



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO TERMODINÁMICO DE LA
SOLUBILIDAD DE ALGUNAS SULFONAMIDAS
EN MEZCLAS COSOLVENTES**

DANIEL RICARDO DELGADO, M.Sc.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia
Bogotá D.C, Colombia
Octubre, 2014

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO TERMODINÁMICO DE LA SOLUBILIDAD DE ALGUNAS SULFONAMIDAS EN MEZCLAS COSOLVENTES

DANIEL RICARDO DELGADO, M.Sc.

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Doctor en Ciencias Farmacéuticas

Director:
Prof. Fleming Martínez R., D.Sc.

Línea de Investigación:
Solubilidad de Fármacos en Sistemas Multicomponentes
Grupo de Investigación:
Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas
Departamento de Farmacia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Área Curricular de Farmacia
Bogotá D.C, Colombia
Octubre, 2014

Dedicatoria

A mi mamá la señora *Leonila Delgado* quien me enseñó que las cosas más bellas de la vida son las que se logran a pulso. A mi abuelo Don *Oliverio Delgado*, quien con su visión mágica de los misterios del mundo, en donde la nada era un lugar a donde se llegaba después de mucho caminar, el año nuevo era el encuentro de dos reyes y la aritmética era el lenguaje de Dios, me enseñó que la imaginación es una de las herramientas más importantes si se cuenta con el conocimiento.

Si he visto más lejos es porque estoy sentado sobre los hombros de gigantes.

Sir Isaac Newton

Agradecimientos

A **Dios** por permitirme lograr uno de mis sueños más preciados, Ser Doctor de la Universidad Nacional de Colombia.

A mí mamá *Doña Leonila Delgado* a quien le debo todo lo que soy, quien me apoya de manera incondicionalmente y alienta a construir mis sueños.

Al Doctor *Fleming Martínez R.* quien además de ser mi profesor, mi tutor y director, es mi amigo, al cual le agradezco inmensamente por contribuir ampliamente en mi formación como Magíster y Doctor en Ciencias.

Al Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, a Gerson Andres Rodríguez Rodríguez, Daniel Mauricio Jiménez, Zaira Johanna Cárdenas, Diana M. Cristancho y Andrés R. Holguín

A los profesores, Javier Eduardo García, Jaiver Eduardo Rosas, Jaime Humberto Rojas, José Manuel Lozano y Helber de Jesús Barbosa por su colaboración y amistad.

A la Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, alma mater de mis posgrados.

Resumen

Se determinó la solubilidad de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina en diferentes mezclas cosolventes *n*-alcohol + agua entre 293,15 K y 313,15 K, y se calcularon las respectivas funciones termodinámicas de solución. Los parámetros de solvatación preferencial de los fármacos se derivaron a partir de sus propiedades termodinámicas de solución por medio de los métodos de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (Inverse Kirkwood-Buff integrals IKBI) y cuasi-reticular cuasi-químico (Quasi-Lattice Quasi-Chemical, QLQC). A partir de los estudios acerca del efecto del solvente, se encontró que estos fármacos son sensibles a los efectos específicos de solvatación preferencial. El parámetro de solvatación preferencial por metanol, $\delta x_{1,3}$, es negativo en mezclas ricas en agua pero positivo en los demás casos, y en el caso de los otros alcoholes (etanol y *n*-propanol) el parámetro de solvatación preferencial es negativo en mezclas ricas en agua al igual que en mezclas ricas en el *n*-alcohol, y positivo en mezclas de composiciones intermedias. Es conjeturable que, en mezclas ricas en agua la hidratación hidrofóbica en torno a los anillos aromáticos y/o grupos metilo juega un papel relevante en la solvatación de los fármacos, mientras que en mezclas ricas en etanol y *n*-propanol, el parámetro de solubilidad podría estar influenciando en mayor proporción la hidratación de los fármacos.

Se observaron relaciones entálpicas-entrópicas no lineales al graficar la entalpía en función de la energía de Gibbs de solución. Las gráficas $\Delta_{soln}H^0$ vs. $\Delta_{soln}G^0$ muestran dos tendencias diferentes en función de la pendiente obtenida, una pendiente negativa indica una conducción entrópica y una pendiente positiva indica una conducción entálpica. Por otro lado, se observó la relación de entalpía-entropía lineal en una gráfica de entalpía frente a la entropía de la solución también, en este caso la pendiente superior a uno indica que el mecanismo de conducción es la entalpía y la pendiente inferior a uno indica que el mecanismo de conducción es la entropía

De otro lado, los valores estimados de solubilidad, obtenidos mediante el uso de modelos semiempíricos presentan desviaciones notables con respecto a los valores experimentales. Estos resultados demostraron la necesidad de mejorar las estrategias teóricas para estimar esta propiedad, demostrando además la gran importancia de la determinación experimental de la solubilidad de los fármacos en aquellas mezclas cosolventes útiles en métodos de purificación y en el diseño de formas de dosificación.

Palabras clave: Sulfadiazina, Sulfamerazina, Sulfametazina, solubilidad, termodinámi-

ca de soluciones, solvatación preferencial.

Abstract

The equilibrium solubility of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in different *n*-alcohol + water binary mixtures at temperatures from 293.15 K to 313.15 K was determined and the respective thermodynamic quantities of solution were calculated. Additionally, the preferential solvation parameters of the drug were derived from their thermodynamic solution properties by means of the inverse Kirkwood-Buff integral (IKBI) and the quasi-lattice quasi-chemical (QLQC) methods. From solvent effect studies, it was found that these drugs are sensitive to specific solvation effects. The preferential solvation parameter by methanol, $\delta x_{1,3}$ is negative in water-rich but positive in other mixtures; otherwise, in the case of the others two alcohols (ethanol and *n*-propanol) the preferential solvation parameter is negative in water-rich mixtures and *n*-alcohol-rich too, and positive in mixtures of intermediate compositions. It is conjecturable that in water-rich mixtures the hydrophobic hydration around aromatic rings and/or methyl groups plays a relevant role in the drug solvation while in ethanol-rich and *n*-propanol-rich mixtures the solubility parameter is more responsible for the drug solvation.

A nonlinear enthalpy-entropy relationships were observed in plots of enthalpy vs. Gibbs energy of solution. The plot of $\Delta_{soln}H^0$ vs. $\Delta_{soln}G^0$ show two different trends according to the slope obtained, the negative slope indicate that the driving mechanism is the entropy and positive slope indicate that the driving mechanism is the enthalpy. Otherwise, the linear enthalpy-entropy relationship was observed in a plot of enthalpy vs. entropy of solution too, in this case slope higher than one indicate that the driving mechanism is the enthalpy and the slope lower than one indicate that the driving mechanism is the entropy.

On the other hand, the estimated solubility values obtained using semi empiric models present notorious deviations with respect to the experimental values. These results demonstrated that it is necessary to improve the theoretical strategies for estimating this property, and more over, they also demonstrated the great importance of the experimental determination of drugs solubility in those cosolvent mixtures useful in purification methods and dosage forms design.

Keywords: Sulfadiazine, Sulfamerazine, Sulfamethazine, solubility, solution thermodynamics, preferential solvation

Contenido

Dedicatoria	I
Agradecimientos	III
Resumen	v
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tablas	xxvii
Lista de símbolos	xxxv
1. Introducción	1
2. Aspectos teóricos	3
2.1. Solubilidad y disolución de fármacos	4
2.2. Cosolventia	5
2.3. Funciones termodinámicas de solución	6
2.4. Influencia de la entropía en la energía Gibbs	10
2.5. Funciones termodinámicas de mezcla	10
2.6. Solubilidad ideal y coeficiente de actividad	11
2.7. Compensación entálpica-entrópica	13
2.8. Solvatación Preferencial	14
2.8.1. Integrales Inversas de Kirkwood-Buff (IKBI, Inverse Kirkwood-Buff Integral)	16
2.8.2. Método QLQC	19
2.9. Modelos matemáticos para predecir la solubilidad de un fármaco no electrolito en mezclas cosolventes	20
2.9.1. Modelo Log-Lineal de Yalkowsky	21
2.9.2. Modelo extendido de Hildebrand	23
2.9.3. Modelo de Jouyban-Acree	25

2.10. Propiedades estructurales de mezclas alcohol-agua	27
2.10.1. Estructura del agua líquida	28
2.10.2. Estructura de alcoholes líquidos	30
2.10.3. Propiedades termodinámicas de mezclas cosolventes alcohol+agua	32
2.11. Solubilidad de sulfonamidas en mezclas cosolventes.	38
2.12. Características de los principios activos estudiados	40
2.12.1. Sulfadiazina	40
2.12.2. Sulfamerazina	41
2.12.3. Sulfametazina	41
3. Objetivos	43
3.1. General	43
3.2. Específicos	43
4. Parte Experimental	45
4.1. Materiales	45
4.2. Equipos	45
4.3. Metodología	45
4.3.1. Validación de la metodología analítica para la cuantificación de la solubilidad de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes	45
4.3.2. Sistemas cosolventes empleados en el estudio de solubilidad de las sulfonamidas	46
4.3.3. Preparación de los sistemas cosolventes	47
4.4. Determinación de la solubilidad de las sulfonamidas	47
4.4.1. Método de agitación de frasco	47
5. Resultados y discusión	49
5.1. Validación de la metodología analítica	49
5.2. Solubilidad y termodinámica de soluciones de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W	49
5.2.1. Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W	50
5.2.2. Coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W	61
5.2.3. Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W	63
5.2.4. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W	70

5.2.5.	Funciones termodinámicas estándar de trasferencias de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B)	75
5.2.6.	Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W	77
5.2.7.	Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W de acuerdo a los modelos IKBI y QLQC	83
5.2.8.	Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W	99
5.2.9.	Coefficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W	106
5.2.10.	Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W	108
5.2.11.	Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W	114
5.2.12.	Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) en mezclas cosolventes EtOH+W	119
5.2.13.	Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W	121
5.2.14.	Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W de acuerdo al modelo IKBI	127
5.2.15.	Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	138
5.2.16.	Coefficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	145
5.2.17.	Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	148
5.2.18.	Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	153
5.2.19.	Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	159
5.2.20.	Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	161
5.2.21.	Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W de acuerdo al modelo IKBI	164
5.2.22.	Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en función de la polaridad de las tres mezclas cosolventes	175

5.2.23. Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W	179
5.3. Modelos matemáticos aplicados en la predicción y correlación de la solubilidad de SD, SMR y SMR	183
5.3.1. Aplicación del modelo de Yalkowsky-Roseman para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K	183
5.3.2. Aplicación del modelo extendido de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K	187
5.3.3. Aplicación del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas	207
6. Conclusiones	213
Anexos	217
A. Validación de la metodología analítica UV.	219
A.1. Parámetros evaluados	219
A.1.1. Selectividad.	219
A.1.2. Linealidad y rango	220
A.1.3. Precisión	223
A.1.4. Limite de cuantificación (LC) y limite de detección (LD)	226
A.1.5. Estabilidad	226
A.2. Resultados y discusión	226
B. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes y las sulfonamidas	249
C. Gráficas de solubilidad de SD, SMR y SMT en función de la temperatura (K) y el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (δ_{1+2})	251
D. Coeficientes a, b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff	271
E. Relación gráfica entre los términos entrópico y entálpico	277
F. Propiedades volumétricas de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i>-PrOH+W.	279

G. Valores de H^E, G^E, Q de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n-PrOH+W libres de soluto y D de SD, SMR y SMT en los tres sistemas cosolventes	285
H. Polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 para calcular el factor W de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n-PrOH+W	291
I. Artículos publicados derivados del desarrollo de esta tesis	295
Índice alfabético	303
Bibliografía	309

Lista de Figuras

2-1.	Asociación de cadenas de alcohol mediante puentes de hidrógeno	30
2-2.	Energía Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes MeOH+W(\circ), EtOH+W(\diamond) y <i>n</i> -PrOH+W(\bullet) a 298,15 K.	34
2-3.	Entalpías de mezcla de los sistemas cosolventes MeOH+W(\circ), EtOH+W(\diamond) y <i>n</i> -PrOH+W(\bullet) a 298,15 K.	34
2-4.	Entropías de exceso de las mezclas cosolventes MeOH+W(\circ), EtOH+W(\diamond) y <i>n</i> -PrOH+W(\bullet) a 298,15 K.	35
2-5.	Funciones termodinámicas de exceso del sistema acetona+cloroformo ($\Delta G^E =$ \bullet ; $\Delta H^M = \triangle$; $T\Delta S^E = \diamond$) a 298,15 K.	37
2-6.	Funciones termodinámicas de exceso del sistema metanol+tetracloruro de car- bono ($\Delta G^E = \bullet$; $\Delta H^M = \triangle$; $T\Delta S^E = \diamond$) a 298,15 K.	37
2-7.	Estructura molecular de la Sulfadiazina	40
2-8.	Estructura molecular de la Sulfamerazina	41
2-9.	Estructura molecular de la Sulfametazina	41
5-1.	Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a va- rias temperaturas ($\diamond=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\triangle=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)	53
5-2.	Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a va- rias temperaturas ($\triangle=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)	53
5-3.	Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a va- rias temperaturas ($\triangle=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)	54
5-4.	Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT a 298,15 K en mezclas cosolven- tes MeOH+W a varias temperaturas ($\triangle=SMT$, $\circ=SMR$, $\diamond=SD$) expresada en fracción molar (x_3)	54
5-5.	Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a va- rias temperaturas ($\diamond=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\triangle=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)	56

5-6. Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K; $\bigcirc=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)	56
5-7. Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K; $\bigcirc=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)	57
5-8. Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W ($\bullet: w_1=0,00$; $\bigcirc: w_1=0,10$; $\blacktriangle: w_1=0,20$; $\triangle: w_1=0,30$; $\blacklozenge: w_1=0,40$; $\blacklozenge: w_1=0,50$; $\blacksquare: w_1=0,60$; $\square: w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)	63
5-9. Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W ($\bullet: w_1=0,00$; $\bigcirc: w_1=0,10$; $\blacktriangle: w_1=0,20$; $\triangle: w_1=0,30$; $\blacklozenge: w_1=0,40$; $\blacklozenge: w_1=0,50$; $\blacksquare: w_1=0,60$; $\square: w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)	64
5-10. Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W ($\bullet: w_1=0,00$; $\bigcirc: w_1=0,10$; $\blacktriangle: w_1=0,20$; $\triangle: w_1=0,30$; $\blacklozenge: w_1=0,40$; $\blacklozenge: w_1=0,50$; $\blacksquare: w_1=0,60$; $\square: w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)	64
5-11. Entalpía estándar de solución para $\bullet=SD$, $\Delta=SMR$ y $\square=SMT$ en función de la fracción másica del MeOH en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K	66
5-12. Relación entre los términos entálpico ($\Delta_{soln}H^o$) y entrópico ($T\Delta_{soln}S^o$) del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	68
5-13. Relación entre los términos entálpico ($\Delta_{soln}H^o$) y entrópico ($T\Delta_{soln}S^o$) del proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	69
5-14. Relación entre los términos entálpico ($\Delta_{soln}H^o$) y entrópico ($T\Delta_{soln}S^o$) del proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	69
5-15. Energía Gibbs estándar de mezcla ($\Delta_{mez}G^o$) de $\Delta=SD$, $\square=SMR$ y $\bullet=SMT$ en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	72
5-16. Entalpía estándar de mezcla ($\Delta_{mez}H^o$) de $\Delta=SD$, $\square=SMR$ y $\bullet=SMT$ en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	72
5-17. Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^o$) de $\Delta=SD$, $\square=SMR$ y $\bullet=SMT$ en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	73
5-18. Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^o$) de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	73

5-19. Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^o$) de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	74
5-20. Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^o$) de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	74
5-21. Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	78
5-22. Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	78
5-23. Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	79
5-24. Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	81
5-25. Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	81
5-26. Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.	82
5-27. Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a $\diamond=293,15$ K, $\triangle=303,15$ K, y $\circ=313,15$ K según el metodo QLQC.	84
5-28. Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a $\diamond=293,15$ K, $\triangle=303,15$ K, y $\circ=313,15$ K según el metodo QLQC.	84
5-29. Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a $\diamond=293,15$ K, $\triangle=303,15$ K, y $\circ=313,15$ K según el metodo QLQC.	85
5-30. Valores de $\delta x_{1,3}$ de $\bullet=SD$, $\diamond=SMR$ y $\triangle=SMT$ en mezclas cosolventes MeOH+W 303,15 K. de acuerdo al modelo QLQC	85
5-31. Energía Gibbs estándar de la transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes MeOH+W a 303,15 K. $\circ=SD$, $\bullet=SMR$ y $\triangle=SMT$	87
5-32. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD en mezclas cosolventes MeOH+W $\bullet=293,15$ K; $\color{red}\bullet=298,15$ K; $\square=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\triangle=313,15$ K.	97
5-33. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMR en mezclas cosolventes MeOH+W 293,15 K $\bullet=293,15$ K; $\color{red}\bullet=298,15$ K; $\square=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\triangle=313,15$ K.	97
5-34. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMT en mezclas cosolventes MeOH+W $\bullet=293,15$ K; $\color{red}\bullet=298,15$ K; $\square=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\triangle=313,15$ K.	98
5-35. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD (\triangle), SMR (\diamond) y SMT(\bullet) en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,15 K.	98
5-36. Solubilidad experimental de SD en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)	101

5-37.Solubilidad experimental de SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\bigcirc=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)	101
5-38.Solubilidad experimental de SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\bigcirc=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)	102
5-39.Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT a 298,15 K en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K ($\square=SD$, $\bullet=SMR$, $\diamond=SMT$) expresada en fracción molar (x_3)	102
5-40.Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\bigcirc=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)	105
5-41.Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\bigcirc=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)	105
5-42.Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\bigcirc=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)	106
5-43.Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W ($\bullet: w_1=0,00$; $\bigcirc: w_1=0,10$; $\blacktriangle: w_1=0,20$; $\triangle: w_1=0,30$; $\blacklozenge: w_1=0,40$; $\blacklozenge: w_1=0,50$; $\blacksquare: w_1=0,60$; $\square: w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)	108
5-44.Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W ($\bullet: w_1=0,00$; $\bigcirc: w_1=0,10$; $\blacktriangle: w_1=0,20$; $\triangle: w_1=0,30$; $\blacklozenge: w_1=0,40$; $\blacklozenge: w_1=0,50$; $\blacksquare: w_1=0,60$; $\square: w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)	109
5-45.Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W ($\bullet: w_1=0,00$; $\bigcirc: w_1=0,10$; $\blacktriangle: w_1=0,20$; $\triangle: w_1=0,30$; $\blacklozenge: w_1=0,40$; $\blacklozenge: w_1=0,50$; $\blacksquare: w_1=0,60$; $\square: w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)	109
5-46.Entalpía estándar de solución para $\bullet=SD$, $\Delta=SMR$ y $\square=SMT$ en función de la fracción molar del EtOH a 303,0 K	110
5-47.Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	112
5-48.Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	113

5-49.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	113
5-50.	Energía Gibbs estándar de mezcla ($\Delta_{mez}G^o$) de SD= Δ , SMR= \square , SMT= \bullet en mezclas cosolvente EtOH+W a 303,0 K.	116
5-51.	Entalpía estándar de mezcla ($\Delta_{mez}H^o$) de SD= Δ , SMR= \square , SMT= \bullet en mezclas cosolvente EtOH+W a 303,0 K.	116
5-52.	Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^o$) de SD= Δ , SMR= \square , SMT= \bullet en mezclas cosolvente EtOH+W a 303,0 K.	117
5-53.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^o$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^o$ del proceso de mezcla de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	118
5-54.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^o$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^o$ del proceso de mezcla de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	118
5-55.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^o$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^o$ del proceso de mezcla de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	119
5-56.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	124
5-57.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	124
5-58.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	125
5-59.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	125
5-60.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	126
5-61.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	126
5-62.	Energía Gibbs estándar de la transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes EtOH+W a 303,15 K. \circ =SD, \bullet =SMR y Δ = SMT	127
5-63.	Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD en mezclas cosolventes EtOH+W. \bullet =293,15 K, \bullet =298,15 K, \square =303,15 K, \diamond =308,15 K y Δ =313,15 K	136
5-64.	Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMR en mezclas cosolventes EtOH+W. \bullet =293,15 K, \bullet =298,15 K, \square =303,15 K, \diamond =308,15 K y Δ =313,15 K	136

5-65. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMT en mezclas cosolventes EtOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, □=303,15 K, ◇=308,15 K y △=313,15 K	137
5-66. Valores de $\delta x_{1,3}$ de △= SD, ◇= SMR y ●= SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,15 K	137
5-67. Solubilidad experimental de SD en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K, ○=298,15 K, ●=303,15 K, ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en fracción molar (x_3)	140
5-68. Solubilidad experimental de SMR en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K, ○=298,15 K, ●=303,15 K, ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en fracción molar (x_3)	140
5-69. Solubilidad experimental de SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K, ○=298,15 K, ●=303,15 K, ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en fracción molar (x_3)	141
5-70. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT a 298,15 K en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (SD=□, SMR=●, SMT=◇) expresada en fracción molar (x_3)	141
5-71. Solubilidad experimental de SD en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K, ○=298,15 K, ●=303,15 K, ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en Molaridad (C_3)	143
5-72. Solubilidad experimental de SMR en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K, ○=298,15 K, ●=303,15 K, ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en Molaridad (C_3)	143
5-73. Solubilidad experimental de SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K, ○=298,15 K, ●=303,15 K, ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en Molaridad (C_3)	144
5-74. Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)	149
5-75. Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)	149
5-76. Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)	150

5-77.	Entalpía estándar de solución para la SD=●, SMR=△ y SMT=□ en función de la fracción másica del <i>n</i> -PrOH en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K	150
5-78.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	152
5-79.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	152
5-80.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	153
5-81.	Energía Gibbs estándar de mezcla ($\Delta_{mez}G^o$) de la SD=△, SMR=□ y SMT=● en mezclas cosolvente <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K.	156
5-82.	Entalpía estándar de mezcla ($\Delta_{mez}H^o$) de la SD=△, SMR=□ y SMT=● en mezclas cosolvente <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K.	156
5-83.	Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^o$) de la SD=△, SMR=□ y SMT=● en mezclas cosolvente <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K.	157
5-84.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^o$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^o$ del proceso de mezcla de la SD en el sistema cosolvente <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	157
5-85.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^o$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^o$ del proceso de mezcla de la SMR en el sistema cosolvente <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	158
5-86.	Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^o$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^o$ del proceso de mezcla de la SMT en el sistema cosolvente <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.	158
5-87.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K	162
5-88.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K	163
5-89.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K	163
5-90.	Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,0 K	164
5-91.	Energía Gibbs estándar de la transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 303,15 K. ○=SD, ●=SMR y △=SMT	165

5-92. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD en mezclas cosolventes n -PrOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, □=303,15 K, ◇=308,15 K y △=313,15 K	173
5-93. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMR en mezclas cosolventes n -PrOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, □=303,15 K, ◇=308,15 K y △=313,15 K	173
5-94. Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, □=303,15 K, ◇=308,15 K y △=313,15 K	174
5-95. Valores de $\delta x_{1,3}$ de △= SD, ◇= SMR y ●= SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,15 K	174
5-96. Solubilidad experimental de la SD, en MeOH, EtOH y n -PrOH (□= en este trabajo; ●= Mauger <i>et al.</i> y ◇= Zang <i>et al.</i>)	175
5-97. Solubilidad experimental de la SMR y SMT, en MeOH, EtOH y n -PrOH (□= en este trabajo (SMR); ●= en este trabajo (SMT) y ◇= Zang <i>et al.</i>)	176
5-98. Solubilidad experimental de la SD en mezclas MeOH+W(●); EtOH+W(○) y n -PrOH+W(◇) a 298,15 K	177
5-99. Solubilidad experimental de la SMR MeOH+W(●); EtOH+W(○) y n -PrOH+W(◇) a 298,15 K	178
5-100. Solubilidad experimental de la SMT en MeOH+W(●); EtOH+W(○) y n -PrOH+W(◇) a 298,15 K	178
5-101. Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SD en mezclas cosolventes △=MeOH+W, ◇=EtOH+W y ●= n -PrOH+W a 303,15 K	181
5-102. Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMR en mezclas cosolventes △=MeOH+W, ◇=EtOH+W y ●= n -PrOH+W a 303,15 K	182
5-103. Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMT en mezclas cosolventes △=MeOH+W, ◇=EtOH+W y ●= n -PrOH+W a 303,15 K	182
5-104. Solubilidad experimental (◇) y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman (●) de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.	185
5-105. Solubilidad experimental (◇) y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman (●) de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.	185
5-106. Solubilidad experimental (◇) y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman (●) de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.	186
5-107. Diferencia logarítmica de la solubilidad de las sulfonamidas (SD=□, SMR=◇ y SMT=○) [Valor experimental menos el Valor calculado mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman]	186
5-108. Logaritmo de la solubilidad ($\log x_3^{Cal}$) calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman de SD (□), SMR (◇) y SMT (△) en función de la fracción volumétrica de MeOH a 298,15 K	187

5-109. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SD en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes MeOH+W a 298,15 K.	190
5-110. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SD en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes EtOH+W a 298,15 K.	190
5-111. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SD en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K.	191
5-112. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMR en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes MeOH+W a 298,15 K.	191
5-113. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMR en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes EtOH+W a 298,15 K.	192
5-114. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMR en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K.	192
5-115. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMT en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes MeOH+W a 298,15 K.	193
5-116. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMT en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes EtOH+W a 298,15 K.	193
5-117. Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMT en función del parámetro de solubilidad (MPa ^{1/2}) de las mezclas solventes <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K.	194
5-118. Variación del factor <i>W</i> de la SD en función del parámetro de solubilidad (δ) en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.	199
5-119. Variación del factor <i>W</i> de la SD en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.	199
5-120. Variación del factor <i>W</i> de la SD en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K.	200
5-121. Variación del factor <i>W</i> de la SMR en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.	200
5-122. Variación del factor <i>W</i> de la SMR en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.	201

5-123. Variación del factor W de la SMR en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 298,15 K.	201
5-124. Variación del factor W de la SMT en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.	202
5-125. Variación del factor W de la SMT en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.	202
5-126. Variación del factor W de la SMT en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 298,15 K.	203
5-127. Diferencia logarítmica de solubilidades [Valor experimental - Valor según el modelo Jouyban-Acree] para SD (\bullet), SMR(\diamond) y SMT (\triangle), en función de la fracción volumétrica de EtOH en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.	209
5-128. Diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [Valor Jouyban-Acree - Valor Yalkowsky-Roseman].	209
5-129. Solubilidad logarítmica calculada de la SD usando el modelo de Jouyban-Acree (\triangle) y el de Yalkowsky-Roseman (\circ), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (\bullet) a 298,15 K	210
5-130. Solubilidad logarítmica calculada de la SMR usando el modelo de Jouyban-Acree (\triangle) y el de Yalkowsky-Roseman (\circ), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (\bullet) a 298,15 K	211
5-131. Solubilidad logarítmica calculada de la SMT usando el modelo de Jouyban-Acree (\triangle) y el de Yalkowsky-Roseman (\circ), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (\bullet) a 298,15 K	211
A-1. Experimento factorial con dos factores de variación y el mismo número de observaciones por casilla	224
A-2. Espectros de absorción ultravioleta de SD, SMR y SMT en mezclas W+EtOH 1:4 (línea negra), MeOH+EtOH 1:4 (línea morada), etanol puro (línea verde) y EtOH+ n -PrOH 1:4 (línea roja), obtenidos mediante un espectrofotómetro UV/VIS Biomate 3 Electron Corporation.	227
A-3. Cromatogramas de los solventes empleados en el estudio de solubilidad de SD, SMR y SMT y la fase móvil, a una longitud de onda de 268 nm, obtenidos mediante un equipo CLAE-DAD	228
A-4. Concentración de las sulfonamidas en función del tiempo (las unidades del eje x corresponden a: 1=30 min, 2= 60 min, 3=120 min, 4=240 min, 5=1 día, 6=2 días, 7=3 días y 8=4 días).	230
A-5. Cromatograma de una mezcla de sulfonamidas (SD, SMR y SMT), obtenidos mediante un equipo CLAE-DAD.	231

A-6. Cromatogramas del estándar de SD y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar su estabilidad a una longitud de onda de 268 nm obtenido con un equipo CLAE-DAD.	233
A-7. Cromatogramas del estándar de SMR y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar su estabilidad a una longitud de onda de 268 nm obtenido con un equipo CLAE-DAD.. . . .	234
A-8. Cromatogramas del estándar de SMT y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar su estabilidad a una longitud de onda de 268 nm obtenido con un equipo CLAE-DAD.	235
A-9. Cromatogramas del estándar de cada sulfonamida (SD, SMR y SMT) y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar la estabilidad de los analitos a una longitud de onda de 268 nm obtenidos con un equipo CLAE-DAD.	236
A-10 Curva de calibración de SD en EtOH (las líneas punteadas corresponden a las hipérbolas de confianza calculadas con un $\alpha=0,05$).	237
A-11 Curva de calibración de SMR en EtOH (las líneas punteadas corresponden a las hipérbolas de confianza calculadas con un $\alpha=0,05$).	238
A-12 Curva de calibración de SMT en EtOH (las líneas punteadas corresponden a las hipérbolas de confianza calculadas con un $\alpha=0,05$).	238
C-1. Gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)	252
C-2. Gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)	253
C-3. Gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)	254
C-4. Gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)	255
C-5. Gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)	256
C-6. Gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)	257

C-7. Gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	258
C-8. Gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	259
C-9. Gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	260
C-10 Gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	261
C-11 Gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	262
C-12 Gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	263
C-13 Gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	264
C-14 Gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	265
C-15 Gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	266
C-16 Gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	267
C-17 Gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	268
C-18 Gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	269

-
- E-1.** Relación entre los términos entálpico $\Delta_x H^0$ y entrópico $T\Delta_x S^0$. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_x G^0$ son representadas por las líneas punteadas. En donde el subíndice x representa el tipo de proceso (de solución, de transferencia, de mezcla, etc.) 277

Lista de Tablas

2-1. Solubilidad de SD y SMT en diferentes mezclas cosolventes reportados en literatura	39
4-1. Masa de los componentes necesarios para preparar 20 gramos de cada una de las mezclas cosolventes empleadas en el estudio de solubilidad de las sulfonamidas	47
5-1. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, expresada en fracción molar, incluyendo solubilidad ideal a varias temperaturas	52
5-2. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeO+W, expresada en molaridad ($1000 C_3$), a varias temperaturas.	55
5-3. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en agua, comparada con datos de literatura	58
5-4. Solubilidad experimental de la SD y SMT en MeOH expresada en fracción molar ($100.000 x_3$), comparada con datos de literatura	60
5-5. Coeficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, a varias temperaturas.	62
5-6. Funciones termodinámicas estándar de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K	67
5-7. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,3 K	71
5-8. Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SM desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) a 303,0 K	76
5-9. Valores de $\delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes MeOH+W obtenidos mediante el método QLQC a diferentes temperaturas	86
5-10. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de las sulfonamidas (SD, SMR, SMT) desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas.	88

5-11. Coeficientes a , b , c , d , e y f (kJ mol^{-1}) y error estándar de ajuste (EEA) de la ecuaciones 5-7 y 5-8 aplicados a la energía Gibbs de transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas.	89
5-12. Valores de $G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a diferentes temperaturas	92
5-13. Valores de $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas	93
5-14. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a diferentes temperaturas	94
5-15. Valores de $100 \delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes MeOH+W	96
5-16. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W, expresada en fracción molar, incluyendo solubilidad ideal a varias temperaturas	100
5-17. Solubilidad experimental de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W, expresada en molaridad a varias temperaturas.	103
5-18. Solubilidad experimental de SD y SMT en EtOH expresada en fracción molar ($100.000 x_3$), comparada con datos de literatura	104
5-19. Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas de EtOH+W a varias temperaturas.	107
5-20. Funciones termodinámicas estándar de solución de la SD, SMR y SMT en mezclas de EtOH+W	111
5-21. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W.	115
5-22. Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K	120
5-23. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de las sulfonamidas (SD, SMR, SMT) desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas.	128
5-24. Coeficientes a , b , c , d y e (kJ mol^{-1}) y error estándar de ajuste (EEA) de la ecuación 5-7 aplicados a la energía Gibbs de transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas.	129
5-25. Valores de $G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas	131

5-26. Valores de $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas	132
5-27. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas	134
5-28. Valores de $100\delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas	135
5-29. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolvente n -PrOH+W, expresada en fracción molar, incluyendo la solubilidad ideal a varias temperaturas	139
5-30. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W expresada en molaridad a diferentes temperaturas.	142
5-31. Solubilidad experimental de SD y SMT en n -PrOH expresada en fracción molar ($100.000 x_3$), comparada con datos de literatura.	144
5-32. Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas de n -PrOH+W a diferentes temperaturas.	147
5-33. Funciones termodinámicas estándar de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,0 K	151
5-34. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,0 K.	155
5-35. Funciones termodinámica estándar de transferencia de la SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) al menos polar (B)	160
5-36. Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de las sulfonamidas (SD, SMR, SMT) desde el agua pura hasta cada mezclas cosolvente n -PrOH+W a varias temperaturas.	166
5-37. Coeficientes a , b , c , d , e y f (kJ mol^{-1}) y error estándar de ajuste (EEA) de la ecuaciones 5-7 y 5-8 aplicados a la energía Gibbs de transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes n -PrOH+W a varias temperaturas.	167
5-38. Valores de $G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K	169
5-39. Valores de $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K	170
5-40. Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a varias temperaturas	171
5-41. Valores de $100\delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes n -PrOH+W	172
5-42. Solubilidad experimental y calculada según el modelo Yalkowsky-Rosean de SD, SMR y SMT en mezclas MeOH+W a 298,15K	184

5-43. Solubilidad experimental y calculada mediante el método de soluciones regulares de SD, SMR y SMT, en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K	189
5-44. Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT, factor A ($\text{cm}^3 \text{J}^{-1}$), factor W experimental y calculado (J cm^{-3}) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas MeOH+W a 298,15 K	196
5-45. Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT, factor A ($\text{cm}^3 \text{J}^{-1}$), factor W experimental y calculado (J cm^{-3}) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas EtOH+W a 298,15 K	197
5-46. Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT, factor A ($\text{cm}^3 \text{J}^{-1}$), factor W experimental y calculado (J cm^{-3}) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K	198
5-47. Solubilidad experimental y calculada de SD (10^5x_3), SMR (10^4x_3) y SMT (10^4x_3) en mezclas MeOH+W a 298,15 K según el MESH	204
5-48. Solubilidad experimental y calculada de SD (10^5x_3), SMR (10^4x_3) y SMT (10^4x_3) en mezclas EtOH+W a 298,15 K según el MESH	205
5-49. Solubilidad experimental y calculada de SD (10^5x_3), SMR (10^4x_3) y SMT (10^4x_3) en mezclas <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K según el MESH	206
5-50. Solubilidad experimental y calculada de SD (10^5x_3), SMR (10^5x_3) y SMT (10^5x_3) en mezclas EtOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K mediante el modelo de Jouyban-Acree	208
A-1. Análisis estadístico: Análisis de la varianza de dos vías	225
A-2. Áreas, tiempo de retención (TR) y factor de similitud o de pureza de pico del estándar de cada sulfonamida (SD, SMR y SMT) y de las muestras expuestas a condiciones de estrés.	232
A-3. Análisis de Varianza de la SD	239
A-4. Análisis de Varianza de la SMR	240
A-5. Análisis de Varianza de la SMT	240
A-6. Coeficientes de de variación de los factores de respuesta (f).	240
A-7. Parámetros estadísticos para la linealidad de la SD	241
A-8. Parámetros estadísticos para la linealidad de la SMR	241
A-9. Parámetros estadísticos para la linealidad de la SMT	241
A-10 Repetibilidad del sistema instrumental	242
A-11 Repetibilidad del método (7 replicados)	243
A-12 Variables explicativas (Analista y Día del ensayo) para la evaluación de la precisión intermedia de la SD	244

A-13 Variables explicativas (Analista y Día del ensayo) para la evaluación de la precisión intermedia de la SMR	245
A-14 Variables explicativas (Analista y Día del ensayo) para la evaluación de la precisión intermedia de la SMT	246
A-15 Análisis de varianza para la precisión intermedia de la SD	247
A-16 Análisis de varianza para la precisión intermedia de la SMR	247
A-17 Análisis de varianza para la precisión intermedia de la SMT	248
B-1. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes	249
B-2. Aplicación del método de Fedors para estimar la energía interna, el volumen molar y el parámetro de solubilidad de Hildebrand para la sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina.	250
C-1. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	252
C-2. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	253
C-3. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	254
C-4. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	255
C-5. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	256
C-6. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	257
C-7. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	258
C-8. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	259

C-9. Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	260
C-10 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	261
C-11 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	262
C-12 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMR (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	263
C-13 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	264
C-14 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	265
C-15 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	266
C-16 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	267
C-17 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	268
C-18 Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W libres de SMT (δ_{1+2} /MPa ^{1/2})	269
D-1. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para la SD en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W	273
D-2. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para la SMR en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W	274
D-3. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para la SMT en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W	275

F-1. Densidades (g cm^{-3}) de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K	280
F-2. Volúmenes molares ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes MeOH+W y volúmenes molares parciales ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de cada solvente a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K	281
F-3. Volúmenes molares ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes EtOH+W y volúmenes molares parciales ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de cada solvente a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K	282
F-4. Volúmenes molares ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W y volúmenes molares parciales ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de cada solvente a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K	283
G-1. Valores de H^E (a 298,15 K), G^E y Q de las mezclas cosolventes MeOH+W .	285
G-2. Valores de parámetro D (kJ mol^{-1}) de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas	286
G-3. Valores de H^E (a 298,15 K), G^E y Q de las mezclas cosolventes EtOH+W .	287
G-4. Valores de parámetro D (kJ mol^{-1}) de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas	288
G-5. Valores de H^E (a 298,15 K), G^E y Q de las mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W	289
G-6. Valores de parámetro D (kJ mol^{-1}) de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes <i>n</i> -PrOH+W a varias temperaturas	290
H-1. Coeficientes a , b , c , d y e para los polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 empleados para calcular el factor W de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K	292
H-2. Coeficientes a , b , c , d y e para los polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 empleados para calcular el factor W de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K	293
H-3. Coeficientes a , b , c , d y e para los polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 empleados para calcular el factor W de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y <i>n</i> -PrOH+W a 298,15 K	294

Lista de símbolos

A continuación se presenta la lista de símbolos, según lo adoptado por la división de fisicoquímica de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) [1].

