halden, R.U. (2009). Environmental exposure of aquatic and terrestrial biota to triclosan and triclocarban. *J. Am. Water Resour. Assoc.*, 45(1), 4–13. <https://doi.org/10.1111/j.1752-1688.2008.00284.x>
- Chen, Z.F., Wen, H.B., Dai, X., Yan, S.C., Zhang, H., Chen, Y.Y., Du, Z., Liu, G., y Cai, Z. (2018). Contamination and risk profiles of triclosan and triclocarban in sediments from a less urbanized region in China. *J. Hazard. Mater.*, 357, 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.06.020>
- Chen, Z.F., Ying, G.G., Liu, Y. S., Zhang, Q.Q., Zhao, J.L., Liu, S.S., Chen, J., Peng, F.J., Lai, H.J., y Pan, C.G. (2014). Triclosan as a surrogate for household biocides: An investigation into biocides in aquatic environments of a highly urbanized region. *Water Res.*, 58, 269–279. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.03.072>
- Chohan, Z.H., y Shad, H.A. (2012). Metal-based new sulfonamides: Design, synthesis, antibacterial, antifungal, and cytotoxic properties. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 27(3), 403–412. <https://doi.org/10.3109/14756366.2011.593515>
- Chung, H.H., Lee, J. Bin, Chung, Y.H., y Lee, K.G. (2009). Analysis of sulfonamide and quinolone antibiotic residues in Korean milk using microbial assays and high performance liquid chromatography. *Food Chemistry*, 113(1). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.07.021>
- Chué, M., y Morejón, M. (1999). Antibacterianos de acción sistémica: Parte III. Sulfonamidas y tetraciclinas. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 15(2), 156–167.
- Cysewski, P., Jeliński, T., Procek, D., & Dratwa, A. (2021). Solubility of Sulfanilamide and

- Sulfacetamide in neat solvents: Measurements and interpretation using theoretical predictive models, first principle approach and artificial neural networks. *Fluid Phase Equilibria*, 529. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112883>
- De Liguoro, M., Di Leva, V., Gallina, G., Faccio, E., Pinto, G., y Pollio, A. (2010). Evaluation of the aquatic toxicity of two veterinary sulfonamides using five test organisms. *Chemosphere*, 81(6). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.07.003>
- Del Mar Muñoz, M., Delgado, D.R., Peña, M.Á., Jouyban, A., y Martínez, F. (2015). Solubility and preferential solvation of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in propylene glycol + water mixtures at 298.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, 204. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.01.047>
- Delgado, D. (2014). *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes*. Universidad Nacional de Colombia.
- Delgado, D., y Martínez, F. (2015). Preferential solvation of some structurally related sulfonamides in 1-propanol + water co-solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 53(3). <https://doi.org/10.1080/00319104.2014.961191>
- Delgado, D., Martínez, F., y Romdhani, A. (2012). Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol+water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 322–323. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.03.014>
- Delgado, D., y Martínez, F. (2013). Solution thermodynamics of sulfadiazine in some ethanol + water mixtures. *J. Mol. Liq.*, 187, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.06.011>
- Delgado, D., y Martínez, F. (2014). Solubility and solution thermodynamics of some sulfonamides in 1-propanol + water mixtures. *J. Solut. Chem.*, 43(5), 836–852. <https://doi.org/10.1007/s10953-014-0169-0>
- Delgado, D., Martínez, F., y Holguin, A. (2012). Solution thermodynamics of triclosan and triclocarban in some volatile organic solvents. *Vitae*, 19(1), 79–92. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-40042012000100009&script=sci_arttext&tlng=pt
- Delgado, D., Mogollon-Waltero, E. M., Ortiz, C. P., Peña, M., Almanza, O.A., Martínez, F., y Jouyban, A. (2018a). Enthalpy-entropy compensation analysis of the triclocarban dissolution process in some {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 271, 522–529. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.09.026>

- Delgado, D., Peña, M., y Martínez, F. (2016). Extended Hildebrand solubility approach applied to some structurally related sulfonamides in ethanol + water mixtures. *Revista Colombiana de Química*, 45(1). <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v45n1.57201>
- Delombaerde, D. (2018). *CO-AMORPHOUS DRUG FORMULATIONS: CARBAMAZEPINE, MEFENAMIC ACID AND SULFAMERAZINE*. University of Eastern Finland.
- Deng, Y., Mao, Y., Li, B., Yang, C., y Zhang, T. (2016). Aerobic degradation of sulfadiazine by arthrobacter spp.: Kinetics, pathways, and genomic characterization. *Environmental Science and Technology*, 50(17). <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02231>
- Domańska, U., Pobudkowska, A., Pelczarska, A., y Żukowski, Ł. (2011). Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1–2), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.034>
- Elworthy, P.H., y Worthington, H.E.C. (1968). The solubility of sulphadiazine in water-dimethylformamide mixtures. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20(11). <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09656.x>
- Fàbregas-Fernández, A., García-Montoya, E., Pérez-Lozano, P., Suñé-Negre, J.M., Ticó, J.R., y Miñarro, M. (2010). Quality assurance in research: Incorporating ISO9001:2000 into a GMP quality management system in a pharmaceutical R+D+I center. *Accred Qual Assur*, 15(5), 297–304. <https://doi.org/10.1007/s00769-009-0610-z>
- García-Serna, J., Pérez-Barrigón, L., y Cocero, M.J. (2007). New trends for design towards sustainability in chemical engineering: Green engineering. In *Chemical Engineering Journal* (Vol. 133, Issues 1–3). <https://doi.org/10.1016/j.cej.2007.02.028>
- Gaviria-Castillo, A.C., Artunduaga-Tole, J.D., Rodríguez-Rubiano, J.D., Zuñiga-Andrade, J.A., Delgado, D. R., Jouyban, A., y Martínez, F. (2019). Solution thermodynamics and preferential solvation of triclocarban in {1,4-dioxane (1) + water (2)} mixtures at 298.15 K. *Phys. Chem. Liq.*, 57(1), 55–66. <https://doi.org/10.1080/00319104.2017.1416613>
- Ghosh, S., Mondal, S., Roy, S., Saha, S., Subba, D., y Dolui, B. K. (2018). Evaluation and correlation of solubility and solvation energetics of DL-phenylalanine and DL-serine in water and aqueous ethylene glycol solutions. *Journal of Molecular Liquids*, 249. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.11.084>
- Glass, B. (2016). Book review: *Physicochemical Principles of Pharmacy: In Manufacture, Formulation and Clinical Use*. 6th ed. *Australian Prescriber*, 39(5).

- <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.065>
- Gómez, J.L., Rodríguez, G.A., Cristancho, D.M., Delgado, D.R., y Martínez, F. (2013). Solution thermodynamics of nimodipine in some PEG 400 + ethanol mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 51(5). <https://doi.org/10.1080/00319104.2013.771262>
- Guo, H. jie, Dang, X., Yang, F., Cao, D. lin, Li, Y. xiang, Hu, W. hua, Jiang, Z. ming, Li, Z. hua, Li, Z. yang, & Zhang, L. wen. (2017). Solubility and thermodynamic properties of a kind of explosives in four binary solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 247. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.09.097>
- Halden, R.U. (2014). On the need and speed of regulating triclosan and triclocarban in the United States. *Environmental Science and Technology*, 48(7). <https://doi.org/10.1021/es500495p>
- Halden, R.U., y Paull, D. H. (2005). Co-occurrence of triclocarban and triclosan in U.S. water resources. *Environmental Science and Technology*, 39(6). <https://doi.org/10.1021/es049071e>
- Hamada, Y., Ono, M., Ohara, M., y Yonemochi, E. (2016). The effect of structurally related impurities on crystallinity reduction of sulfamethazine by grinding. *Int. J. Pharm.*, 515(1–2), 416–421. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2016.09.069>
- Hatefi, A., Rahimpour, E., Ghafourian, T., Martinez, F., Barzegar-Jalali, M., y Jouyban, A. (2020). Solubility of sildenafil citrate in the binary mixtures of ethylene glycol and water at different temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, 299. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112127>
- Heller, D.N., Ngoh, M.A., Donoghue, D., Podhorniak, L., Righter, H., y Thomas, M.H. (2002). Identification of incurred sulfonamide residues in eggs: Methods for confirmation by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and quantitation by liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 774(1). [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00187-3](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00187-3)
- Higuchi, T., y Connors. K. (1965). Phase-solubility techniques. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, 4.
- Hildebrand, J. H., Prausnitz, J. M., y Scott, R. L. (1970). Regular and Related Solutions. In Van Nostrand Reinhold Company.