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
A	Solvente más polar		
A	Entidades químicas totales		
a	Actividad (Ec. 2-22)	1	$a_B = \exp \left[\frac{\mu_B - \mu_B^\circ}{RT} \right]$
a	Intercepto (Ec. A-4)		
ABS	Absorbancia		
B	Solvente menos polar		
B	Relativo a la entidad química B		
b	Pendiente		
C_p	Capacidad calorífica molar	$\frac{\text{J}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$	$\left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_p$
c	Molaridad	$\frac{\text{mol}}{\text{l}}$	$c_B = \frac{n_B}{V}$
D	Derivada de la energía Gibbs estándar de transferencia		
e	término de interacción intermolecular (Ec. 2-27)		
e	Valor residual (Ec. A-3)		
G_B°	Energía Gibbs molar parcial	$\frac{\text{J}}{\text{mol}}$	$H_B^\circ + TS_B^\circ$
G_{ij}	Integral de Kirkwood-Buff		
H_B°	Entalpía molar parcial	$\frac{\text{J}}{\text{mol}}$	$\mu_B^\circ + TS_B^\circ$
K	Constante de solvatación preferencial (Ec. 2-30)		

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
J	Constante del modelo Jouyban-Acree		
K	Parámetro de Walker (Ec. 2-58)		
k	Constante de Boltzmann	$\frac{J}{K}$	
M	Masa Molar	$\frac{Kg}{mol}$	$M_B = \frac{m}{n_B}$
m	Masa	kg	
m	Molalidad	$\frac{mol}{Kg}$	$m_B = \frac{n_B}{Kg}$
N_A	Constante de Avogadro	$\frac{1}{mol}$	mol^{-1}
N	Número de datos	1	
N	Número de moléculas	1	
N_{ij}	Interacciones moleculares (Ec. 2-44)		
n	Cantidad de materia	mol	$\frac{N_B}{N_A}$
P	Presión	Pa	$\frac{\vec{F} \cdot \vec{n}}{A}$
PF	Propiedades fisicoquímicas		
Q	Derivada de la energía Gibbs de exceso		
R	Constante de los gases	$\frac{J}{mol.K}$	$N_A \cdot k$
r	Distancia desde el centro de una molécula		
r	Coefficiente de determinación (Ec. A-6)		
S_B^o	Entropía molar parcial	$\frac{J}{mol.K}$	$-(\partial \mu_B^o / \partial T)_p$
T	Temperatura absoluta	K	
$V(v)$	Volumen	m^3	
W	Parámetro de interacción soluto-solvente		
x_A	Fracción de la cantidad de materia	1	$\frac{n_B}{\sum n_A}$
x_{ij}^L	Fracción molar local		
Z	Parámetro de red		

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
---------	---------	-----------	------------

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
α	Parámetro de acidez de Kamlet-Taft		
β	Parámetro de basicidad de Kamlet-Taft		
Δ	Diferencia entre estado inicial y final		
δ	Parámetro de solubilidad	$MPa^{1/2}$	
δx_{ij}	Parámetro de solvatación preferencial		
ϕ	Fracción volumétrica	1	$\phi_j = \frac{V_j}{\sum V_i}$
γ	Coefficiente de actividad		
λ	Longitud de onda	m	$\frac{v}{f}$
w	Fracción másica	1	$w_j = \frac{m_j}{\sum m_i}$
ρ	Densidad	$\frac{kg}{m^3}$	$\frac{m_S}{V_S}$
ζ_H	Contribución entálpica	1	$\frac{H_B^\circ}{H_B^\circ + TS_B^\circ}$
ζ_{TS}	Contribución entrópica	1	$\frac{TS_B^\circ}{H_B^\circ + TS_B^\circ}$

Subíndices

Subíndice	Término
-----------	---------

1, 2 ó 3	Componentes
0	Estandar
A→B	Transferencia desde A hasta B
cor	De correlación
fus	De fusión
hm	Media armónica

Subíndice Término

mez	De mezcla
<i>P</i>	A presión constante
s	Soluto
soln	De solución
tr	De transferencia

Superíndices**Superíndice Término**

E	Propiedad de exceso
id	Ideal
sat	De la solución saturada
o	Estado estándar
∞	A dilución infinita
®	Marca registrada

Abreviaturas**Abreviatura Término**

<i>ANOVA</i>	ANalysis Of VAriance
<i>CAS</i>	Chemical Abstracts Service
<i>CLAE</i>	Cromatografía líquida de alta eficiencia
<i>DAD</i>	Detector de arreglo de diodos
<i>DMF</i>	Dimetilformamida
<i>DIOX</i>	1,4-dioxano
<i>DSC</i>	Differential scanning calorimetry

Abreviatura Término

<i>EtOH</i>	Etanol
<i>ICH</i>	International Conference on Harmonisation
<i>IKBI</i>	Inverse Kirkwood-Buff Integrals
<i>IUPAC</i>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>MeOH</i>	Metanol
<i>n-PrOH</i>	1-propanol
<i>PABA</i>	Ácido 4-aminobenzoico o ácido paraaminobenzoico
<i>QLQC</i>	Quasi-Lattice Quasi-Chemical
<i>SD</i>	Sulfadiazina
<i>SMR</i>	Sulfamerazina
<i>SMT</i>	Sulfametazina
<i>TFA</i>	Ácido trifluoroacético
<i>UNIQUAC</i>	UNIversal QUAsiChemical
<i>UNIFAC</i>	UNIQUAC Functional-group Activity Coefficients
<i>USP</i>	United States Pharmacopeia
<i>UV</i>	Ultravioleta
<i>W</i>	Agua

1. Introducción

El grupo sulfonamida (-SO₂NH-) se considera a menudo en la química medicinal para el desarrollo de nuevos fármacos con características farmacológicas cada vez más superiores. A pesar de la larga historia del desarrollo de las sulfonamidas, las cuales han venido siendo utilizados en la medicina desde los años treinta del siglo XX, el mayor número de patentes relacionados con estos fármacos se presenta en el periodo 2008 a 2012 [2]. Como ha sido demostrado por Carta *et al.* [3], la tendencia en el diseño de fármacos para el último período se ha centrado en compuestos que incorporan el residuo sulfamoilo: la mayoría de los derivados presentados en los últimos años, tanto en la literatura científica como de patentes, pertenecen a la clase de sulfonamidas que poseen un anillo heterocíclico aromático. Sehgelmeble *et al.*, reportan que para el 2011, se desarrollaron 111 formas farmacéuticas probadas en ensayos clínicos, y cuyo principio activo fueron sulfonamidas modificadas [2]. En efecto, las sulfonamidas constituyen una clase importante de fármacos, con varias indicaciones farmacológicas, que poseen actividad antibacteriana [4], antitumoral, anti-anhidrasa carbónica [5,6], diurética [7], hipoglucémica [8], antitiroidea [2], e inhibitoria de la proteasa [9], entre otras.

De otro lado, en estudios recientes realizados por Wang *et al.* y Cheng-He *et al.*, se expone la gran importancia de las sulfonamidas en el campo de la química supramolecular y medicinal, mediante el desarrollo de nuevos fármacos combinado dos moléculas, entre ellas las sulfonamidas, obteniendo así agentes terapéuticos más potentes, de mayor espectro, menos tóxicos, con menores efectos adversos, mejor biocompatibilidad, y mayor biodisponibilidad y, por lo tanto exhibiendo mayor seguridad [10,11].

Aunque el potencial terapéutico de las sulfonamidas está bien estudiado, la mayoría de las mismas presenta una solubilidad muy baja en agua, lo que limitaría su uso terapéutico. El problema de la baja solubilidad se asocia con la pérdida significativa de la eficacia de estos fármacos, lo que a su vez reduce la posibilidad de su promoción en el mercado. Por lo tanto, la investigación de los procesos de disolución, separación y la permeación, así como de los cambios causados por modificaciones estructurales de las sustancias es un problema crucial para el desarrollo de nuevos fármacos biodisponibles. Esto es así ya que todos los fármacos, independientemente de la vía por la cual sean administrados, deben ser, al menos ligeramente solubles en agua para que puedan tener eficacia terapéutica, y partiendo del principio de que el fármaco debe ser soluble en los líquidos presentes en el lugar donde

ocurre la absorción, es muy importante comprender la teoría y la práctica de los fenómenos de solubilidad y disolución, sobre todo en medios acuosos [12, 13], ya que ello permite, no solo elegir el mejor medio disolvente para un fármaco o una combinación de fármacos, sino que también ayuda a superar ciertas dificultades que se presentan en la preparación de las formas farmacéuticas líquidas homogéneas [14]

De otro lado, el estudio detallado de la solubilidad y de las propiedades relacionadas con esta, puede contribuir al esclarecimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de disolución [15]

El conocimiento de solubilidad a diferentes temperaturas es útil en los estudios de estabilidad física de las formas farmacéuticas líquidas, en procesos que implican cambios de temperatura y por lo tanto, en la etapa de preformulación de nuevos medicamentos. Sin embargo, el número de investigaciones sobre el comportamiento de la solubilidad en función de la temperatura de estos fármacos en solventes puros [16–20] y en mezclas cosolventes [21–26] es limitado.

Dentro de este contexto el uso de cosolventes, como una estrategia para aumentar la solubilidad de un fármaco, mejorar su estabilidad física y química, en soluciones para la administración oral, parenteral y tópica, es de gran relevancia, sobre todo por la complejidad estructural de los nuevos agentes terapéuticos; además de que las mezclas cosolventes, son importantes porque presentan utilidad en métodos de purificación, estudios de preformulación, dosificación, entre otras aplicaciones. Por tanto el estudio termodinámico de la solubilidad de fármacos en estos sistemas se convierte en una prioridad durante el desarrollo de nuevos medicamentos o, el mejoramiento de los existentes.

2. Aspectos teóricos

En 1908, Gelmo, investigando las propiedades colorantes de ciertos agentes, obtuvo el agente quimioterapéutico sulfanilamida. Sin embargo, sus propiedades antimicrobianas no fueron utilizadas sino hasta 25 años después. En 1932, Gerhard Domagk estudió las propiedades antimicrobianas del Prontosil, colorante que contiene el grupo sulfonamídico, demostrando que los ratones afectados por infecciones estreptocócicas eran curados por este fármaco. Domagk recibió el premio Nobel de Medicina en 1938 por sus trabajos sobre el valor quimioterapéutico del Prontosil [27]. En 1933, Foerster informó sobre el primer uso clínico del derivado sulfamídico Prontosil en un niño de 10 meses de edad, afectado de una septicemia estafilocócica, obteniendo un notable resultado [28].

Las sulfonamidas fueron los primeros fármacos usados efectivamente para combatir las infecciones. Debe destacarse la importancia médica del descubrimiento de estos agentes, que junto a los antibióticos, significaron uno de los más grandes avances terapéuticos de los tiempos modernos. La morbimortalidad por infecciones disminuyó en forma considerable desde que se generalizó el uso clínico de las sulfonamidas y antibióticos. Sin embargo debido a la aparición de resistencia bacteriana y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, las sulfonamidas fueron dejadas de lado por mucho tiempo. Si bien, es de anotar que estos agentes bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro y de acción rápida, eficaces contra la mayor parte de bacterias gram-positivas y muchas bacterias gram-negativas [16], han reconquistado algunas indicaciones importantes en la quimioterapia antimicrobiana, aunque en situaciones muy concretas [29]. Todas las sulfonamidas tienen cierto carácter tóxico y cuando se emplean de forma indiscriminada producen anomalías sanguíneas y lesiones renales [30]. La penicilina, es tan eficaz como las sulfonamidas pero con la ventaja de ser mucho menos tóxica. Sin embargo, debido a que las bacterias con frecuencia desarrollan resistencia a ciertos tratamientos, entonces se utilizan las sulfonamidas cuando se ha desarrollado tolerancia bacteriana a la penicilina. Las sulfonamidas combinadas con la trimetoprima aumentan su acción antibacteriana, de forma tal que dicha acción es mayor que la suma de las acciones por separado (sinergismo de potenciación).

La trimetoprima es capaz de provocar resistencia bacteriana especialmente de los bacilos gram-negativos, aunque también en los estafilococos, pero como el mecanismo de acción de la trimetoprima y las sulfonamidas es diferente, la combinación de ambas clases de fármacos

hace que la aparición de la resistencia se reduzca [31].

Las sulfonamidas forman un grupo de compuestos relacionados con el ácido *p*-aminobenzoico (PABA). El grupo amino libre, es esencial para la actividad antibacteriana; las sulfonamidas que tienen sustituciones en este grupo deben desdoblarse en el organismo, liberándolo para poder actuar. La acetilación de este grupo produce la pérdida de la actividad antimicrobiana. De otro lado sustituciones en el grupo amida, producen compuestos con variadas propiedades físicas, químicas, farmacológicas, y antibacterianas [27].

La acción de las sulfonamidas es bacteriostática y es reversible en presencia de exceso de PABA, siendo esto, un buen ejemplo de inhibición competitiva. Estas actúan como antagonistas competitivos del PABA, debido a que se unen a la enzima tetrahidropterico sintetasa, que es necesaria para la condensación del PABA y pteridina, que lleva a la formación de ácido fólico o pteroilglutámico; el ácido fólico es convertido en tetrahidrofolato, que actúa como coenzima en la transferencia de grupos metilo a las bases púricas y pirimídicas para la síntesis del DNA y RNA [32]. De este modo, las sulfonamidas impiden la incorporación de PABA a la molécula de ácido fólico, dificultando su biosíntesis, que es esencial para el crecimiento y multiplicación bacteriana. Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico, y los resistentes, son aquellos que requieren ácido fólico preformado para su normal desarrollo. Por su mecanismo de acción, las sulfonamidas son bacteriostáticas, y no bactericidas. Además la presencia de mecanismos inmunológicos normales, es necesaria para completar la acción de las sulfonamidas [28,31].

2.1. Solubilidad y disolución de fármacos

La determinación experimental de la solubilidad de principios activos es una de las etapas más importantes en la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos, puesto que afecta las características biofarmacéuticas y farmacocinéticas de los mismos [33].

La solubilidad es definida en términos cuantitativos como la concentración de soluto en una solución saturada a temperatura y presión constantes, y en forma cualitativa, como la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecular homogénea. Esta propiedad depende de las características físicas y químicas del soluto y del solvente y de factores como la temperatura, la presión y el pH. La solubilidad depende además de los efectos químicos, eléctricos y estructurales que provocan las interacciones entre el soluto y el solvente [34].

2.2. Cosolvencia

Desde el punto de vista farmacéutico, los cosolventes se definen como solventes orgánicos miscibles con agua, los cuales se usan en la formulación de formas farmacéuticas líquidas, para aumentar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua, o para reforzar la estabilidad química y física de ciertas formulaciones. La cosolvencia, entonces, se refiere a la técnica de usar cosolventes para los propósitos mencionados [35].

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

En muchos casos, los cosolventes pueden aumentar la solubilidad de un fármaco no-polar en varios órdenes de magnitud respecto a la solubilidad acuosa, mediante al menos dos mecanismos: la desestructuración del agua que hace parte de la hidratación hidrofóbica [36], y la disminución de la polaridad del medio o solvente al incrementar la proporción de solvente orgánico [25], lo que promueve el hecho de que algunas interacciones, como las fuerzas de London entre grupos no polares, del soluto y el solvente, contribuyan a incrementar la solubilidad de estos fármacos [37]. De otro lado en cuanto a la solubilidad de sales, la cosolvencia usualmente presenta un efecto negativo, comportándose de acuerdo a lo generalmente esperado según la literatura [38], puesto que el sistema disminuye su capacidad de separar los iones de la sal, la cual interactuaría con el solvente mediante interacciones relativamente fuertes del tipo ion-dipolo así como otro tipo de interacciones no covalentes [36, 39–43]. Sin embargo, otros estudios realizados por Delgado y Martínez demuestran que algunas sales alcanzan su máxima solubilidad en mezclas cosolventes y no propiamente en el solvente puro de mayor constante dieléctrica (agua), posiblemente debido a que las regiones no polares de la molécula del fármaco, interactúan mediante fuerzas no covalentes con la región no polar del solvente orgánico presente en la mezcla cosolvente [44, 45].

Las desventajas principales de la cosolvencia incluyen el potencial efecto biológico y la posibilidad de que el fármaco precipite, una vez se encuentre en el medio acuoso del organismo. Los efectos biológicos de un cosolvente pueden limitar o prohibir su uso en las formulaciones debido a su posible toxicidad, o a la irritación o daño de tejidos en el órgano al cual va dirigido el fármaco. Además, el riesgo de precipitación del fármaco en la dilución con los medios de transporte acuosos o durante la administración parenteral del producto debe ser

considerado siempre, definiendo así si un cosolvente puede ser usado o no, en la vehiculización de fármacos poco solubles en agua.

Otras consideraciones incluyen la viscosidad, la tonicidad y el sabor, así como el efecto del cosolvente en la solubilidad y estabilidad de los otros componentes de la formulación. Cuando se usa como método para aumentar la estabilidad química del fármaco, los cosolventes pueden ser eficaces por uno o dos mecanismos. Si un fármaco es susceptible a degradación por hidrólisis, los cosolventes pueden reducir la degradación del fármaco sustituyendo una parte o la totalidad del agua en la formulación, con lo que disminuiría la probabilidad de choque de las moléculas del fármaco con las del agua [46]. Alternativamente, un cosolvente puede mejorar la estabilidad de un fármaco proporcionando un ambiente menos conveniente para el estado de transición, si este es más polar que los propios reactantes [47].

2.3. Funciones termodinámicas de solución

Las funciones termodinámicas muestran las relaciones energéticas y organizacionales de las interacciones soluto-solvente, soluto-soluto y solvente-solvente [48], esta información puede ser empleada en el desarrollo de modelos teóricos que permiten predecir la solubilidad de un fármaco [49]. La energía Gibbs estándar de solución se calcula a partir de los datos experimentales de solubilidad mediante la siguiente relación [50]:

$$\Delta_{soln}G^o = -RT \ln x_3 \quad (2-1)$$

Donde R es la constante universal de los gases, T es la temperatura en Kelvin y x_3 es la solubilidad del soluto expresada en fracción molar. Debido a que la fracción molar no supera la unidad se obtienen valores positivos, indicando que aparentemente, el proceso no es espontáneo, sin embargo se debe tener presente que la energía Gibbs estándar de solución no indica la espontaneidad del proceso, la cual ésta es definida por $\Delta_{soln}G$ que es igual a:

$$\Delta_{soln}G = -RT \ln x_3 + RT \ln x_i \quad (2-2)$$

Siendo x_i una concentración diferente a la de saturación x_3 ; reorganizando la ecuación 2-2, obtenemos:

$$\Delta_{soln}G = RT \ln \frac{x_i}{x_3} \quad (2-3)$$

De acuerdo a la ecuación 2-3, si $x_3 = x_i$, $\Delta_{soln}G^o$ es cero, lo que indica que la solución se encuentra en equilibrio; por otro lado, si $x_i < x_3$, $\Delta_{soln}G^o$ el cambio de energía libre es

negativo indicando la espontaneidad del proceso de solución, lo cual se presenta cuando la solución se encuentra insaturada.

La energía Gibbs puede también ser expresada como:

$$\Delta_{soln}G^o = \Delta_{soln}H^o - T\Delta_{soln}S^o \quad (2-4)$$

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

Teniendo en cuenta que la solubilidad depende la temperatura, el cálculo de la entalpía estándar de solución se puede obtener mediante la ecuación de van't Hoff, la cual se puede deducir a partir de la ecuación de Gibbs-Helmholtz (ecuación 2-1 y 2-4); derivando 2-4 en función de la temperatura [51]

$$\frac{\partial\Delta_{soln}G^o}{\partial T} = \frac{\partial\Delta_{soln}H^o}{\partial T} - \frac{\Delta_{soln}S^o\partial T}{\partial T} - \frac{T\partial\Delta_{soln}S^o}{\partial T} \quad (2-5)$$

A presión constante las derivadas parciales de $\Delta_{soln}H^o$ y $\Delta_{soln}S^o$ en función de la temperatura son iguales a:

$$\frac{\partial\Delta_{soln}H^o}{\partial T} = C_P \quad (2-6)$$

$$\frac{\partial\Delta_{soln}S^o}{\partial T} = \frac{C_P}{T} \quad (2-7)$$

Reemplazando las ecuaciones 2-6 y 2-7 en la ecuación 2-5 se tiene:

$$\frac{\partial\Delta_{soln}G^o}{\partial T} = \Delta C_P - \Delta_{soln}S^o - \frac{T\Delta C_P}{T} \quad (2-8)$$

$$\frac{\partial\Delta_{soln}G^o}{\partial T} = -\Delta_{soln}S^o$$

Despejando $\ln x_3$ de la ecuación 2-1 y derivando con respecto a T :

$$\ln x_3 = -\frac{\Delta_{soln}G^o}{RT}$$

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = -\frac{1}{R} \left(\frac{\partial(\Delta_{soln}G^o T^{-1})}{\partial T} \right) \quad (2-9)$$

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = -\frac{1}{R} \left(-\frac{\Delta_{soln}G^o T^{-2} \partial T}{\partial T} + \frac{1}{T} \frac{\partial \Delta_{soln}G^o}{\partial T} \right)$$

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = \left(\frac{\Delta_{soln}G^o}{RT^2} - \frac{1}{RT} \frac{\partial \Delta_{soln}G^o}{\partial T} \right)$$

Reemplazando 2-8 en 2-9 se obtiene:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = \left(\frac{\Delta_{soln}G^o}{RT^2} + \frac{\Delta_{soln}S^o}{RT} \right) \quad (2-10)$$

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = \left(\frac{\Delta_{soln}G^o + T \Delta_{soln}S^o}{RT^2} \right)$$

Tomando $\Delta_{soln}G^o$ de la ecuación 2-4 y reemplazando en la ecuación 2-10, obtenemos la ecuación de van't Hoff

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial T} = \frac{\Delta_{soln}H^o}{RT^2} \quad (2-11)$$

Como $\partial(T^{-1}) = -T^{-2}\partial T$, la ecuación 2-11 se reescribe como:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial 1/T} = -\frac{\Delta_{soln}H^o}{R} \quad (2-12)$$

De acuerdo con la ecuación 2-12 a partir de la gráfica del logaritmo natural de la solubilidad expresada en fracción molar, en función del inverso de las temperaturas absolutas de estudio se obtiene la entalpía estándar de solución. De otro lado Krug y colaboradores, introdujeron algunos ajustes a la ecuación de van't Hoff para reducir la propagación de errores y, por tanto, para separar los efectos químicos de los que son consecuencia de los tratamientos estadísticos utilizados cuando se lleva a cabo el análisis de compensación entálpica-entrópica [52, 53].

Por tanto la ecuación 2-12 se expresa como:

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1} - T_{hm}^{-1})} = -\frac{\Delta_{soln}H^o}{R} \quad (2-13)$$

En donde T_{hm} es la temperatura media armónica calculada como: $T_{hm} = n / \sum(1/T)$.

En este sentido, los valores entalpía estándar de solución indican si el proceso es endotérmico o exotérmico [51], dando una idea global de la formación o ruptura de enlaces.

Al representar gráficamente la ecuación 2-13, en la mayoría de los casos se obtiene una tendencia de orden uno, cuya forma general es $y = a + bx$ en donde b es la pendiente y a es el intercepto, de tal manera que en el momento en que T es igual a T_{hm} el intercepto es igual a $\ln x_3$ por lo que la ecuación 2-1 se transforma en:

$$\Delta_{soln}G^o = -RT_{hm} \times \text{Intercepto} \quad (2-14)$$

A partir de los datos de energía Gibbs y entalpía se calcula la entropía estándar de solución despejando esta función a partir de la ecuación 2-4 como:

$$\Delta_{soln}S^o = \frac{\Delta_{soln}H^o - \Delta_{soln}G^o}{T_{hm}} \quad (2-15)$$

La entropía de solución describe el grado de ordenamiento o de desorden de las moléculas del sistema una vez alcanzado el respectivo equilibrio [54]

Adicionalmente mediante las ecuaciones 2-16 y 2-17 se evalúa la contribución fraccional de los términos entálpico y entrópico a la energía Gibbs, lo cual en principio puede aportar

información sobre los fenómenos a nivel molecular [55,56], ya que la energía Gibbs comprende tanto un factor energético correspondiente a la entalpía como un factor organizacional correspondiente a la entropía.

$$\xi_H = \frac{|\Delta_{soln}H^o|}{|\Delta_{soln}H^o| + |T\Delta_{soln}S^o|} \quad (2-16)$$

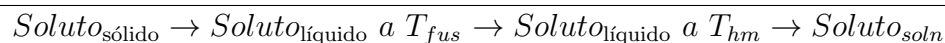
$$\xi_{TS} = \frac{|T\Delta_{soln}S^o|}{|\Delta_{soln}H^o| + |T\Delta_{soln}S^o|} \quad (2-17)$$

2.4. Influencia de la entropía en la energía Gibbs

De acuerdo a la ecuación 2-1, la energía Gibbs depende directamente de la concentración de la solución saturada; a medida que la concentración disminuye la magnitud del logaritmo natural aumenta, por lo tanto la energía Gibbs se incrementa; en este sentido una menor solubilidad involucra una mayor energía Gibbs, factor que desfavorece el proceso de solución; de hecho, las interacciones entre las moléculas de soluto y el solvente son de tal naturaleza que los estados de menor solubilidad son los de mayor energía Gibbs, por lo que el estado de equilibrio está favorecido en este caso a su mayor probabilidad, teniendo en cuenta que de acuerdo a la ecuación 2-4, a mayor entropía menor energía Gibbs [57]. En presencia de moléculas hidrofóbicas (fármacos poco solubles en medios acuosos), el agua adopta en torno a ellas una estructura muy ordenada que maximiza las interacciones entre sus propias moléculas (hidratación hidrofóbica) lo que disminuye la entropía del sistema; de otro lado, la formación de “estructuras tipo clatrato”, descrita por Wen y Saito [58], que reduce la movilidad de la molécula de soluto, contribuye a una configuración de baja entropía, que resulta energéticamente desfavorable.

2.5. Funciones termodinámicas de mezcla

Para el caso de soluciones no ideales el proceso de solución de un sólido puede ilustrarse como se indica en el siguiente esquema hipotético:



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

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

$$\Delta_{soln}H^o = \Delta_{fus}H + \Delta_{mez}H^o \quad (2-18)$$

$$\Delta_{soln}S^o = \Delta_{fus}S + \Delta_{mez}S^o \quad (2-19)$$

En las ecuaciones anteriores, $\Delta_{mez}H^o$ y $\Delta_{mez}S^o$ son los cambios en la entalpía y la entropía debidos a la mezcla de las moléculas de soluto y las de solvente, provenientes de sus respectivos estados líquidos considerando las correspondientes interacciones resultantes [59].

En cuanto a las funciones de exceso estas son la diferencia entre el valor de una propiedad termodinámica de solución y el valor de esa misma propiedad para una solución ideal, en las mismas condiciones de temperatura, presión y composición. En una disolución ideal, todas las funciones de exceso son cero.

La energía Gibbs de exceso, G^E , se define como [60, 61]:

$$G^E = G_{soln,T,P,x} - G_{soln,T,P,x}^{id} \quad (2-20)$$

2.6. Solubilidad ideal y coeficiente de actividad

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

$$\ln \frac{1}{x_3^{id}} = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_P}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} \quad (2-21)$$

En donde x_3^{id} es la solubilidad ideal expresada en fracción molar, $\Delta_{fus}H$ es la entalpía de fusión del soluto puro, T_{fus} es la temperatura de fusión en Kelvin, T es la temperatura absoluta de estudio, R es la constante de los gases ($8,314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$), y C_P es la diferencia entre la capacidad calorífica molar de la forma cristalina y la de la hipotética forma líquida sobre-enfriada, a la temperatura de la solución [60]. Por lo general se asume que C_P puede aproximarse a la entropía de fusión.

Debido a que en muy pocos casos la solubilidad determinada experimentalmente coincide con la solubilidad ideal, es necesario ampliar la ecuación 2-21 para obtener valores más concordantes, introduciendo el término correspondiente a la actividad del soluto (a_3):

$$a_3 = x_3\gamma_3 \quad (2-22)$$

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

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

$$\gamma_3 = \frac{x_3^{id}}{x_3} \quad (2-23)$$

Expresando 2-23 en la forma logarítmica se tiene:

$$-\ln x_3 = -\ln x_3^{id} + \ln \gamma_3 \quad (2-24)$$

De esta manera, reemplazando 2-21 en 2-24 se obtiene la siguiente ecuación:

$$-\ln x_3 = -\ln x_3^{id} + \ln \gamma_3 = \frac{\Delta_{fus}H}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_P}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} + \ln \gamma_3 \quad (2-25)$$

Con lo cual se tiene que el logaritmo de la solubilidad real en varios solventes puede expresarse como la suma de dos términos: el logaritmo de la solubilidad ideal y el logaritmo del coeficiente de actividad del soluto [34]

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

$$\ln x_3 = \ln x_3^{id} - \ln \gamma_w \quad (2-26)$$

donde, x_3 es la solubilidad observada del compuesto, x_3^{id} es la solubilidad ideal y γ_w es el coeficiente de actividad del soluto en el medio acuoso [62]

Se debe tener presente que los coeficientes de actividad son una medida de la desviación de la idealidad [60]

A partir de γ_3 se puede inferir una estimación aproximada de las interacciones moleculares soluto-solvente que se pueden presentar mediante la siguiente ecuación [63]

$$\ln \gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{13}) \frac{V_3 \varphi_1^2}{RT} \quad (2-27)$$

en donde el subíndice **1** representa el solvente (para el presente trabajo, alcohol (**1**) + agua (**2**)) para la mezcla de solventes; $e_{11} + e_{33} - 2e_{13}$, representan la interacciones energéticas, solvente-solvente, soluto-soluto, solvente-soluto, respectivamente; V_3 es el volumen molar del soluto líquido sobreenfriado, y finalmente, φ_1 es la fracción volumétrica del solvente. En una buena aproximación, para solubilidades relativamente bajas el término $V_3 \varphi_1^2 / RT$ puede ser considerado como una constante, y por lo tanto, $\ln \gamma_3$ depende únicamente de $e_{11} + e_{33} - 2e_{13}$ [64]. Los términos e_{11} y e_{33} son desfavorables para la solubilidad del fármaco y el término e_{13} favorece la solubilidad del mismo. La contribución del término e_{33} puede ser considerado constante en todas las mezclas disolventes.

2.7. Compensación entálpica-entrópica

Según la literatura, la elaboración de gráficos $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ a la temperatura media armónica, de acuerdo a lo expuesto por Krug y colaboradores, permite identificar los mecanismos de la acción cosolvente [65, 66]; así, pendientes con valores negativos indican que el

proceso es conducido por la entropía y pendientes con valores positivos, por la entalpía [24]

Otra forma de determinar la compensación entálpica-entrópica, es graficando $\Delta_{soln}H^o$ en función de $T\Delta_{soln}S^o$; así, estos gráficos pueden presentar dos tendencias lineales, una ecuación lineal con pendiente menor a uno corresponde a procesos de solución conducidos por la entalpía, mientras que aquella con pendiente superior a uno corresponde a procesos conducidos por la entropía [67, 68].

2.8. Solvatación Preferencial

La solubilidad de fármacos en mezclas de cosolventes ha sido ampliamente estudiada; sin embargo, la mayoría de los estudios han estado encaminados al modelamiento matemático, con la finalidad de predecir la solubilidad en un medio determinado a partir de los datos de solubilidad experimental del fármaco en los solventes puros. En algunos estudios en mezclas disolventes cuyo comportamiento es casi ideal (NIBS, nearly ideal binary solvent) el modelo propuesto por el profesor Acree Jr. y colaboradores ha tenido éxito en la correlación de las solubilidades [69], mientras que en mezclas de disolventes de baja y alta polaridad el modelo modificado de Jouyban *et al.* [70] ha sido más apropiado al considerar adicionalmente el efecto de la temperatura. Otros modelos, como los basados en áreas superficiales moleculares [71], contribuciones de grupos UNIFAC [72, 73], parámetros de solubilidad de Hildebrand [74], teoría del orden móvil [75], integrales de Kirkwood-Buff [12], etc, también se han utilizado ampliamente [76].

Estos tratamientos han sido de gran utilidad para la industria farmacéutica al reducir el número de ensayos experimentales y por ende, los costos en los estudios de solubilidad; sin embargo, estos modelos matemáticos no describen el comportamiento del solvente alrededor de la molécula de soluto [76]. En este contexto, el profesor Ben Naim, propone un modelo basado en la teoría de Kirkwood y Buff [42, 76–78], denominado Integrales Inversas de Kirkwood-Buff (IKBI), el cual, a partir de datos termodinámicos de solución, describe la probabilidad de la composición de solvente alrededor de la molécula de soluto, expresado como fracción molar local. Otro modelo que describe este fenómeno es el propuesto por el profesor Marcus, denominado **QLQC** (*quasi-lattice-quasi-chemical, cuasi reticular-cuasi químico*).

Así, al considerar una molécula de soluto (**3**) en una mezcla de solventes binaria, (**1**)+(b2), en solución diluída, el soluto es solvatado, en principio, por ambos solventes, pero puede ser solvatado preferencialmente por uno de ellos. En este caso la fracción molar local, x_{13}^L , describe la fracción del componente (**1**) alrededor de la molécula de soluto (**3**), el cual es diferente a

la fracción molar de **(1)** en el grueso de la solución, x_1 , por tanto:

$$x_{13}^L + x_{23}^L = x_1 + x_2 = 1 \quad (2-28)$$

La solvatación preferencial puede también ser descrita en términos del parámetro de solvatación preferencial, δx_{13} , el cual describe el exceso o deficiencia de moléculas del componente **(1)** en la vecindad de **(3)** referido a la composición de la mezcla cosolvente:

$$\delta x_{13} = x_{13}^L - x_1 \quad (2-29)$$

Valores positivos de δx_{13} significan que el soluto **(3)** se solvata preferiblemente por el solvente **(1)**, y valores negativos denotan preferencia por el solvente **(2)**. Otra forma de expresar la solvatación preferencial es mediante el valor de la *constante de solvatación preferencial* $K_{12/3}$, calculada como:

$$K_{12/3} = \left[\frac{x_{13}^L}{1 - x_{13}^L} \right] / \left[\frac{x_1}{1 - x_1} \right] \quad (2-30)$$

Valores de $K_{12/3} > 1$ denotan solvatación preferencial del soluto **(3)** por el solvente **(1)** y $K_{12/3} < 1$ denotan solvatación preferencial por **(2)**. Cuando la constante de solvatación preferencial es aproximadamente **(1)** ($K_{12/3} \approx 1$), esto indica que no hay solvatación preferencial significativa. Si las energías de interacción solvente-solvente en la esfera de solvatación son iguales a las que se presentan en la totalidad de la solución (bulk), la constante de solvatación preferencial ($K_{12/3}$), depende únicamente de la diferencia de las energías de interacción soluto-solvente e_{13} :

$$K_{12/3} = \exp[(e_{13} - e_{23})/k_2T] = \exp[\Delta_{tr}G_{(3,1 \rightarrow B)}^o/RT] \quad (2-31)$$

En donde $\Delta_{tr}G^o$ es la energía Gibbs estándar de transferencia del soluto **(3)** en la mezcla cosolvente **(1)+(2)**. Puesto que esta condición es poco probable que ocurra, $K_{12/3}$ también será dependiente de la interacción solvente-solvente [42, 76].

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

La fracción molar local del solvente **(1)** alrededor del soluto **(3)** (x_{13}^L), la cual expresa la solvatación preferencial de **(3)** en la mezcla, puede ser obtenido a partir del espacio integral de Kirkwood-Buff, mediante la función de correlación, $g_{13}(r)$, empleando el método de las integrales inversas de Kirkwood-Buff (IKBI). La función $g_{13}(r)$ expresa la probabilidad de encontrar una molécula de solvente **(1)** en un determinado volumen infinitesimal a una distancia r desde el centro de la molécula del soluto **(3)**, localizado en cierta posición en la mezcla, promediado sobre todas las posibles orientaciones mutuas. La integral de Kirkwood-Buff es [42, 76, 79–81]:

$$G_{13} = \int_0^{\infty} [g_{13}(r) - 1] 4\pi r^2 dr \quad (2-32)$$

y expresa la afinidad del solvente **(1)** por el soluto **(3)**. La función $g_{13}(r)$ difiere de la unidad sólo en una región de unos pocos diámetros moleculares de distancia desde el centro de **(3)**, de modo que la contribución principal a G_{13} proviene de la región de correlación, que se extiende una distancia r_{cor} . El volumen de esta región, en donde se presenta una influencia del soluto **(3)**, sobre sus alrededores, es $V_{cor} = (4\pi/3)r_{cor}^3$. El promedio del número de moléculas de **(1)** en la región de correlación alrededor de **(3)**, N_{13} , viene dado por el producto del número de densidad de **(1)** en la solución ρ_1 , y la integral de la función de correlación entre **(1)** y **(3)** en el volumen de correlación, con lo cual, de acuerdo a Ben-Naim se tiene que [42]:

$$\begin{aligned} N_{13} &= \rho_1 \int_0^{r_{cor}} g_{13}(r) 4\pi r^2 dr \\ &= \rho_1 \int_0^{r_{cor}} [g_{13}(r) - 1] 4\pi r^2 dr + \rho_1 \int_0^{r_{cor}} 4\pi r^2 dr \\ &= \rho_1 \int_0^{\infty} [g_{13}(r) - 1] 4\pi r^2 dr + \rho_1 (4\pi/3) R_{cor}^3 \\ &= \rho_1 G_{13} + \rho_1 V_{cor} \end{aligned} \quad (2-33)$$

La igualdad de la tercera línea de la ecuación 2-33 se deriva de la sustitución de r_{cor} por infinito en el límite superior de la primera integral, teniendo en cuenta que mas allá de r_{cor} , donde $g_{13} = 1$, se presenta una contribución insignificante a la establecida por la integral. El número promedio de moléculas de **(2)** en esta región es por tanto $N_{23} = \rho_2 G_{23} + \rho_2 V_{cor}$.

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

$$\begin{aligned} x_{13}^L &= N_{13}/(N_{13} + N_{23}) \\ &= [\rho_1 G_{13} + \rho_1 V_{cor}] / [\rho_1 G_{13} + \rho_2 G_{23} + (\rho_1 + \rho_2) V_{cor}] \\ &= [x_1 G_{13} + x_1 V_{cor}] / [x_1 G_{13} + x_2 G_{23} + V_{cor}] \end{aligned} \quad (2-34)$$

Donde al dividir por $(\rho_1 + \rho_2)$ y sustituir x_1 por $\rho_1/(\rho_1 + \rho_2)$, el parámetro de solvatación preferencial se obtiene a partir de la ecuación 2-34 como:

$$\delta x_{13} = x_1 x_2 (G_{13} - G_{23}) / [x_1 G_{13} + x_2 G_{23} + V_{cor}] \quad (2-35)$$

La ecuación 2-35, muestra que **(3)** está rodeado preferencialmente por moléculas de **(1)** si $G_{13} > G_{23}$ por lo que se obtienen valores positivos para δx_{13} o por moléculas de **(2)** si $G_{13} < G_{23}$ puesto que se obtienen valores negativos de δx_{13} , ya que el denominador en esta ecuación es siempre positivo. Así, las magnitudes relativas de las integrales de Kirkwood-Buff, G_{13} y G_{23} , son una medida de la afinidad de **(1)** y **(2)** por **(3)**, determinando la solvatación preferencial del soluto **(3)** en la mezcla cosolvente de **(1)** y **(2)**.

Mediante una manipulación algebraica de las expresiones básicas presentadas por Newman [82] se conduce a las expresiones para las integrales Kirkwood-Buff (en $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$), para los componentes individuales, en términos de algunas magnitudes termodinámicas [83], como se muestra en las ecuaciones 2-36 y 2-37. Estas ecuaciones muestran que si **(3)** está rodeado preferentemente por las moléculas de **(1)** ($G_{13} > G_{23}$) o por el contrario si **(3)** esta rodeado preferentemente por las moléculas de **(2)** ($G_{13} < G_{23}$). Por lo tanto, las magnitudes relativas de las integrales de Kirkwood-Buff, G_{13} y G_{23} , son una medida de las afinidades de **(1)** y **(2)** por **(3)** [42, 50, 59, 83–85].

$$G_{13} = RT\kappa_T - V_3 + x_2 V_2 D/Q \quad (2-36)$$

$$G_{23} = RT\kappa_T - V_3 + x_1 V_1 D/Q \quad (2-37)$$

donde κ_T es la compresibilidad isotérmica del solvente puro o mezcla cosolvente (en GPa^{-1}), V_1 y V_2 , son volúmenes molares parciales de los solventes en la mezcla (en $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$), V_3 es el volumen molar parcial estándar del soluto (en $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$). La función Q (en kJ mol^{-1}) depende las propiedades de la mezcla cosolvente en ausencia de soluto, definida como la segunda derivada de la energía Gibbs de exceso de la mezcla de los dos solventes en función de la fracción molar del solvente de mayor polaridad (2) (ecuación 2-38) y la función D (en kJ mol^{-1}) es definida como la derivada de la energía Gibbs estándar de transferencia del soluto desde el solvente de mayor polaridad hasta las diferentes composiciones de la mezcla cosolvente, en función la fracción molar del cosolvente (1) ($\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o$) 2-39 [84]

$$Q = RT + x_1 x_2 \left[\frac{\partial^2 G_{1,2}^E}{\partial x_2^2} \right]_{P,T} \quad (2-38)$$

$$D = \left[\frac{\partial \Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o}{\partial x_1} \right]_{P,T} \quad (2-39)$$

Como κ_T depende de la composición cosolvente, puede ser calculada asumiendo comportamiento aditivo, donde la compresibilidad isotérmica de la mezcla cosolvente es calculada a partir de la compresibilidad isotérmica de los componentes puros, multiplicadas por sus respectivas fracciones molares en la mezcla cosolvente (ecuación 2-40) [15, 81]:

$$\kappa_T = \sum_{i=1}^n x_i \kappa_{T,i}^o \quad (2-40)$$

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

Como se indicó previamente, Ben Naim [78] demostró que el parámetro de solvatación preferencial puede calcularse a partir de las integrales Kirkwood-Buff de la siguiente manera:

$$\delta x_{13} = \frac{x_1 x_2 (G_{13} - G_{23})}{x_1 G_{13} + x_2 G_{23} + V_{cor}} \quad (2-41)$$

donde el volumen de correlación es calculado mediante la siguiente expresión propuesta por el profesor Marcus [42, 86]:

$$V_{cor} = 2522,5 \left(r_3 + 0,1363 \sqrt[3]{(x_{13}^L V_1 + x_{23}^L V_2) - 0,085} \right)^3 \quad (2-42)$$

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

$$r_3 = \sqrt[3]{\frac{3V_m}{4\pi}} \quad (2-43)$$

siendo V_m el volumen molecular del soluto. Para calcular el volumen de correlación es necesario realizar iteración con las ecuaciones 2-41 y 2-42, reemplazando 2-29 en 2-41 hasta obtener un valor constante.

2.8.2. Método QLQC

Un modelo alternativo para obtener la fracción molar local o el parámetro de solvatación preferencial para un soluto en una mezcla binaria de solventes, fue propuesto por el profesor Marcus (1983, 1989) [87], denominado *Cuasi reticular-Cuasi químico* (**QLQC** por sus siglas en inglés “*Quasi-Lattice Quasi-Chemical*”). Este modelo asume que el número de los vecinos más cercanos de una molécula es la media ponderada del parámetro de red de los componentes puros, es decir que las moléculas del soluto **(3)** y las de los solventes **(1)** y **(2)** son distribuidas de forma cuasireticular en la solución, que es caracterizada por el parámetro de red Z ; también asume que la energía de interacción de una molécula del componente **A** con una molécula vecina del componente **B** es independiente de la naturaleza de otras moléculas vecinas y la configuración energética del sistema es determinada solamente por las interacciones entre moléculas vecinas: e_{13} , e_{23} , e_{11} , e_{22} , e_{33} y e_{12} . De otro lado el modelo asume que el volumen y entropía de exceso son igual a cero ($V^E = 0$ y $S^E = 0$).

De acuerdo al modelo QLQC, la fracción molar local de **(1)** alrededor de **(3)** se define como [42, 87]:

$$x_{13}^L = \frac{1}{1 + \sqrt{(N_{11}/N_{22})} \exp(\Delta E_{12,3}/2RT)} \quad (2-44)$$

donde N_{11} y N_{22} son las interacciones moleculares soluto-soluto, R es la constante molar de los gases y T es la temperatura. El factor N_{11}/N_{22} se calcula como:

$$\frac{N_{11}}{N_{22}} = \frac{x_1 - N_{12}/Z (N_1 + N_2)}{x_2 - N_{12}/Z (N_1 + N_2)} \quad (2-45)$$

donde x_1 es la fracción molar de **(1)**, x_2 es la fracción molar de **(2)**, Z es el parámetro de red, N_1 es el número de moléculas de **(1)** y N_2 es el número de moléculas de **(2)**. El factor $N_{12}/Z (N_1 + N_2)$ es calculado de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\frac{N_{12}}{Z (N_1 + N_2)} = \frac{1 - [1 - 4x_1x_2 (1 - \exp\{-\Delta E_{12}/RT\})]^{1/2}}{2 [1 - \exp(-\Delta E_{12}/RT)]} \quad (2-46)$$

donde la diferencia de la interacción energética $\Delta E_{12,3}$ es obtenida a partir de la energía Gibbs de exceso de la mezcla en la composición equimolar, $G_{12(x=0,5)}^E$

$$\exp(\Delta E_{12}/RT) = \left[\left(2 \exp \left\{ \frac{-G_{12(x=0,5)}^E}{ZRT} \right\} \right) - 1 \right]^2 \quad (2-47)$$

$$\Delta E_{12,3} = \frac{\Delta_{tr} G_{3,2 \rightarrow 1}^o}{Z} \quad (2-48)$$

2.9. Modelos matemáticos para predecir la solubilidad de un fármaco no electrolito en mezclas cosolventes

Aparte de las determinaciones experimentales de la solubilidad de solutos en mezclas cosolventes, existen muchos modelos matemáticos que describen la solubilidad en disolventes mixtos [88–92]. Los modelos matemáticos pueden basarse en consideraciones termodinámicas y teóricas que describen cómo se cree que las moléculas interactúan en el estado sólido o

en solución, o pueden ser semiteóricos o estrictamente de naturaleza empírica. Los modelos teóricos proporcionan alguna evidencia para una mejor comprensión del comportamiento de solubilidad de los fármacos en cosolvente, mientras que los enfoques semiteóricos o empíricos son modelos muy útiles para correlacionar solubilidades experimentales con las variables independientes tales como la fracción volumétrica del cosolvente.

Estos modelos se pueden clasificar en dos grupos, es decir, modelos predictivos y ecuaciones correlativas. La ventaja de los modelos predictivos, como UNIFAC [93], es que estos modelos no requieren datos experimentales. Las ecuaciones correlativas, tales como el modelo de Jouyban-Acree, emplean los parámetros de ajustes de curvas para correlacionar los datos experimentales de solubilidad con respecto a la concentración del cosolvente. Con el fin de calcular estos parámetros de ajuste de curva, se tiene que determinar experimentalmente un conjunto de datos de solubilidad, en los cosolventes puros, para así entrenar el modelo. Desde un punto de vista práctico, un modelo que contiene un número mínimo de los parámetros de ajuste de curva es el mejor modelo de cosolvencia.

El objetivo final de desarrollar ecuaciones es permitir a los investigadores predecir la solubilidad de solutos en disolventes mixtos a partir de un número mínimo de experimentos o incluso sin datos experimentales. Sin embargo, se ha demostrado que cuando los puntos de datos experimentales son insuficientes, la predicción de la solubilidad en cosolventes utilizando las ecuaciones correlativas es de escasa utilidad [94]. Para cubrir esta limitación, Bustamante *et al* [95]. emplean una forma modificada del método extendido de solubilidad de Hildebrand (EHS) que es útil para correlacionar solubilidades de fármacos estructuralmente relacionados, en mezclas cosolventes. Los autores utilizan la solubilidad del soluto en el agua y el solvente orgánico, el parámetro de solubilidad del soluto, el parámetro de solubilidad de Hildebrand del disolvente, y el parámetro de solubilidad de la mezcla de disolventes como variables independientes. Este enfoque es una solución útil para el problema de solubilidad de solutos químicamente similares. Acree Jr. proponen un nuevo modelo basado en el modelo de Redlich- Kister a una sola temperatura, el cual posteriormente es modificado introduciendo como variable a la temperatura obteniendo el denominado modelo Jouyban-Acree para el cálculo de los datos de solubilidad de fármacos estructuralmente relacionados en mezclas cosolventes a diferentes temperaturas [96].

2.9.1. Modelo Log-Lineal de Yalkowsky

Yalkowsky desarrolló el modelo log-lineal para investigaciones sistemáticas de solubilidad en mezclas cosolventes. La regla de mezcla log-lineal o algebraica [36, 97] se expresa como

$$\log x_{3,1+2} = \phi_1 \log x_{3,1} + \phi_2 \log x_{3,2} \quad (2-49)$$

en donde $x_{3,1+2}$ es la solubilidad en fracción molar del soluto en la mezcla, ϕ_1 y ϕ_2 son las fracciones volumétricas del cosolvente (solvente **(1)**) y agua (solvente **(2)**) en ausencia de soluto, $x_{3,1}$ y $x_{3,2}$, son las solubilidades del soluto en el cosolvente y agua, respectivamente.

Las principales aproximaciones en que se basa este modelo log-lineal son las siguientes:

1. La energía de Gibbs de la transferencia de un soluto a una mezcla ideal de solventes es la suma de las energías correspondientes en los solventes puros.
2. Las moléculas de solvente de una mezcla se comportan de la misma manera como lo hacen en los solventes puros.
3. La proporción del solvente a co-solvente que rodea una molécula de soluto es la misma que la fracción de volumen de los solventes en la mezcla.
4. El volumen molar de soluto en la solución no es muy diferente de los volúmenes molares de solvente y cosolvente.
5. No hay degradación, solvatación, o transiciones polimórficas del soluto mediada por los solventes [98].

La mayoría de estas aproximaciones no son aplicables a la solubilidad de los fármacos en mezclas acuosas binarias, por lo tanto, el modelo produce grandes desviaciones de los datos experimentales.

Por tanto el modelo log-lineal podría ser reorganizado como

$$\log x_{3,1+2} = \log x_{3,2} + \log \left(\frac{x_{3,1}}{x_{3,2}} \right) \phi_1 = a + b\phi_1 \quad (2-50)$$

La ecuación 2-50 es un modelo correlativo, sin embargo, se ha demostrado que existe una relación log-lineal entre la solubilidad de un soluto no polar y la fracción del cosolvente como [97]:

$$\log x_3 = \log x_{3,2} + \sigma\phi_1 \quad (2-51)$$

Donde σ es el poder de disolución del codisolvente y es teóricamente igual a $\log(x_{3,1}/x_{3,2})$. Valvani *et al.* [99] informaron sobre una relación lineal entre σ y el logaritmo del coeficiente de reparto octanol/agua de los fármacos ($\log P$), lo que podría mejorar la capacidad de predicción del modelo log-lineal. Esta relación se expresa como:

$$\sigma = M \log P + N \quad (2-52)$$

Donde M y N son las constantes propias del cosolvente y no dependen de la naturaleza del soluto. Esta versión del modelo log-lineal podría ser considerada como un modelo predictivo, para estimación de la solubilidad de un fármaco a partir de su solubilidad acuosa y su valor experimental del coeficiente de reparto.

2.9.2. Modelo extendido de Hildebrand

A partir de la teoría de soluciones ideales, Hildebrand modifica la ecuación 2-21 para la solubilidad ideal, en donde para soluciones reales se introduce el coeficiente de actividad del soluto en la solución saturada γ_3 (Ec. 2-25), el cual debe determinarse experimentalmente en el caso de soluciones reales. Hildebrand y Scatchard, proponen el modelo para soluciones regulares, en donde, a diferencia de las soluciones ideales, es permitido un cambio ligeramente positivo para la entalpía de solución, esto es, se requiere suministrar una pequeña cantidad de energía para que se conduzca el proceso de solución [100].

Para soluciones regulares, la ecuación 2-25 es modificada como

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \frac{V_3 \phi_m^2}{2,303RT} (\delta_m - \delta_3)^2 \quad (2-53)$$

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \frac{V_3 \phi_m^2}{2,303RT} (\delta_m^2 + \delta_3^2 - 2\delta_m \delta_3) \quad (2-54)$$

Donde V_3 es el volumen parcial del soluto ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$), ϕ_m es la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada y δ_m y δ_3 son los parámetros de solubilidad del solvente y el soluto, respectivamente. El parámetro de solubilidad (δ) se define como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva y se calcula como:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_V - RT}{V_1}} \quad (2-55)$$

Donde ΔH_V es la entalpía de vaporización y V_l es el volumen molar del líquido. Los valores de δ_m para las mezclas cosolventes se calculan como:

$$\delta_m = \phi_1\delta_1 + \phi_2\delta_2 \quad (2-56)$$

En donde ϕ_1 y ϕ_2 son las fracciones volumétricas del solvente **(1)** (cosolvente) y el solvente **(2)** (agua) y δ_1 y δ_2 son los parámetros de solubilidad de los solventes **(1)** y **(2)**.

La solubilidad de la mayoría de los fármacos, se desvía notoriamente de lo predicho por la teoría regular de soluciones. En este sentido, en los comienzos de la década de 1980 del siglo XX, el profesor Martin y colaboradores desarrollaron el método MESH (método extendido de la solubilidad de Hildebrand) [101], utilizando un parámetro de interacción soluto-solvente empírica (W). Esta modificación amplió las aplicaciones del modelo a fármacos cristalinos semipolares en soluciones irregulares que implican auto-asociación y enlaces de hidrógeno, como ocurre en mezclas binarias polares. Esto ha resultado de gran utilidad para estimar la solubilidad de muchos fármacos en sistemas cosolventes binarios y ternarios [101–104]. Usando el modelo MESH, el logaritmo negativo de la solubilidad en fracción molar ($-\log x_3$) se puede expresar como:

$$-\log x_3 = -\log x_3^{id} + \frac{V_3\phi_m^2}{2,303RT} (\delta_m^2 - \delta_3^2 - 2W) \quad (2-57)$$

En donde x_3^{id} es la solubilidad ideal del soluto, V_3 es el volumen molar del soluto, ϕ_m la fracción volumétrica del solvente en la solución saturada, la cual para solutos con solubilidad muy baja, se puede aproximar a 1 [71, 95, 105, 106], R es la constante de los gases y T es la temperatura en Kelvin.

Además, donde el producto $\delta_m\delta_3$ de la ecuación 2-54, es reemplazado por el término W [104], con lo cual

$$W = K\delta_m\delta_3 \quad (2-58)$$

Siendo K el parámetro de Walker, introducido inicialmente para el estudio de soluciones de polímeros [107]. El factor W compensa las desviaciones observadas con respecto al comportamiento de las soluciones regulares, y puede ser calculado a partir de datos experimentales, por medio de la siguiente expresión:

$$W = \frac{1}{2} \left(\delta_m^2 + \delta_3^2 - \frac{\log \gamma_3}{A} \right) \quad (2-59)$$

donde γ_3 es el coeficiente de actividad del soluto en la solución calculado de acuerdo a la ecuación 2-23

Los valores experimentales obtenidos para el parámetro W pueden correlacionarse por medio de un análisis de regresión, usando polinomios regulares de orden superior, como función del parámetro de solubilidad de las mezclas solventes de acuerdo a

$$W = C_0 + C_m \delta_1 + C_2 \delta_m^2 + C_3 \delta_m^3 \dots C_n \delta_m^n \quad (2-60)$$

2.9.3. Modelo de Jouyban-Acree

El modelo Jouyban-Acree, desarrollado a partir del modelo de Acree Jr. conocido como el solvente binario combinado casi ideal/ecuación de Redlich-Kister o (NIBS)/Redlich-Kister por sus siglas en inglés Nearly Ideal Binary Solvent [89], se deriva de un modelo termodinámico de mezcla que incluye las contribuciones de las energías de interacción entre dos o tres cuerpos, y que describe las atracciones entre las diferentes moléculas presentes en la solución [90]. El modelo básico fue presentado por Hwang *et al.* [108] y una extensión del modelo fue introducida para el cálculo de varias propiedades fisicoquímicas en diferentes mezclas de solventes. El modelo (NIBS)/Redlich-Kister para calcular la solubilidad del soluto en una mezcla de solventes a una temperatura determinada se expresa como [90]

$$\log x_{3,1+2} = \phi_1 \log x_{3,1} + \phi_2 \log x_{3,2} + \phi_1 \phi_2 \sum_{i=0}^n S_i (\phi_1 - \phi_2)^i \quad (2-61)$$

Donde S_i representa las constantes del modelo. Estos coeficientes se pueden calcular por medio de dos procedimientos:

- Por regresión de $\left(\frac{\log x_{3,1+2} - \phi_1 \log x_{3,1} - \phi_2 \log x_{3,2}}{\phi_1 \phi_2}\right)$ contra $(\phi_1 - \phi_2)$ y $(\phi_1 - \phi_2)^2$ por análisis de mínimo cuadrados [89].
- Por regresión de $(\log x_3 - \phi_1 \log x_{3,1} - \phi_2 \log x_{3,2})$ contra $\phi_1 \phi_2, \phi_1 \phi_2 (\phi_1 - \phi_2)$ y $\phi_1 \phi_2 (\phi_1 - \phi_2)^2$ por análisis de mínimos cuadrados. Mediante este procedimiento se obtienen correlaciones más exactas que mediante el primer procedimiento para la solubilidad de solutos en mezclas cosolventes [109].

El modelo Jouyban-Acree es capaz de representar adecuadamente el espectro de comportamiento de la solubilidad en sistemas no ideales [110–112]. El modelo contiene tantos parámetros de ajuste de las curvas (por lo general $\mathbf{3}$, $\mathbf{n=2}$) como sea necesario para describir con precisión los datos reales determinados experimentalmente.

Se ha utilizado el modelo de Jouyban-Acree para calcular los múltiples máximos de solubilidad, así como la solubilidad de solutos en mezclas cosolventes a diferentes temperaturas [94]. El modelo también se utilizó para correlacionar otras propiedades fisicoquímicas en sistemas cosolventes, incluyendo la movilidad electroforética de analitos en sistemas de electrolitos en solventes mixtos [113,114], las constantes de velocidad de inestabilidad de solutos en sistemas cosolventes [115], las constantes de disociación de ácidos orgánicos en mezclas cosolventes y a diversas temperaturas [116], el factor de retención de los analitos en cromatografía líquida de alta eficiencia (CLAE) [117], la constante dieléctrica [118], la tensión superficial [119], la viscosidad [120], la densidad [121], el parámetro solvatocrómico [122], el índice de refracción [123], y la velocidad del sonido [124] en mezclas cosolventes. Las constantes del modelo de Jouyban-Acree representan, las diferencias existentes en las diferentes interacciones soluto-disolvente y disolvente-disolvente en la mezcla [90]. Por lo tanto, el modelo debe ser capaz de calcular cualquier propiedad fisicoquímica (**PF**) en mezclas cosolventes, puesto que es una función de las interacciones soluto-disolvente y/o disolvente-disolvente. La forma general del modelo de Jouyban-Acree es:

$$\log PF_{m,T} = \phi_1 \log PF_{1,T} + \phi_2 \log PF_{2,T} + \phi_1 \phi_2 \sum_{i=0}^2 \frac{J_i (\phi_1 - \phi_2)^i}{T} \quad (2-62)$$

En donde $PF_{m,T}$, $PF_{1,T}$ y $PF_{2,T}$, son los valores numéricos de las propiedades fisicoquímicas de la mezcla y solventes **(1)** y **(2)** a la temperatura T , ϕ_1 y ϕ_2 la fracción volumétrica (másica o molar) de los solventes **(1)** y **(2)** mientras que J_i representa las constantes del modelo.

Las principales limitaciones del modelo Jouyban-Acree para predecir la solubilidad de fármacos en mezclas cosolventes-agua son:

1. El requerimiento de la solubilidad del fármaco en cada uno de los solventes puros a cada temperatura.
2. Los valores numéricos de las constantes de modelo.

Para superar la primera limitación, los métodos de predicción de la solubilidad en los solventes puros deben ser mejorados. A partir de datos experimentales de solubilidad de fármacos estructuralmente relacionados en el sistema cosolvente estudiado, las constantes del modelo para el sistema en particular pueden ser calculadas. Otro método es el uso de otros modelos de manera paralela que permiten predecir la solubilidad de fármacos; así, el uso de parámetros experimentales, como los de Abraham, propios de cada solvente, o mediante el uso de diferentes softwares, se puede hacer frente a la segunda limitación.

En este sentido, el modelo de Jouyban-Acree, está restringido a un grupo de sistemas cosolventes relativamente limitado.

2.10. Propiedades estructurales de mezclas alcohol-agua

Las propiedades termodinámicas de mezclas cosolventes alcohol+agua son de gran interés en el campo de la investigación de la solubilidad de fármacos. Los compuestos orgánicos hidroxilados presentan una alta solubilidad en agua, pero sus soluciones muestran anomalías en sus propiedades, tales como una máxima viscosidad en una mezcla cosolvente, y volúmenes molares de exceso negativos, propiedades que aun no son entendidas de manera adecuada. Para alcoholes con un solo grupo -OH en soluciones acuosas diluidas estas peculiaridades se pueden atribuir de manera general a la naturaleza bifuncional de la molécula del alcohol. La cadena alifática, puede presentar resistencia a “las interacciones ejercidas por los grupos hidroxilos hidrofílicos” que siendo donores o aceptores de protones, pueden formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua. Un segundo grupo hidroxilo en la molécula de agua, como en el caso de los glicoles, cambia el equilibrio o el balance de las fuerzas competitivas a favor del comportamiento acuoso y las anomalías se vuelven menos marcadas. Además, esas hidroxilaciones eventualmente remueven totalmente las anomalías de forma tal que, por ejemplo, los azúcares se encuentran entre los compuestos que, aparentemente no presentan anomalías en su comportamiento al mezclarse con el agua.

Los estudios de mezclas alcohol+agua en un amplio rango de composición, incluso en un único sistema binario, pueden demostrar muchas variaciones, de acuerdo a si un componente u otro (o ninguno) está presente en exceso y puede o no tomar el control de tales estructuras,

como por ejemplo, la capacidad de existir en estado líquido. Los enlaces de hidrógeno, los cuales juegan un papel importante en la interacción de los componentes, no dan cuenta, por sí solos de las anomalías observadas en las distintas propiedades. Por lo tanto, las propiedades de esos sistemas son investigadas con un enfoque especial a sus implicaciones estructurales, pues estas mezclas relativamente simples de alcohol-agua pueden servir como modelos para ayudar a entender mejor otros sistemas más complejos, y además, estas mezclas se usan con frecuencia como solventes en estudios de solubilidad, de equilibrio químico y de velocidades de reacción, que difícilmente pueden estar desprovistos de la participación de más de un solvente [125].

2.10.1. Estructura del agua líquida

Existe una gran necesidad de disponer de un modelo estructural adecuado, y útil para tener una interpretación cuantitativa de todas las propiedades anómalas del agua líquida, tales como la máxima densidad a 4°C, la alta constante dieléctrica, la alta capacidad calorífica, la alta viscosidad, la alta conductividad térmica y la elevada temperatura crítica. Sin embargo todos los modelos propuestos son parcialmente exitosos.

Los modelos del agua líquida se pueden agrupar en dos grandes clases: continuos y de mezcla.

Frank y Wen [126] proponen un modelo continuo, en el que cada átomo de oxígeno (con hibridación sp^3) puede formar cuatro puentes de hidrógeno dispuestos de forma tetraédrica, y que la formación de enlaces es un proceso cooperativo, porque la polarización mutua de las moléculas de agua participantes, facilita la formación del enlace. Así, cuando una fluctuación de energía favorable (baja) promueve la formación de un enlace, muchos otros se forman de manera simultánea, por lo que se evidencia la existencia de un grupo de enlaces de hidrógeno de auto-estabilización, en tres dimensiones, el cual persiste hasta que se sufre la desestructuración colectiva por una fluctuación de energía desfavorable (alto). El que esos grupos de enlaces de hidrógeno tengan vidas cortas se demuestra por el tiempo de relajación dieléctrica para el agua líquida (10^{-11} segundos). La energía de activación uniforme para esta relajación es de 19,26 kJ mol⁻¹ aproximadamente [125].

La existencia de esos grupos o “clústers” intermitentes difícilmente puede refutarse. Su tiempo de vida, aunque corto es aun dos o tres magnitudes más grande que el periodo de vibración molecular. Sin ellos sería difícil explicar el hecho de que para el agua líquida, el promedio de coordinación exceda levemente al del hielo y que de manera atípica aumente con el aumento de la temperatura (4,4 a 15°C, 4,9 a 83°C); el agua líquida es de estructura abierta y está llena de cavidades no muy diferentes a las presentes en el hielo.

Aun en estado líquido, en donde el desorden molecular es prevalente no es claro ver como

estas cavidades permanecen desocupadas, por lo que se presentan los modelos de mezcla, que consideran que el agua está constituida por dos o más especies moleculares diferentes en equilibrio.

En este sentido, la comparación de la distribución radial a partir de dispersión de rayos X, sugirió a Samoilov, que las cavidades están, en efecto, ocupadas por moléculas de agua monoméricas sin formar enlaces de hidrógeno. Esto dio origen al primer modelo intersticial que se ha desarrollado [127, 128], con considerable éxito pero que de alguna manera hace énfasis en los conceptos de cuasi-cristalinidad [129]. Sin embargo, a pesar de lo apropiado que este concepto puede ser para el agua fría, éste difícilmente es adecuado en todo el rango de temperatura en el que el agua puede existir como líquido. Esto no es consistente con la flexibilidad de los enlaces de hidrógeno y no está implícito en el punto de vista de formación de clúster de Frank y Wen, y tampoco hace parte del tratamiento de Némethy y Schegara que también rechaza la ocupación de las cavidades por moléculas monoméricas; en cambio, el agua líquida se considera como una mezcla de clústers abiertos y vacíos y un fluido denso compuesto por moléculas no enlazadas mediante enlaces de hidrógeno. Recientemente se ha citado nueva evidencia para ese modelo.

Esos dos tipos de modelo tienen en común una relación simbiótica entre las dos formas de agua: una enlazada mediante enlaces de hidrógeno o voluminosa y la otra sin enlaces de hidrógeno y densa. Podría esperarse que la evidencia espectroscópica confirme esta relación, pero este no es el caso. Así, el aumento en la temperatura, con lo cual cambia el equilibrio entre las dos formas de agua, promueve la desintegración de clústers por lo cual se espera que aumente la intensidad de absorción infrarroja debido a la vibración libre del enlace O-H, pero ese efecto no se observa para bandas mayores a 3400 cm^{-1} . Por otro lado la intensidad de muchas bandas de absorción bien definidas ($<800\text{ cm}^{-1}$) asociadas con enlaces de hidrógeno disminuyen rápidamente con el aumento de la temperatura. Esto sugiere que aun hay interacciones agua-agua bastante fuertes sin identificar, que son predominantes a elevadas temperaturas y que serían responsables de la alta temperatura crítica del agua. Esta dependencia con la temperatura también se ha observado mediante espectroscopía Raman de baja frecuencia para el agua líquida. La validez de algún tipo de modelo de mezcla se apoya en la absorción de ultrasonido en agua líquida. En resumen, es claro que no se puede hacer una elección decisiva entre los modelos existentes pues en el mejor de los casos ambos son solo aproximaciones.

Finalmente, la ganancia de calor y la pérdida de entropía que acompañan a la disolución de sustancias inertes en agua, son difíciles de explicar excepto en términos de formación de estructura del agua. Este efecto fue descrito inicialmente por Frank y Evans mediante el modelo de "Iceberg", el cual ha tenido gran aceptación hasta el día de hoy. Que el nombre

de hidratación hidrofóbica sea o no apropiado, no cambia el hecho de que no hay duda acerca de la realidad y la incidencia de un efecto de la entalpía y la entropía que origina la reacción entre el agua y moléculas inertes [125].

2.10.2. Estructura de alcoholes líquidos

Debido a que el átomo de oxígeno de una molécula de alcohol lleva un protón y dos pares de electrones no apareados puede esperarse que forme tres enlaces de hidrógeno con sus vecinos. Sin embargo, toda la evidencia muestra que no se forman más de dos enlaces y que cada oxígeno actúa a la vez como donador de protones o como aceptor de protones. Esta aparente limitación igual a “dar y recibir” puede deberse a la naturaleza cooperativa de los enlaces de hidrógeno; junto con el efecto estérico desfavorable de cada grupo orgánico que restringe el grado de orden que puede ser establecido en estado líquido y que se opone a un tipo de asociación tridimensional que es dominante en el agua. Las curvas de distribución radial de rayos X indican que, en cambio, los polímeros lineales de alcoholes mostrados en la figura 2-1 si se forman; y en el caso de los alcoholes lineales, estos pueden tender a asociarse de manera no aleatoria, con posiciones para los átomos de oxígeno en las que quedan en planos perpendiculares a las cadenas paralelas de hidrocarburo [130].

Esta asociación de alcoholes líquidos es descrita mediante un tratamiento termodinámico de soluciones ideales, y se describe bien en términos de equilibrio entre especies poliméricas. Esas especies normalmente se consideran como fragmentos de cadenas poliméricas las cuales son de longitud ilimitada en el estado cristalino, pero en el líquido no sobrepasan una complejidad, n , de 5 a 7 moléculas, o menores cuando se trata con alcoholes impedidos estéricamente [131].

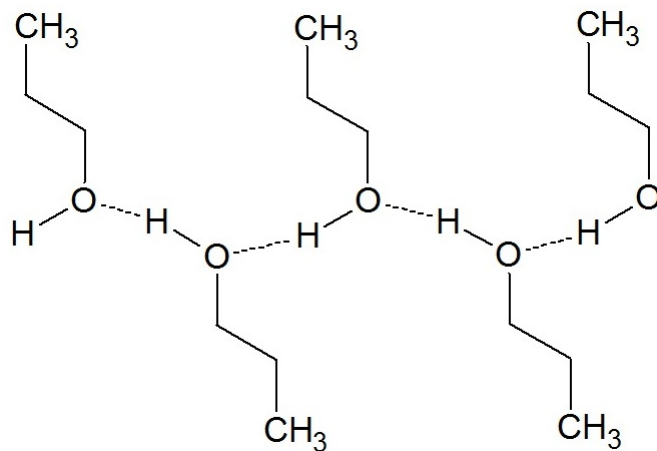


Figura 2-1.: Asociación de cadenas de alcohol mediante puentes de hidrógeno

A diferencia del agua, los alcoholes líquidos muestran un cierto rango de tiempos de relajación dieléctrica, de 10^{-9} , 10^{-10} y 10^{-11} segundos. La variación de esas relajaciones entre series homólogas puede deberse a la destrucción de la cadena polimérica, a la orientación de moléculas doblemente enlazadas mediante enlaces de hidrógeno (dentro de una cadena) o la orientación de moléculas con un solo enlace de hidrógeno o moléculas libres. Surge, entonces, una imagen de un equilibrio rápido entre cadenas poliméricas de muy corta vida, de longitudes variadas pero finitas, que tienen un determinado grado de rigidez debido a un apreciable impedimento de rotación interna. Los cálculos de los grados de polimerización y de las energías de los enlaces de hidrógeno (243 kJ mol^{-1}) proporcionan resultados que están en gran concordancia con los de otras fuentes.

Es claro que los enlaces de hidrógeno tienen un profundo efecto sobre las propiedades de los alcoholes líquidos, pero no tan marcados como para el agua, en el sentido de conferir una estructura abierta. En todo el rango de los alcoholes el efecto está sujeto a limitaciones estéricas fuertes; así, las constantes dieléctricas de 1-Octanol, 2-Octanol, 3-Octanol y 4-Octanol y de 4-metil-heptan-4-ol son respectivamente 9,8; 7,7; 6,5; 5,0; y 2,9 respectivamente. Esta variación dentro de una serie de isómeros solo puede ser función de la estereoquímica de asociación. Para los alcoholes pequeños, las constantes dieléctricas (a 25°C ; MetOH=32,63; EtOH=24,30; *n*-PrOH= 20,1) son aproximadamente proporcionales al número de grupos -OH por unidad de volumen, pero son más altas de lo que se prevé a partir del moderado valor del momento dipolar del grupo *OH* (1,53 Debye). Esto es consistente con la existencia de una co-asociación que lleva a un reforzamiento cooperativo de campos dipolares. Tal aumento en la constante dieléctrica se expresa mediante el parámetro de correlación de Kirkwood, *g*, el cual es mayor que la unidad (*g* solo es igual a 1 para líquidos desprovistos de fuerzas de asociación direccionales de corto rango) [132].

La evidencia de la espectroscopía infrarroja muestra que la asociación de alcoholes tiende a disminuir con el aumento de la masa molar y en el siguiente orden: primario > secundario > terciario. Con el aumento de la concentración de un alcohol en un solvente no polar, el fuerte pico -O-H característico de monómeros se reemplaza por un difuso y ancho espectro de asociación, indicando la presencia de un grupo hidroxilo que cubren un rango cuasi continuo de energías de interacción. Esta característica ha sido atribuida a las vibraciones del esqueleto carbonado y a las orientaciones aleatorias de especies vecinas de complejidad variada. Estudios más detallados han relacionado los grados de asociación determinados espectroscópicamente con las fugacidades de los componentes, con base en que las constantes de equilibrio para el primer paso de asociación (dimerización $K_{1,2}$) son diferentes de las que relacionan los pasos subsecuentes ($K_{n,n+1}$). En este sentido hay evidencia suficiente para afirmar que los dímeros, quizás porque son de mayor polaridad y reactividad, están desfavorecidos, comparados con polímeros mayores. Así, las constantes $K_{1,2}$ y $K_{2,3}$ para el butanol

en un solvente inerte se han determinado a partir de resonancia magnética de protones como 6,75 y 111 mol⁻¹ l, respectivamente. La mayor estabilidad de un tretrámero sobre la de un dímero se ilustra por los cambios de entalpía estándar para el proceso: 2ROH → (ROH)₂ ΔH₂^o y 4ROH → (ROH)₄ ΔH₄^o. Para el butanol ΔH₂^o = -21981 J, ΔH₄^o = -96790 J y para el metanol ΔH₂^o = -18715 J y ΔH₄^o = -125855 J. La diferencia de entalpía (ΔH₄^o - 4ΔH₂^o) quizás puede ser considerada como un indicativo de la mayor estabilidad de un tetrámero.

Aunque hay un acuerdo general sobre las principales características de asociación de alcoholes que se han mencionado, el conocimiento preciso sobre las entidades poliméricas aun es escaso.

Se ha propuesto la presencia de polímeros cíclicos en fase líquida que se consideran consistentes con los calores latentes de fusión y con los puntos de fusión de los alcoholes (que muestran un pequeño efecto por ruptura de enlaces de hidrógeno) comparados con los anormales calores latentes de evaporación y puntos de ebullición (que muestran una fuerte relación con la ruptura de enlaces de hidrógeno).

En general se puede afirmar que tanto el agua como los alcoholes se parecen entre sí en la facilidad para formar enlaces de hidrógeno, aunque las estructuras en las cuales esos enlaces se generan son muy diferentes en ambos casos.

2.10.3. Propiedades termodinámicas de mezclas cosolventes alcohol+agua

El sistema etanol-agua puede tomarse como una primera base para la discusión de las funciones termodinámicas de exceso en las mezclas de alcoholes monovalentes inferiores con agua. Para este sistema a 25 °C, los términos de la relación $\Delta G^E = \Delta H^E - T\Delta S^E$ se muestran en función de fracción molar de alcohol x_1 en las figuras 2-2, 2-3, 2-4. La energía Gibbs de exceso de mezcla, es positiva y muestra una tendencia casi simétrica respecto a la concentración de alcohol considerado ($x_1 = 0,5$); en cuanto a la entalpía de exceso, esta es negativa y muestra una tendencia asimétrica al igual que la entropía de exceso de las mezclas. Las magnitudes relativas inusuales de $T\Delta S^E$ y ΔH^E muestran claramente que la $T\Delta S^E$ es la función termodinámica que más contribuye a las desviaciones respecto a la ley de Raoult, determinando de este modo que incluso las mezclas exotérmicas, muestran desviaciones positivas al comportamiento ideal [133].

La interpretación de las funciones termodinámicas de exceso no se facilita por la virtual certeza de que son, en lo más simple, la resultante de las contribuciones que se oponen al proceso. Por lo tanto, al hacer una mezcla algunos enlaces de hidrógeno se rompen endotérmicamente y otros nuevos se forman exotérmicamente, entonces ΔH^E será una diferencia entre los dos

efectos térmicos que se presentan en el proceso de mezcla de los dos líquidos.

Para efectos de la descripción de los diferentes efectos termodinámicos que se presentan en las mezclas alcohol+agua, arbitrariamente se toma como punto de partida $x_1 = 0,8$; así, se puede observar que el número de “moles” de grupo hidroxilo por mol de fase líquida para el agua pura, la mezcla, y el etanol puro son 2, 1,2 y 1, respectivamente. Debido a que es más significativo definir las concentraciones de protones disponibles para el enlace de hidrógeno en estos líquidos, en el mismo orden se tiene, 111, 24, y 17 mol l⁻¹, respectivamente. No es concebible que en esta mezcla, se presente estructuración del estructura del agua, por lo que es evidente que la formación de la mezcla debe presentarse por una ruptura endotérmica masiva de enlaces de hidrógeno agua-agua, sin embargo, en la mezcla se produce un desprendimiento de calor y una apreciable pérdida de entropía relativa. Normalmente, esto denotaría el establecimiento de un ordenamiento debido a las fuerzas de atracción y, en el presente caso, esta indicación se refuerza debido a la ruptura de enlaces y pérdida del orden que participan en la deestructuración del agua. Se puede inferir que los enlaces de hidrógeno entre el etanol y el agua son fuertes y bien organizados.

Dado que el etanol, estadísticamente, tiene el doble de posibilidades de actuar como un aceptor de protones más que como un donante, y dado que el efecto inductivo del grupo alquilo puede promover la misma tendencia, es probable que en esta mezcla el etanol sea “más básico que el agua” lo que puede ser corroborado de acuerdo a los parámetros acidez y basicidad de Kamlet y Taft [134,135]

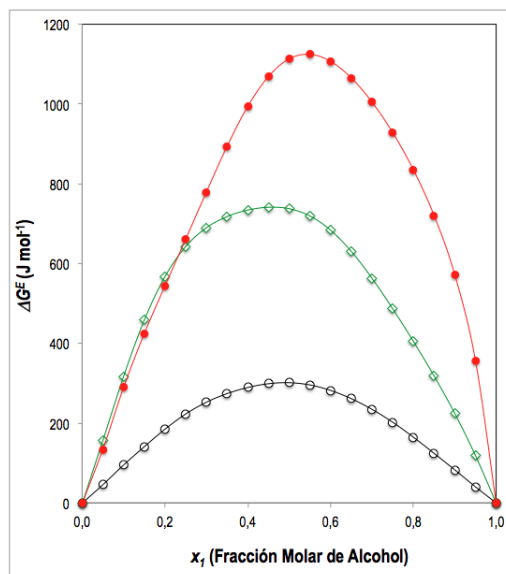


Figura 2-2.: Energía Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes MeOH+W(○), EtOH+W(◇) y *n*-PrOH+W(●) a 298,15 K.

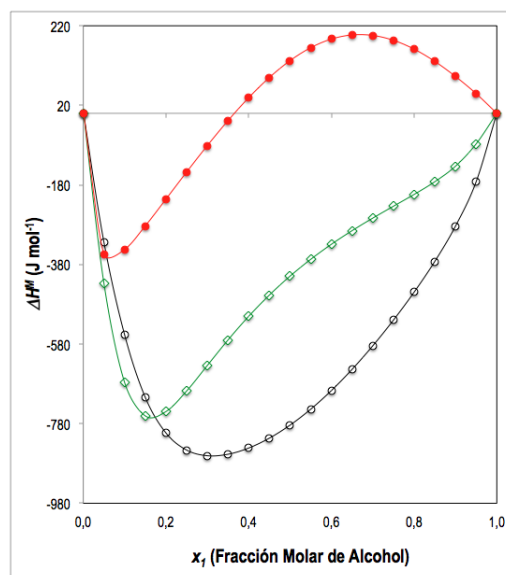


Figura 2-3.: Entalpías de mezcla de los sistemas cosolventes MeOH+W(○), EtOH+W(◇) y *n*-PrOH+W(●) a 298,15 K.

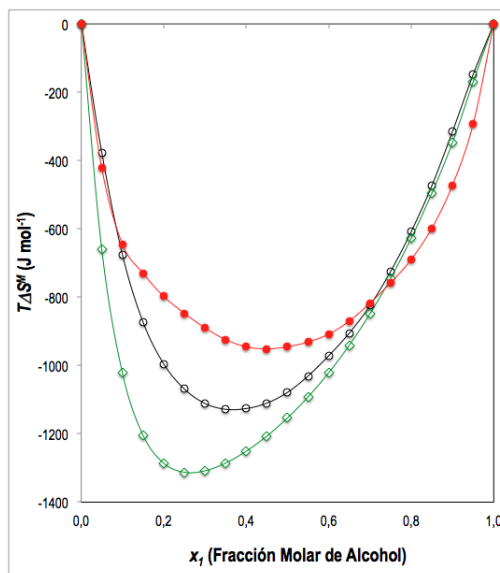


Figura 2-4.: Entropías de exceso de las mezclas cosolventes MeOH+W(○), EtOH+W(◇) y *n*-PrOH+W(●) a 298,15 K.

Hay evidencia de que Metanol (MeOH) < Etanol (EtOH) < *n*-Propanol (*n*-PrOH) < *n*-Butanol (*n*-ButOH) es el orden creciente de la facilidad del alcohol para aceptar protones, de tal manera que el enlace de hidrógeno entre *n*-ButOH y agua debe ser favorecida energéticamente; sin embargo, esto puede ser objeto de misma limitación estérica que restringiría el grado de asociación en el alcohol puro. Por lo que se esperaría menor número de enlaces, pero más fuertes, entre los componentes interrelacionados; por lo tanto es de esperar que en esta mezcla se presente una contribución exotérmica reduciendo a la ΔH^M general. El principal cambio en el equilibrio entre los procesos térmicos de la mezcla es, sin embargo, evidente en las “concentraciones de protones” en el agua, la mezcla, y el alcohol puro, para poder ser comparados con los previamente citados para el sistema etanol-agua; los cuales son 111, 15 y 13 mol l⁻¹, respectivamente. Se esperaría una ruptura de enlaces de hidrógeno mayor en la formación de esta mezcla, presentando una contribución positiva mayor para ΔH^M . Las constantes dieléctricas de las mezclas de alcohol-agua de EtOH(1) y *n*-PrOH(1), a $x_1 = 0,80$ son 27,5 y 11,3; la considerable diferencia entre estos valores corrobora lo anteriormente descrito.