- Hiraiwa, Y., Boxer, P., y Swinehart, D.F. (1988). The solubility of silver nitrate in glycerine, ethylene glycol and 1, 3-propanediol at 25°C. *Analytical Letters*, 21(1).
<https://doi.org/10.1080/00032718808082026>
- Hoff, R., y Kist, T.B.L. (2009). Analysis of sulfonamides by capillary electrophoresis. In *Journal of Separation Science* (Vol. 32, Issues 5–6). <https://doi.org/10.1002/jssc.200800738>
- Holguín, A.R., Delgado, D., Martínez, F., y 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>
- Hu, X., Zhou, Q., y Luo, Y. (2010). Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable bases, northern China. *Environmental Pollution*, 158(9).
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.05.023>
- Hutchings, M., Truman, A., y Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. In *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51). <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Jeliński, T., Bugalska, N., Koszucka, K., Przybyłek, M., y Cysewski, P. (2020). Solubility of sulfanilamide in binary solvents containing water: Measurements and prediction using Buchowski-Ksiazczak solubility model. *J. Mol. Liq.*, 319, 114342.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114342>
- Jia, Q., Lei, D., Zhang, S., Zhang, J., Liu, N., y Kou, K. (2020). Solubility measurement and correlation for HNIW·TNT co-crystal in nine pure solvents from T = (283.15 to 318.15) K. *J. Mol. Liq.*, 114592. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114592>
- Jiménez, D.M., Cárdenas, Z.J., Delgado, D.R., Peña, M.T., y Martínez, F. (2015). Solubility temperature dependence and preferential solvation of sulfadiazine in 1,4-dioxane+water co-solvent mixtures. *Fluid Phase Equilib.*, 397, 26–36.
<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.03.046>
- Jiménez, D.M., Cárdenas, Z.J., y Martínez, F. (2016). Solubility and solution thermodynamics of sulfadiazine in polyethylene glycol 400 + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 216, 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.12.114>
- Jin, C., Chen, Q., Sun, R., Zhou, Q., y Liu, J. (2009). Eco-toxic effects of sulfadiazine sodium, sulfamonomethoxine sodium and enrofloxacin on wheat, Chinese cabbage and tomato. *Ecotoxicology*, 18(7). <https://doi.org/10.1007/s10646-009-0349-7>

- Jouyban, A. (2010). *Handbook of solubility data for pharmaceuticals*. CRC Press;
- Kajta, M., Rzemieniec, J., Wnuk, A., y Lasoń, W. (2020). Triclocarban impairs autophagy in neuronal cells and disrupts estrogen receptor signaling via hypermethylation of specific genes. *Sci. Total Environ.*, 701, 134818. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134818>
- Khan, R., Zeb, A., Roy, N., Magar, R.T., Kim, H.J., Lee, K.W., y Lee, S.W. (2018). Biochemical and structural basis of triclosan resistance in a novel enoyl-acyl carrier protein reductase. *Antimicrob Agents Chemother*, 62(8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00648-18>
- Khardori, N. (2006). Antibiotics-Past, Present, and Future. In *Medical Clinics of North America* (Vol. 90, Issue 6, pp. 1049–1076). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.06.007>
- Khattab, F. I. (1983). Thermal analysis of pharmaceutical compounds. V. The use of differential scanning calorimetry in the analysis of certain pharmaceuticals. *Thermochim. Acta.*, 61(3), 253–268. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(83\)80280-9](https://doi.org/10.1016/0040-6031(83)80280-9)
- Khosravi, D., y 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). <https://doi.org/10.1002/jps.2600810418>
- Kim, S., y Aga, D.S. (2007). Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *J. Toxicol. Environ. Heal. B Crit. Rev.*, 10(8), 559–573. <https://doi.org/10.1080/15287390600975137>
- Kor-Bicakci, G., Abbott, T., Ubay-Cokgor, E., y Eskicioglu, C. (2020). Occurrence and fate of antimicrobial triclocarban and its transformation products in municipal sludge during advanced anaerobic digestion using microwave pretreatment. *Sci. Total Environ.*, 705, 135862. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135862>
- Krug, R.R., Hunter, W.G., y Grieger, R.A. (1976). Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't hoff and arrhenius data. *J. Phys. Chem.*, 80(21), 2335–2341. <https://doi.org/10.1021/j100562a006>
- Lee, M. J., Seo, D. Y., Wang, I. C., Chun, N. H., Lee, H. E., Jeong, M. Y., Kim, W. S., & Choi, G. J. (2012). Quantitative in-line monitoring of solvent-mediated polymorphic transformation of sulfamerazine by near-infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(4). <https://doi.org/10.1002/jps.23042>
- Li, W., Lin, H., Song, N., Chen, G., Li, X., y Zhao, H. (2019). Equilibrium solubility investigation and thermodynamic aspects of biologically active gimeracil (form P)