Las figuras 2-2,2-3,2-4, también muestran las funciones de exceso del *n*-PrOH en donde se puede apreciar que este alcohol presenta dos tendencias de ΔH^M ; en mezclas ricas en agua, se presentan valores negativos y en mezclas ricas en alcohol se presentan valores positivos, por lo que en este caso tanto la ΔH^M como la $T\Delta S^E$ contribuyen al desvío del sistema con

respecto a la ley de Raoult. En este contexto, este comportamiento es consecuencia de la despolimerización del alcohol, pero la ruptura de enlaces es compensada con la formación de enlaces n -PrOH-W, y en las mezclas más polares, no hay ningún efecto de largo alcance como el que acompaña a la adición de un exceso de n -PrOH al agua.

En este orden de ideas, el comportamiento de las mezclas ricas en alcohol ha dado lugar a la opinión de que la despolimerización de un componente altamente asociado, y una fuerte atracción entre los diferentes componentes son factores dominantes en la formación de las mezclas alcohol-agua. De ser así, las relaciones deben ser evidentes en comparación con los sistemas que están dominados por estos mismos factores por separado. Los sistemas binarios acetona+cloroformo y tetracloruro de carbono+metanol proporcionan la base para una comparación de este tipo. Estos se ilustran en las figuras **2-5** y **2-6** respectivamente. En el primer caso, se presenta el enlace de hidrógeno uno a uno entre los componentes, dando lugar a una pérdida de entropía relativamente simétrica a la producción de calor. En el segundo caso, el metanol es despolimerizado por el tetracloruro de carbono, presentándose una absorción de calor, y no hay un aumento de entropía como consecuencia de la oclusión de moléculas del “diluyente” en una red de cadenas de polímero.

Un tercer factor importante en la identificación de los posibles eventos que se presentan en los diferentes sistemas alcohol+agua, es sugerida por la comparación de los sistemas alcohol+agua realizadas de acuerdo a las figuras **2-2**, **2-3**, **2-4**, en términos de ΔH^M en función de x_1 a $25^\circ C$ debido a que es mucho más adecuado para este propósito. Así, muestra que a medida que la cadena alifática se hace más larga, la despolimerización del alcohol gobierna la tendencia de la ΔH^M ; las demás funciones como ΔG^E muestran máximos casi simétricos en los tres casos, y es notablemente más bajo para el sistema de MeOH+W (no forma azeótropo); las curvas de ΔS^E en función de x_1 muestra los mínimos a concentraciones de alcohol (x_1) bajas en cada serie homóloga, lo cual es necesario para que la compensación ($\Delta G^E = \Delta H^M - T\Delta S^E$) casi simétrica observada en la figura **2-2** para la tendencia de ΔG^E se presente; ΔH^M varía de un alcohol a otro, de acuerdo a lo esperado en función de las tendencias de los alcoholes a la facilidad de formar puentes de hidrógeno.

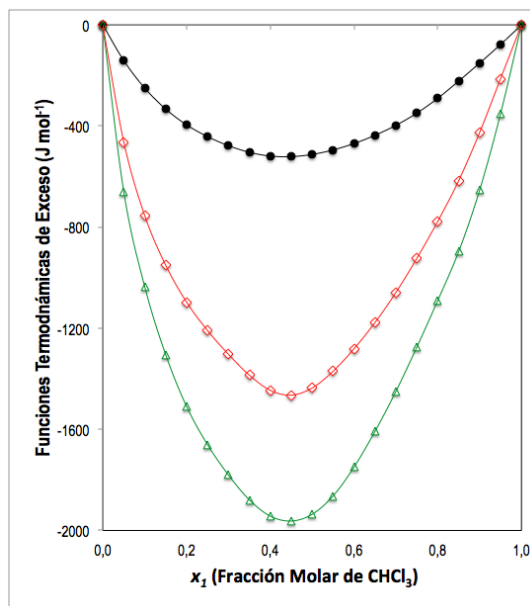


Figura 2-5.: Funciones termodinámicas de exceso del sistema acetona+cloroformo ($\Delta G^E = \bullet$; $\Delta H^M = \triangle$; $T\Delta S^E = \diamond$) a 298,15 K.

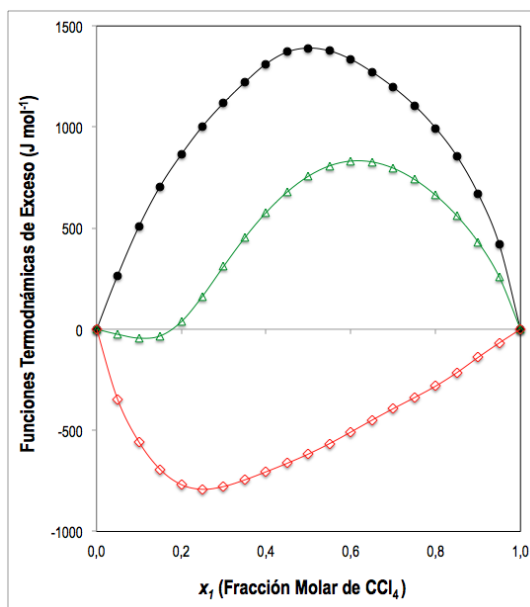


Figura 2-6.: Funciones termodinámicas de exceso del sistema metanol+tetracloruro de carbono ($\Delta G^E = \bullet$; $\Delta H^M = \triangle$; $T\Delta S^E = \diamond$) a 298,15 K.

2.11. Solubilidad de sulfonamidas en mezclas cosolventes.

Aunque la cosolvencia es una de las principales estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles, los estudios sobre la solubilidad de sulfonamidas y, en específico de Sulfadiazina (SD), Sulfamerazina (SMR) y Sulfametazina (SMT), son limitados.

Elworthy y Worthington [136], en 1968 reportaron la solubilidad de la SD en mezclas cosolventes agua + DMF a 293,15, 303,15 y 313,15 K (Tabla **2-1**); Bustamante *et al.*, en 1993 reportaron datos de solubilidad de SD y SMT en mezclas cosolventes dioxano + agua a 298,15 K [95] y en 1994 presentan datos de solubilidad de la SMT en mezclas EtOH + agua a 298,15 K [137] (Tabla **2-1**). En cuanto a datos de solubilidad en mezclas cosolventes para SMR, no se reportan en literatura.

Un excelente compendio de datos de solubilidad en medios acuosos, lo presenta el profesor Jouyban, en su libro “Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals” [138], en el que corrobora la limitada investigación sobre solubilidad de estas tres sulfonamidas en sistemas cosolventes.

Tabla 2-1.: Solubilidad de SD y SMT en diferentes mezclas cosolventes reportados en literatura

ϕ_1^a	SD x_3^b	SMT x_3^c	SMT x_3^d	w_1^e	SD x_3^e		
	298,15 K	298,15 K	298,15 K		293,15 K	303,15 K	313,15 K
0,00	$4,40 \times 10^{-6}$	$3,03 \times 10^{-6}$	$3,03 \times 10^{-6}$	0,000	$3,27 \times 10^{-6}$	$5,47 \times 10^{-6}$	$9,29 \times 10^{-6}$
0,10	$1,45 \times 10^{-5}$	$6,63 \times 10^{-6}$		0,005	$3,54 \times 10^{-6}$	$5,92 \times 10^{-6}$	$9,97 \times 10^{-6}$
0,20	$6,08 \times 10^{-5}$	$2,44 \times 10^{-5}$		0,010	$3,78 \times 10^{-6}$	$6,39 \times 10^{-6}$	$1,07 \times 10^{-5}$
0,30	$1,37 \times 10^{-4}$	$7,57 \times 10^{-5}$	$1,89 \times 10^{-4}$	0,020	$4,37 \times 10^{-6}$	$7,21 \times 10^{-6}$	$1,21 \times 10^{-5}$
0,40	$2,10 \times 10^{-4}$	$1,88 \times 10^{-4}$		0,030	$5,00 \times 10^{-6}$	$8,18 \times 10^{-6}$	$1,38 \times 10^{-5}$
0,50	$5,52 \times 10^{-4}$	$4,32 \times 10^{-4}$	$6,39 \times 10^{-4}$	0,050	$6,44 \times 10^{-6}$	$1,06 \times 10^{-5}$	$1,74 \times 10^{-5}$
0,60	$8,41 \times 10^{-4}$	$9,66 \times 10^{-4}$	$1,00 \times 10^{-3}$	0,100	$1,33 \times 10^{-5}$	$1,97 \times 10^{-5}$	$3,19 \times 10^{-5}$
0,65		$1,42 \times 10^{-3}$		0,200	$3,35 \times 10^{-5}$	$4,87 \times 10^{-5}$	$8,21 \times 10^{-5}$
0,70	$1,26 \times 10^{-3}$	$1,76 \times 10^{-3}$	$1,24 \times 10^{-3}$	0,300	$7,91 \times 10^{-5}$	$1,14 \times 10^{-4}$	$1,75 \times 10^{-4}$
0,75	$1,62 \times 10^{-3}$	$2,42 \times 10^{-3}$	$1,37 \times 10^{-3}$	0,500	$4,08 \times 10^{-4}$	$5,84 \times 10^{-4}$	$8,81 \times 10^{-4}$
0,80	$1,76 \times 10^{-3}$	$2,87 \times 10^{-3}$	$1,49 \times 10^{-3}$	0,700	$2,94 \times 10^{-3}$	$3,73 \times 10^{-3}$	$5,50 \times 10^{-3}$
0,85	$1,81 \times 10^{-3}$	$3,48 \times 10^{-3}$	$1,44 \times 10^{-3}$	0,780	$7,75 \times 10^{-3}$	$8,84 \times 10^{-3}$	$1,14 \times 10^{-2}$
0,87	$1,77 \times 10^{-3}$			0,890	$2,32 \times 10^{-2}$	$2,60 \times 10^{-2}$	$2,90 \times 10^{-2}$
0,90	$1,62 \times 10^{-3}$	$3,58 \times 10^{-3}$	$1,27 \times 10^{-3}$	1,000	$6,02 \times 10^{-2}$	$6,29 \times 10^{-2}$	$6,57 \times 10^{-2}$
0,92		$3,59 \times 10^{-3}$					
0,94	$1,36 \times 10^{-3}$	$3,53 \times 10^{-3}$					
0,95			$1,38 \times 10^{-3}$				
0,96	$1,09 \times 10^{-3}$	$3,11 \times 10^{-3}$					
0,98	$7,73 \times 10^{-4}$	$2,75 \times 10^{-3}$					
0,99		$2,06 \times 10^{-3}$	$7,49 \times 10^{-4}$				
1,00	$4,97 \times 10^{-4}$	$1,49 \times 10^{-3}$					

^a ϕ_1 es la fracción volumétrica del cosolvente en las mezclas libres de soluto.

^b x_3 es la solubilidad de SD en mezclas cosolventes DIOX + agua a 298,15 K [95]

^c x_3 es la solubilidad de SMT en mezclas cosolventes DIOX + agua a 298,15 K [95]

^d x_3 es la solubilidad de SMT en mezclas cosolventes EtOH + agua a 298,15 K [137]

^e w_1 es la fracción másica del *N,N*-dimetilformamida (DMF) en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^f x_3 es la solubilidad de SD en mezclas cosolventes agua + DMF a 293,15, 303,15 y 313,15 K [136],

2.12. Características de los principios activos estudiados

A continuación se presentan las principales características fisicoquímicas de las sulfonamidas estudiadas en este trabajo [18,32]

2.12.1. Sulfadiazina

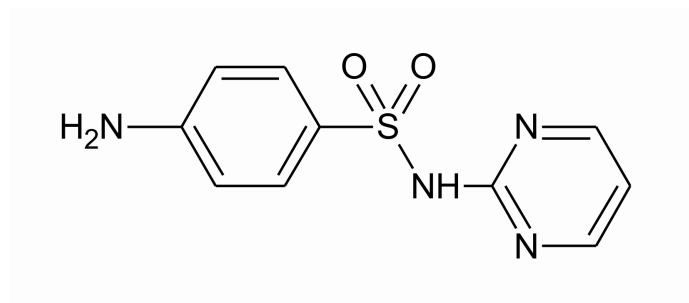


Figura 2-7.: Estructura molecular de la Sulfadiazina

Nombre de la IUPAC	4-amino- <i>N</i> -(pirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida
Fórmula química	$C_{10}H_{10}N_4O_2S$
Número CAS	68-35-9
Masa molar	$250,277 \text{ g mol}^{-1}$
Solubilidad en el agua	$0,077 \text{ mg/ml}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$
$\log P$	-0,2
Temperatura fusión	$259,5 \text{ }^\circ\text{C}$
Entalpía de fusión	$44,3(\pm 0,4) \text{ kJ mol}^{-1}$
Entropía de fusión	$83,19(\pm 0,7) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$

2.12.2. Sulfamerazina

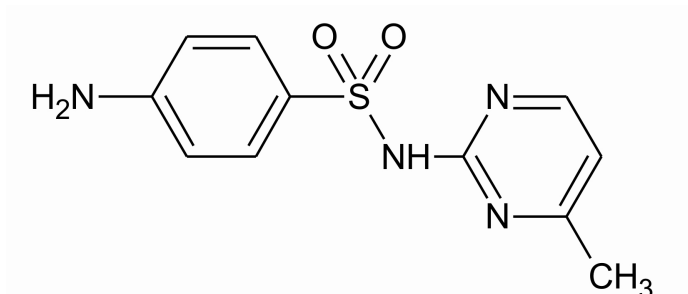


Figura 2-8.: Estructura molecular de la Sulfamerazina

Nombre de la IUPAC	4-amino- <i>N</i> -(4-metilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida
Fórmula química	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
Número CAS	127-79-7
Masa molar	264,304 g mol ⁻¹
Solubilidad en el agua	0,202 mg/ml a 25 °C
log <i>P</i>	-0,14
Temperatura fusión	235,3 °C
Entalpía de fusión	41,3(±1,0) kJ mol ⁻¹
Entropía de fusión	81,2(±1,9) J mol ⁻¹ K ⁻¹

2.12.3. Sulfametazina

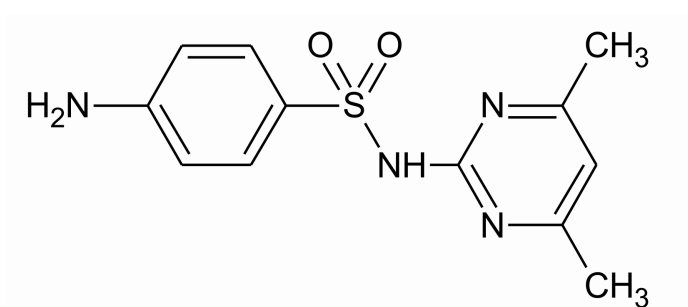


Figura 2-9.: Estructura molecular de la Sulfametazina

Nombre de la IUPAC	4-amino- <i>N</i> -(4,6-dimetilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida
Fórmula química	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$
Número CAS	57-68-1
Masa molar	$278,33 \text{ g mol}^{-1}$
Solubilidad en el agua	0,15 mg/ml a 25 °C
$\log P$	-0,89
Temperatura fusión	195,8 °C
Entalpía de fusión	$39,2(\pm 0,7) \text{ kJ mol}^{-1}$
Entropía de fusión	$83,6(\pm 1,5) \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$

3. Objetivos

3.1. General

Estudiar fisicoquímicamente el proceso de disolución de tres sulfonamidas estructuralmente relacionadas (Sufadiazina (SD), Sulfamerazina (SMR) y Sulfametazina (SMT)), en las mezclas cosolventes metanol + agua; etanol + agua y 1-propanol + agua a cinco temperaturas, como aporte a la generación y sistematización de información fisicoquímica de estos fármacos en solución y el entendimiento del efecto del grupo metilo sobre los aspectos termodinámicos de disolución en mezclas cosolventes.

3.2. Específicos

1. Determinar la solubilidad en equilibrio de la Sufadiazina (SD), Sulfamerazina (SMR) y Sulfametazina (SMT) en las mezclas cosolventes metanol + agua; etanol + agua y 1-propanol + agua, a cinco temperaturas.
2. Calcular las funciones termodinámicas, correspondientes a los procesos de disolución y de mezcla, de la Sufadiazina (SD), Sulfamerazina (SMR) y Sulfametazina (SMT) en las mezclas cosolventes metanol + agua; etanol + agua y 1-propanol + agua.
3. Desafiar algunos modelos matemáticos semiempíricos, utilizados en la predicción de la solubilidad de fármacos en medios acuosos, con los datos de solubilidad experimental de las sulfonamidas estudiadas.
4. Interpretar los resultados en términos de las posibles interacciones moleculares que puedan presentarse entre los solutos en estudio y los medios utilizados, teniendo en cuenta las diferencias estructurales tanto de las tres sulfonamidas, como la de los alcoholes empleados en las mezclas cosolventes.

4. Parte Experimental

4.1. Materiales

Sulfadiazina R.A. Sigma, pureza >99.0 %; Sulfamerazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; Sulfametazina R.A Sigma, pureza >99.0 %; Etanol absoluto R.A Merck pureza >99.5 %; Metanol Reag. Ph Eur HPLC, Merck, pureza >99,9 %; 1-propanol R.A Merck, pureza >99,9 %; Acetonitrilo Reag. Ph Eur, Merck, pureza > 99.9 %; ácido trifluoroacético (TFA) Merck (Alemania), pureza > 99.9 %; filtros de membrana de acetato de celulosa 0,3 μm Advantec MFS, Inc.; tamiz molecular numero 3 y 4 Merck, filtros Millipore Corp. Swinnex [®] 0,45 μm ; Columna Eclipse XD-C18 4,6x150 mm.

4.2. Equipos

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

4.3. Metodología

4.3.1. Validación de la metodología analítica para la cuantificación de la solubilidad de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes

De acuerdo al método de agitación de frasco [139], la tercera etapa, implica el uso de una metodología analítica para la cuantificación del analito de interés, la cual debe ser validada para evaluar los métodos desarrollados, con el ánimo de proporcionar resultados precisos en su aplicación rutinaria [140, 141]. En este sentido la ICH (International Conference on Harmonisation) , ha concertado los requisitos en dos directrices, la **Q2A** y la **Q2B** [142, 143]. La primera resume y define las características de validación necesarias para varios tipos de

procedimientos de ensayo, y la segunda describe los datos experimentales requeridos y la interpretación estadística de los mismos. En función de lo anterior se desarrolla la validación de la metodología analítica para la cuantificación de la SD, SMR y SMT en tres mezclas cosolventes (MeOH + W, EtOH + W y *n*-PrOH + W), mediante el método analítico de espectrofotometría UV en razón a que las tres sulfonamidas presentan en su estructura molecular grupos cromóforos, los cuales permiten obtener una adecuada absorción en la región UV. Debido a que la técnica UV, no es una metodología específica, ya que no permite discriminar a que analito corresponde una lectura, se hace necesario garantizar que en el momento de la determinación de la absorbancia, la muestra corresponda al analito de interés y no a una mezcla de sustancias o productos de degradación, por lo que se realizó un análisis por cromatografía líquida de alta eficiencia con detección de arreglo de diodos (CLAE-DAD) para garantizar que durante el tiempo de equilibrio de saturación las sulfonamidas no se degradarán alterando los resultados. Los parámetros evaluados se muestran en el anexo A.

Condiciones CLAE-DAD

Se empleó un cromatógrafo líquido modular Agilent 1200 Series, con automuestreador Agilent 1260 Infinity, desgasificador Agilent 1200 Series, bomba cuaternaria Agilent 1200 Series, detector UV/VIS con arreglo de diodos e integrador Agilent 1200 Series, así como una columna Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, 3,5-5 μm) cuya temperatura de operación fue de 25 °C. El volumen de inyección fue de 10 μl ; la fase móvil utilizada fue sistema de gradiente lineal de dos solventes agua/acetronitrilo, ambos con ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05 % cuya composición de partida fue 90/10 a cero minutos, luego se cambió a 85/15 a los diez minutos. La velocidad de flujo fue de 2,5 ml/min, y las longitudes de onda empleadas para la cuantificación fueron de 254 nm [144] y 268 nm [145], con un ancho de pico de 0,1 minutos, en un rango de escaneo de 190 a 400 nm y un ancho de banda de 1,0 nm con una apertura (slit) de 4 nm.

4.3.2. Sistemas cosolventes empleados en el estudio de solubilidad de las sulfonamidas

Los solventes (Metanol, Etanol y 1-propanol) se deshidrataron usando tamiz molecular (Merck, 3 Å) antes de preparar las mezclas cosolventes.

En el estudio de solubilidad de las sulfonamidas en mezclas cosolventes se emplearon los sistemas binarios, metanol + agua, etanol + agua y 1-propanol + agua, además de los cuatro solventes puros (metanol, etanol, 1-propanol y agua), variando de 0,100 en 0,100 de fracción másica de cosolvente, obteniendo nueve mezclas para cada sistema.

4.3.3. Preparación de los sistemas cosolventes

En la tabla 4-1 se indica la composición y la masa de los componentes, para preparar 20 gramos de la mezcla cosolvente empleada.

La mezcla se preparó por triplicado en frascos de vidrio ámbar con capacidad de 30 ml en donde posteriormente se adicionó cada sulfonamida, y todo el sistema se colocó a cada una de las temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 \pm 0,05 K).

Tabla 4-1.: Masa de los componentes necesarios para preparar 20 gramos de cada una de las mezclas cosolventes empleadas en el estudio de solubilidad de las sulfonamidas

Componente (g)	Fracción Másica de Alcohol										
	0,00	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50 0	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00
Cosolvente(1)	20,00	18,00	16,00	14,00	12,00	10,00	8,00	6,00	4,00	2,00	0,00
Agua (2)	0,00	2,00	4,00	6,00	8,00	10,00	12,00	14,00	16,00	18,00	20,00

4.4. Determinación de la solubilidad de las sulfonamidas

4.4.1. Método de agitación de frasco

En la presente investigación se empleó el método de agitación de frasco propuesto por Higuchi y Connors [139] el cual es el más confiable y ampliamente utilizado en la determinación solubilidad. Este método permite determinar la solubilidad termodinámica.

Preparación de la muestra

Se adicionó una cantidad de sulfonamida suficiente para obtener una solución saturada en equilibrio con la fase sólida a 20 g de mezcla cosolvente, contenida en frascos de vidrio ámbar de capacidad de 30 ml con tapa de polipropileno.

Cada muestra fue sometida a ultrasonido durante 30 minutos antes de ser colocadas en el termostato a la temperatura de estudio, posteriormente se agitaron periódicamente durante el tiempo requerido para alcanzar el equilibrio (3 días).

Separación de fases

Para la separación de fases de la solución saturada, se empleó el método de filtración.

Las muestras fueron filtradas a través de membranas con diámetro de poro de $0,45 \mu\text{m}$ para asegurar la ausencia de partículas sólidas, teniendo en cuenta que las jeringas y filtros estuvieron 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 purgó el mismo con la solución saturada con el objeto de saturar los posibles sitios de adsorción.

Análisis de la solución saturada y la fase sólida

Se realizó un análisis espectrofotométrico UV, para lo cual se tomó una masa de solución de cada una de las muestras, realizando las respectivas diluciones gravimétricas con etanol y luego se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro.

Se aseguró que la absorbancia se encontrara en la zona de linealidad de la curva de calibración obtenida para cada sulfonamida.

Determinación de la densidad de las soluciones saturadas

Este procedimiento se realizó con el fin de convertir la solubilidad de las sulfonamidas, expresada en fracción molar a molaridad (expresiones gravimétrica y volumétrica, respectivamente). Para ello se empleó un densímetro digital que permite determinar la densidad con cuatro cifras decimales. Las muestras fueron previamente filtradas antes de la realización de la lectura que se expresa en g cm^{-3} .

Tratamiento matemático de los datos.

Cada valor de solubilidad se presenta como el resultado del promedio de mínimo tres determinaciones con su respectiva desviación estándar, expresada aplicando el criterio del 3-30 [146]. Dichos valores se utilizaron para realizar los gráficos respectivos de van't Hoff que se ajustaron por el método de los mínimos cuadrados, aplicando a su vez, métodos de propagación de incertidumbre [147].

5. Resultados y discusión

A continuación se presentan los resultados experimentales correspondientes a la solubilidad de las tres sulfonamidas estudiadas, en las diferentes mezclas cosolventes (MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W) y los solventes puros (W, MeOH, EtOH y *n*-PrOH), a las cinco temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K); el análisis termodinámico y de solvatación preferencial, así como el desafío frente a diferentes modelos empíricos desarrollados para la predicción de la solubilidad termodinámica.

5.1. Validación de la metodología analítica

En el anexo A se presentan los resultados correspondientes a la validación de la metodología analítica por espectrofotometría UV/VIS para la cuantificación de la SD, SMR y SMT, desarrollada para la determinación de la solubilidad de estos fármacos en los sistema cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W y los cuatro solventes puros (W, MeOH, EtOH y *n*-PrOH).

5.2. Solubilidad y termodinámica de soluciones de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W

Con el fin de proponer las posibles interacciones intermoleculares presentes en las soluciones saturadas de **SD**, **SMR** o **SMT**, es importante tener en cuenta que estos fármacos actúan como bases de Lewis (debido a sus grupos $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-$, y $=\text{N}-$) y, como ácidos de Lewis (debido a sus grupos $-\text{NH}_2$ y $>\text{N}-\text{H}$) con el fin de establecer enlaces de hidrógeno con los grupos $-\text{OH}$ de los disolventes.

La solubilidad experimental, de las tres sulfonamidas (SD, SMR, SMT) en los tres sistemas cosolventes (MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W) y los cuatro solventes puros (W, MeOH, EtOH y *n*-PrOH) a las cinco temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 \pm 0,05 K) se presenta en las escalas de concentración de fracción molar (x_3) y molaridad (C). La primera expresa la proporción en la que se encuentran los moles de soluto con respecto

a los moles totales de solución, esta escala de concentración es utilizada en los cálculos de las funciones termodinámicas relacionadas con el proceso de solución en los diferentes medios, debido a que presenta una relación directa entre el número de moles del soluto y del solvente, presentes en la muestra en equilibrio [148], mientras que la segunda es relevante por su indiscutible importancia en las ciencias farmacéuticas debido a que es una expresión volumétrica, la cual se calcula a partir de la solubilidad experimental expresada en unidades gravimétricas ($\mu\text{g g}^{-1}$) y la densidad de las soluciones saturadas (g cm^{-3}) (ver anexo B).

5.2.1. Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W

En las tablas 5-1 y 5-2 se presenta la solubilidad de las tres sulfonamidas expresadas en x_3 y C_3 en el sistema cosolventes MeOH+W; en todos los casos los coeficientes de variación porcentuales son menores al 2 %.

Se observa un aumento de la solubilidad de las sulfonamidas por el incremento de la temperatura, lo que implica que el proceso de solución de los fármacos en estudio, en las mezclas cosolventes MeOH+W, es favorecido al suministrar energía al sistema y demostrado además que el proceso es endotérmico.

A partir del cálculo de los parámetros de solubilidad de las tres sulfonamidas mediante el método de contribución de grupos de Fedors (Anexo B), se puede observar, que aunque el parámetro de solubilidad de la SD ($\delta_3 = 28,9 \text{ MPa}^{1/2}$) es mayor que el de la SMR ($\delta_3 = 28,1 \text{ MPa}^{1/2}$) y SMT ($\delta_3 = 27,27 \text{ MPa}^{1/2}$) por lo que se esperaría que SD fuera más soluble que las otras dos sulfonamidas, en cualquier mezcla cosolvente MeOH+W o solvente puro MeOH ($\delta_1 = 29,3 \text{ MPa}^{1/2}$) o W ($\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) puesto que su parámetro de solubilidad es el más similar al del solvente; experimentalmente la SD, presenta la menor solubilidad y la SMT la mayor solubilidad. Sin embargo si se observan las entalpías y temperaturas de fusión, la SD ($\Delta H_{fus}=44,3(\pm 0,4) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $T_{fus}=259,5 \text{ }^\circ\text{C}$) presenta una magnitud mayor comparada con la SMR ($\Delta H_{fus}=41,3(\pm 1,0) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $T_{fus}=235,3 \text{ }^\circ\text{C}$) y la SMT ($\Delta H_{fus}=39,2(\pm 0,7) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, $T_{fus}=195,8 \text{ }^\circ\text{C}$) indicando que la solubilidad de estos fármacos es claramente influenciada por las interacciones soluto-soluto, las cuales son más fuertes para la SD, razón por la cual, posiblemente esta sulfonamida presenta la menor solubilidad entre las tres sulfonamidas estudiadas a todas las temperaturas de estudio (figura 5-4).

De acuerdo a la tabla 5-1 y las figuras 5-1, 5-2 y 5-3 en donde se presenta la solubilidad de las tres sulfonamidas en fracción molar, se observa que a medida que la polaridad de la mezcla cosolvente incrementa, la solubilidad de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) disminuye, alcanzando su mayor solubilidad en metanol puro ($\delta_1=29,30 \text{ MPa}^{1/2}$) a la mayor temperatura de estudio (313,15 K) y su menor solubilidad en agua pura ($\delta_2=47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) a la menor

temperatura de estudio (293,15 K). Este resultado, demuestra el efecto cosolvente positivo del MeOH en la solubilidad de estos tres fármacos, debido a que posiblemente, al aumentar la concentración MeOH en la mezcla cosolvente, este disminuye las interacciones cohesivas del agua [36], reduciendo el efecto “squeezing out” o exclusión de moléculas de solutos poco polares de una matriz acuosa debido a las interacciones agua-agua; además el incremento de la proporción de MeOH en el sistema reduce la polaridad del medio, siendo este más afín a las sulfonamidas, debido a que se promueve una combinación de puentes de hidrógeno entre las sulfonamidas y el solvente e interacciones no covalentes entre el grupo metilo del alcohol y la zona no polar de las sulfonamidas.

De otro lado la baja solubilidad de las tres sulfonamidas en agua y en mezclas ricas en agua, puede deberse a la estructuración de este solvente alrededor de las grupos no polares de las sulfonamidas (hidratación hidrofóbica), por lo que al adicionar MeOH a la mezcla cosolvente este promovería la desestructuración del agua alrededor de estos grupos promoviendo una mejor interacción soluto-solvente debido a que aumentaría la proporción de agua no estructurada en el medio.

Sin embargo, de acuerdo a la tabla 5-2 y la figura 5-5, en donde la solubilidad se expresa en molaridad (mol l^{-1}), se observa un incremento en la solubilidad de la SD al incrementar la proporción MeOH en la mezcla, hasta alcanzar una fracción másica de 0,80 en MeOH ($x_1 = 0,83$, $\delta_{1+2} = 30,80 \text{ MPa}^{1/2}$) y al continuar aumentando la proporción de MeOH, se presenta una disminución de la solubilidad del fármaco. Esta diferencia en el comportamiento de la solubilidad para la SD, expresada en diferentes escalas de concentración es consecuencia de las definiciones de cada una de las mismas; además, mientras la fracción molar relaciona el número de moles del soluto y el solvente, independiente del volumen de la solución, la molaridad al ser una expresión volumétrica, depende directamente de las expansiones o contracciones volumétricas de la solución, consecuencia de la variación de la temperatura. En cuanto a la SMR y SMT (tabla 5-2 y figuras 5-6 y 5-7), la solubilidad también aumenta a medida que disminuye la polaridad del sistema, mediante el incremento de la concentración de MeOH en la mezcla cosolvente

La máxima solubilidad de SD expresada en molaridad se alcanza en la mezcla cosolvente 0,80 en fracción másica ($x_{\text{MeOH}} = 0,69$, $\delta_{1+2} = 32,36 \text{ MPa}^{1/2}$) a 313,15 K y para la SMR y SMT esta se alcanza en MeOH puro ($\delta_1 = 29,30 \text{ MPa}^{1/2}$) a 313,15 K.

Tabla 5-1.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, expresada en fracción molar, incluyendo solubilidad ideal a varias temperaturas .

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina 100.000 x_3				
			$T=293,14\ K$	$T=298,15\ K$	$T=303,15\ K$	$T=308,15\ K$	$T=313,15\ K$
0,00	0,0000	47,86	0,3799±0,0013	0,4809±0,0023	0,649±0,004	0,868±0,018	1,141±0,015
0,10	0,0588	45,57	0,5461±0,0019	0,737±0,005	0,974±0,005	1,321±0,011	1,801±0,011
0,20	0,1232	43,40	0,836±0,012	1,184±0,019	1,59±0,14	2,103±0,021	2,906±0,026
0,30	0,1942	41,33	1,901±0,011	2,350±0,010	3,23±0,12	4,503±0,014	6,25±0,05
0,40	0,2726	39,36	2,749±0,029	3,88±0,05	5,06±0,06	6,72±0,05	8,78±0,15
0,50	0,3199	37,49	4,74±0,03	6,05±0,03	7,64±0,09	10,12±0,11	13,40±0,14
0,60	0,4575	35,70	7,49±0,11	9,35±0,17	11,53±0,08	15,33±0,16	19,4±0,3
0,70	0,5675	33,99	10,4±0,9	12,86±0,02	15,22±0,14	19,1±0,3	25,6±0,5
0,80	0,6922	32,36	13,1±0,8	15,54±0,12	19,31±0,09	23,75±0,13	30,2±0,4
0,90	0,8350	30,80	14,4±0,5	18,0±0,3	21,1±0,4	26,2±0,4	32,7±0,3
1,00	1,0000	29,30	16,2±0,7	19,12±0,16	23,6±0,3	29,0±0,5	34,01±0,23
	Ideal		254,5±1,0	301,40±1,2	356,0±1,2	419,2±1,7	492,5±2,0
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina, 10.000 x_3				
			$T=293,14\ K$	$T=298,15\ K$	$T=303,15\ K$	$T=308,15\ K$	$T=313,15\ K$
0,00	0,0000	47,86	0,1340±0,0024	0,1712±0,0027	0,2085±0,0013	0,258±0,003	0,316±0,004
0,10	0,0588	45,57	0,11564±0,0016	0,216±0,004	0,2651±0,0023	0,326±0,005	0,4173±0,0030
0,20	0,1232	43,40	0,24887±0,00011	0,320±0,005	0,419 ±0,005	0,564±0,007	0,726 ±0,007
0,30	0,1942	41,33	0,380±0,003	0,478±0,010	0,621 ±0,009	0,8217±0,0021	1,087±0,018
0,40	0,2726	39,36	0,626±0,003	0,815±0,006	0,999±0,010	1,296±0,024	1,668±0,005
0,50	0,3599	37,49	1,539±0,019	1,87±0,04	2,395±0,029	3,08±0,04	3,688±0,022
0,60	0,4575	35,70	2,532±0,020	3,00 ±0,04	3,785±0,026	4,73±0,04	5,89±0,05
0,70	0,5675	33,99	3,664±0,015	4,29±0,05	5,22±0,03	6,719±0,013	8,25±0,08
0,80	0,6922	32,36	4,97±0,03	5,73±0,07	7,23±0,04	8,63±0,06	10,36±0,06
0,90	0,8350	30,80	6,154±0,014	7,16±0,07	8,94 ±0,03	10,457±0,025	12,10±0,04
1,00	1,0000	29,30	7,666±0,028	8,700±0,017	10,4±0,6	11,71±0,08	13,53±0,04
	Ideal		46,2±1,1	54,5±1,3	64,1±1,5	75,3±1,8	88,1±2,1
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfametazina 10.000 x_3				
			$T=293,14\ K$	$T=298,15\ K$	$T=303,15\ K$	$T=308,15\ K$	$T=313,15\ K$
0,00	0,00 00	47,86	0,2221±0,0012	0,2814±0,014	0,367±0,003	0,4333±0,0015	0,555±0,007
0,10	0,0588	45,57	0,3363±0,0016	0,431±0,07	0,563±0,005	0,694±0,009	0,873±0,005
0,20	0,1232	43,40	0,565±0,005	0,727±0,04	0,905±0,005	1,191±0,010	1,51±0,06
0,30	0,1942	41,33	1,007±0,019	1,224±0,018	1,622±0,013	2,170±0,023	2,68±0,05
0,40	0,2726	39,36	1,847±0,005	2,298±0,021	3,05±0,07	4,00±0,09	5,08±0,07
0,50	0,3599	37,49	2,926±0,022	3,96±0,05	5,14±0,05	6,576±0,022	8,51±0,06
0,60	0,4575	35,70	4,59±0,08	6,18±0,14	7,76±0,07	10,5±0,07	13,32±0,27
0,70	0,5675	33,99	7,016±0,022	9,30±0,30	12,40±0,27	15,72±0,25	20,5±0,7
0,80	0,6922	32,36	10,87±0,03	13,38±0,20	18,4±0,3	22,37±0,28	30,0±0,6
0,90	0,8350	30,80	13,93±0,25	17,75±0,15	23,11±0,16	27,7±0,6	36,1±0,4
1,00	1,0000	29,30	16,13±0,12	20,1±0,4	26,16±0,22	31,99±0,38	39,5±0,7
	Ideal		88,6±1,6	105,0±1,9	124,1±2,2	146,3±2,6	172,0±3,1

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto MPa^{1/2}

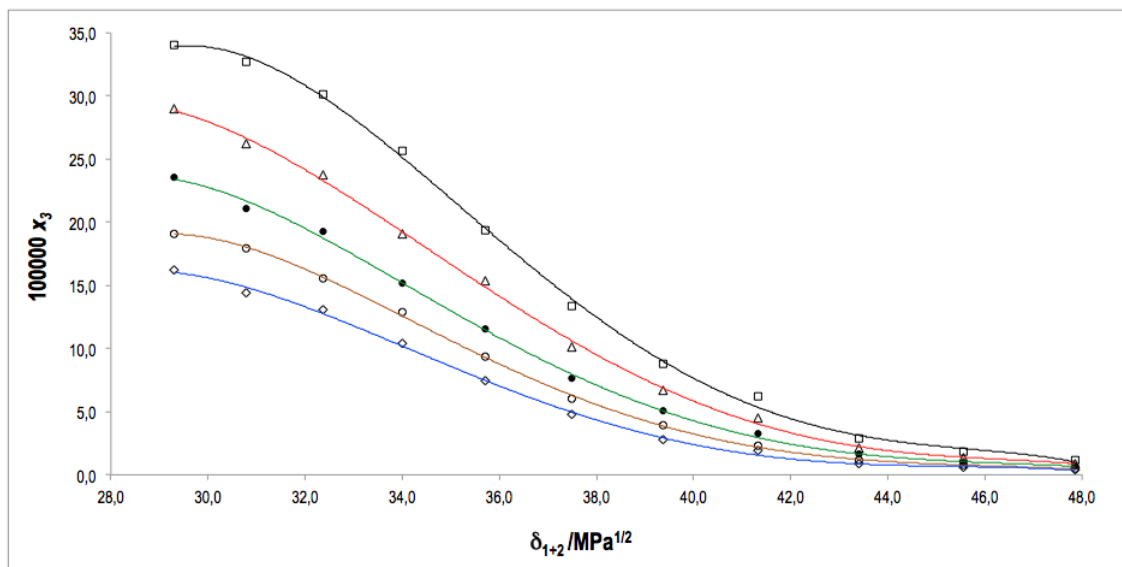


Figura 5-1.: Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas (◇=293,15 K; ○=298,15 K; ●=303,15 K; △=308,15 K y □=313,15 K) expresada en fracción molar (x_3)

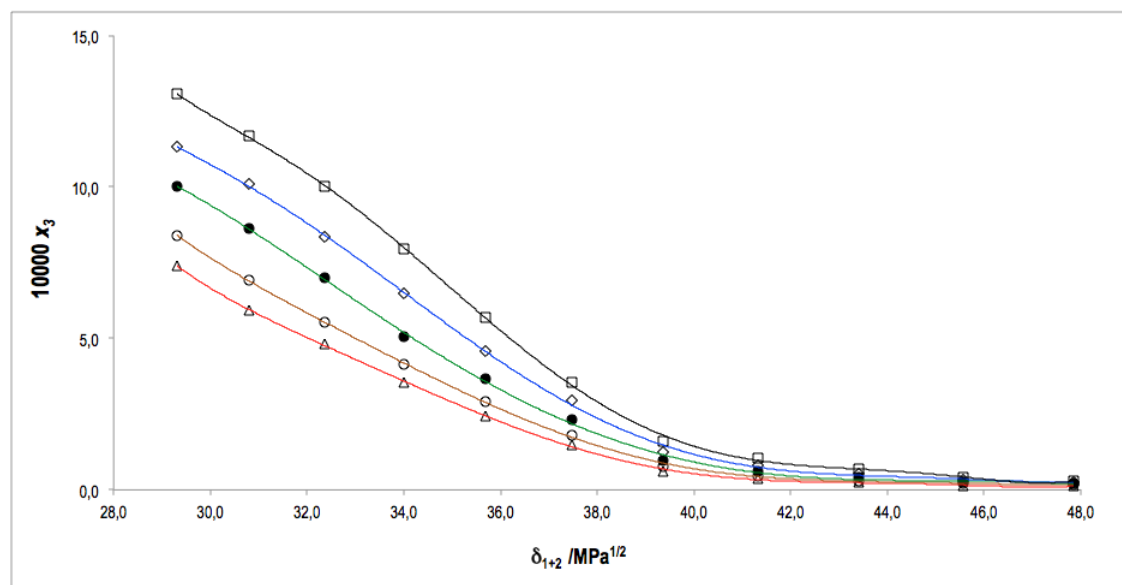


Figura 5-2.: Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas (△=293,15 K; ○=298,15 K; ●=303,15 K; ◇=308,15 K y □=313,15 K) expresada en fracción molar (x_3)

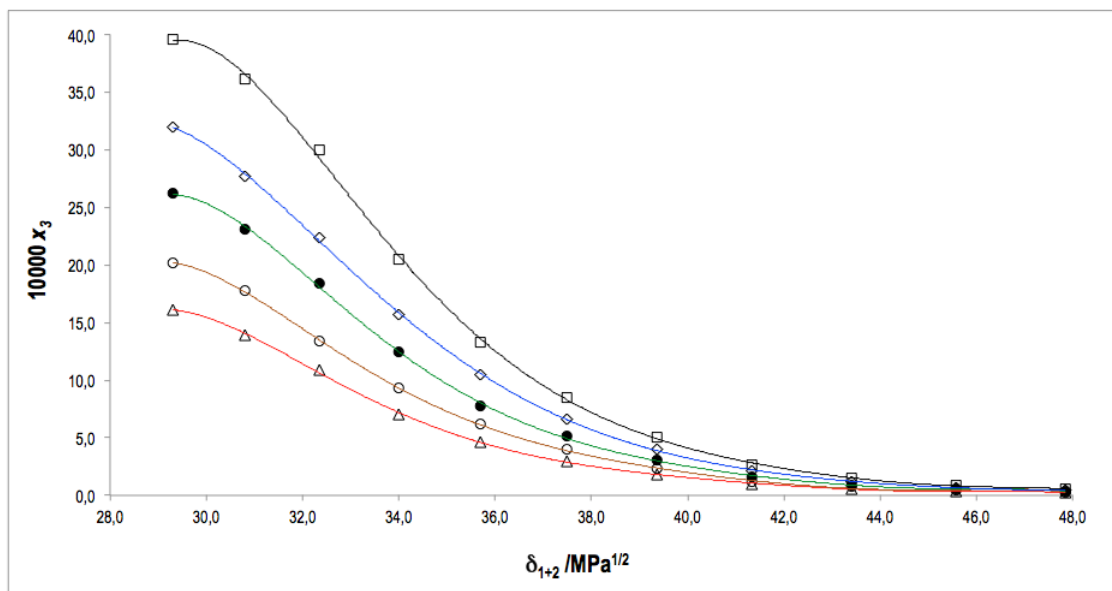


Figura 5-3.: Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\blacklozenge=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

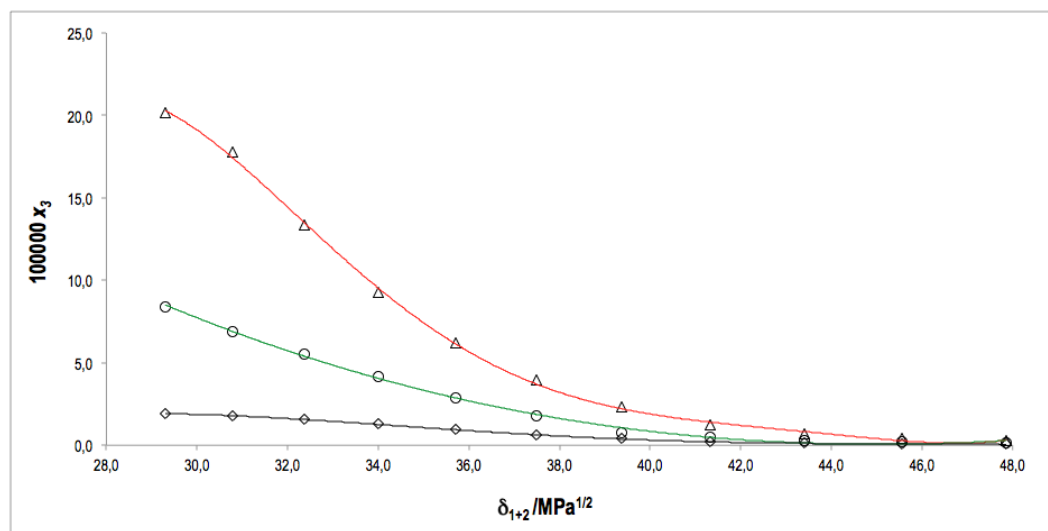


Figura 5-4.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT a 298,15 K en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas ($\triangle=\text{SMT}$, $\circ=\text{SMR}$, $\blacklozenge=\text{SD}$) expresada en fracción molar (x_3)

Tabla 5-2.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeO+W, expresada en molaridad ($1000 C_3$), a varias temperaturas.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina, 1000 C_3				
			$T=293,14 K$	$T=298,15 K$	$T=303,15 K$	$T=308,15 K$	$T=313,15 K$
0,00	0,0000	47,86	0,210±0,0007	0,269±0,0005	0,3924±0,0024	0,5027±0,010	0,628±0,008
0,10	0,0588	45,57	0,2844±0,0010	0,3835±0,0026	0,5060±0,0026	0,685±0,006	0,931±0,005
0,20	0,1232	43,40	0,409±0,006	0,579±0,010	0,776±0,007	1,023±0,010	1,410±0,012
0,30	0,1942	41,33	0,873±0,005	1,077±0,004	1,476±0,005	2,048±0,006	2,834±0,024
0,40	0,2726	39,36	1,174±0,012	1,652±0,023	2,141±0,028	2,835±0,019	3,70±0,06
0,50	0,3599	37,49	1,887±0,013	2,402±0,014	3,02±0,04	3,99±0,04	5,23±0,05
0,60	0,4577	35,70	2,74±0,04	3,41±0,06	4,1854±0,03	5,54±0,06	6,97±0,12
0,70	0,5675	33,99	3,481±0,029	4,301±0,009	5,06±0,05	6,32±0,09	8,44±0,15
0,80	0,6922	32,36	3,992±0,023	4,7270±0,04	5,836±0,028	7,14±0,04	9,02±0,11
0,90	0,8350	30,80	3,981±0,013	4,94±0,08	5,77±0,11	7,13±0,09	8,84±0,08
1,00	1,0000	29,30	3,912±0,016	4,70±0,04	5,7513±0,08	7,02±0,11	8,18±0,05
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina, 1000 C_3				
			$T=293,14 K$	$T=298,15 K$	$T=303,15 K$	$T=308,15 K$	$T=313,15 K$
0,00	0,0000	47,86	0,742±0,013	0,947±0,015	1,152±0,007	1,422±0,017	1,740±0,021
0,10	0,0588	45,57	0,815±0,008	1,124±0,019	1,377±0,012	1,687±0,025	2,158 ±0,015
0,20	0,1232	43,40	1,2182±0,0005	1,564±0,023	2,043±0,025	2,74±0,03	3,52±0,04
0,30	0,1942	41,33	1,752±0,013	2,20±0,05	2,85±0,04	3,758±0,009	4,96±0,08
0,40	0,2726	39,36	2,709±0,015	3,515±0,026	4,29 ±0,04	5,54±0,10	7,12±0,02
0,50	0,3599	37,49	6,10±0,08	7,40±0,14	9,42±0,12	12,04±0,16	14,38±0,09
0,60	0,4577	35,70	9,26 ±0,07	10,94±0,16	13,72±0,10	17,08±0,14	21,12±0,20
0,70	0,5675	33,99	12,28±0,05	14,30±0,18	17,35±0,11	22,19±0,04	27,04±0,28
0,80	0,6922	32,36	15,15±0,11	17,40±0,21	21,80±0,14	25,86±0,18	30,85±0,16
0,90	0,8350	30,80	16,96±0,04	19,60±0,20	24,38±0,08	28,30±0,07	32,54±0,11
1,00	1,0000	29,30	18,90±0,07	21,3 ±0,3	25,21±0,15	28,28±0,19	32,55±0,08
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfametazina, 100 C_3				
			$T=293,14 K$	$T=298,15 K$	$T=303,15 K$	$T=308,15 K$	$T=313,15 K$
0,00	0,0000	47,86	0,1230±0,0007	0,1557±0,0008	0,2027±0,0017	0,2390±0,0008	0,3056±0,0023
0,10	0,0588	45,57	0,1751±0,0008	0,2241±0,0021	0,2920±0,0028	0,359±0,005	0,4511±0,0027
0,20	0,1232	43,40	0,2763±0,0022	0,3553±0,0017	0,4411±0,0026	0,579±0,005	0,7297±0,0029
0,30	0,1942	41,33	0,462±0,009	0,560±0,008	0,739±0,006	0,9858±0,0010	1,212±0,023
0,40	0,2726	39,36	0,7895±0,0022	0,979±0,009	1,30±0,03	1,69±0,04	2,136±0,029
0,50	0,3599	37,49	1,16±0,09	1,566±0,020	2,030±0,021	2,58±0,09	3,328±0,023
0,60	0,4577	35,70	1,684±0,028	2,25±0,05	2,813±0,026	3,790±0,027	4,77±0,09
0,70	0,5675	33,99	2,349±0,007	3,09±0,10	4,10±0,09	5,16±0,08	6,678±0,022
0,80	0,6922	32,36	3,304±0,005	4,04±0,06	5,52±0,09	6,65±0,08	8,824±0,017
0,90	0,8350	30,80	3,82±0,07	4,83±0,04	6,24±0,04	7,409±0,016	9,53±0,09
1,00	1,0000	29,30	3,96±0,03	4,90±0,09	6,32±0,05	7,66±0,09	9,370±0,016

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

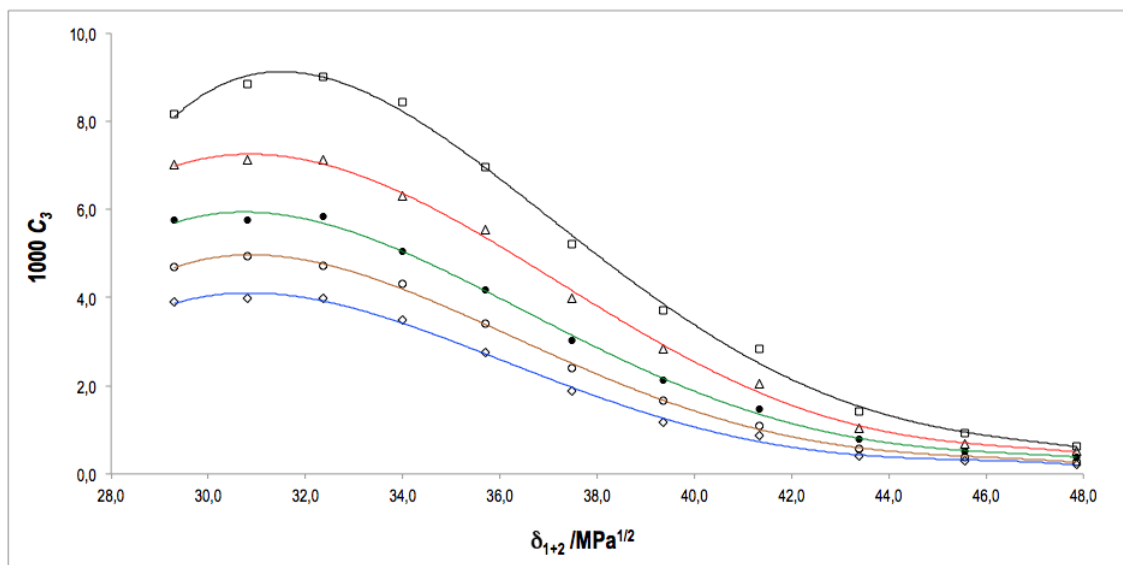


Figura 5-5.: Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas ($\diamond=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\triangle=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

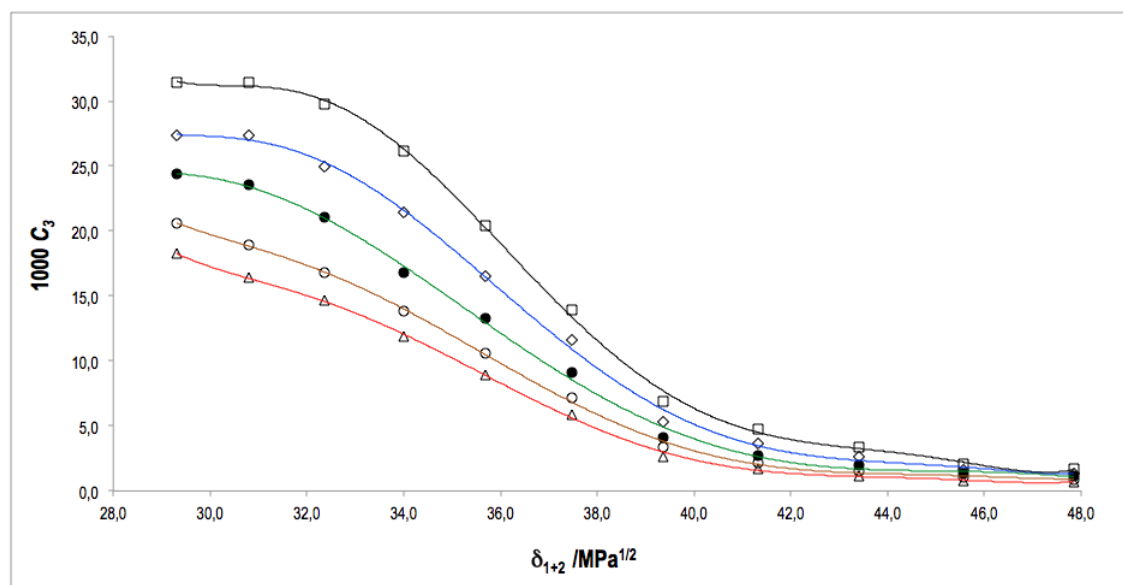


Figura 5-6.: Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K; $\circ=298,15$ K; $\bullet=303,15$ K; $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

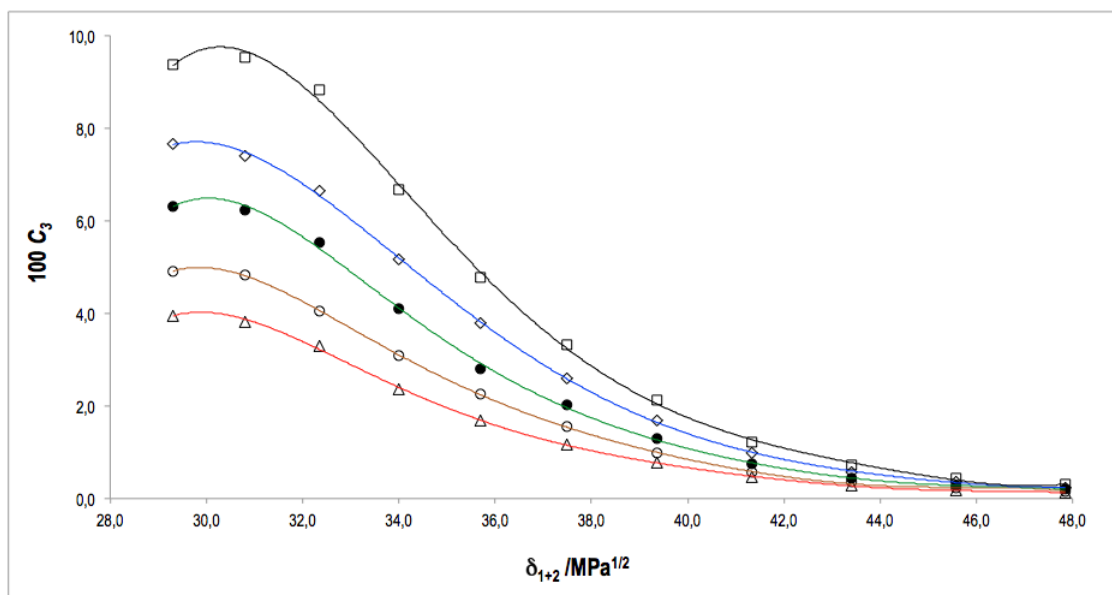


Figura 5-7.: Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas (Δ =293,15 K; \circ =298,15 K; \bullet =303,15 K; \diamond =308,15 K y \square =313,15 K) expresada en Molaridad (C_3)

La solubilidad de la sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en agua se presenta en la tabla **5-3**, al igual que algunos datos tomados de la literatura. Se observa una buena concordancia entre los datos del presente trabajo y los reportados por Zhang *et al* y Martínez *et al*. para la SD a 298,15 K en donde el valor absoluto de la desviación relativa (DR) del dato de literatura en función del experimental no supera el 2% y para SMR a 298,15, 303,15 y 308,15 K en donde el valor absoluto de la DR se encuentra entre 3,73% para la SMT a 298,15 K, (dato reportado por Zhang *et al*) y 1,55% para SMT a 303,15 K (dato reportado Martínez *et al*.) En cuanto a la SMR, Lehr presenta una solubilidad similar a la determinada en este trabajo a 293,15 K con DR de 2,98%. [16, 149–151].

En cuanto a los demás datos de solubilidad, los reportados en literatura presentan una desviación importante en relación con los datos de solubilidad en agua de la tres sulfonamidas (SD, SMR y SMT) presentados en este trabajo obteniéndose porcentajes de DR hasta del 332,28%.

Tabla 5-3.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en agua, comparada con datos de literatura

Sulfonamida	Temp. /K	Solubilidad Experimental		Solubilidad literatura		100 DR	Ref.
		100.000 x_3	10.000 C_3	100.000 x_3	10.000 C_3		
SD	293,15	0,3799±0,0013	2,10±0,07	–	2,360	11,38	[138, 152]
				–	1,814	13,62	[136, 138]
				–	5,993	185,38	[138, 153]
				–	2,917	38,90	[138, 151]
				0,327	–	15,06	[136]
	298,15	0,487±0,009	2,69±0,05	–	3,077	46,52	[138, 154]
				0,4870	2,682	0,00 ^a 0,30 ^b	[138, 155]
				0,440	–	9,65	[136]
				0,4819±0,0031	–	1,05	[149]
				0,4922	–	1,07	[150]
	303,15	0,710±0,004	3,924±0,024	–	3,036	22,63	[136, 138]
				0,547	–	22,96	[136]
				0,6198±0,0087	–	12,70	[149]
				–	3,640	7,24	[138, 156]
				–	7,192	43,07	[138, 157]
308,15	0,911±0,018	5,027±0,010	–	0,8230±0,0060	–	9,66	[149]
			–	5,154	17,93	[136, 138]	
313,15	1,140±0,015	6,28±0,08	0,929	–	18,51	[136]	
			1,053±0,002	–	7,63	[149]	
SMR	293,15	1,340±0,024	7,42±0,13	–	8,967	20,85	[138, 153]
				–	7,641	2,98	[138, 151]
	298,15	1,712±0,027	9,47±0,15	–	8,012	15,40	[138, 155]
SMT	293,15	2,221±0,012	12,30±0,07	–	53,17	332,28	[138, 153]
				–	15,44	25,53	[138, 151]
	298,15	2,814±0,014	15,57±0,08	–	18,93	53,90	[138, 158]
				–	16,00	2,76	[138, 155]
				0,303	–	89,23	[95, 137, 138]
				2,919±0,024	–	3,73	[149]
	303,15	3,67±0,03	20,27±0,17	2,896	–	2,81	[16, 138]
				3,613	–	1,55	[16]
308,15	4,333±0,015	23,90±0,08	3,565±0,046	–	2,86	[149]	
			4,244	–	2,05	[16]	
313,15	5,55±0,07		4,188±0,008	–	3,35	[149]	
			4,903±0,037	–	11,66	[149]	

^a 100 DR correspondiente a la fracción molar^b 100 DR correspondiente a la molaridad

De otro lado, en la tabla **5-4** se presenta la solubilidad experimental de la SD y SMT en MeOH y las reportadas por otros investigadores [150, 159, 160]. Para el caso de la SD, los datos de la investigación de Zhang *et al*, presentan un porcentaje de DR entre 9,79 y 32,39 %, indicando que no hay buena similitud entre los datos experimentales y los reportados para este fármaco. En cuanto a los datos publicados por Mauger *et al* [150, 160, 161] para la SD en MeOH puro a 298,15 y 303,15 K, presentan DR muy bajas, menores al 1 % a 298,15K y 3 % a 303,15 K, indicando una muy buena concordancia entre los datos de las dos investigaciones.

En cuanto a la SMT, puesto que los datos de la literatura son mucho menores a los de este trabajo, el porcentaje de la desviación relativa del dato tomado de la literatura en función del presentado en este trabajo, arroja valores cercanos al 100 %, debido a que la expresión matemática que se utiliza para calcular la DR (ecuación 5-1) resta el valor de la literatura del valor experimental.

$$DR = 100 \left| \frac{x_i - x_c}{x_i} \right| \quad (5-1)$$

en donde x_i es la solubilidad experimental y x_c el de literatura, por lo que para estos casos el DR, no es un buen criterio para evaluar la diferencia entre los valores reportados en este trabajo y otros autores; por tanto, se presenta la diferencia entre las magnitudes en unidades relativas en comparación al dato de solubilidad experimental determinado en esta investigación

En este sentido, los datos reportados por Zhang *et al*. son entre 130 y 170 veces mas pequeños que los determinados experimentalmente en este trabajo.

Como se mencionó anteriormente, aparentemente no hay una relación entre el número de grupos metilo de cada sulfonamida y la magnitud de la solubilidad las mismas. Sin embargo, al observar las figuras **5-1**, **5-2** y **5-3**, los perfiles de solubilidad muestran una posible tendencia relacionada con la polaridad de las sulfonamidas. En este contexto, la SD sin grupos metilos, presenta un aumento casi lineal de la solubilidad a medida que aumenta la fracción másica de MeOH, disminuyendo la polaridad del sistema, en donde la isoterma de solubilidad, no presenta cambios drásticos en la pendiente al pasar de una mezcla cosolvente a otra, sin embargo si se observa el perfil de solubilidad de SMR (con un grupo metilo), esta aumenta desde agua hasta aproximadamente una concentración de 0,4 en fracción másica de MeOH sin presentar cambios drásticos en la pendiente, y a partir de esta composición el aumento de la solubilidad por el incremento de MeOH en la mezcla es mucho mayor (>pendiente), finalmente la SMT (con dos grupos metilo), presenta un comportamiento similar al de la

SMR, sin embargo el cambio significativo en la pendiente en las isotermas de solubilidad de este fármaco se presenta a partir de la composición 0,50-0,60 en fracción másica de MeOH.

Tabla 5-4.: Solubilidad experimental de la SD y SMT en MeOH expresada en fracción molar ($100.000 x_3$), comparada con datos de literatura

Sulfonamida	Temperatura /K	Solubilidad Experimental	Solubilidad literatura	100 DR	Ref.
SD	298,15	19,12±0,16	28,50	32,39	[150]
			19,3	0,94	[160,161]
	303,15	23,6±0,3	31,12	16,55	[150]
			22,9	3,00	[160,161]
			34,31	15,48	[150]
SMT	303,15	34,01±0,23	37,70	9,79	[150]
	293,15	161,3±1,2	0,9485	-	[159]
	298,15	201±4	1,300	-	[159]
	303,15	261,6±2,2	1,748	-	[159]
	308,15	320±4	2,317	-	[159]
	303,15	395±7	3,018	-	[159]

Este comportamiento en mezclas pobres en MeOH puede deberse a que la SD presenta una menor estructuración del agua en comparación con la SMR y SMT, por lo que al adicionar MeOH a la mezcla, el alcohol interactuaría con mayor facilidad con la SD a concentraciones de MeOH bajas; en cuanto a la SMR la hidratación hidrofóbica, puede ser mayor, por lo que en mezclas ricas en agua, el alcohol inicialmente interaccionaría en mayor proporción con el agua debido a que los grupos metilo de la SMR y la SMT se encontrarían hidratados hidrofóticamente y limitarían las interacciones entre el grupo metilo del MeOH y los grupos no polares de las sulfonamidas. En cuanto al comportamiento de la solubilidad de las tres sulfonamidas en mezclas ricas en metanol, se observa que el número de grupos metilo de los fármacos favorece el aumento de su solubilidad, debido a que aumentarían las interacciones no polares entre el grupo metilo del MeOH y los grupos metilo de cada sulfonamida (SMR y SMT). Finalmente Kimura *et al.* [162] y Matsumoto *et al.* [163], proponen que el MeOH a bajas concentraciones, puede estructurar agua alrededor del grupo metilo, limitando las interacciones agua-sulfonamida, lo que también limitaría la solubilidad de estos fármacos en mezclas ricas en agua.

En el Anexo C se presentan las gráficas (C-1, C-2, C-7, C-8, C-13 y C-14) y ecuaciones (C-1, C-2, C-7, C-8, C-13 y C-14) tridimensionales que correlacionan la solubilidad (en fracción molar y molaridad) de SD, SMR y SMT con la temperatura (K) y el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W.

5.2.2. Coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W

La tabla 5-5 muestra los coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT, calculados mediante la ecuación 2-23 a partir de la solubilidad experimental expresada en fracción molar y la respectiva solubilidad ideal de cada sulfonamida. En todos los casos los coeficientes de actividad son mayores a la unidad lo que de acuerdo a la ecuación 2-27 indica que las interacciones moleculares soluto-soluto (e_{33}) y solvente-solvente (e_{11}), las cuales desfavorecen el proceso de solución, superan a las interacciones soluto-solvente las cuales favorecen el proceso. Entre 0,00 y 0,90 en fracción másica de MeOH, se observa una disminución de los coeficiente de actividad por el incremento MeOH y la temperatura, factores que aumentan la solubilidad de las sulfonamidas, favoreciendo las interacciones solvente-soluto (e_{13}) posiblemente como ya se había mencionado, debido a que además de desestructurar el agua, el MeOH presenta mayor afinidad por las sulfonamidas debido a su grupo metilo. De otro lado el aumento de la agitación molecular por el incremento de la temperatura promovería la ruptura de enlaces soluto-soluto (e_{11}) y solvente-solvente (e_{33}). En este contexto, la SD presenta los mayores coeficientes de actividad en agua pura a 293,15 K, mientras que los menores coeficientes de actividad los exhibe la SMT en MeOH puro a 313,15 K, lo que de nuevo denota la influencia de las interacciones soluto-soluto en la solubilidad de las sulfonamidas.

Tabla 5-5.: Coeficientes de actividad (γ_3) de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, a varias temperaturas.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina					
			T=293,14 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	T=313,15 K	
0,00	0,0000	47,86	670±15	619±14	501±12	460±14	432±11	
0,10	0,0588	45,57	466,0±11	409±10	365,4±8	317,4±8	273,4±6	
0,20	0,1232	43,40	305±8	254±7	223,6±5	199,3±5	169,5±4	
0,30	0,1942	41,33	134±3	128,3±2,9	110,3±2,5	93,1±2,1	78,8±1,9	
0,40	0,2726	39,36	92,6±2,3	77,6±2,1	70,4±1,8	62,4±1,5	56,1±1,6	
0,50	0,3599	37,49	53,7±1,3	49,8±1,2	46,6±1,2	41,4±1,0	36,8±0,9	
0,60	0,4575	35,70	34,0±0,9	32,2±0,9	30,86±0,7	27,35±0,7	25,4±0,7	
0,70	0,5657	33,99	24,54±0,6	23,44±0,5	23,39±0,6	22,0±0,6	19,2±0,6	
0,80	0,6922	32,36	19,48±0,5	19,39±0,5	18,44±0,4	17,65±0,4	16,32±0,4	
0,90	0,8350	30,80	17,68±0,4	16,79±0,5	16,9±0,5	16,01±0,4	15,05±0,4	
1,00	1,0000	29,30	15,73±0,4	15,76±0,4	15,09±0,4	14,47±0,4	14,48±0,3	
			Sulfamerazina					
0,00	0,0000	47,86	344±11	317±9	306±8	291±8	278±8	
0,10	0,0588	45,57	294±8	251±8	241±6	230±7	210,3±5	
0,20	0,1232	43,40	185,0±5	169,7±5	152,4±4	132,8±4	120,8±3,3	
0,30	0,1942	41,33	121±3	113,7±4	102,9±3,0	91,3±2,3	80,7±2,4	
0,40	0,2726	39,36	73,6±1,9	66,7±1,8	64,0±1,7	57,9±1,8	52,6±1,3	
0,50	0,3599	37,49	29,9±0,8	29,0±0,9	26,7±0,7	24,4±0,7	23,79±0,6	
0,60	0,4575	35,70	18,19±0,5	18,1±0,5	16,88±0,4	15,84±0,4	14,90±0,4	
0,70	0,5675	33,99	12,6±0,3	12,67±0,4	12,2±0,3	11,16±0,28	10,64±0,29	
0,80	0,6922	32,36	9,27±0,24	9,48±0,27	8,84±0,23	8,69±0,23	8,47±0,22	
0,90	0,8350	30,80	7,48±0,19	7,59±0,21	7,14±0,18	7,17±0,18	7,25±0,18	
1,00	1,0000	29,30	6,01±0,15	6,24±0,16	6,17±0,16	6,40±0,17	6,49±0,16	
			Sulfametazina					
0,00	0,0000	47,86	400±10	374±10	339±9	338±9	311±8	
0,10	0,0588	45,57	264,1±7	244,3±7	221,1±6	211±6	197,5±5	
0,20	0,1232	43,40	157,3±4	144,7±4	137,4±4	123±3	114,5±3,0	
0,30	0,1942	41,33	88,1±2,8	86,0±2,5	76,7±2,1	67,6±1,9	64,4±2,0	
0,40	0,2726	39,36	48,1±1,2	45,8±1,2	40,7±1,4	36,6±1,2	33,9±1,0	
0,50	0,3599	37,49	30,3±0,8	26,6±0,8	24,18±0,7	22,30±0,6	20,25±0,5	
0,60	0,4575	35,70	19,3±0,6	17,0±0,6	16,04±0,4	13,94±0,4	12,95±0,4	
0,70	0,5675	33,99	12,7±0,3	11,3±0,5	10,03±0,3	9,33±0,28	8,41±0,4	
0,80	0,6922	32,36	8,17±0,21	7,87±0,23	6,76±0,21	6,56±0,19	5,75±0,18	
0,90	0,8350	30,80	6,38±0,20	5,93±0,16	5,38±0,14	5,29±0,18	4,78±0,13	
1,00	1,0000	29,30	5,50±0,15	5,22±0,16	4,75±0,13	4,58±0,13	4,36±0,11	

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libre de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

5.2.3. Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W

Las funciones termodinámicas estándar para el proceso de disolución de la SD, la SMR y la SMT, se calcularon mediante el método de Krug *et al.* de acuerdo a las ecuaciones 2-13, 2-14 y 2-15 respectivamente (figuras 5-8, 5-9 y 5-10). La temperatura armónica media para la presente investigación es 303,0 K y los valores de la pendiente y el intercepto con sus respectivas desviaciones estándar fueron calculados mediante el programa TableCurve 2D v5.01 y aparecen consignados en el Anexo D. Las gráficas resultantes son lineales para cada una de las sulfonamidas estudiadas en todas las mezclas cosolventes MeOH+W, obteniéndose coeficientes de correlación muy cercanos a 1 (Anexo D) para regresión lineal de primer orden ($y = a + bx$), las desviaciones estándar para los cambios de la energía Gibbs se calcularon como el promedio de la incertidumbres en x_3 y para la entalpía de solución es proporcional a la desviación de la pendiente, y la desviación estándar para el cambio de la entropía de solución, se calculó como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía Gibbs y la entalpía de solución, respectivamente.

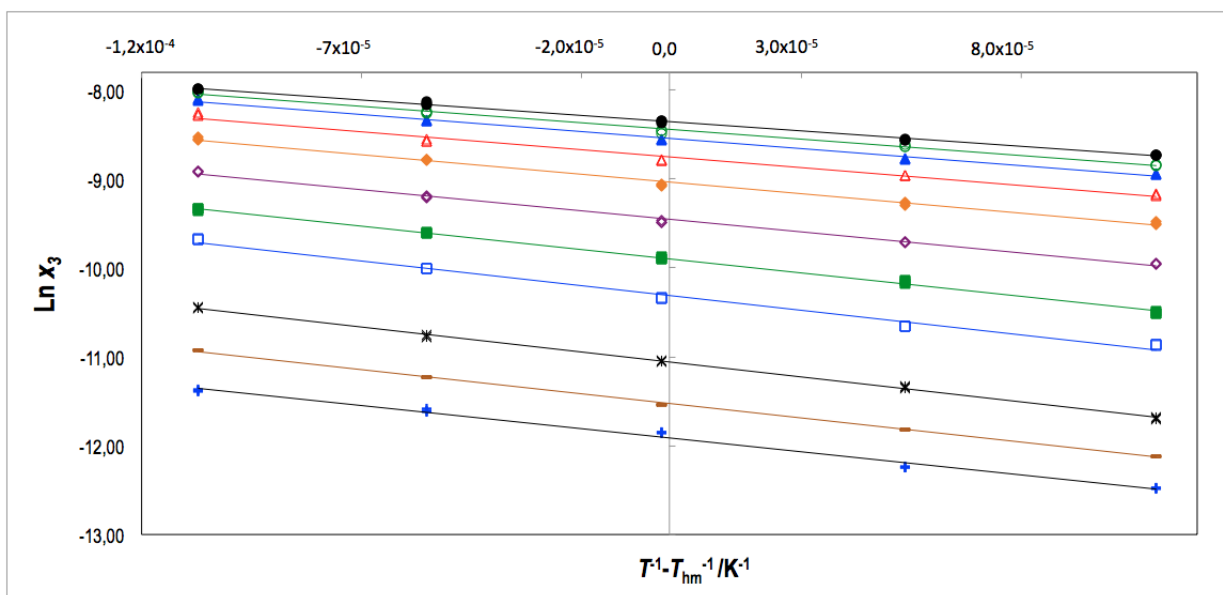


Figura 5-8.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W (\bullet : $w_1=0,00$; \circ : $w_1=0,10$; \blacktriangle : $w_1=0,20$; \triangle : $w_1=0,30$; \blacklozenge : $w_1=0,40$; \blacklozenge : $w_1=0,50$; \blacksquare : $w_1=0,60$; \square : $w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)

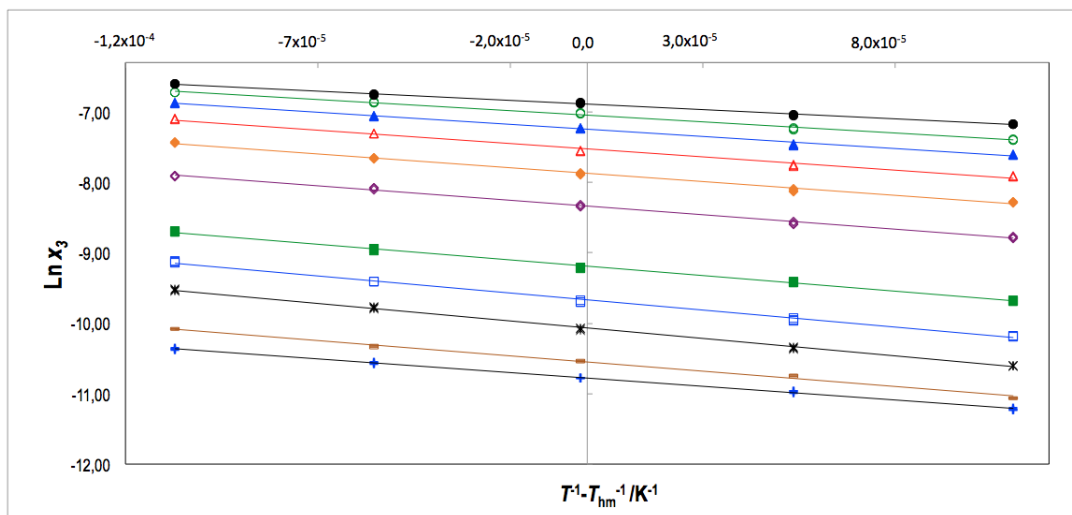


Figura 5-9.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W (\bullet : $w_1=0,00$; \circ : $w_1=0,10$; \blacktriangle : $w_1=0,20$; \triangle : $w_1=0,30$; \blacklozenge : $w_1=0,40$; \blacklozenge : $w_1=0,50$; \blacksquare : $w_1=0,60$; \square : $w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)

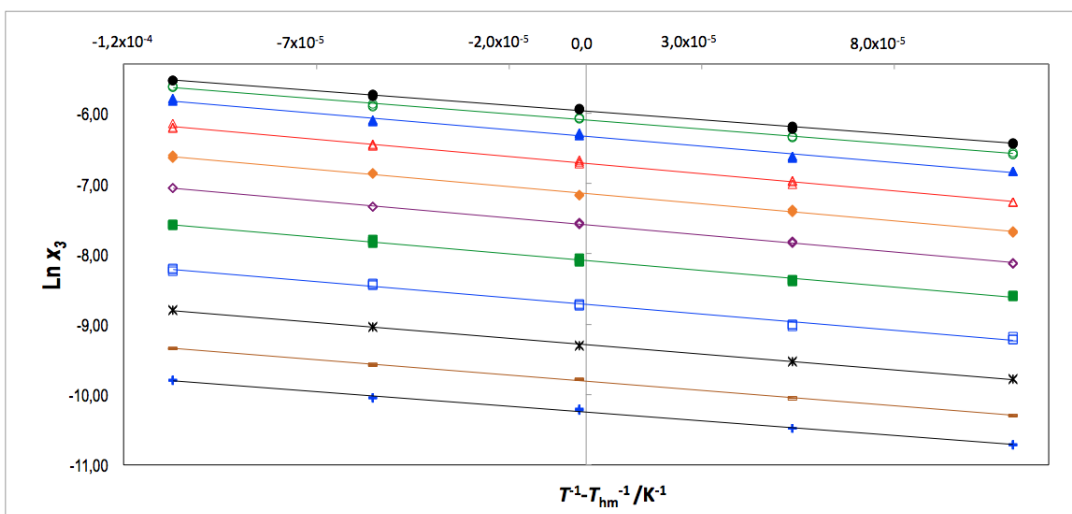


Figura 5-10.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W (\bullet : $w_1=0,00$; \circ : $w_1=0,10$; \blacktriangle : $w_1=0,20$; \triangle : $w_1=0,30$; \blacklozenge : $w_1=0,40$; \blacklozenge : $w_1=0,50$; \blacksquare : $w_1=0,60$; \square : $w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)

En la tabla **5-6** se presentan las funciones termodinámicas estándar de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W; en todos los casos la energía Gibbs estándar de solución es positiva y disminuye a medida que la polaridad del sistema desciende por la adición de MeOH, debido a que la solubilidad de las sulfonamidas aumenta. Por esto se puede observar que para cada una de las tres sulfonamidas estudiadas, la mayor energía Gibbs de solución se alcanza en agua pura ($\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) y la menor en MeOH ($\delta_1 = 29,30 \text{ MPa}^{1/2}$), esto debido a que en la mezcla cosolvente MeOH+W las sulfonamidas alcanzan su mínima solubilidad en agua pura a la menor temperatura de estudio y su máxima solubilidad en MeOH puro a la mayor temperatura de estudio respectivamente.

Es importante aclarar que el signo positivo de $\Delta_{soln}G^o$ no implica que el proceso no sea espontáneo, puesto que esta espontaneidad es determinada por la energía Gibbs de solución (Ec. 2-2), la cual para procesos en equilibrio es igual a cero, el signo positivo es consecuencia de la expresión de la concentración en fracción molar, por lo que de acuerdo a la ecuación 2-1, el logaritmo natural de una magnitud menor a uno, siempre será negativo, por lo que al calcular la energía Gibbs estándar de solución siempre se obtendrán valores positivos. De otro lado, se puede observar que energías Gibbs altas están relacionadas con solubilidades bajas y viceversa, esto puede deberse a que a menor solubilidad la magnitud del logaritmo natural aumenta, por lo tanto la energía Gibbs incrementa, desfavoreciendo el proceso de solución, puesto que las moléculas hidrofóbicas tienden a estructurar el agua y con esto presentar formaciones tipo clatrato que disminuyen la entropía del sistema adoptando configuraciones de baja entropía, lo que promueve energías Gibbs altas, resultado en un proceso energéticamente desfavorable.