- dissolved in aqueous co-solvent mixtures of isopropanol, N,N-dimethylformamide, ethylene glycol and dimethylsulfoxide. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.01.026>
- Li, Y.W., Wu, X.L., Mo, C.H., Tai, Y.P., Huang, X.P., y Xiang, L. (2011). Investigation of sulfonamide, tetracycline, and quinolone antibiotics in vegetable farmland soil in the pearl river delta area, Southern China. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(13). <https://doi.org/10.1021/jf1047578>
- Lu, J., y Rohani, S. (2010). Synthesis and preliminary characterization of sulfamethazine-theophylline co-crystal. *J. Pharm. Sci.* , 99(9), 4042–4047. <https://doi.org/10.1002/jps.22142>
- Marcus, Y. (2002). *Solvent mixtures : properties and selective solvation* (1st ed.). Marcel Dekker, Inc.
- Marcus, Y. (2008). On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 140(1–3), 61–67.
- Marcus, Y. (2013). *Preferential solvation in mixed solvents. In: Fluctuation Theory of Solutions: Applications in Chemistry, Chemical Engineering, and Biophysics* (P. Smith, E. Matteoli, y J. O’Connell (eds.)). CRC Press, Taylor y Francis Group.
- Marques, C.M., Moniz, S., de Sousa, J.P., Barbosa-Povoa, A.P., y Reklaitis, G. (2020). Decision-support challenges in the chemical-pharmaceutical industry: Findings and future research directions. In *Comput. Chem. Eng.* (Vol. 134, p. 106672). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2019.106672>
- Martin, A., y Bustamante, P. (1933). *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences* (4th-th ed.). Lippincott Williams & Wilking.
- Martínez, F., y Gómez, A. (2001). Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents. *Journal of Solution Chemistry*, 30(10), 909–923. <https://doi.org/10.1023/A:1012723731104>
- Martinez, F., Jouyban, A., y Acree, W. (2017). *Pharmaceuticals solubility is still nowadays widely studied everywhere* (Vol. 23). *Jr Pharm Sci.*
- Maury, L., Rambaud, J., Pauvert, B., Lasserre, Y., Bergé, G., y Audran, M. (1985). Physicochemical and Structural Study of Sulfamethazine. *J. Pharm. Sci.*, 74(4), 422–426. <https://doi.org/10.1002/JPS.2600740411>

- MIERT, A.S.J.P.A.M.V. (1994). The sulfonamide-diaminopyrimidine story. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17(4). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00251.x>
- Montaseri, H., y Forbes, P.B.C. (2016). A review of monitoring methods for triclosan and its occurrence in aquatic environments. In *TrAC—Trends Anal. Chem.* (Vol. 85, pp. 221–231). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.09.010>
- Nolen, G.A., y Dierckman, T.A. (1979). Reproduction and teratogenic studies of a 2:1 mixture of 3,4,4'-trichlorocarbanilide and 3-trifluoromethyl-4,4'-dichlorocarbanilide in rats and rabbits. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 51(3). [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(79\)90366-1](https://doi.org/10.1016/0041-008X(79)90366-1)
- Nozaki, Y., y Tanford, C. (1965). The solubility of amino acids and related compounds in aqueous thylene glycol solutions. *The Journal of Biological Chemistry*, 240(9), 3568–3575. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)97181-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)97181-4)
- Osol, A., y Pines, C. (1952). Solubility of iodine in glycol-water solutions. *Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association*, 41(12), 634–637. <https://doi.org/10.1002/jps.3030411203>
- Pérez-Trallero, E., y Iglesias, L. (2003). Tetraciclina, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(9). [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(03\)72999-1](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(03)72999-1)
- Poynton, H.C., y Robinson, W.E. (2018). Contaminants of Emerging Concern, With an Emphasis on Nanomaterials and Pharmaceuticals. In *Green Chemistry: An Inclusive Approach* (pp. 291–315). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809270-5.00012-1>
- Prausnitz, J.M., Lichtenthaler, R.N., y Gomez, E. (2000). *Termodinámica Molecular de los Equilibrio de Fase* (Tercera). Prentice Hall.
- Pu, C., Liu, L., Yao, M., Liu, H., y Sun, Y. (2018). Responses and successions of sulfonamides, tetracyclines and fluoroquinolones resistance genes and bacterial community during the short-term storage of biogas residue and organic manure under the incubator and natural conditions. *Environmental Pollution*, 242. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.063>
- Razavi, M., Marathe, N.P., Gillings, M.R., Flach, C.F., Kristiansson, E., y Joakim Larsson, D. G. (2017). Discovery of the fourth mobile sulfonamide resistance gene. *Microbiome*, 5(1).

- <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0379-y>
- Reis, A.C., Čvančarová, M., Liu, Y., Lenz, M., Hettich, T., Kolvenbach, B.A., Corvini, P.F.X., y Nunes, O.C. (2018). Biodegradation of sulfamethoxazole by a bacterial consortium of *Achromobacter denitrificans* PR1 and *Leucobacter* sp. GP. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(23). <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9411-9>
- Rieder, M.J., Krause, R., y Bird, I.A. (1995). Time-course of toxicity of reactive sulfonamide metabolites. *Toxicology*, 95(1–3). [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)02900-F](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)02900-F)
- Riviere, J. E., y Papich, M. G. (2017). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (10th ed.).
- Romero, S., Reillo, A., Escalera, B., y Bustamante, P. (1996). The behavior of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents. Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 44(5). <https://doi.org/10.1248/cpb.44.1061>
- Romero-Nieto, A.M., Caviedes-Rubio, D. I., Polania-Orozco, J., Cerquera, N.E., y Delgado, D. (2019). Temperature and cosolvent composition effects in the solubility of methylparaben in acetonitrile + water mixtures. *Phys. Chem. Liq.* <https://doi.org/10.1080/00319104.2019.1636379>
- Romero-Nieto, A.M., Martínez, F., Cerquera, N.E., y Delgado, D. (2019). Thermodynamic study of the solubility of ethylparaben in acetonitrile + water cosolvent mixtures at different temperatures. *J. Mol. Liq.*, 287, 110894. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2019.110894>
- Rubino, J.T. (1988). *Cosolvency and cosolvent polarity* (3rd ed., Vol. 4). Pharmaceutical Research.
- Serpa, F., Vidal, R., Filho, J., Dariva, C., Franceschi, E., Santos, A., Heredia, M., Banda, G., Figueiredo, C., Nascimento, J., y Ciambelli, J. (2013). Solubility and thermodynamic properties of carbon dioxide in meg/water mixtures. *III Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids* .
- Shao, B., Chen, D., Zhang, J., Wu, Y., y Sun, C. (2009). Determination of 76 pharmaceutical drugs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in slaughterhouse wastewater. *Journal of Chromatography A*, 1216(47). <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.08.038>
- Shao, B., Dong, D., Wu, Y., Hu, J., Meng, J., Tu, X., y Xu, S. (2005). Simultaneous determination of 17 sulfonamide residues in porcine meat, kidney and liver by solid-

- phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 546(2). <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.05.007>
- Sharifan, H. (2020). Alarming the impacts of the organic and inorganic UV blockers on endangered coral's species in the Persian Gulf: A scientific concern for coral protection. *Sustainable Futures*, 2. <https://doi.org/10.1016/j.sftr.2020.100017>
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends. *Drug Resistance Updates*, 3(3). <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>
- Sophian, L. H., Piper, D. L., y Schneller, G. H. (2012). *The Sulfapyrimidines: Sulfadiazine, Sulfamerazine, Sulfamethazine*. Literary Licensing.
- Sorrenti, M., Bettinetti, G. P., y Negri, A. (1998). Thermoanalytical characterization of pseudopolymorphs of sulphadimidine and sulphadimidine–trimethoprim molecular complexes. *Thermochim. Acta.*, 321(1–2), 67–72. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(98\)00441-9](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(98)00441-9)
- Sotomayor, R. (2012). Estudio fisicoquímico de la solubilidad de Piroxicam en mezclas etanol + agua [Universidad Nacional de Colombia]. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/11395>
- Strade, E., Kalnina, D., y Kulczycka, J. (2020). Water efficiency and safe re-use of different grades of water-Topical issues for the pharmaceutical industry. *Water Resources and Industry*, 24. <https://doi.org/10.1016/j.wri.2020.100132>
- Sukul, P., y Spitteller, M. (2006). Sulfonamides in the environment as veterinary drugs. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 187. https://doi.org/10.1007/0-387-32885-8_2
- Sunwoo, C., y Eisen, H. (1971). Solubility Parameter of Selected Sulfonamides. *J. Pharm. Sci.*, 60(2), 238–244. <https://doi.org/10.1002/jps.2600600217>
- Tran, T.M., Trinh, H. T., Anh, H. Q., Van Le, T., Le, S. N., y Minh, T. B. (2020). Characterization of triclosan and triclocarban in indoor dust from home micro-environments in Vietnam and relevance of non-dietary exposure. *Sci. Total Environ.*, 732, 139326. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139326>
- Trimble, H.M. (1931). Solubilities of Salts in Ethylene Glycol and in Its Mixtures with Water. *Industrial and Engineering Chemistry*, 23(2). <https://doi.org/10.1021/ie50254a016>
- van Oss, C.J. (2006). *Interfacial Forces in Aqueous Media* (2nd ed.). CRC Press.