En cuanto a la entalpía estándar de solución (figura **5-11**), en todos los casos es positiva indicando que el proceso es endotérmico, lo que en primera instancia desfavorecería el proceso de solución. En cuanto a la SD y SMT la entalpía estándar de solución aumenta desde el agua hasta la mezcla cosolvente con $w_1 = 0,20$ posiblemente debido a que en medios ricos en agua, las sulfonamidas (y en este caso la SD y la SMR) como ya se había mencionado anteriormente, promueven la estructuración del agua [164–166], por lo que al adicionar el cosolvente (MeOH), este rompería la estructura ordenada del agua al rededor de los grupos apolares de las sulfonamidas, mediante la ruptura de los enlaces de hidrógeno (agua-agua) con esto se incrementarían la entalpía y entropía del sistema, favoreciendo el proceso de solubilidad de estas sulfonamidas, como se puede observar en las figuras **5-1** y **5-2**. A partir de la mezcla cosolvente con $w_1 = 0,20$ la entalpía estándar de solución disminuye hasta MeOH lo que promueve el aumento de la solubilidad debido posiblemente al incremento de interacciones soluto-solvente, puesto que en el sistema habría una mayor proporción de agua disponible (que además se encontraría desestructurada) [167]; además, que el aumento de la concentración de metanol en el sistema promovería las interacciones no polares entre el

MeOH y los grupos no polares de la sulfonamidas.

La entalpía estándar de solución para la SMT presenta un comportamiento similar a la SD y SMR, sin embargo la entalpía incrementa desde el agua hasta la proporción $w_1 = 0,70$ y a partir de esta composición disminuye hasta el MeOH puro, posiblemente a que la SMT propende una mayor estructuración del agua en función del número de grupos metilo en comparación con la SD y SMR.

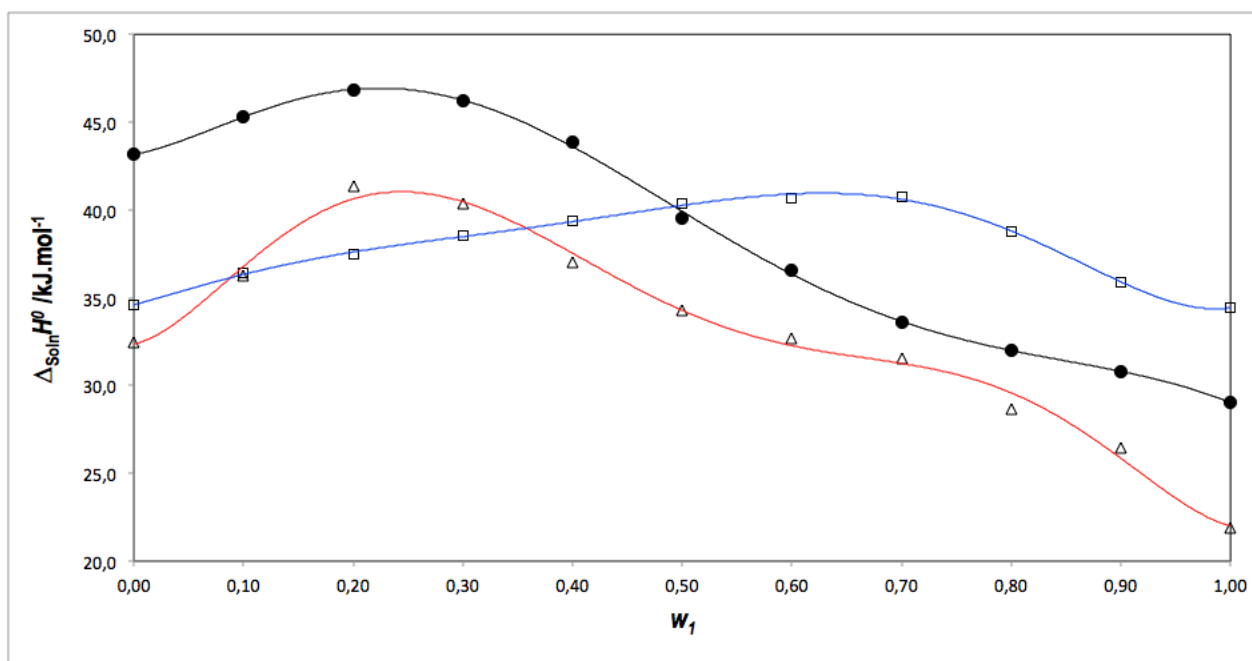


Figura 5-11.: Entalpía estándar de solución para \bullet =SD, \triangle =SMR y \square =SMT en función de la fracción másica del MeOH en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K

La entropía estándar de solución para las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) es positiva en todos los casos, indicando un favorecimiento entrópico al proceso de solución de las sulfonamidas en mezclas cosolventes MeOH+W. Aunque tiene una tendencia similar a la entalpía estándar de solución, para SD y SMR, la entropía estándar de solución aumenta desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente con $w_1 = 0,30$ como consecuencia de la desestructuración del agua y disminuye desde esta concentración de cosolvente, hasta el MeOH puro; en cuanto a la SMT, la entalpía estándar de solución aumenta desde el agua pura hasta con $w_1 = 0,70$ y luego disminuye hasta MeOH puro.

Tabla 5-6.: Funciones termodinámicas estándar de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	$\Delta_{Soln}G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{Soln}H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{Soln}S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{Soln}S^\circ$ /kJ mol ⁻¹	ζ_H	ζ_{TS}
Sulfadiazina								
0,00	0,0000	47,86	30,0±0,4	43,1±1,0	43,4±1,2	13,1±0,3	0,765	0,235
0,10	0,0588	45,57	29,04±0,17	45,3±0,5	53,7±0,6	16,28±0,19	0,736	0,264
0,20	0,1232	43,40	27,9±0,3	46,8±0,5	62,6±1,0	19,0±0,3	0,712	0,288
0,30	0,1942	41,33	25,98±0,13	46,2±1,2	66,7±1,8	20,2±0,6	0,696	0,304
0,40	0,2726	39,36	24,9±0,3	43,8±0,5	62,4±1,1	18,9±0,3	0,699	0,301
0,50	0,3599	37,49	23,81±0,22	39,5±0,7	51,9±1,0	15,7±0,3	0,715	0,285
0,60	0,4575	35,70	622,8±0,3	36,5±0,8	45,6±1,1	13,8±0,3	0,726	0,274
0,70	0,5657	33,99	22,05±0,24	33,6±1,1	38,1±1,3	11,5±0,4	0,744	0,256
0,80	0,6922	32,36	21,52±0,16	32,0±0,7	34,5±0,8	10,46±0,23	0,754	0,246
0,90	0,8350	30,80	21,27±0,27	30,8±0,6	31,5±0,8	9,55±0,23	0,763	0,237
1,00	1,0000	29,30	21,05±0,21	29,0±0,5	26,3±0,5	7,98±0,15	0,784	0,216
	Ideal		14,21±0,06	25,2±0,1	36,2±0,3	10,98±0,08	0,696	0,304
Sulfamerazina								
0,00	0,0000	47,86	27,16±0,3	32,5±0,4	17,5±0,3	5,3±0,1	0,862	0,138
0,10	0,0588	45,57	26,6±0,3	36,3±0,8	31,9±0,8	9,68±0,25	0,791	0,209
0,20	0,1232	43,40	25,4±0,3	41,4±0,5	52,8±0,9	16,0±0,3	0,722	0,278
0,30	0,1942	41,33	24,4±0,3	40,4±0,7	52,8±1,2	16,0±0,4	0,717	0,283
0,40	0,2726	39,36	23,15±0,21	37,0±0,5	45,7±0,8	13,8±0,2	0,729	0,271
0,50	0,3599	37,49	21,00±0,26	34,3±0,6	43,7±1,0	13,3±0,3	0,722	0,278
0,60	0,4575	35,70	19,83±19	32,7±0,6	42,5±0,9	12,9±0,3	0,719	0,281
0,70	0,5657	33,99	18,96±0,13	31,6±0,8	41,7±1,2	12,6±0,4	0,716	0,284
0,80	0,6922	32,36	18,25±0,14	28,7±0,6	34,3±0,7	10,40±0,22	0,735	0,265
0,90	0,8350	30,80	17,75±0,08	26,4±0,5	28,7±0,6	8,69±0,17	0,755	0,245
1,00	1,0000	29,30	17,36±0,07	21,9±0,3	14,9±0,2	4,52±0,07	0,832	0,168
	Ideal		12,74±0,05	24,6±0,1	39,2±0,3	11,87±0,08	0,675	0,325
Sulfametazina								
0,00	0,0000	47,86	25,82±0,16	34,6±0,6	28,9±0,5	8,75±0,15	0,798	0,202
0,10	0,0588	45,57	24,72±0,21	36,4±0,4	38,6±0,5	11,69±0,15	0,757	0,243
0,20	0,1232	43,40	23,41±0,15	37,5±0,4	46,4±0,6	14,05±0,18	0,727	0,273
0,30	0,1942	41,33	21,97±0,31	38,5±0,9	54,7±1,5	16,6±0,4	0,699	0,301
0,40	0,2726	39,36	20,39±0,29	39,3±0,7	62,6±1,4	19,0±0,4	0,675	0,325
0,50	0,3599	37,49	19,11±0,13	40,4±0,3	70,2±0,8	21,27±0,23	0,655	0,345
0,60	0,4575	35,70	17,99±0,27	40,6±0,6	74,7±1,6	22,6±0,25	0,642	0,358
0,70	0,5657	33,99	16,92±0,36	40,8±0,6	78,7±2,1	23,9±0,6	0,631	0,369
0,80	0,6922	32,36	15,95±0,21	38,8±0,9	75,4±2,0	22,9±0,6	0,629	0,371
0,90	0,8350	30,80	15,36±0,20	35,9±0,6	67,7±1,5	20,5±0,4	0,636	0,364
1,00	1,0000	29,30	15,04±0,14	34,4±0,4	64,0±1,0	19,38±0,30	0,640	0,360
	Ideal		11,06±0,04	25,32±0,14	47,1±0,3	14,26±0,10	0,640	0,360

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

Perlovich *et al* desarrollaron un método gráfico que permite definir el predominio entálpico o entrópico sobre la magnitud de la energía Gibbs de solución a partir de los valores de entalpía y entropía estándar de solución (ver anexo E). En este sentido, a partir de las figuras 5-12, 5-13 y 5-14, se puede observar que en todos los casos, hay un predominio entálpico dado que todos los puntos se encuentran en el sector I ($\Delta_{mez}H^o > T\Delta_{mez}S$), de otro lado en la tabla 5-6, se reportan los datos de la contribución del factor energético ($\Delta_{soln}H^o$) y organizacional ($T\Delta_{soln}S^o$) al valor de la energía Gibbs estándar de solución; en todos los casos la contribución entálpica (ζ_H) es mayor que la contribución entrópica (ζ_{TS}).

Para la SD esta contribución se encuentra entre el 70 y el 77 % disminuyendo desde el agua pura hasta la mezcla 0,40 en fracción másica de metanol; a partir de esta composición de cosolvente, se presenta un incremento hasta el MeOH puro; en cuanto a la SMR, la contribución de la entalpía se encuentra entre 67 y el 86 % y presenta una tendencia a disminuir desde el agua hasta la mezcla cosolvente 0,70 en fracción masiva de MeOH para luego aumentar hasta el MeOH puro; finalmente para SMT el predominio entálpico está entre 64 y 80 %, este disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente 0,80 en fracción masiva de MeOH para luego aumentar hasta la mezcla cosolvente 0,90 en fracción masiva de MeOH y permanece constante hasta el MeOH puro. Lo anterior, corrobora lo expuesto mediante los gráficos de Perlovich.

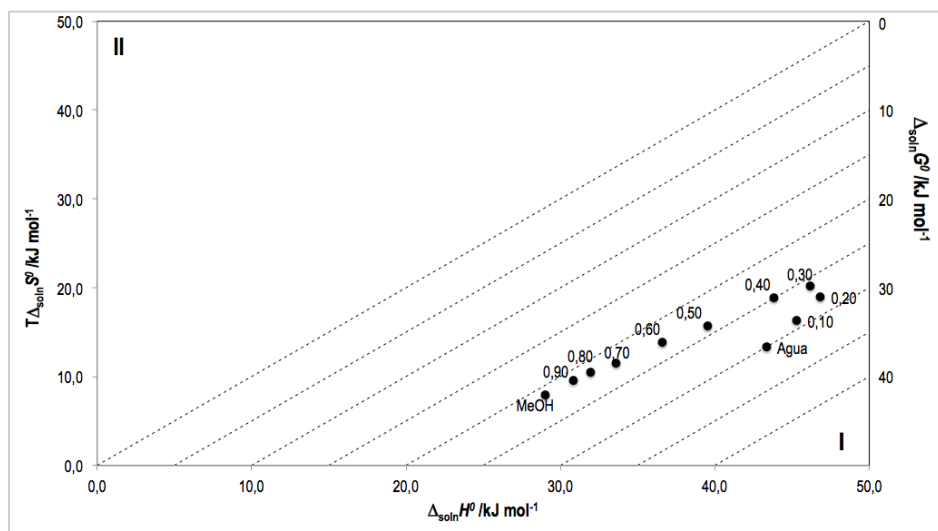


Figura 5-12.: Relación entre los términos entálpico ($\Delta_{soln}H^o$) y entrópico ($T\Delta_{soln}S^o$) del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.

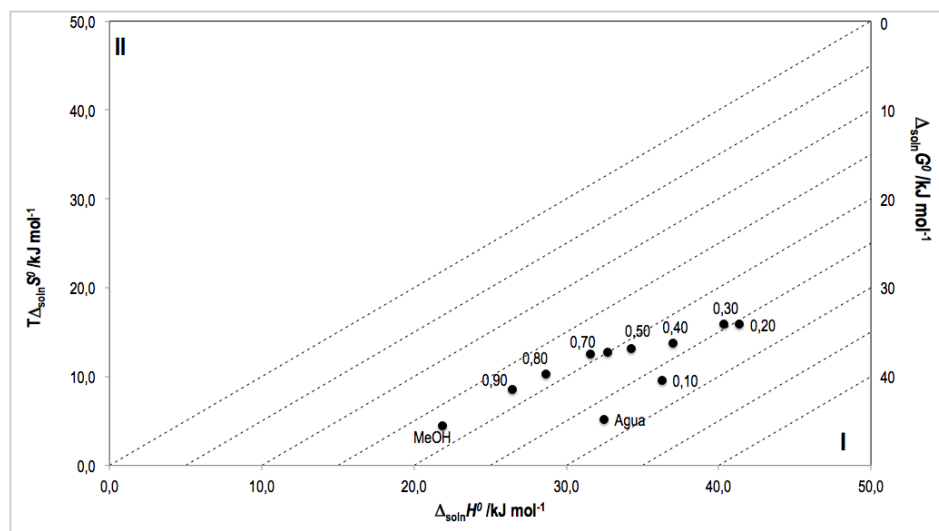


Figura 5-13.: Relación entre los términos entálpico ($\Delta_{soln}H^\circ$) y entrópico ($T\Delta_{soln}S^\circ$) del proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^\circ$ son representadas por las líneas punteadas.

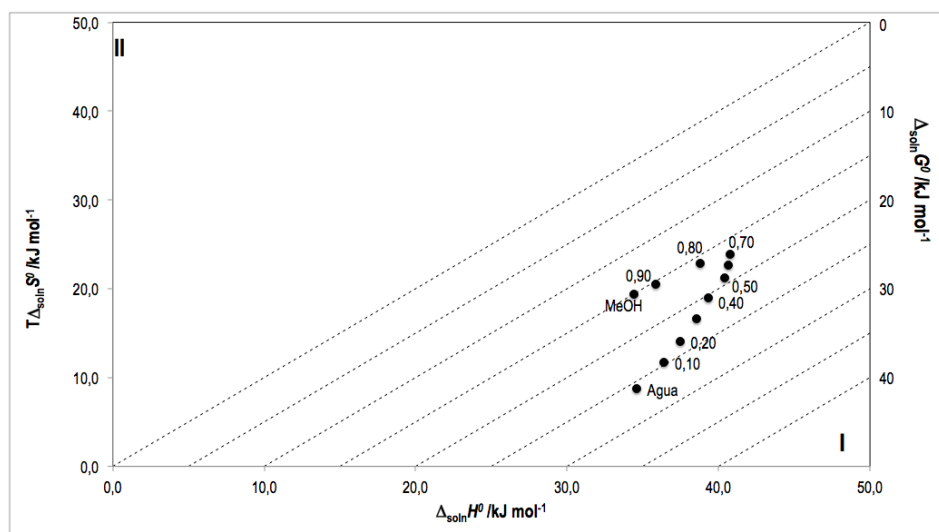


Figura 5-14.: Relación entre los términos entálpico ($\Delta_{soln}H^\circ$) y entrópico ($T\Delta_{soln}S^\circ$) del proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^\circ$ son representadas por las líneas punteadas.

5.2.4. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W

En la tabla 5-7 se presentan las funciones termodinámicas de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolvente MeOH+W. La energía Gibbs de mezcla es positiva en todos los casos (figura 5-15), y disminuye con la adición de MeOH; mientras que los valores de la entalpía de mezcla (figura 5-16) para SD y SMR incrementan de forma no lineal desde el agua pura hasta mezcla cosolvente con $w_1 = 0,20$, y a partir de esta mezcla, se presenta un descenso de la entalpía de mezcla hasta el MeOH puro. En cuanto a la SMT se presenta un incremento desde el agua pura hasta $w_1 = 0,70$, y a partir de esta mezcla cosolvente disminuye hasta el MeOH puro, esta variaciones son consecuencia de las diferentes interacciones soluto-soluto, solvente-solvente y solvente-soluto que se presentan en el proceso hipotético de mezcla de los líquidos, o sea el solvente binario y el soluto líquido sobreenfriado.

Así, la entalpía de formación de la cavidad entre las moléculas de solvente para contener la molécula de soluto es positiva, puesto que es necesario suministrar energía para romper las fuerzas cohesivas entre las moléculas del solvente, por lo que este proceso no es favorable para la solubilidad de las sulfonamidas de acuerdo a lo establecido en la ecuación 2-27 mediante el factor e_{11} . En este contexto, entre $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ tanto la SD como la SMR, además de la formación de la cavidad, se puede estar presentando una desestructuración del agua, lo que implica ruptura de enlaces $\text{-OH} \cdots \text{O}$, aumentando la entalpía de mezcla, mientras que el descenso presentado en $0,20 \leq w_1 \leq 1,00$, es consecuencia del incremento de las interacciones soluto-solvente (e_{13}), lo cual es un proceso exotérmico favorable al proceso de disolución y que es un resultado de las interacciones de van der Waals y ácido-base de Lewis. Cabe destacar que para SMR en MeOH puro, la entalpía de mezcla alcanza valores negativos favoreciendo el proceso de disolución, además de la reducción de la energía necesaria para la formación de la cavidad a medida que aumenta la proporción de MeOH. Es interesante ver como a diferencia de SD y SMR, la SMT presenta un rango mucho más amplio ($0,00 \leq w_1 \leq 0,70$) en el cual se presenta un incremento de la entalpía de mezcla; como se había mencionado en el capítulo de solubilidad, muy posiblemente la SMT promueve una mayor estructuración del agua, por lo que se haría necesario una mayor proporción de MeOH para desestructurar el agua ubicada alrededor de los grupos no polares de la SMT. De otro lado, la entropía estándar de mezcla de la SD (figura 5-17) presenta valores positivos en $0,00 \leq w_1 \leq 0,70$ y negativos en $0,70 \leq w_1 \leq 1,00$; la SMR, presenta valores negativos en $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ y $0,70 \leq w_1 \leq 1,00$ y valores positivos en $0,20 \leq w_1 \leq 0,70$; finalmente, la SMT presenta valores negativos en $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ y a partir de esta composición, valores positivos. Los valores de entropía de mezcla de SMR y SMT son menores a los de la SD, por lo que se puede analizar que la estructuración del agua alrededor del anillo heterocíclico sustituido con grupos metilo es mayor en la SMR y SMT y menor para la SD.

Tabla 5-7.: Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,3 K

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	$\Delta_{mez}G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{mez}H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{mez}S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{mez}S^\circ$ /kJ mol ⁻¹
Sulfadiazina						
0,00	0,0000	47,86	15,8±0,4	18,0±1,0	7,1±1,2	2,2±0,4
0,10	0,0588	45,57	14,83±0,18	20,1±0,5	17,5±0,7	5,30±0,21
0,20	0,1232	43,40	13,7±0,3	21,6±0,5	26,3±1,0	8,0±0,3
0,30	0,1942	41,33	11,77±0,15	21,0±1,3	30,5±1,8	9,2±0,6
0,40	0,2726	39,36	10,7±0,3	18,7±0,6	26,2±1,1	7,9±0,3
0,50	0,3599	37,49	9,60±0,23	14,3±0,7	15,7±1,1	4,7±0,3
0,60	0,4575	35,70	8,6±0,3	11,4±0,8	9,3±1,2	2,8±0,4
0,70	0,5657	33,99	7,84±0,24	8,4±1,1	1,8±1,4	0,6±0,4
0,80	0,6922	32,36	7,31±0,17	6,8±0,7	-1,7±0,8	-0,52±0,24
0,90	0,8350	30,80	7,06±0,27	5,6±0,7	-4,7±0,8	-1,43±0,24
1,00	1,0000	29,30	6,84±0,21	3,8±0,5	-9,9±0,6	-3,00±0,17
Sulfamerazina						
0,00	0,0000	47,86	14,4±0,4	7,9±0,4	-21,6±0,4	-6,56±0,12
0,10	0,0588	45,57	13,8±0,3	11,7±0,8	-7,2±0,8	-2,19±0,26
0,20	0,1232	43,40	12,63±0,26	16,8±0,5	13,6±0,9	4,12±0,27
0,30	0,1942	41,33	11,62±0,31	15,8±0,8	13,6±1,2	4,1±0,4
0,40	0,2726	39,36	10,42±0,21	12,4±0,6	6,5±0,8	1,97±0,25
0,50	0,3699	37,49	8,27±0,27	9,7±0,6	4,6±1,0	1,39±0,30
0,60	0,4575	35,70	7,10±0,20	8,1±0,6	3,3±1,0	1,01±0,29
0,70	0,5657	33,99	6,22±0,14	7,0±0,9	2,50±1,19	0,8±0,4
0,80	0,6922	32,36	5,52±0,15	4,1±0,6	-4,8±0,78	-1,46±0,24
0,90	0,8350	30,80	5,02±0,09	1,8±0,5	-10,5±0,6	-3,17±0,19
1,00	1,0000	29,30	4,62±0,09	-2,7±0,4	-24,2±0,4	-7,34±0,11
Sulfametazina						
0,00	0,0000	47,86	14,76±0,16	9,2±0,6	-18,2±0,6	-5,51±0,18
0,10	0,0588	45,57	13,66±0,22	11,1±0,4	-8,5±0,6	-2,57±0,18
0,20	0,1232	43,40	12,35±0,15	12,1±0,4	-0,7±0,7	-0,21±0,21
0,30	0,1942	41,33	10,91±0,31	13,2±0,9	7,7±1,5	2,3±0,4
0,40	0,2726	39,36	9,34±0,30	14,0±0,7	15,5±1,4	4,7±0,4
0,50	0,3599	37,49	8,06±0,14	15,1±0,4	23,2±	7,01±0,25
0,60	0,4575	35,70	6,94±0,28	15,3±0,6	27,7±1,6	8,4±0,5
0,70	0,5657	33,99	5,9±0,4	15,5±0,6	31,7±2,1	9,6±0,6
0,80	0,6922	32,36	4,89±0,22	13,5±0,9	28,4±2,0	8,6±0,6
0,90	0,8350	30,80	4,31±0,21	10,6±0,6	20,6±1,5	6,2±0,4
1,00	1,0000	29,30	3,99±0,15	9,1±0,4	16,9±1,0	5,1±0,3

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}.)

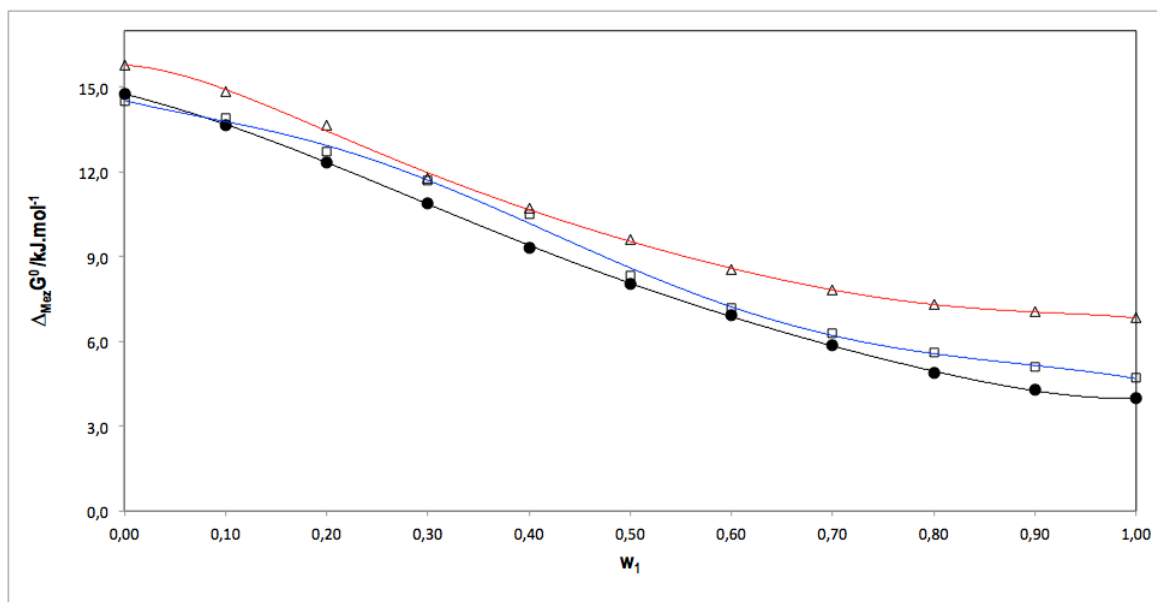


Figura 5-15.: Energía Gibbs estándar de mezcla ($\Delta_{mez}G^{\circ}$) de Δ = SD, \square = SMR y \bullet = SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

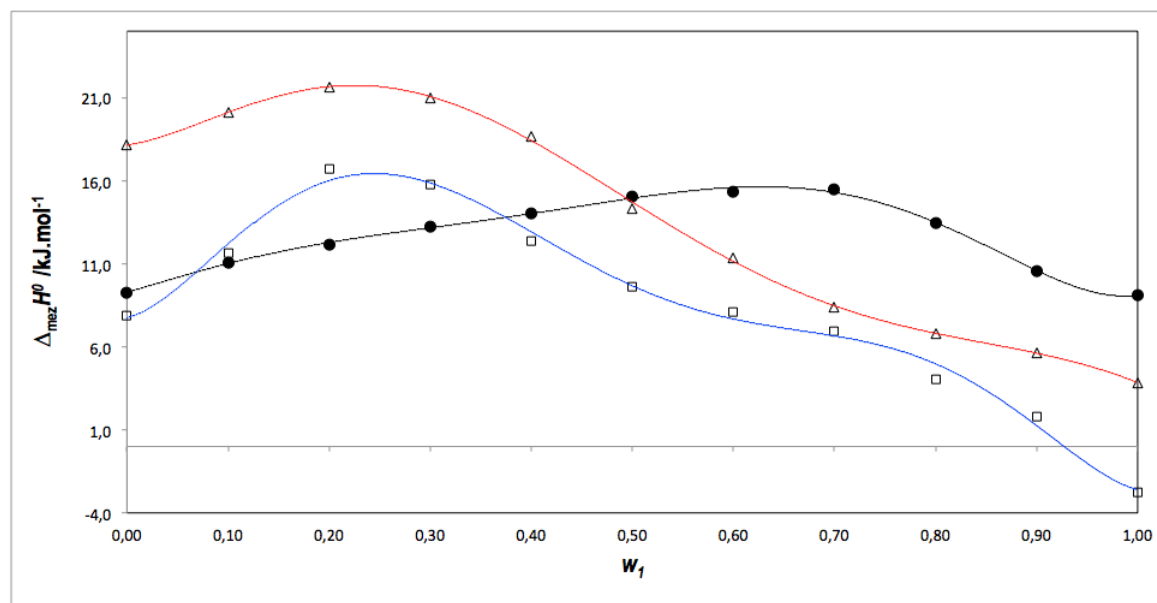


Figura 5-16.: Entalpía estándar de mezcla ($\Delta_{mez}H^{\circ}$) de Δ = SD, \square = SMR y \bullet = SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

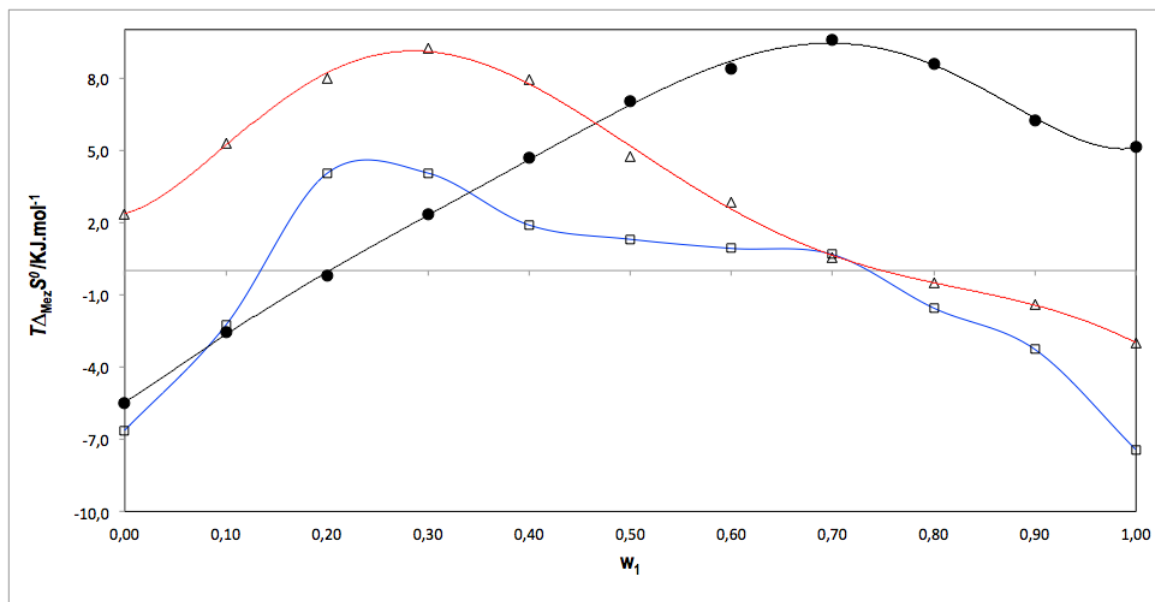


Figura 5-17.: Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^{\circ}$) de Δ = SD, \square = SMR y \bullet = SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

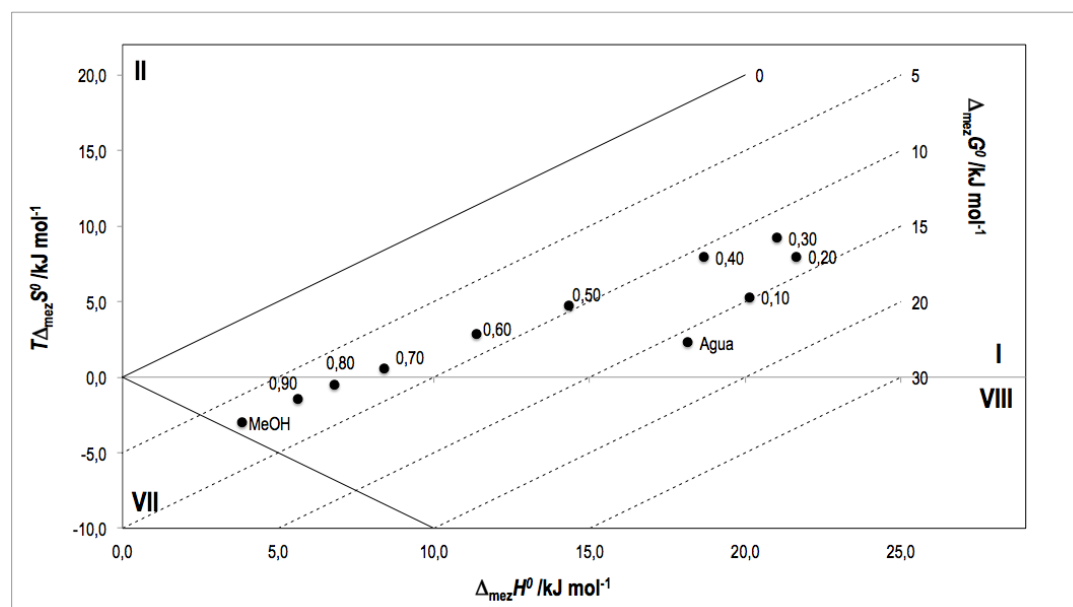


Figura 5-18.: Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^{\circ}$) de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

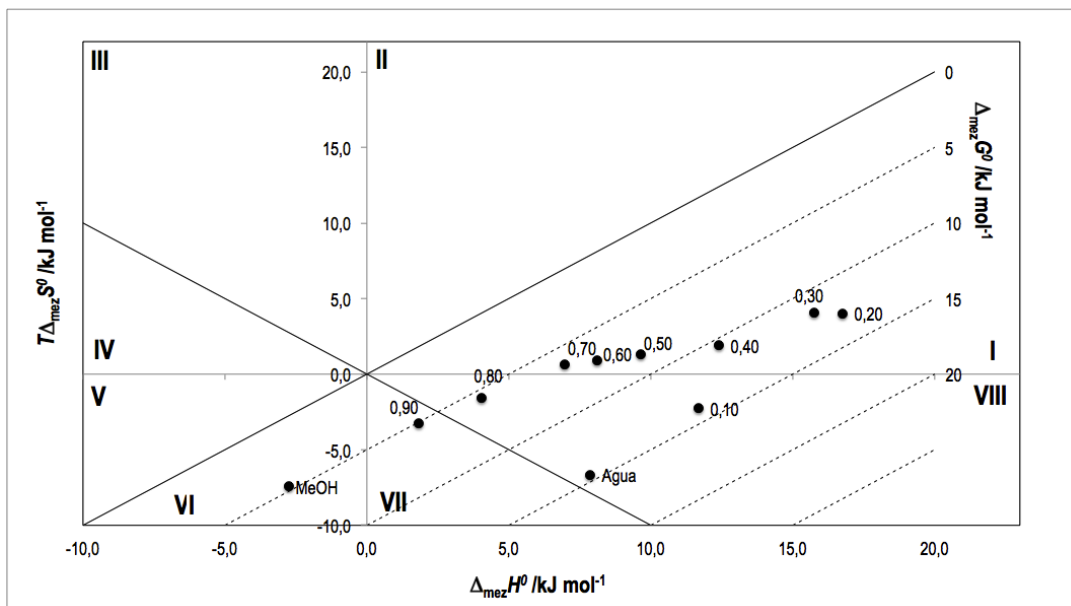


Figura 5-19.: Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^{\circ}$) de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

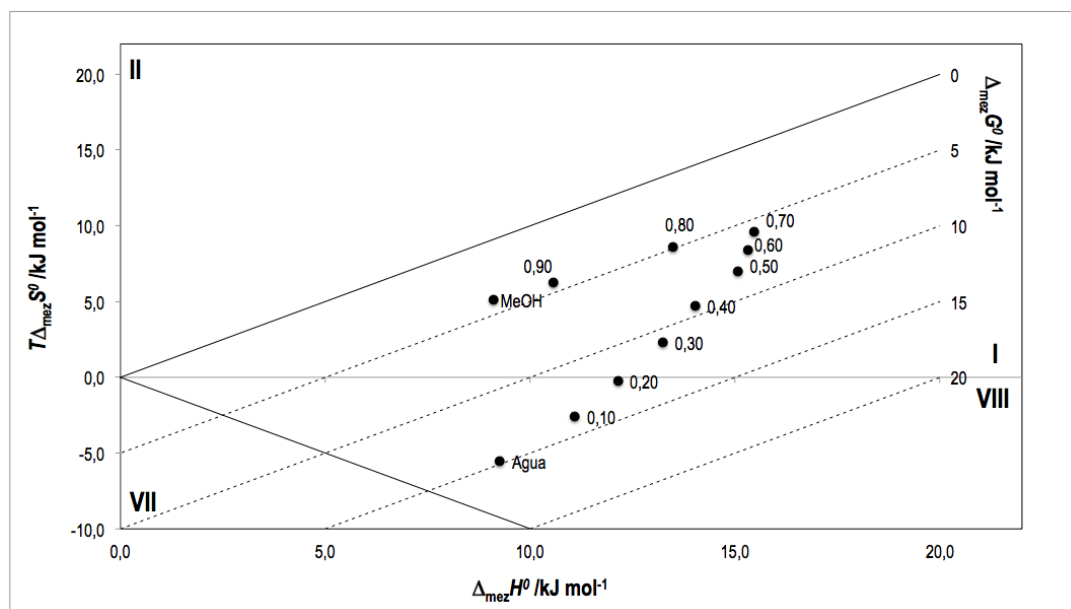


Figura 5-20.: Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^{\circ}$) de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

De otro lado a partir de las gráficas de Perlovich para las funciones de mezcla de SD, SMR y SMT (figuras 5-18, 5-19 y 5-20, respectivamente), para la SD se tiene, en las regiones ($\Delta_{soln}H^o > T\Delta_{mez}S^o$)= Sector I ($0,00 \leq w_1 \leq 0,70$) y ($\Delta_{mez}H^o > 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| < |\Delta_{mez}H^o|$) = sector VIII ($0,80 \leq w_1 \leq 1,00$) corresponden a procesos determinados por la entalpía; en cuanto a la SMR, las regiones ($\Delta_{mez}H^o > T\Delta_{mez}S^o$)= sector I ($0,20 \leq w_1 \leq 0,70$) y ($\Delta_{mez}H^o > 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| < |\Delta_{mez}H^o|$) = sector VIII ($0,00 \leq w_1 \leq 0,10$) corresponden a procesos determinados por la entalpía y las regiones ($\Delta_{mez}H^o < 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| > |\Delta_{mez}H^o|$ y $\Delta_{mez}H^o > 0$)= sector VI (Metanol) y ($T\Delta_{mez}S^o < 0$ $|T\Delta_{mez}S^o| > |\Delta_{mez}H^o|$)= sector VII ($w_1 = 0,90$) corresponden a procesos determinados por la entropía; finalmente para la SMT, las regiones $\Delta_{mez}H^o > T\Delta_{mez}S^o$ = Sector I ($0,30 \leq w_1 \leq 1,00$) y ($\Delta_{mez}H^o > 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| < |\Delta_{mez}H^o|$) = sector VIII ($0,00 \leq w_1 \leq 0,20$) corresponden a procesos determinados por la entalpía.

5.2.5. Funciones termodinámicas estándar de transferencias de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B)

En la tabla 5-8 se describen las funciones termodinámicas de transferencia de SD, SMR y SMT desde un medio de mayor a uno de menor polaridad, mediante las cuales se puede identificar el efecto de la composición cosolvente sobre la conducción del proceso de solución de cada sulfonamida. Cada dato fue calculado restando la cantidad termodinámica de cada sulfonamida en el medio de mayor polaridad a la de menor polaridad en este sistema

Considerando la adición de MeOH al agua (la adición de MeOH al solvente puro o mezcla cosolvente disminuye la polaridad) en intervalos de 0,10 en fracción másica, disminuyendo la polaridad de la mezcla cosolvente, para la SD y SMR, sucede lo siguiente: desde el agua pura ($\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) hasta la mezcla cosolvente 0,20 en fracción másica de MeOH ($\delta_{1+2} = 43,40 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso de disolución es conducido por la entalpía y la entropía, a partir de esta mezcla cosolvente hasta el MeOH puro ($\delta_1 = 29,30 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por el componente energético (entalpía). En cuanto a la SMT, a partir del agua pura ($\delta_2 = 47,86 \text{ MPa}^{1/2}$) hasta la mezcla cosolvente 0,70 en fracción másica de MeOH ($\delta_{1+2} = 33,99 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso de disolución es conducido conjuntamente por la entalpía y la entropía, y a partir de esta mezcla cosolvente hasta el MeOH puro ($\delta_1 = 29,30 \text{ MPa}^{1/2}$) ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía.