- Wu, J., Xu, R., Yuan, X., Zhao, J., y Wang, J. (2019). Equilibrium solubility of dinitolamide in several neat solvents and binary aqueous co-solvent mixtures: Experimental determination and thermodynamic analysis. *Journal of Chemical Thermodynamics*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.01.013>
- Yalkowsky, S.H. (1999). *Solubility and solubilization in aqueous media*. American Chemical Society.
- Yamamoto, H., y Tokunaga, J. (1994). Solubilities of Nitrogen and Oxygen in 1,2-Ethanediol + Water at 298.15 K and 101.33 kPa. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 39(3). <https://doi.org/10.1021/jc00015a033>
- Yang, D., Fu, L., Shi, D., Li, J., y Zhang, Q. (2016). Solubility of 3,7,9,11-Tetraoxo-2,4,6,8,10-pentaaza[3.3.3] Propellane (TOPAP) in Different Pure Solvents at Temperatures between 273.15 and 318.15 K. *J. Chem. Eng. Data*, 61(9), 3277–3285. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.6b00349>
- Yin, H., Zhao, H., y Zhao, Y. (2019). Propylthiouracil Solubility in Aqueous Solutions of Ethylene Glycol, N, N-Dimethylformamide, N-Methyl-2-pyrrolidone, and Dimethylsulfoxide: Measurement and Thermodynamic Modeling. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 64(6). <https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00201>
- Yue, H., Zhao, Y., Ma, X., y Gong, J. (2012). *Ethylene glycol: properties, synthesis, and applications* (Vol. 41). Chem Soc Rev.
- Yun, H., Liang, B., Kong, D., Li, X., y Wang, A. (2020). Fate, risk and removal of triclocarban: A critical review. In *J. Hazard. Mater.* (Vol. 387, p. 121944). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121944>
- Zhang, R., Yu, K., Li, A., Wang, Y., y Huang, X. (2019). Antibiotics in corals of the South China Sea: Occurrence, distribution, bioaccumulation, and considerable role of coral mucus. *Environmental Pollution*, 250. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.04.036>
- Zhang, X., Zhou, L., Wang, C., Li, Y., Wu, Y., Zhang, M., y Yin, Q. (2017). Insight into the Role of Hydrogen Bonding in the Molecular Self-Assembly Process of Sulfamethazine Solvates. *Cryst. Growth Des.*, 17(12), 6151–6157. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00717>
- Zhou, D., Thiele-Bruhn, S., Arenz-Leufen, M.G., Jacques, D., Lichtner, P., y Engelhardt, I. (2016). Impact of manure-related DOM on sulfonamide transport in arable soils. *Journal*

of Contaminant Hydrology, 192. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2016.07.005>

Zhu, L., Bi, H., Ma, J., Hu, Z., Zhang, W., Cronan, J. E., y Wang, H. (2013). The two functional enoyl-acyl carrier protein reductases of *Enterococcus faecalis* do not mediate triclosan resistance. *MBio*, 4(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.00613-13>

8. Anexos

1, Artículos publicados o por publicar derivados del desarrollo de esta tesis

- 1,1. Cruz-González, A, M., Vargas-Santana, M, S., Ortiz, C, P., Cerquera, N, E., Delgado, D, R., Martínez, F., Jouyban, A., & Acree, W, E, (2021), Solubility of sulfadiazine in (ethylene glycol + water) mixtures: Measurement, correlation, thermodynamics and preferential solvation, *Journal of Molecular Liquids*, 323, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115058>
- 1,2. (Cruz-González, Vargas-Santana, de Jesus Polania-Orozco, et al., 2021)(Cruz-González, Vargas-Santana, Ortiz, et al., 2021)Cruz-González, A, M., Vargas-Santana, M, S., de Jesus Polania-Orozco, S., Ortiz, C, P., Cerquera, N, E., Martínez, F., Delgado, D, R., Jouyban, A., & Acree, W, E, (2021), Thermodynamic analysis of the solubility of triclocarban in ethylene glycol + water mixtures, In *Journal of Molecular Liquids* (Vol, 325), <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115222>
- 1,3. Articulo en proceso de revisión: Extended Hildebrand solubility approach and Yalkowsky-Roseman model for estimating the solubility of sulfadiazine and sulfamethazine in some {ethylene glycol (1) + water (2)} mixtures at several temperatures



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Liquids

journal homepage:



Solubility of sulfadiazine in (ethylene glycol + water) mixtures: Measurement, correlation, thermodynamics and preferential solvation



Ana María Cruz-González^a, Martha Sofía Vargas-Santana^a, Claudia Patricia Ortiz^b, Néstor Enrique Cerquera^c, Daniel Ricardo Delgado^d, Fleming Martínez^{e,*}, Abolghasem Jouyban^{f,g}, William E. Acree Jr.^h

^a Sifati Group Ingeniería S.A.S., Grupo de Investigaciones Ciencia, Ingeniería e Innovación, Palermo, Huila, Colombia

^b Corporación Universitaria Minuto de Dios-UNIMINUTO, Programa de Administración en Salud Ocupacional, Grupo de Investigación en Seguridad y Salud en el Trabajo, Neiva, Huila, Colombia

^c Universidad Surcolombiana, Faculty of Engineering, Agricultural Engineering Program, Hydro Engineering and Agricultural Development Research Group (GHIDA), Avenida Pastrana Borrero - Carrera 1, Neiva, Huila, Colombia

^d Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Neiva, Facultad de Ingeniería, Programa de Ingeniería Industrial, Grupo de Investigaciones GRIAUC, Calle 11 No. 1-51, Neiva, Huila, Colombia

^e Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, Carrera 30 No. 45-03, Bogotá D.C., Colombia

^f Pharmaceutical Analysis Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

^g Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

^h Department of Chemistry, University of North Texas, Denton, TX 76203-5070, USA

article info

Article history:

Received 27 September 2020

Received in revised form 3 December 2020

Accepted 10 December 2020

Available online 14 December 2020

Keywords:

Sulfadiazine

{ethylene glycol (1) + water (2)} mixtures

Solubility

Jouyban-Acree model

Preferential solvation

IKBI

abstract

The equilibrium solubility of sulfadiazine (SD) in {ethylene glycol (EG) (1) + water (2)} mixtures at temperatures from (278.15 to 318.15) K is reported. Mole fraction solubility of SD (x_3) increases with temperature arising and also increases with the EG proportion increasing. It varies from 4.81×10^{-6} in neat water to 5.32×10^{-4} in neat EG at 298.15 K. Solubility behavior was correlated by the extended log-linear model of Yalkowsky, the Jouyban-Acree model, and Jouyban-Acree-van't Hoff model and the obtained mean percentage deviations are 43.6%, 7.0% and 7.1%, respectively. From the variation of solubility with temperature the apparent thermodynamic analysis of dissolution and mixing was performed in all the mixtures and neat solvents. Based on the inverse Kirkwood-Buff integrals (IKBI) is observed that SD is preferentially solvated by water in water-rich mixtures ($0.00 < x_1 < 0.24$) but preferentially solvated by EG in the interval ($0.24 < x_1 < 1.00$).

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Cosolvency as drug solubilizing technique has been widely employed in pharmaceutical science and practice [1,2]. Recently the mechanisms involved in the modification of drug solubility started to be approached from a deep thermodynamic point of view, including the evaluation of the preferential solvation of the solute by the components of the solvent mixtures [3,4]. The experimental drug behavior in aqueous-cosolvent systems is frequently studied as function of the mixtures-composition and temperature focused in the purification of raw materials, preformulation studies, and the understanding of the molecular mechanisms involved in the physical

and chemical stabilization of pharmaceutical dissolutions [5,6]. Moreover, the solubility of active ingredients is considered in dosage forms design because it affects several biopharmaceutical and pharmacokinetic properties [7].

* Corresponding author.

E-mail address: fmartinezr@unal.edu.co (F. Martínez).