Tabla 5-8.: Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SM desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) a 303,0 K

$A \rightarrow B^a$	$x_A \rightarrow x_B^b$	$\delta_A \rightarrow \delta_B^c$	$\Delta_{A \rightarrow B} G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{A \rightarrow B} H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ /kJ mol ⁻¹
Sulfadiazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0588	47,86→ 45,57	-1,0±0,4	2,2±1,1	10,4±1,3	3,1±0,4
0,10→0,20	0,0588→0,1232	45,57→ 43,40	-1,2±0,4	1,5±0,7	8,9±1,2	2,7±0,4
0,20→0,30	0,1232→0,1942	43,40→ 41,33	-1,9±0,4	-0,6±1,3	4,1±2,1	1,2±0,6
0,30→0,40	0,1942→0,2726	41,33→ 39,36	-1,0±0,3	-2,3±1,4	-4,3±2,1	-1,3±0,6
0,40→0,50	0,2726→0,3599	39,36→ 37,49	-1,1±0,4	-4,3±0,9	-10,5±1,5	-3,2±0,4
0,50→0,60	0,3599→0,4575	37,49→ 35,70	-1,1±0,4	-3,0±1,0	-6,3±1,5	-1,9±0,5
0,60→0,70	0,4575→0,5657	35,70→ 33,99	-0,7±0,4	-3,0±1,4	-7,5±1,8	-2,3±0,5
0,70→0,80	0,5657→0,6922	33,99→ 32,36	-0,52±0,29	-1,6±1,3	-3,6±1,5	-1,1±0,5
0,80→0,90	0,6922→0,8350	32,36→ 30,80	-0,26±0,3	-1,2±0,9	-3,0±1,1	-0,9±0,3
0,90→1,00	0,8350→1,0000	30,80→ 29,30	-0,22±0,3	-1,8±0,8	-5,2±1,9	-1,57±0,28
Sulfamerazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0588	47,86→ 45,57	-0,6±0,5	3,8±0,9	14,4±0,9	4,37±0,26
0,10→0,20	0,0588→0,1232	45,57→ 43,40	-1,2±0,4	5,1±1,0	20,8±1,2	6,3±0,4
0,20→0,30	0,1232→0,1942	43,40→ 41,33	-1,0±0,4	-1,0±0,9	0,0±1,5	0,0±0,4
0,30→0,40	0,1942→0,2726	41,33→ 39,36	-1,2±0,4	-3,4±0,9	-7,1±1,4	-2,2±0,4
0,40→0,50	0,2726→0,3599	39,36→ 37,49	-2,1±0,3	-2,7±0,8	-1,9±1,2	-0,6±0,4
0,50→0,60	0,3599→0,4575	37,49→ 35,70	-1,2±0,3	-1,5±0,9	-1,2±1,3	-0,4±0,4
0,60→0,70	0,4575→0,5657	35,70→ 33,99	-0,87±0,23	-1,1±1,1	-0,8±1,5	-0,3±0,4
0,70→0,80	0,5657→0,6920	33,99→ 32,36	-0,70±0,19	-2,9±1,0	-7,3±1,4	-2,2±0,4
0,80→0,90	0,6922→0,8350	32,36→ 30,80	-0,50±0,16	-2,2±0,8	-5,6±0,9	-1,71±0,28
0,90→1,00	0,8350→1,0000	30,80→ 29,30	-0,40±0,11	-4,6±0,6	-13,8±0,6	-4,17±0,18
Sulfametazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0588	47,86→ 45,57	-1,10±0,26	1,8±0,7	9,7±0,7	2,94±0,22
0,10→0,20	0,0588→0,1232	45,57→ 43,40	-1,31±0,26	1,0±0,6	7,8±0,8	2,35±0,24
0,20→0,30	0,1232→0,1942	43,40→ 41,33	-1,4±0,3	1,1±1,0	8,4±1,6	2,5±0,5
0,30→0,40	0,1942→0,2726	41,33→ 39,36	-1,6±0,4	0,8±1,1	7,8±2,0	2,4±0,6
0,40→0,50	0,2726→0,3599	39,36→ 37,49	-1,28±0,32	1,0±0,7	7,7±1,6	2,3±0,5
0,50→0,60	0,3599→0,4575	37,49→ 35,70	-1,12±0,30	0,2±0,7	4,5±1,8	1,4±0,5
0,60→0,70	0,4575→0,5657	35,70→ 33,99	-1,1±0,4	0,1±0,9	4,0±2,6	1,2±0,8
0,70→0,80	0,5657→0,6922	33,99→ 32,36	-1,0±0,4	-2,0±1,1	-3,3±2,9	-1,0±0,9
0,80→0,90	0,6922→0,8350	32,36→ 30,80	-0,58±0,29	-2,9±1,1	-7,7±2,5	-2,3±0,8
0,90→1,00	0,8350→1,0000	30,80→ 29,30	-0,32±0,25	-1,4±0,7	-3,7±1,8	-1,1±0,5

^a w_{A-B} es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_{A-B} es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_A y δ_B son los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}.)

En todos los casos, inicialmente al adicionar MeOH al agua, el proceso de disolución es conducido tanto por la entalpía (factor energético), como por la entropía (factor organizacional), posiblemente debido a que al adicionar MeOH al agua o mezclas ricas en agua se promueve la desestructuración de las moléculas de este solvente alrededor de los grupos no polares de las sulfonamidas, favoreciendo las interacciones soluto-solvente debido a que hay mayor agua disponible, lo que además conduciría a incrementar la entropía de transferencia. Es importante resaltar que aunque aparentemente no hay una diferencia significativa entre el comportamiento de la SD y la SMR, la SMT presenta un mayor rango en el que el proceso es conducido conjuntamente tanto por la entalpía como la entropía, posiblemente debido a que esta presenta una mayor estructuración del agua por tener mayor número de grupos metilo. Finalmente la disminución de la entropía de transferencia a valores negativos, en mezclas mayores de 0,20 en fracción másica de MeOH para SD y SMR y en mezclas ricas en MeOH para la SMT, se puede deber al incremento de interacciones solvente-soluto.

5.2.6. Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W

El análisis de la compensación entálpica-entrópica, puede ser realizado graficando $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $T\Delta_{soln}S^{\circ}$, obteniendo una relación lineal [168], [169], o bien graficando $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$, en donde se observa una relación no lineal [65] [66]; estas relaciones, pueden ser observadas en el proceso de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,3 K.

De manera más general, el patrón de compensación entálpica-entrópica, es la manifestación termodinámica de la “formación y ruptura de enlaces”, siendo el puente de hidrógeno el factor más importante en la compensación en soluciones acuosas [170]. Por tanto, este análisis se utiliza para identificar los cambios del mecanismo que controla la acción co-disolvente [171]. En este sentido, la $\Delta_{soln}H^{\circ}$ se interpreta comúnmente como una consecuencia de los cambios en las fuerzas intermoleculares entre el fármaco y los solventes mediante enlaces de hidrógeno y de van der Waals, razón por la cual puede ser considerado como un indicador cuantitativo de los cambios en las energías de enlace intermoleculares que se producen durante la interacción; de otro lado la entropía puede ser interpretada en términos de los reordenamientos de las moléculas del soluto y el disolvente en el proceso.

En este contexto las figuras 5-21, 5-22 y 5-23 presentan esta relación no lineal entre las funciones termodinámicas $\Delta_{soln}H^{\circ}$ y $\Delta_{soln}G^{\circ}$ del proceso de disolución de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente MeOH+W.

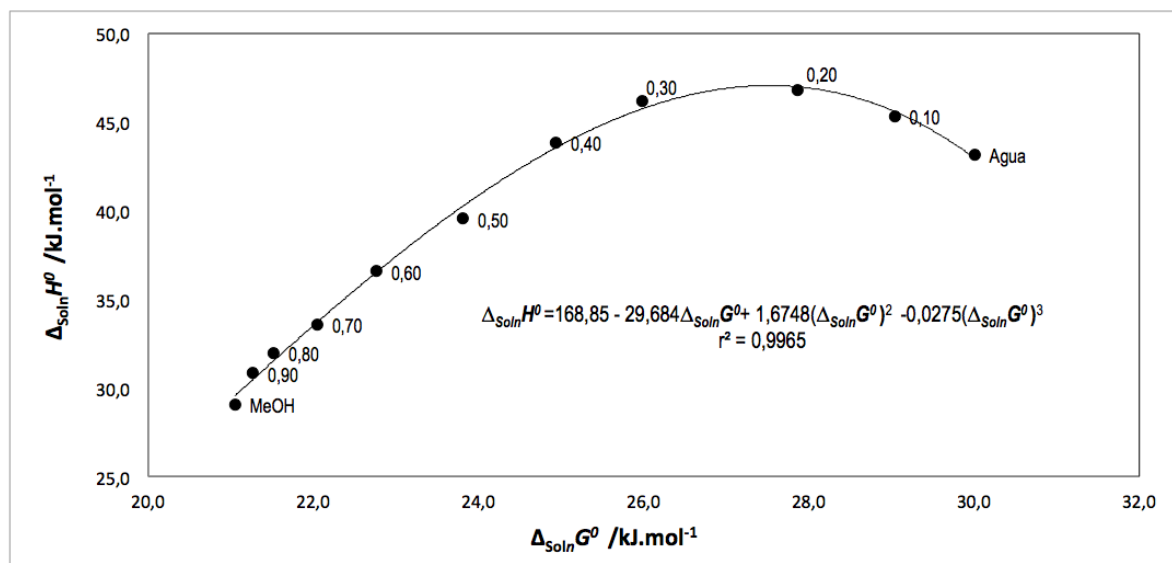


Figura 5-21.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K

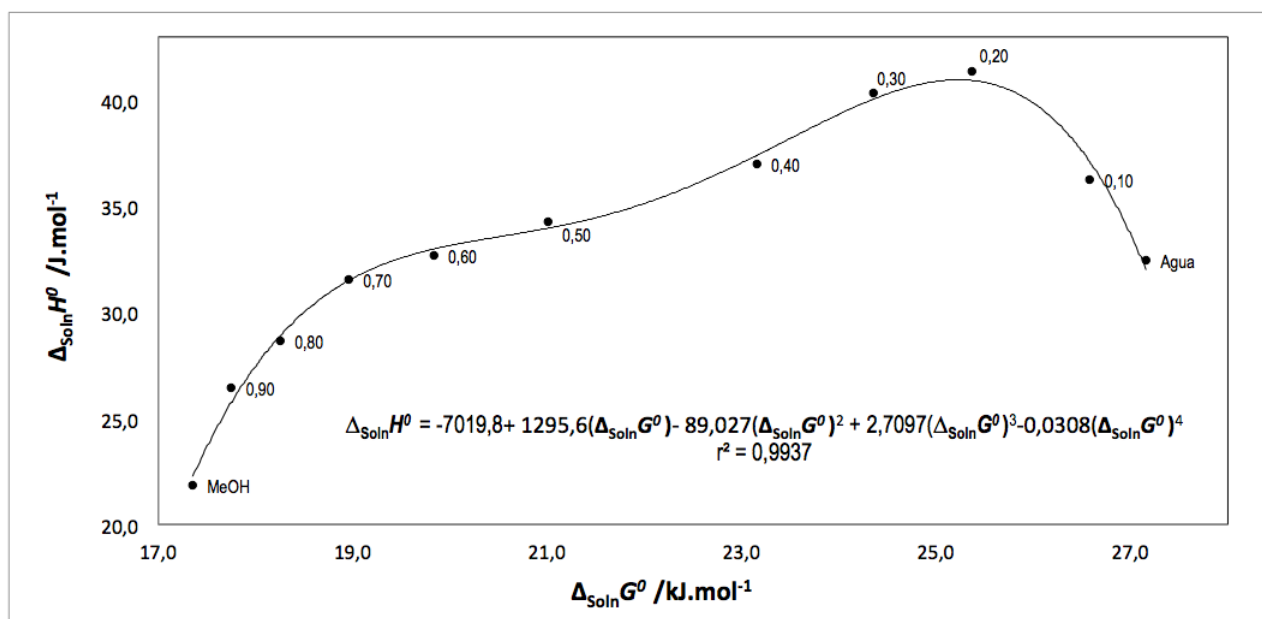


Figura 5-22.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K

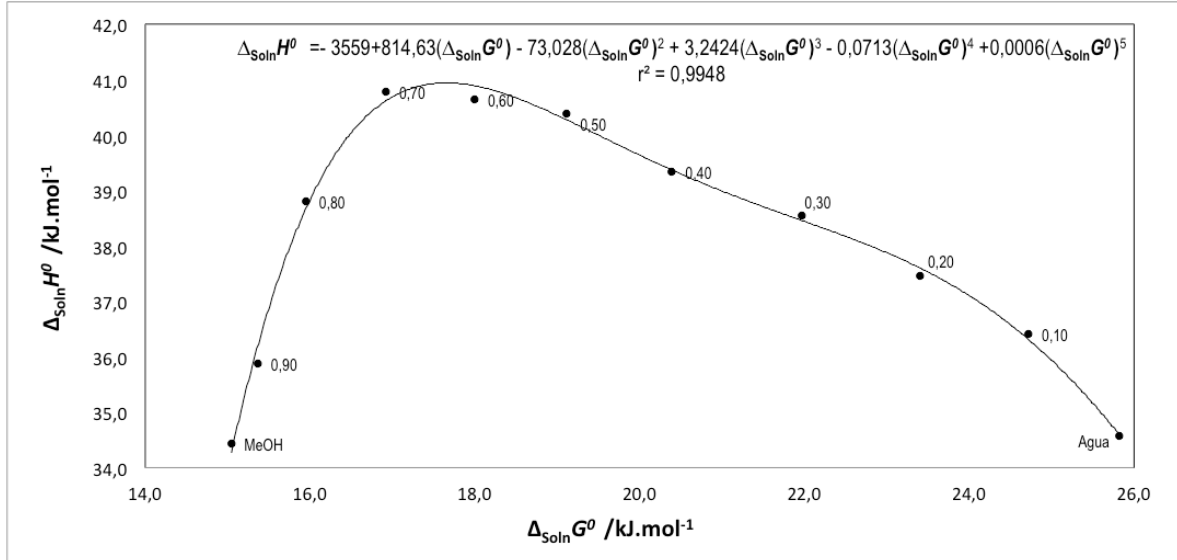


Figura 5-23.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K

La SD, presenta un máximo entre las mezclas cosolventes 0,20 y 0,30 en fracción másica de MeOH, la cual se ajusta a un polinomio de orden 3 de la forma:

$$\Delta_{soln}H^{\circ} = 168(\pm 144) - 29(\pm 17)(\Delta_{soln}G^{\circ}) + 1,7(\pm 0,7)(\Delta_{soln}G^{\circ})^2 - 0,0275(\pm 0,0009)(\Delta_{soln}G^{\circ})^3 \quad (5-2)$$

$$N=11, r^2 = 0,9964, ECM=0,1419$$

La SMR, al igual que la SD, presenta esta relación no lineal entre las dos funciones termodinámicas, con un máximo entre las mezclas cosolventes 0,20 y 0,30 en fracción másica de MeOH ajustándose su comportamiento a un polinomio de cuarto orden de la forma

$$\Delta_{soln}H^{\circ} = -7020(\pm 832) + 1296(\pm 153)(\Delta_{soln}G^{\circ}) - 89(\pm 10)(\Delta_{soln}G^{\circ})^2 + 2,71(\pm 0,31)(\Delta_{soln}G^{\circ})^3 - 0,031(\pm 0,003)(\Delta_{soln}G^{\circ})^4 \quad (5-3)$$

$$N=11, r^2 = 0,9937, ECM=0,1938$$

Finalmente la SMT también presenta esta relación no lineal entre las dos funciones termodinámicas, con un máximo entre las mezclas cosolventes 0,60 y 0,70 descrita por un polinomio

de orden 5 de la forma:

$$\Delta_{soln}H^o = -3558(\pm 1102) + 814(\pm 279)(\Delta_{soln}G^o) - 73(\pm 28)(\Delta_{soln}G^o)^2 + 3,2(\pm 1,4)(\Delta_{soln}G^o)^3 - 0,07(\pm 0,03)(\Delta_{soln}G^o)^4 + 0,0006(\pm 0,0003)(\Delta_{soln}G^o)^5 \quad (5-4)$$

$$\boxed{N=11, r^2 = 0,9947, ECM=0,0261}$$

En las ecuaciones anteriores N es el número de casos y ECM es el error cuadrático medio calculado como:

$$ECM = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (\hat{y} - y)^2 \quad (5-5)$$

donde \hat{y} es el valor estimado por el modelo y y es el valor observado; los valores obtenidos indican que el estimador (modelo) reproduce las observaciones con una buena precisión [172, 173].

De acuerdo a los valores obtenidos en las pendientes, se tiene que, para SD y SMR, el proceso de solución es conducido por la entropía en $0,00 \leq w_1 \leq (0,20 - 0,30)$ y por la entalpía en $(0,20 - 0,30) \leq w_1 \leq 1,00$. Para la SMT por otro lado, su proceso de disolución es conducido por la entropía en un rango mucho más amplio, esto es en $0,00 \leq w_1 \leq (0,60 - 0,70)$ y por la entalpía en $(0,70 - 0,60) \leq w_1 \leq 1,00$

El anterior análisis puede ser corroborado con las gráficas **5-24**, **5-25** y **5-26**, en donde la compensación entálpica-entrópica puede ser expresada matemáticamente como [174, 175]

$$\Delta_{soln}H^o = a + bT\Delta_{soln}S^o \quad (5-6)$$

en donde b es una medida de la forma en la que la entropía compensa la entalpía [169]; de esta manera valores de “ b ” (pendiente) menores que 1,00 indican que el proceso de disolución es conducido por la entropía y valores mayores que 1,00 indican que el conductor del proceso es la entalpía. En este sentido para el proceso de disolución de la SD (figura **5-24**) se observan dos tendencias, la primera en $(0,00 \leq w_1 \leq 0,20)$ en donde $\Delta_{soln}H^o = 34,9(\pm 0,6) + 0,63(\pm 0,04)T\Delta_{soln}S^o$ ($r^2 = 0,997$, $ECM = 0,008$) indicando que el proceso de disolución en este rango es conducido por la entropía, y la segunda tendencia en $(0,30 \leq w_1 \leq 1,00)$ donde $\Delta_{soln}H^o = 17,43(\pm 0,31) + 1,406(\pm 0,021)T\Delta_{soln}S^o$ ($r^2 = 0,9988$, $ECM = 0,049$) indicado que el proceso es conducido por la entalpía.

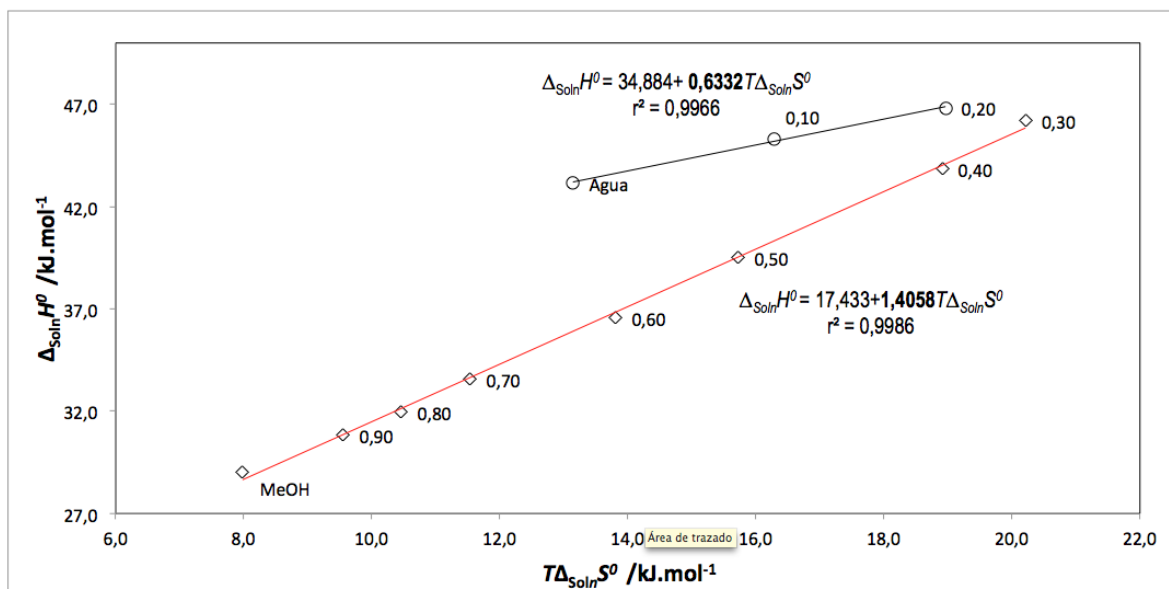


Figura 5-24.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^0$ vs $T\Delta_{soln}S^0$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

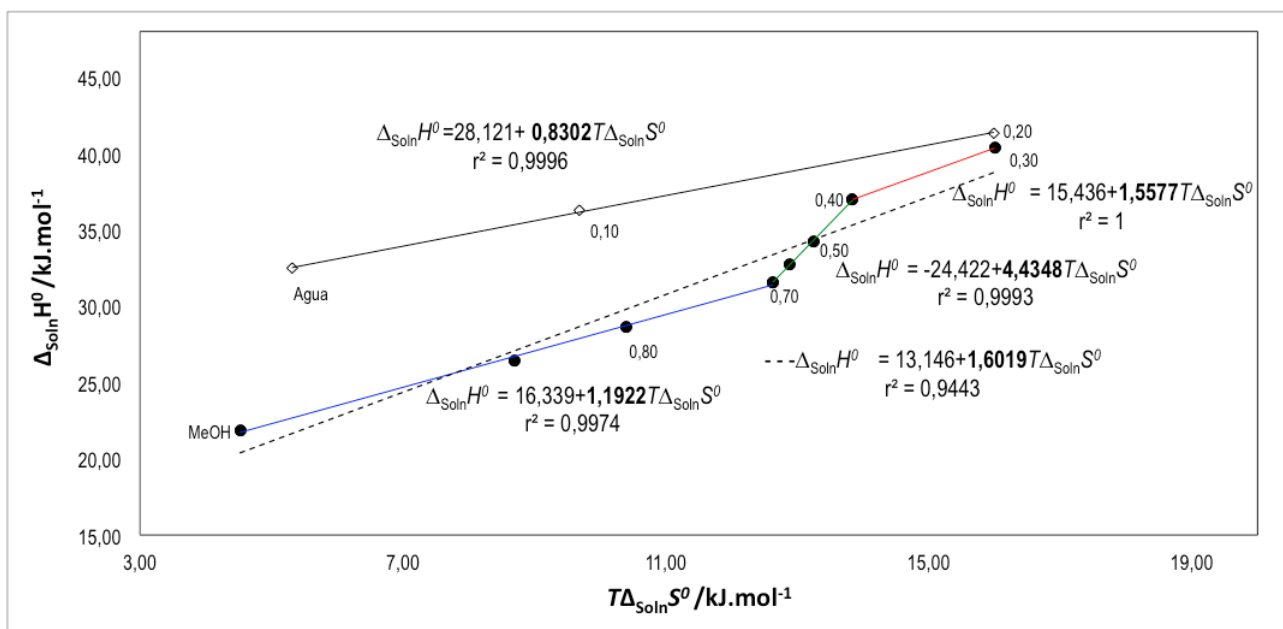


Figura 5-25.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^0$ vs $T\Delta_{soln}S^0$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

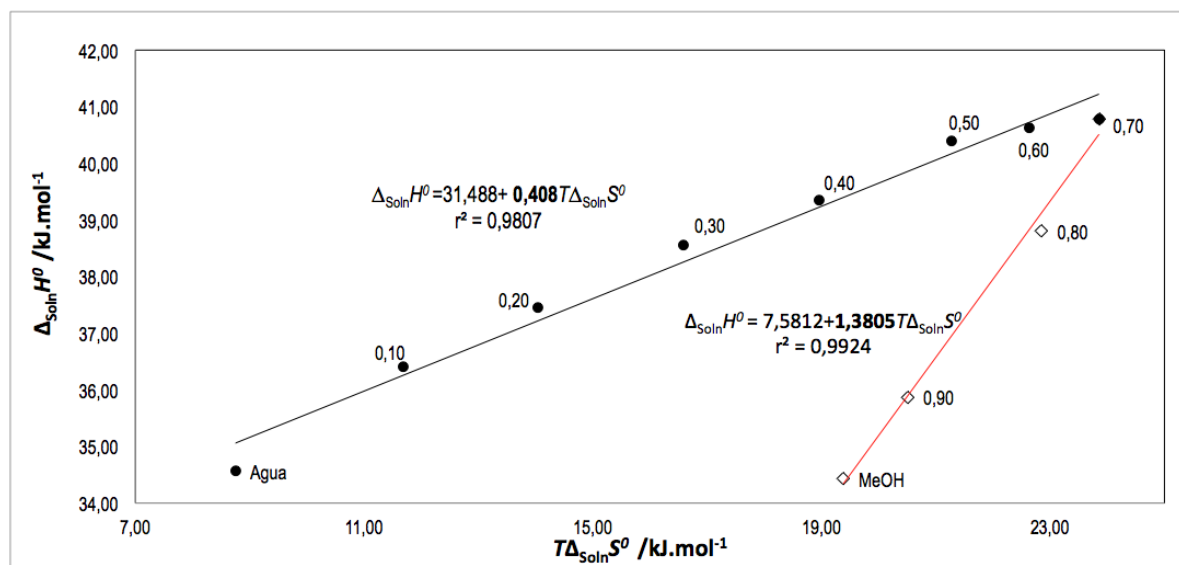


Figura 5-26.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^\circ$ vs $T\Delta_{soln}S^\circ$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,0 K.

La SMR presenta el mismo comportamiento que la SD, en $(0,00 \leq w_1 \leq 0,20)$, $\Delta_{soln}H^\circ = 28,12(\pm 0,19) + 0,830(\pm 0,017)T\Delta_{soln}S^\circ$ ($r^2 = 1,000$, $ECM = 0,005$) y en $(0,30 \leq w_1 \leq 1,00)$ $\Delta_{soln}H^\circ = 13,1(\pm 1,2) + 1,60(\pm 0,15)T\Delta_{soln}S^\circ$ ($r^2 = 0,944$, $ECM = 1,69$), sin embargo, en la region $(0,30 \leq w_1 \leq (1,00))$, se observan claramente tres tendencias, en $(0,30 \leq w_1 \leq 0,40)$, $(0,40 \leq w_1 \leq 0,60)$ y $(0,60 \leq w_1 \leq 1,00)$ todas con valores de “b” mayores que 1,00 indicando una conducción entálpica para el proceso de disolución. En cuanto a la SMT, se corrobora lo descrito en función de la figura 5-21 en la region comprendida en $(0,00 \leq w_1 \leq 0,70)$ $\Delta_{soln}H^\circ = 31,5(\pm 0,4) + 0,408(\pm 0,023)T\Delta_{soln}S^\circ$ ($r^2 = 0,980$, $ECM = 0,084$), proceso conducido por la entropía y en $(0,70 \leq w_1 \leq 1,00)$ $\Delta_{soln}H^\circ = 7,5(\pm 1,8) + 1,38(\pm 0,08)T\Delta_{soln}S^\circ$ ($r^2 = 0,992$, $ECM = 0,046$) el proceso es conducido por la entalpía.

De acuerdo a lo anterior, el proceso de disolución tanto para SD como para SMR en mezclas ricas en agua es conducido por el componente organizacional (entropía), posiblemente, como ya se había mencionado de acuerdo a las funciones termodinámicas de mezcla, estos fármacos promueven la estructuración del agua alrededor de sus grupos no polares, por lo que al adicionar MeOH al agua, este actúa como un disruptor de la estructura del agua, aumentando la entropía del sistema y así favoreciendo el proceso de disolución. En mezclas intermedias y ricas en MeOH, se promueve una reducción de la entropía posiblemente debido al incremento de interacciones solvente-soluto pero a su vez una reducción de la energía del sistema (entalpía) por lo que el componente energético es el que conduce el proceso de

disolución en estas mezclas. De otro lado en el proceso de disolución de la SMT, en mezclas ricas en agua e intermedias, este es conducido por la entropía, ya que como se había mencionado anteriormente, posiblemente porque al tener dos grupos metilo, esta sulfonamida promueve una mayor estructuración del agua; por lo que sería necesario una mayor proporción de cosolvente (MeOH) para desestructurar el agua alrededor de los grupos no polares del fármaco.

5.2.7. Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W de acuerdo a los modelos IKBI y QLQC

Modelo QLQC

El modelo QLQC es aplicado a la solubilidad de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes MeOH+W, debido a que la máxima solubilidad se presenta en un solvente puro (MeOH). La energía Gibbs estándar de transferencia desde el agua hasta el MeOH, se calculó de acuerdo a las ecuaciones 5-7 y 5-8, y se tomó como valor de parámetro de red de $Z = 10$ [61] para calcular los parámetros de solvatación preferenciales ($\delta x_{1,3}$) de las sulfonamidas, (figuras **5-27**, **5-28** y **5-29**) en función de fracción molar de MeOH, a tres temperaturas (293,15, 303,15 y 313,15 K), y los valores a todas la temperaturas se presentan en la tabla **5-9**. Se observa que $\delta x_{1,3}$ es positivo a lo largo del intervalo de concentración, es decir, las sulfonamidas son solvatadas preferencialmente por el MeOH en todos los casos, y se presenta un valor máximo cerca de la mezcla cosolvente con $x_1 = 0,45$ para todos los fármacos, con valores de $\delta x_{1,3} = 0,047$, $0,051$ y $0,048$ para SD, SMR y SMT, respectivamente. Estos valores disminuyen con el aumento de la temperatura, sin embargo, la SMT no presenta cambios significativos en su parámetro de solvatación, debido a que el efecto de la temperatura sobre el $\delta x_{1,3}$ es compensado por el aumento del valor absoluto de la energía Gibbs de transferencia en función de aumento de la temperatura.

De acuerdo a la figura **5-30**, se puede observar que $\delta x_{1,3}$ es mayor para la SMT y menor para la SD, mostrando una relación entre $\delta x_{1,3}$ y el número de grupos metilo de cada sulfonamida. En este sentido, la SMT presenta una mejor solvatación por parte del MeOH, posiblemente debido a que al presentar mayor número de grupos metilos que la SMR y SD, este fármaco presente una mejor interacción con el MeOH.

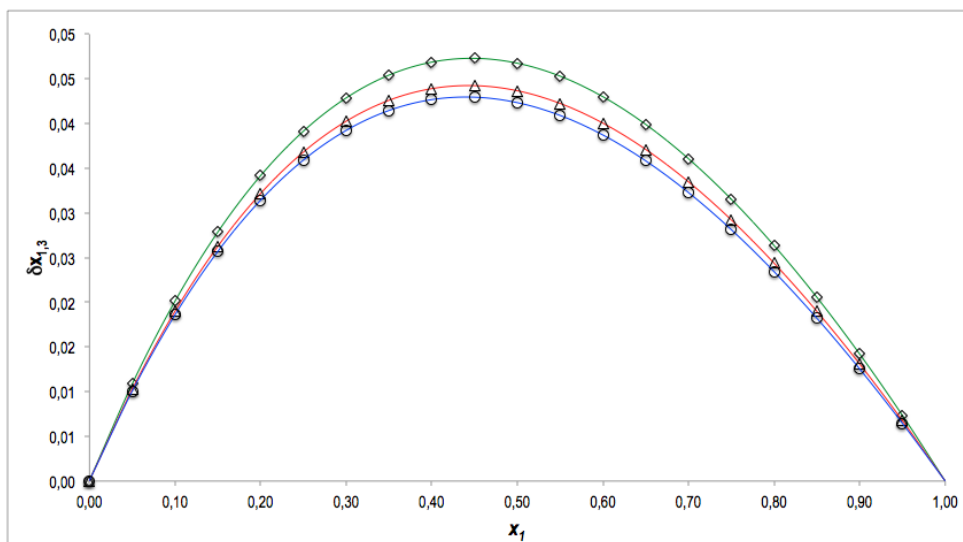


Figura 5-27.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a $\diamond=293,15$ K, $\triangle=303,15$ K, y $\circ=313,15$ K según el metodo QLQC.

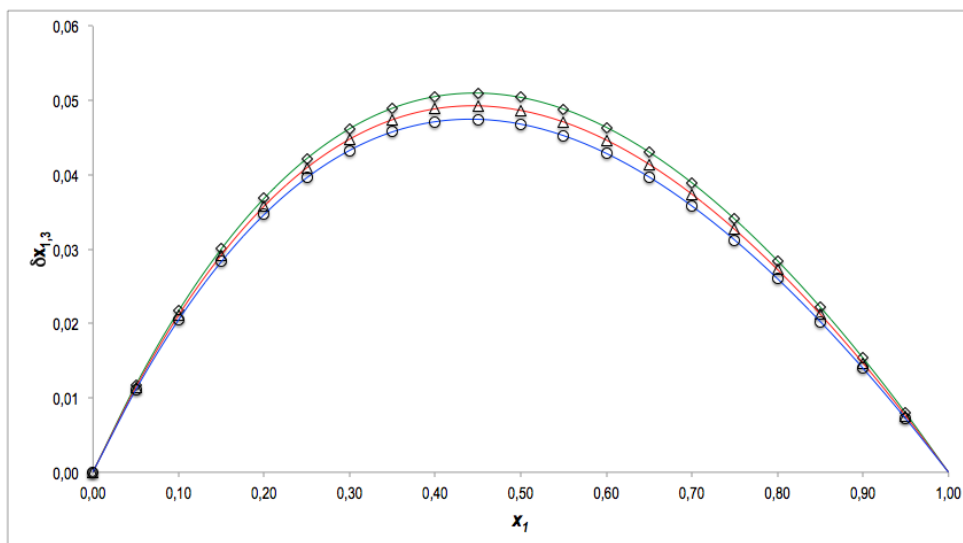


Figura 5-28.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a $\diamond=293,15$ K, $\triangle=303,15$ K, y $\circ=313,15$ K según el metodo QLQC.

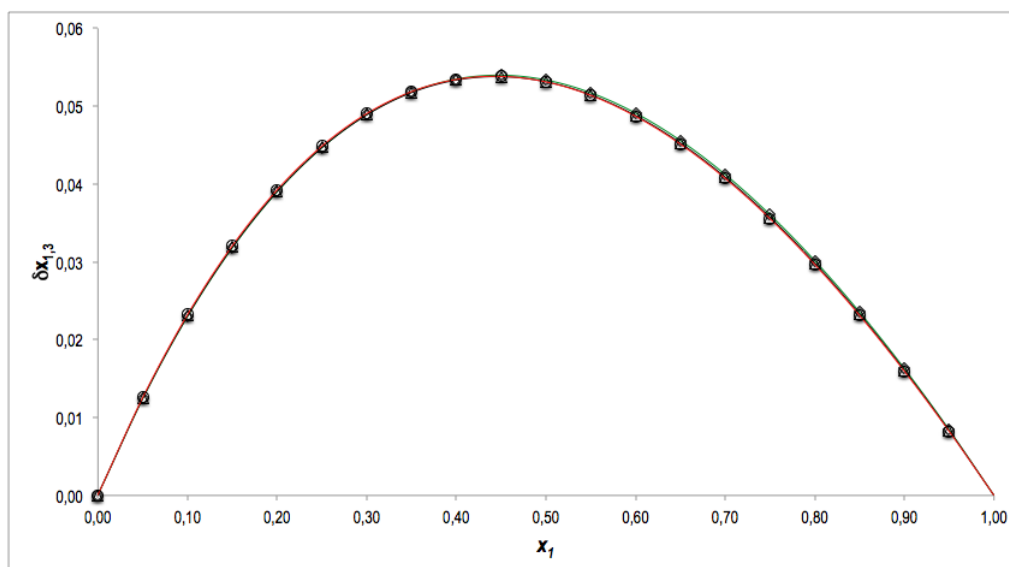


Figura 5-29.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a $\diamond=293,15$ K, $\triangle=303,15$ K, y $\circ=313,15$ K según el metodo QLQC.

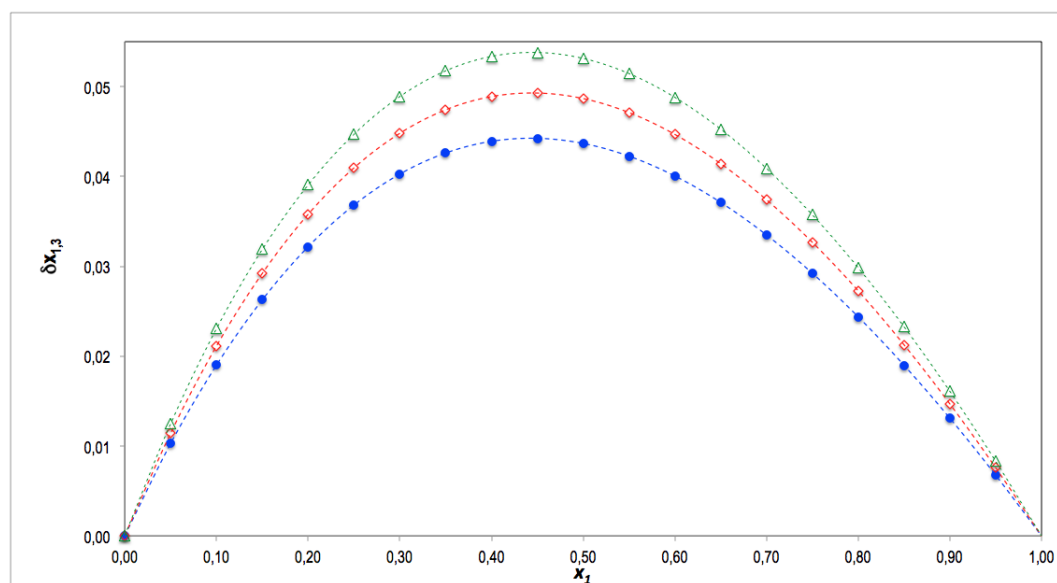


Figura 5-30.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de $\bullet=SD$, $\diamond=SMR$ y $\triangle=SMT$ en mezclas cosolventes MeOH+W 303,15 K. de acuerdo al modelo QLQC

Tabla 5-9.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes MeOH+W obtenidos mediante el método QLQC a diferentes temperaturas

x_1^a	SD					SMR					SMT				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,05	0,011	0,011	0,010	0,010	0,010	0,012	0,011	0,011	0,011	0,011	0,012	0,012	0,012	0,012	0,013
0,10	0,020	0,020	0,019	0,019	0,019	0,022	0,021	0,021	0,021	0,021	0,023	0,023	0,023	0,023	0,023
0,15	0,028	0,027	0,026	0,026	0,026	0,030	0,029	0,029	0,029	0,028	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
0,20	0,034	0,034	0,032	0,032	0,031	0,037	0,036	0,036	0,035	0,035	0,039	0,039	0,039	0,039	0,039
0,25	0,039	0,038	0,037	0,036	0,036	0,042	0,041	0,041	0,040	0,040	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
0,30	0,043	0,042	0,040	0,040	0,039	0,046	0,045	0,045	0,044	0,043	0,049	0,049	0,049	0,049	0,049
0,35	0,045	0,045	0,043	0,042	0,041	0,049	0,048	0,047	0,046	0,046	0,052	0,052	0,052	0,052	0,052
0,40	0,047	0,046	0,044	0,043	0,043	0,051	0,049	0,049	0,048	0,047	0,053	0,053	0,053	0,053	0,053
0,45	0,047	0,046	0,044	0,044	0,043	0,051	0,050	0,049	0,048	0,047	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054
0,50	0,047	0,046	0,044	0,043	0,042	0,050	0,049	0,049	0,048	0,047	0,053	0,053	0,053	0,053	0,053
0,55	0,045	0,044	0,042	0,042	0,041	0,049	0,047	0,047	0,046	0,045	0,052	0,052	0,052	0,052	0,051
0,60	0,043	0,042	0,040	0,040	0,039	0,046	0,045	0,045	0,044	0,043	0,049	0,049	0,049	0,049	0,049
0,65	0,040	0,039	0,037	0,037	0,036	0,043	0,042	0,041	0,040	0,040	0,046	0,045	0,045	0,045	0,045
0,70	0,036	0,035	0,033	0,033	0,032	0,039	0,038	0,037	0,036	0,036	0,041	0,041	0,041	0,041	0,041
0,75	0,032	0,031	0,029	0,029	0,028	0,034	0,033	0,033	0,032	0,031	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
0,80	0,026	0,026	0,024	0,024	0,023	0,028	0,028	0,027	0,027	0,026	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030
0,85	0,021	0,020	0,019	0,019	0,018	0,022	0,021	0,021	0,021	0,020	0,024	0,023	0,023	0,023	0,023
0,90	0,014	0,014	0,013	0,013	0,013	0,015	0,015	0,015	0,014	0,014	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016
0,95	0,007	0,007	0,007	0,007	0,006	0,008	0,008	0,008	0,007	0,007	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008
1,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

Modelo IKBI

A partir de la solubilidad de las tres sulfonamidas en las mezclas cosolventes MeOH+W (tabla 5-1) se calcula la energía Gibbs estándar de transferencia de cada sulfonamida desde el agua pura, hasta las diferentes mezclas MeOH, y se correlaciona mediante polinomios de orden 4 (ecuación 5-7), para la SD y SMT y de orden 5 para la SMR (ecuación 5-8). La figura 5-31 muestra el comportamiento de la energía Gibbs estándar de transferencia de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente MeOH+W a 303,15 K, mientras que en la tabla 5-10 se muestra el comportamiento en todas las temperaturas estudiadas. Los coeficientes con sus respectivas incertidumbres, así como algunos parámetros estadísticos se muestran en la tabla 5-11. Los principales criterios considerados para elegir los respectivos modelos fueron los coeficientes de determinación y las incertidumbres estándar.