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Liquids

journal homepage:



Review

Thermodynamic analysis of the solubility of triclocarban in ethylene glycol + water mixtures



Ana María Cruz-González ^{a,b}, Martha Sofía Vargas-Santana ^{a,b}, Sebastian de Jesus Polania-Orozco ^a, Claudia Patricia Ortiz ^c, Nestor Enrique Cerquera ^d, Fleming Martínez ^e, Daniel Ricardo Delgado ^{f,*}, Abolghasem Jouyban ^{g,h}, William E. Acree Jr ⁱ

^a Research Group of Science, Ciencia, Ingeniería e Innovación, Sifati Group Ingeniería S.A.S, Palermo, Huila, Colombia

^b Estudiante de Maestría en Ingeniería y Gestión Ambiental, Universidad Surcolombiana, Avenida Pastrana Borrero - Carrera 1, Neiva, Huila, Colombia

^c Corporación Universitaria Minuto de Dios-UNIMINUTO, Programa de Administración en Salud Ocupacional, Grupo de Investigación en Seguridad y Salud en el Trabajo, Neiva, Huila, Colombia

^d Universidad Surcolombiana, Faculty of Engineering, Agricultural Engineering Program, Hydro Engineering and Agricultural Development Research Group (GHIDA), Avenida Pastrana Borrero - Carrera 1, Neiva, Huila, Colombia

^e Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, Cra. 30 No. 45-03, Bogotá D.C., Colombia

^f Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Ingeniería, Programa de Ingeniería Civil, Grupo de Investigaciones GRIAUC, Calle 11 No. 1-51, Neiva, Huila, Colombia

^g Pharmaceutical Analysis Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

^h Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ⁱ Department of Chemistry, University of North Texas, Denton, TX 76203-5070, USA

article info

Article history:

Received 19 October 2020

Received in revised form 8 December 2020

Accepted 24 December 2020

Available online 30 December 2020

Keywords:

Triclocarban

Solubility

Van Hoff

Cosolvency

IKBI

Preferential solvation

abstract

The solubility of triclocarban (TCC) was determined in (ethylene glycol (EG) + water) cosolvent mixtures at 7 temperatures (288.15–318.15 K). The solubility of TCC increases with increasing temperature and the polarity of the cosolvent system decreases with increasing EG concentration. In that case, TCC reaches its minimum solubility in pure water at 288.15 K and maximum solubility in EG at 318 K. The thermodynamic functions were calculated using the van Hoff equation, and it was determined that the process is endothermic and, according to entropy enthalpy compensation analysis, is driven by entropy in water-rich mixtures, and by enthalpy in intermediate and EG-rich mixtures. According to transfer functions, TCC tends to transfer from polar to less polar media. Regarding preferential solvation analysis, carried out using the IKBI model, TCC is preferentially solvated by water in water-rich mixtures and by EG in intermediate and EG-rich mixtures.

© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1.	Introduction	2
2.	Experimental methods.....	2
2.1.	Reagents	2
2.2.	Preparation of solvent mixtures.....	2
2.3.	Solubility determinations.....	2
2.4.	Calorimetric study.....	2
3.	Results and discussion.....	3
3.1.	Solubility of TCC in {EG (1) + water (2)} cosolvent mixtures.....	3
3.2.	Activity coefficients.....	3
3.3.	Solubility correlation.....	3
3.4.	Thermodynamic functions of solution.....	6
3.5.	Thermodynamic functions of TCC transfer.....	6
3.6.	Thermodynamic functions of mixing.....	7

* Corresponding author.

E-mail address: danielr.delgado@ucc.edu.co (D.R. Delgado).



Bogotá D. C., Colombia, 22 de marzo de 2021

Profesor

Dr. DANIEL RICARDO DELGADO

Universidad Cooperativa de Colombia,
Department of Engineering,
Grupo de Investigación de Ingenierías
Neiva, Huila, Colombia

Estimado colega Daniel Ricardo,

Mediante esta comunicación me permito agradecerle muy formalmente por la presentación para evaluación en nuestra revista de su manuscrito titulado “**Extended Hildebrand solubility approach and Yalkowsky-Roseman model for estimating the solubility of sulfadiazine and sulfamethazine in some {ethylene glycol (1) + water (2)} mixtures at several temperatures**”, escrito por Martha Sofía Vargas-Santana, Ana María Cruz-González, Néstor Enrique Cerquera, Alana Sofía Escobar Rodríguez, Rossember E. Cárdenas, Omar Calderón-Losada, Claudia Patricia Ortiz y Daniel Ricardo Delgado.

En este orden de ideas, esperamos estarle enviando las consideraciones pertinentes tan pronto como sea posible.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Cordial saludo,

Prof. Fleming Martínez R., D.Sc.
Director-Editor RCCQF

2
AÑOS
0
Bicentenario

[Página 1 de 1]
Elaboró: F. Martínez

Av. Carrera 30 # 45-03 - Ciudad Universitaria
Edificio 450, FARMACIA
(+57 1) 3165080 - (+57 1) 3165000 Ext. 14608
Bogotá, D. C., Colombia
fmartinezr@unal.edu.co

*Proyecto
cultural y colectivo
de nación*