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right) = a + bx + cx^2 + dx^3 + ex^4 \quad (5-7)$$

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^o = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right) = a + bx + cx^2 + dx^3 + ex^4 + fx^5 \quad (5-8)$$

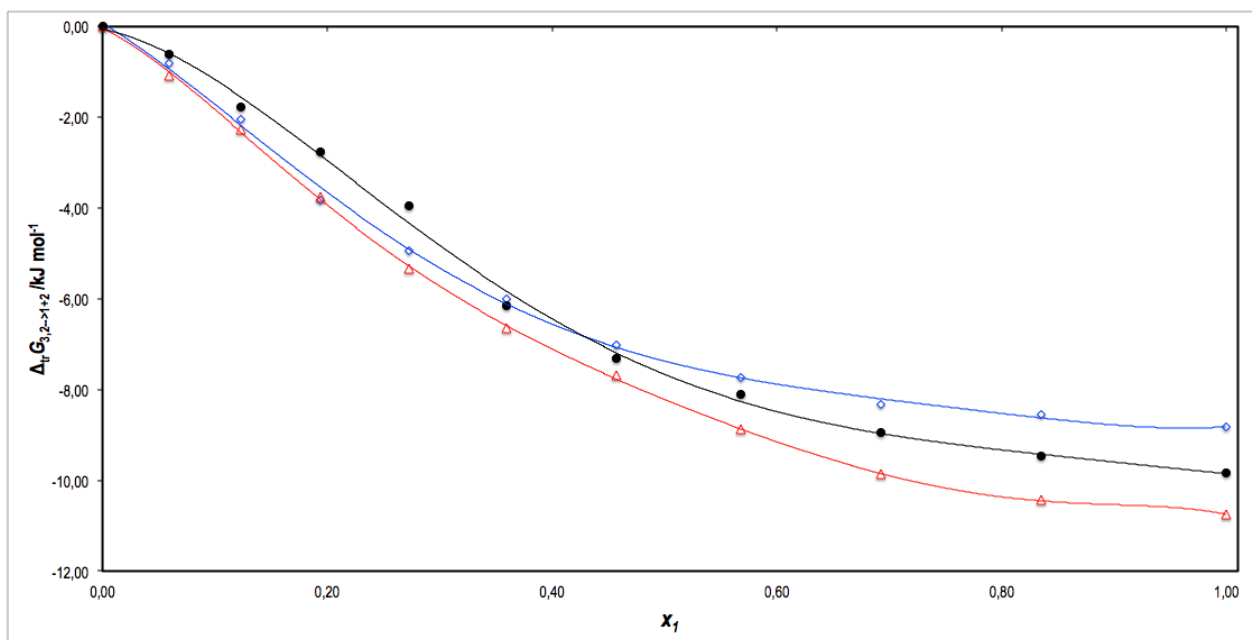


Figura 5-31.: Energía Gibbs estándar de la transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes MeOH+W a 303,15 K. ○ = SD, ● = SMR y △ = SMT

Tabla 5-10.: Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de las sulfonamidas (SD, SMR, SMT) desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas.

Sulfa	w_1	x_1	δ_{1+2}	Temperatura /K				
				293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
SD	0,00	0,0000	47,86	0,000 \pm 0,012	0,00 \pm 0,07	0,000 \pm 0,022	0,00 \pm 0,07	0,00 \pm 0,05
	0,10	0,0588	45,57	-0,884 \pm 0,012	-1,03 \pm 0,05	-0,797 \pm 0,020	-0,95 \pm 0,05	-1,19 \pm 0,04
	0,20	0,1232	43,40	-1,92 \pm 0,04	-2,20 \pm 0,06	-2,035 \pm 0,027	-2,14 \pm 0,06	-2,44 \pm 0,04
	0,30	0,1942	41,33	-3,925 \pm 0,017	-3,90 \pm 0,05	-3,816 \pm 0,018	-4,09 \pm 0,05	-4,43 \pm 0,04
	0,40	0,2726	39,36	-4,823 \pm 0,027	-5,15 \pm 0,06	-4,95 \pm 0,04	-5,12 \pm 0,05	-5,32 \pm 0,06
	0,50	0,3599	37,49	-6,151 \pm 0,019	-6,25 \pm 0,05	-5,99 \pm 0,03	-6,17 \pm 0,06	-6,41 \pm 0,04
	0,60	0,4575	35,70	-7,27 \pm 0,04	-7,32 \pm 0,06	-7,026 \pm 0,024	-7,23 \pm 0,06	-7,38 \pm 0,06
	0,70	0,5657	33,99	-8,059 \pm 0,022	-8,12 \pm 0,05	-7,725 \pm 0,028	-7,79 \pm 0,06	-8,10 \pm 0,06
	0,80	0,6922	32,36	-8,622 \pm 0,016	-8,58 \pm 0,05	-8,325 \pm 0,020	-8,35 \pm 0,05	-8,53 \pm 0,05
	0,90	0,8350	30,80	-8,857 \pm 0,012	-8,94 \pm 0,06	-8,55 \pm 0,05	-8,60 \pm 0,06	-8,74 \pm 0,04
1,00	1,0000	29,30	-9,143 \pm 0,014	-9,10 \pm 0,05	-8,83 \pm 0,04	-8,86 \pm 0,06	-8,84 \pm 0,04	
SMR	0,00	0,0000	47,86	0,00 \pm 0,06	0,00 \pm 0,05	0,000 \pm 0,022	0,00 \pm 0,04	0,00 \pm 0,05
	0,10	0,0588	45,57	-0,38 \pm 0,05	-0,58 \pm 0,06	-0,605 \pm 0,027	-0,60 \pm 0,05	-0,72 \pm 0,04
	0,20	0,1232	43,40	-1,51 \pm 0,04	-1,55 \pm 0,05	-1,76 \pm 0,03	-2,01 \pm 0,04	-2,17 \pm 0,04
	0,30	0,1942	41,33	-2,54 \pm 0,05	-2,55 \pm 0,07	-2,75 \pm 0,04	-2,970 \pm 0,031	-3,22 \pm 0,05
	0,40	0,2726	39,36	-3,76 \pm 0,05	-3,87 \pm 0,04	-3,948 \pm 0,029	-4,14 \pm 0,06	-4,33 \pm 0,03
	0,50	0,3599	37,49	-5,95 \pm 0,05	-5,93 \pm 0,06	-6,15 \pm 0,03	-6,35 \pm 0,04	-6,40 \pm 0,04
	0,60	0,4575	35,70	-7,16 \pm 0,05	-7,10 \pm 0,05	-7,306 \pm 0,024	-7,46 \pm 0,04	-7,62 \pm 0,04
	0,70	0,5657	33,99	-8,06 \pm 0,04	-7,98 \pm 0,05	-8,116 \pm 0,022	-8,353 \pm 0,030	-8,49 \pm 0,04
	0,80	0,6922	32,36	-8,81 \pm 0,05	-8,70 \pm 0,05	-8,937 \pm 0,023	-8,99 \pm 0,03	-9,08 \pm 0,03
	0,90	0,8350	30,80	-9,33 \pm 0,04	-9,25 \pm 0,05	-9,473 \pm 0,018	-9,486 \pm 0,031	-9,49 \pm 0,03
1,00	1,0000	29,30	-9,86 \pm 0,04	-9,74 \pm 0,04	-9,843 \pm 0,021	-9,78 \pm 0,03	-9,78 \pm 0,03	
SMT	0,00	0,0000	47,86	0,000 \pm 0,019	0,000 \pm 0,018	0,000 \pm 0,030	0,000 \pm 0,012	0,000 \pm 0,028
	0,10	0,0588	45,57	-1,011 \pm 0,018	-1,056 \pm 0,027	-1,08 \pm 0,03	-1,21 \pm 0,03	-1,178 \pm 0,025
	0,20	0,1232	43,40	-2,274 \pm 0,024	-2,354 \pm 0,018	-2,276 \pm 0,026	-2,591 \pm 0,022	-2,597 \pm 0,022
	0,30	0,1942	41,33	-3,69 \pm 0,05	-3,65 \pm 0,04	-3,746 \pm 0,030	-4,128 \pm 0,029	-4,10 \pm 0,05
	0,40	0,2726	39,36	-5,163 \pm 0,015	-5,206 \pm 0,027	-5,34 \pm 0,06	-5,70 \pm 0,06	-5,76 \pm 0,04
	0,50	0,3599	37,49	-6,284 \pm 0,023	-6,55 \pm 0,03	-6,66 \pm 0,03	-6,968 \pm 0,012	-7,109 \pm 0,020
	0,60	0,4575	35,70	-7,38 \pm 0,04	-7,66 \pm 0,06	-7,690 \pm 0,032	-8,171 \pm 0,020	-8,27 \pm 0,06
	0,70	0,5657	33,99	-8,415 \pm 0,016	-8,67 \pm 0,08	-8,87 \pm 0,06	-9,20 \pm 0,04	-9,40 \pm 0,09
	0,80	0,6922	32,36	-9,482 \pm 0,015	-9,57 \pm 0,04	-9,87 \pm 0,05	-10,10 \pm 0,03	-10,39 \pm 0,05
	0,90	0,8350	30,80	-10,09 \pm 0,05	-10,274 \pm 0,025	-10,441 \pm 0,028	-10,65 \pm 0,06	-10,868 \pm 0,032
1,00	1,0000	29,30	-10,445 \pm 0,023	-10,59 \pm 0,05	-10,754 \pm 0,030	-11,020 \pm 0,031	-11,105 \pm 0,020	

^a w_1 es la fracción másica del MeOH+W en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH+W en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$)

Tabla 5-11.: Coeficientes a , b , c , d , e y f (kJ mol^{-1}) y error estándar de ajuste (EEA) de la ecuaciones 5-7 y 5-8 aplicados a la energía Gibbs de transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas.

Sulfa	Parámetro	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15
SD	a	0,12±0,19	0,10 ±0,12	0,17±0,17	0,16±0,19	0,11±0,18
	b	-18,55±3,11	-21,04±2,00	-20,21±2,81	-22,28±3,14	-25,24±2,90
	c	-8,25 ±13,96	2,31±8,96	0,63±12,61	7,19±14,08	18,76± 12,99
	d	39,49±21,90	24,76±14,06	27,44±19,79	20,43±22,10	4,00± 20,38
	e	-21,97±10,99	-15,25±7,06	-16,88±9,93	-14,39±11,09	-6,48±10,23
	r	0,998	0,999	0,998	0,997	0,998
	EEA	0,215	0,138	0,194	0,217	0,200
SMR	a	-0,03 ±0,22	-0,07±0,20	-0,05±0,25	-0,02±0,26	-0,01±0,23
	b	-1,82±5,44	-3,06±4,92	-5,23±6,11	-8,00±6,46	-11,64± 5,63
	c	-91,78±39,08	-84,01±35,39	-75,59±43,92	-63,75±46,44	-42,28± 40,47
	d	200,58±107,59	186,22±97,43	172,60±120,93	148,37±127,85	96,74± 111,43
	e	-163,34±124,12	-152,66±112,40	-144,08±139,51	-119,62±147,49	-64,73± 128,55
	f	46,51±50,47	43,82±45,71	42,49±56,73	33,22±59,98	12,12± 52,27
	r	0,998	0,998	0,998	0,997	0,998
EEA	0,230	0,208	0,259	0,273	0,238	
SMT	a	0,10±0,11	0,07±0,09	0,08±0,12	0,07±0,08	0,08± 0,10
	b	-21,28±1,80	-20,40±1,53	-20,57±1,90	-23,36±1,28	-23,08± 1,56
	c	8,15±8,07	0,75±6,87	0,27±8,53	6,29±5,74	4,08± 7,01
	d	7,01±12,67	19,79±10,78	19,90±13,38	15,95±9,01	17,81± 10,99
	e	-4,44 ±6,36	-10,82±5,41	-10,45±6,71	-9,99±4,52	-10,00± 5,52
	r	0,999	1,000	0,999	1,000	1,000
	EEA	0,124	0,106	0,13	0,088	0,108

Por lo tanto, los valores de D (tablas **G-2** en el anexo F) se calcularon a partir de la primera derivada de las ecuaciones 5-7 y 5-8 en función de la composición de las mezclas cosolventes (ecuaciones 5-9 y 5-10). Este procedimiento se realizó variando, 0,05 en fracción molar de MeOH.

$$D = b + 2cx + 3dx^2 + 4ex^3 \quad (5-9)$$

$$D = b + 2cx + 3dx^2 + 4ex^3 + 4fx^4 \quad (5-10)$$

Para calcular los valores para Q son necesarios los valores de la energía Gibbs de exceso ($G_{1,2}^E$) (tablas **G-1** en el anexo G) de las mezclas cosolventes libres de soluto, a todas las temperaturas de estudio. Sin embargo, usualmente estos valores, solo son reportados a 298,15 K, por lo que se hace necesario calcular los valores correspondientes a las demás temperaturas de estudio. De esta manera, se calcularon los valores de $G_{1,2}^E$, a 298,15 K para las mezclas MeOH+W de acuerdo a la ecuación 5-11 de acuerdo a lo propuesto por Marcus [42]. De otro lado los valores de $G_{1,2}^{Exc}$ a 293,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K se calcularon de acuerdo a la expresión 5-12, donde, $H_{1,2}^{Exc}$ es la entalpía molar de exceso de las mezclas de cosolventes, T_1 es 298,15 K y T_2 es la otra temperatura a la cual se desea calcular el valor de $G_{1,2}^{Exc}$ [42]. A su vez, los valores de $H_{1,2}^{Exc}$ se calcularon utilizando la ecuación 5-13 para el sistema MeOH+W.

$$G_{1,2}^{Exc} = x_1 x_2 (1200 - 777(1 - 2x_1) + 494(1 - 2x_1)^2) \quad (5-11)$$

$$G_{1,2}^{Exc} = G_{1,2}^{Exc} - T_1 \int_{T_1}^{T_2} H_{1,2}^{Exc} d\left(\frac{1}{T}\right) \approx \frac{T_2}{T_1} G_{1,2}^{Exc} + H_{1,2}^{Exc} \left(1 - \frac{T_2}{T_1}\right) \quad (5-12)$$

$$H_{1,2}^{Exc} = x_1 x_2 (-3102 + 2040(1 - 2x_1) - 2213(1 - 2x_1)^2) \quad (5-13)$$

Es importante señalar que los polinomios regulares de $G_{1,2}^E$, se obtuvieron como una función de la fracción molar de agua. Los valores de Q a todas las temperaturas consideradas se muestran en la tabla **G-1** del anexo F. Por otra parte, los valores del coeficiente de compresibilidad adiabática κ_T son calculados suponiendo un comportamiento aditivo de κ_T (Ec. 2-40) con los valores de 1,248 y 0,457 GPa⁻¹, para el metanol y agua, respectivamente [42].

Los volúmenes molares parciales del MeOH y el agua en el sistema cosolvente MeOH+W (tabla **F-2** en el anexo E), se calcularon por medio de las ecuaciones 5-14 y 5-15 a partir de la densidad de las mezclas MeOH+W (tabla **F-1** en el anexo E) [176, 177]. En estas expresiones V es el volumen molar de las mezclas (tablas **F-2** en el anexo F) y se calcula mediante la ecuación 5-16 y las masas molares M_{MeOH} y M_W son 32,0419 y 18,0153 g mol⁻¹, respectivamente.

$$\bar{V}_1 = V + x_2 \frac{dV}{dx_1} \quad (5-14)$$

$$\bar{V}_2 = V - x_1 \frac{dV}{dx_1} \quad (5-15)$$

$$V_{1+2} = \frac{x_1 M_1 + x_2 M_2}{\rho_{mez}} \quad (5-16)$$

De otro lado, los volúmenes molares parciales de fármacos no electrolitos, tales como las sulfonamidas aquí estudiadas, no se reportan con frecuencia en la literatura, debido a la gran incertidumbre presente en su determinación debido a las bajas solubilidades exhibidas por estos compuestos, particularmente en medios acuosos. Por esta razón, en una primera aproximación, el volumen molar de estos fármacos es considerado como independiente de la composición cosolvente y de la temperatura, y así, es calculado de acuerdo con el método de contribución de grupos propuesto por Fedors [178] y ejemplificado por Barton [179] (Anexo B).

En las tablas **5-12** y **5-13** se presentan los valores de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W.

Para las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente MeOH+W, se tiene que $G_{1,3} < G_{2,3}$ entre 0,00 y 0,30 en fracción molar de MeOH, indicando que las tres sulfonamidas son preferentemente hidratadas en este rango de composición; a partir de esta mezcla cosolvente hasta el MeOH puro $G_{1,3} > G_{2,3}$ indicando una solvatación preferencial por el MeOH en este rango.

Para calcular el parámetro de solvatación preferencial, es necesario calcular los volúmenes de correlación, para lo cual a su vez son necesarios los radios moleculares (r_3), los cuales se calcularon a partir de los volúmenes moleculares reportados en la literatura: 0,236, 0,251, y 0,268 nm³ para SD, SMR y SMT, respectivamente [17]. De esta manera el volumen de correlación es calculado mediante iteración a partir de las ecuaciones 2-41 y 2-42.

En la tabla **5-14**, se reportan los volúmenes de correlación de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, en donde se observa que sus valores son casi independientes de la temperatura en mezclas ricas en agua, pero aumentan en cierta medida en mezclas ricas en cosolvente, debido posiblemente a que la expansibilidad molar del MeOH es más alta en comparación con la del agua [35].

Tabla 5-12.: Valores de $G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a diferentes temperaturas

x_1^a	SD						SMR						SMT					
	Temperatura /K						Temperatura /K						Temperatura /K					
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	
0,00	-286,2	-302,2	-293,9	-306,4	-324,9		-195,9	-204,6	-219,9	-238,9	-263,5		-373,4	-364,5	-363,5	-381,1	-376,8	
0,05	-281,2	-290,2	-284,0	-292,2	-303,5		-248,7	-251,8	-260,6	-271,5	-282,9		-357,4	-354,1	-354,0	-367,3	-365,2	
0,10	-275,9	-279,8	-274,8	-279,7	-285,6		-280,7	-280,1	-284,7	-290,4	-293,8		-345,3	-345,5	-345,9	-355,6	-355,0	
0,15	-269,8	-270,0	-265,6	-267,9	-269,9		-298,4	-295,4	-297,2	-299,5	-298,4		-335,2	-337,6	-338,3	-344,9	-345,4	
0,20	-262,5	-260,0	-256,1	-256,3	-255,6		-305,6	-301,2	-301,0	-301,2	-298,0		-326,3	-329,8	-330,7	-334,6	-335,8	
0,25	-253,7	-249,6	-245,9	-244,4	-242,0		-304,7	-299,5	-298,1	-297,0	-293,1		-317,7	-321,5	-322,5	-324,2	-325,9	
0,30	-243,3	-238,3	-234,8	-232,1	-228,8		-297,2	-292,0	-289,9	-288,1	-284,6		-308,8	-312,4	-313,4	-313,2	-315,3	
0,35	-231,1	-226,0	-222,7	-219,4	-215,9		-284,7	-279,8	-277,8	-275,7	-273,1		-299,2	-302,1	-303,2	-301,6	-303,8	
0,40	-217,5	-212,9	-209,9	-206,4	-203,3		-268,7	-264,6	-262,9	-260,9	-259,3		-288,7	-290,7	-291,8	-289,2	-291,6	
0,45	-203,2	-199,6	-196,9	-193,6	-191,2		-250,9	-247,8	-246,9	-245,0	-244,2		-277,4	-278,4	-279,5	-276,5	-278,8	
0,50	-189,1	-186,7	-184,4	-181,7	-180,2		-233,3	-231,4	-231,1	-229,4	-229,1		-265,8	-265,8	-267,0	-263,9	-266,0	
0,55	-176,4	-175,1	-173,3	-171,2	-170,5		-217,7	-216,7	-217,0	-215,4	-215,2		-254,5	-253,7	-254,8	-252,1	-253,9	
0,60	-165,9	-165,5	-164,2	-162,7	-162,6		-205,2	-204,8	-205,5	-203,9	-203,4		-244,3	-243,0	-243,9	-241,7	-243,0	
0,65	-158,1	-158,3	-157,4	-156,4	-156,6		-196,2	-196,2	-196,9	-195,3	-194,4		-235,6	-234,1	-234,8	-233,1	-233,9	
0,70	-153,0	-153,3	-152,9	-152,3	-152,5		-190,3	-190,4	-191,0	-189,5	-188,2		-228,7	-227,3	-227,7	-226,6	-226,9	
0,75	-150,0	-150,4	-150,2	-149,9	-149,9		-186,8	-186,9	-187,2	-185,8	-184,5		-223,5	-222,4	-222,5	-221,9	-221,8	
0,80	-148,7	-148,8	-148,8	-148,7	-148,4		-184,8	-184,8	-184,8	-183,7	-182,6		-219,8	-219,1	-219,0	-218,8	-218,4	
0,85	-148,2	-148,1	-148,3	-148,3	-147,8		-183,6	-183,5	-183,3	-182,6	-181,9		-217,3	-217,0	-216,8	-216,8	-216,3	
0,90	-148,1	-147,8	-148,0	-148,1	-147,5		-182,7	-182,5	-182,2	-181,8	-181,6		-215,7	-215,7	-215,4	-215,5	-215,1	
0,95	-147,8	-147,6	-147,7	-147,7	-147,2		-181,7	-181,5	-181,2	-181,1	-181,2		-214,7	-214,7	-214,5	-214,7	-214,4	
1,00	-147,0	-146,9	-146,9	-146,9	-146,9		-180,5	-180,4	-180,4	-180,4	-180,4		-214,0	-213,9	-213,9	-213,9	-213,9	

^a x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

Tabla 5-13. Valores de $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas

x_1^a	SD					SMR					SMT				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	-148,9	-148,9	-148,8	-148,8	-148,8	-182,4	-182,4	-182,3	-182,3	-182,3	-215,9	-215,9	-215,8	-215,8	-215,8
0,05	-163,0	-164,0	-163,4	-164,3	-165,6	-189,4	-189,8	-190,7	-191,9	-193,2	-231,0	-230,7	-230,7	-232,2	-232,0
0,10	-177,8	-178,8	-177,8	-179,0	-180,5	-204,7	-204,7	-205,8	-207,3	-208,1	-245,4	-245,5	-245,7	-248,1	-248,1
0,15	-193,2	-193,5	-192,1	-193,1	-194,0	-224,9	-224,0	-224,8	-225,9	-225,6	-259,7	-260,7	-261,2	-263,8	-264,2
0,20	-208,8	-207,8	-205,9	-206,3	-206,1	-247,3	-245,4	-245,5	-245,9	-244,4	-274,1	-276,2	-276,9	-279,4	-280,2
0,25	-223,7	-221,1	-218,8	-218,0	-216,5	-269,7	-266,4	-265,7	-265,3	-262,8	-288,5	-291,7	-292,7	-294,3	-295,8
0,30	-236,8	-232,6	-229,7	-227,6	-224,7	-289,4	-285,0	-283,6	-282,4	-279,5	-302,5	-306,3	-307,6	-308,0	-310,3
0,35	-246,7	-241,2	-237,6	-234,2	-230,2	-304,1	-299,0	-297,1	-295,2	-292,5	-315,0	-319,1	-320,8	-319,5	-322,6
0,40	-251,8	-245,5	-241,4	-236,7	-232,2	-311,7	-306,3	-304,5	-302,0	-300,1	-325,0	-328,7	-330,9	-327,7	-331,7
0,45	-250,7	-244,6	-240,1	-234,5	-230,3	-310,7	-305,8	-304,7	-301,8	-300,9	-331,2	-333,7	-336,6	-331,6	-336,4
0,50	-243,1	-238,2	-233,5	-227,5	-224,3	-301,5	-297,7	-297,9	-294,5	-294,4	-332,6	-333,4	-336,9	-330,4	-335,9
0,55	-229,9	-226,8	-222,3	-216,4	-214,8	-286,1	-283,8	-285,5	-281,3	-281,1	-329,0	-327,5	-331,5	-324,2	-329,9
0,60	-213,1	-212,2	-208,0	-202,8	-202,8	-267,6	-266,8	-269,9	-264,6	-263,1	-320,9	-317,1	-321,3	-313,7	-319,1
0,65	-195,3	-196,4	-192,9	-188,7	-189,8	-249,6	-250,1	-254,0	-247,0	-243,2	-309,7	-303,8	-307,7	-300,5	-304,7
0,70	-179,4	-181,8	-179,3	-176,2	-177,5	-235,2	-236,3	-240,2	-231,4	-224,4	-296,8	-289,5	-292,6	-286,4	-288,6
0,75	-167,4	-170,2	-169,1	-167,1	-167,1	-226,0	-227,1	-229,9	-219,6	-209,5	-283,8	-276,1	-277,8	-273,2	-272,7
0,80	-161,0	-163,0	-163,7	-162,9	-159,9	-222,5	-223,2	-223,7	-212,4	-200,7	-271,7	-264,8	-264,8	-262,3	-258,5
0,85	-161,4	-161,1	-164,3	-164,4	-156,4	-224,5	-224,1	-221,1	-210,1	-199,3	-261,1	-256,8	-254,6	-254,7	-247,2
0,90	-170,0	-165,4	-172,0	-172,7	-157,1	-231,2	-228,9	-220,9	-212,0	-206,3	-252,5	-252,8	-248,0	-251,4	-239,5
0,95	-188,7	-177,3	-187,9	-188,6	-162,4	-241,5	-236,5	-221,4	-217,3	-222,4	-246,1	-253,6	-245,6	-252,9	-236,2
1,00	-221,0	-198,8	-214,2	-213,8	-172,9	-254,1	-245,1	-220,5	-224,6	-248,6	-242,3	-260,4	-248,5	-260,2	-237,8

^a x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

Tabla 5-14.: Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a diferentes temperaturas

x_1^a	SD					SMR					SMT				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	712,5	712,9	713,5	714,1	714,8	737,9	738,3	738,8	739,5	740,2	766,7	767,2	767,8	768,4	769,2
0,05	729,3	729,5	730,3	730,8	731,2	757,1	757,6	757,9	758,3	758,7	784,0	784,6	785,3	785,5	786,4
0,10	747,1	747,6	748,6	749,2	749,8	774,8	775,5	776,0	776,6	777,4	802,8	803,5	804,3	804,6	805,6
0,15	766,3	767,2	768,4	769,4	770,4	793,1	794,2	795,1	796,1	797,3	823,2	823,9	824,9	825,6	826,8
0,20	787,0	788,3	789,7	791,1	792,5	813,4	814,9	816,1	817,4	819,1	845,1	846,0	847,2	848,3	849,7
0,25	809,3	810,9	812,3	814,0	815,7	836,0	837,7	839,1	840,8	842,6	868,3	869,7	871,0	872,6	874,2
0,30	832,6	834,4	835,9	837,7	839,6	860,5	862,4	863,9	865,7	867,7	892,7	894,5	896,0	897,9	899,9
0,35	856,6	858,5	859,9	861,8	863,7	885,9	887,9	889,4	891,4	893,5	917,9	920,1	921,8	923,9	926,1
0,40	880,4	882,3	883,7	885,6	887,6	911,2	913,2	914,9	916,9	919,1	943,2	945,8	947,7	949,8	952,4
0,45	903,5	905,5	906,9	908,8	910,9	935,4	937,5	939,3	941,5	943,9	968,1	970,9	973,1	975,1	978,1
0,50	925,5	927,6	929,2	931,2	933,5	958,0	960,4	962,5	964,7	967,4	992,1	995,0	997,5	999,5	1002,7
0,55	946,4	948,8	950,6	952,8	955,3	979,3	981,8	984,4	986,8	989,5	1015,1	1017,8	1020,7	1022,8	1026,3
0,60	966,4	969,1	971,4	973,8	976,7	999,6	1002,4	1005,5	1008,0	1010,7	1037,1	1039,6	1042,9	1045,2	1048,7
0,65	986,2	989,2	991,9	994,7	997,8	1019,8	1022,8	1026,2	1028,9	1031,5	1058,3	1060,7	1064,3	1067,0	1070,5
0,70	1006,2	1009,5	1012,5	1015,8	1019,0	1040,2	1043,5	1047,1	1050,0	1052,4	1079,2	1081,7	1085,4	1088,6	1092,0
0,75	1026,8	1030,4	1033,6	1037,4	1040,6	1061,2	1064,8	1068,4	1071,6	1074,0	1100,1	1102,9	1106,6	1110,3	1113,6
0,80	1048,0	1052,0	1055,4	1059,5	1062,7	1082,9	1086,8	1090,3	1093,7	1096,3	1121,3	1124,7	1128,3	1132,5	1135,7
0,85	1070,1	1074,3	1077,8	1082,2	1085,2	1105,0	1109,4	1112,6	1116,4	1119,3	1143,0	1147,2	1150,5	1155,1	1158,3
0,90	1092,6	1097,1	1100,6	1105,1	1108,2	1127,4	1132,2	1135,1	1139,3	1142,8	1165,1	1170,1	1173,2	1178,0	1181,4
0,95	1115,0	1119,6	1123,3	1127,7	1131,2	1149,5	1154,4	1157,5	1162,0	1166,2	1187,6	1192,9	1196,3	1201,1	1204,9
1,00	1136,3	1140,5	1144,9	1149,3	1153,6	1170,8	1175,1	1179,7	1184,1	1188,5	1210,0	1214,5	1219,1	1223,6	1228,2

^a x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

En la tabla **5-15** se presentan los valores de $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas a las temperaturas de estudio en mezclas cosolventes MeOH+W. En las figuras **5-32**, **5-33** y **5-34**, se presenta la variación del parámetro de solvatación preferencial $\delta x_{1,3}$, de las sulfonamidas en mezclas cosolventes MeOH+W, donde los tres fármacos presentan hidratación preferencial en mezclas ricas en agua ($0,00 \leq x_1 \leq 0,30$; donde $\delta x_{1,3} < 0$), y solvatación preferencial por MeOH en mezclas ricas en MeOH ($0,30 \leq x_1 \leq 1,00$; donde $\delta x_{1,3} > 0$), como ya se había expuesto de acuerdo a las tablas **5-12** y **5-13**. Este comportamiento en las mezclas más polares puede deberse a la estructuración de moléculas de agua alrededor de los grupos no polares de los fármacos (anillo aromático y/o grupos metilo, figuras **2-7**, **2-8**, **2-9**), [180,181]. En mezclas ricas en MeOH, la reducción del efecto “squeezing out”, favorecería las interacciones entre las sulfonamidas y el MeOH debido posiblemente a que las interacciones no polares con el grupo metilo del MeOH aumentarían con la disminución de la proporción de agua en el medio.

Como ya se había descrito anteriormente de acuerdo a la tabla **5-12**, en todos los casos se observa que el parámetro de solvatación preferencial es termodependiente, presentando una mayor sensibilidad a los cambios de temperaturas en el caso de SD. La solvatación preferencial por parte del MeOH disminuye con el aumento de la temperatura, lo que conduce a un aumento de la hidratación de la molécula del fármaco, debido posiblemente a que las interacciones entre el fármaco y el alcohol son más débiles que las interacciones agua-fármaco.

En la figura **5-35** se observa que las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes MeOH+W, la SD, SMR y SMT, presentan la mayor hidratación preferencial en la mezcla con $x_{MeOH} = 0,15$, siendo $\delta x_{MeOH,SMT} \approx \delta x_{MeOH,SMR} > \delta x_{MeOH,SD}$, corroborando lo analizado en función de la figura **5-4**, en donde se presenta la solubilidad de las tres sulfonamidas (x_3) en función del parámetro de solubilidad de la mezcla cosolvente, planteando que la hidratación hidrofóbica, disminuiría así: SMT>SMR>SD.

Tabla 5-15.: Valores de $100 \delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes MeOH+W

x_1^a	SD						SMR						SMT					
	Temperatura /K						Temperatura /K						Temperatura /K					
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
0,05	-1,002	-1,072	-1,021	-1,085	-1,172	-0,499	-0,522	-0,589	-0,672	-0,759	-1,099	-1,070	-1,068	-1,174	-1,155			
0,10	-1,578	-1,626	-1,555	-1,617	-1,692	-1,215	-1,205	-1,262	-1,334	-1,375	-1,642	-1,641	-1,643	-1,772	-1,759			
0,15	-1,738	-1,734	-1,660	-1,688	-1,712	-1,681	-1,627	-1,649	-1,679	-1,655	-1,745	-1,776	-1,781	-1,881	-1,881			
0,20	-1,514	-1,467	-1,401	-1,392	-1,372	-1,681	-1,601	-1,588	-1,579	-1,520	-1,491	-1,533	-1,537	-1,586	-1,593			
0,25	-0,974	-0,917	-0,868	-0,839	-0,804	-1,178	-1,103	-1,073	-1,045	-0,992	-0,956	-0,982	-0,980	-0,983	-0,988			
0,30	-0,228	-0,198	-0,176	-0,155	-0,137	-0,289	-0,252	-0,230	-0,206	-0,185	-0,226	-0,218	-0,206	-0,188	-0,179			
0,35	0,578	0,555	0,543	0,532	0,513	0,751	0,732	0,733	0,736	0,725	0,592	0,636	0,662	0,668	0,701			
0,40	1,281	1,204	1,156	1,100	1,044	1,673	1,605	1,589	1,564	1,540	1,379	1,442	1,485	1,449	1,513			
0,45	1,746	1,638	1,559	1,461	1,386	2,273	2,181	2,166	2,115	2,097	2,015	2,070	2,133	2,040	2,136			
0,50	1,905	1,801	1,703	1,578	1,510	2,469	2,385	2,392	2,317	2,311	2,411	2,430	2,512	2,367	2,489			
0,55	1,777	1,707	1,603	1,472	1,433	2,314	2,260	2,301	2,201	2,192	2,535	2,500	2,596	2,417	2,549			
0,60	1,448	1,427	1,331	1,212	1,209	1,944	1,925	1,996	1,867	1,829	2,413	2,320	2,419	2,231	2,354			
0,65	1,038	1,062	0,983	0,888	0,911	1,510	1,518	1,605	1,443	1,352	2,115	1,977	2,064	1,892	1,983			
0,70	0,655	0,706	0,652	0,587	0,612	1,126	1,148	1,228	1,039	0,889	1,724	1,564	1,627	1,489	1,532			
0,75	0,373	0,426	0,404	0,367	0,367	0,849	0,870	0,921	0,721	0,530	1,312	1,161	1,192	1,099	1,086			
0,80	0,220	0,252	0,264	0,250	0,203	0,677	0,686	0,693	0,508	0,317	0,930	0,816	0,814	0,770	0,706			
0,85	0,183	0,179	0,221	0,222	0,119	0,570	0,562	0,522	0,378	0,238	0,607	0,549	0,519	0,519	0,420			
0,90	0,209	0,167	0,226	0,232	0,092	0,465	0,442	0,367	0,285	0,232	0,350	0,352	0,307	0,336	0,228			
0,95	0,201	0,146	0,196	0,199	0,074	0,295	0,269	0,196	0,175	0,199	0,154	0,189	0,151	0,184	0,105			
1,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	

^a x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

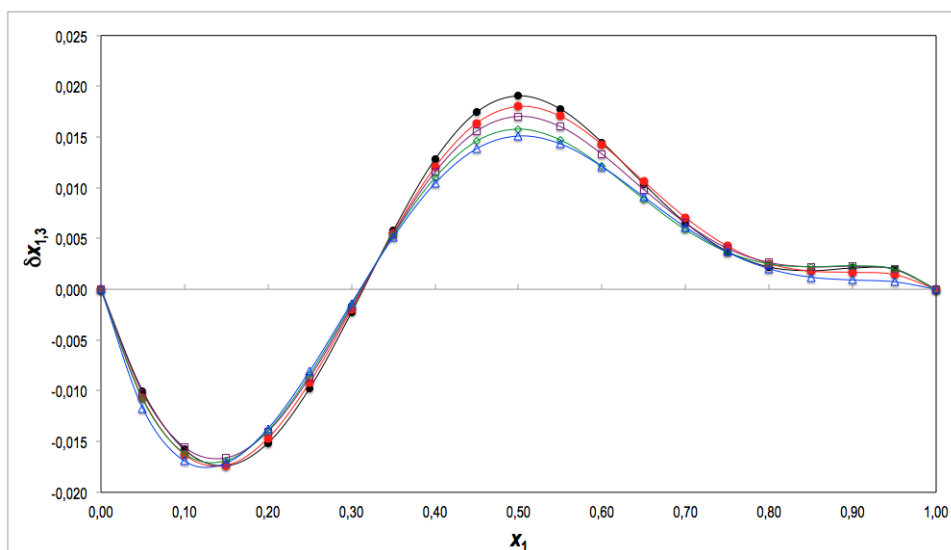


Figura 5-32.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD en mezclas cosolventes MeOH+W ●=293,15 K; ●=298,15 K; ◻=303,15 K; ◊=308,15 K y △=313,15 K.

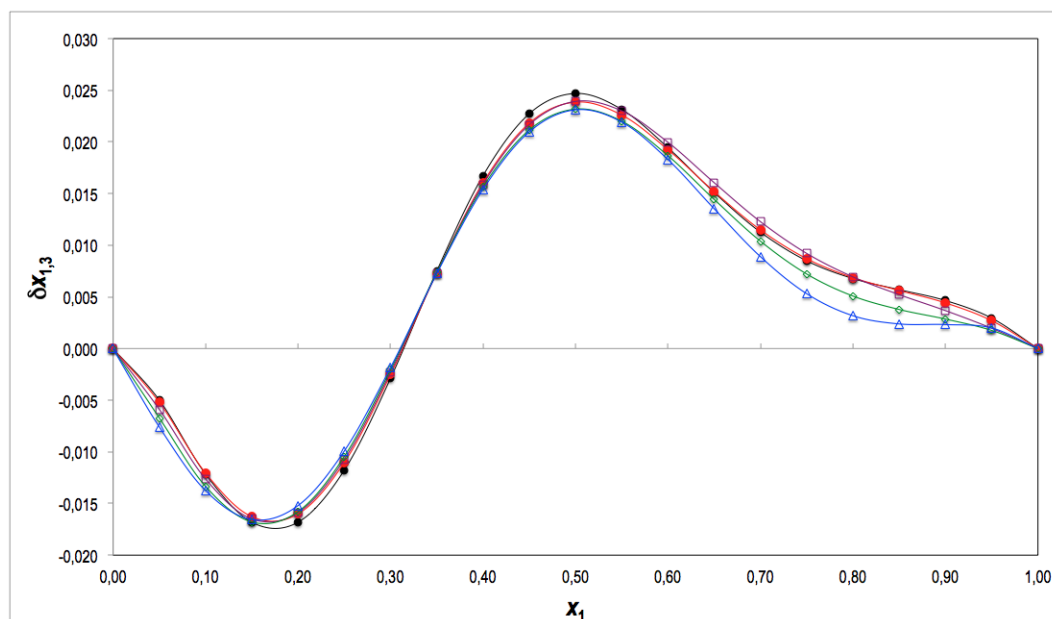


Figura 5-33.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMR en mezclas cosolventes MeOH+W 293,15 K ●=293,15 K; ●=298,15 K; ◻=303,15 K; ◊=308,15 K y △=313,15 K.

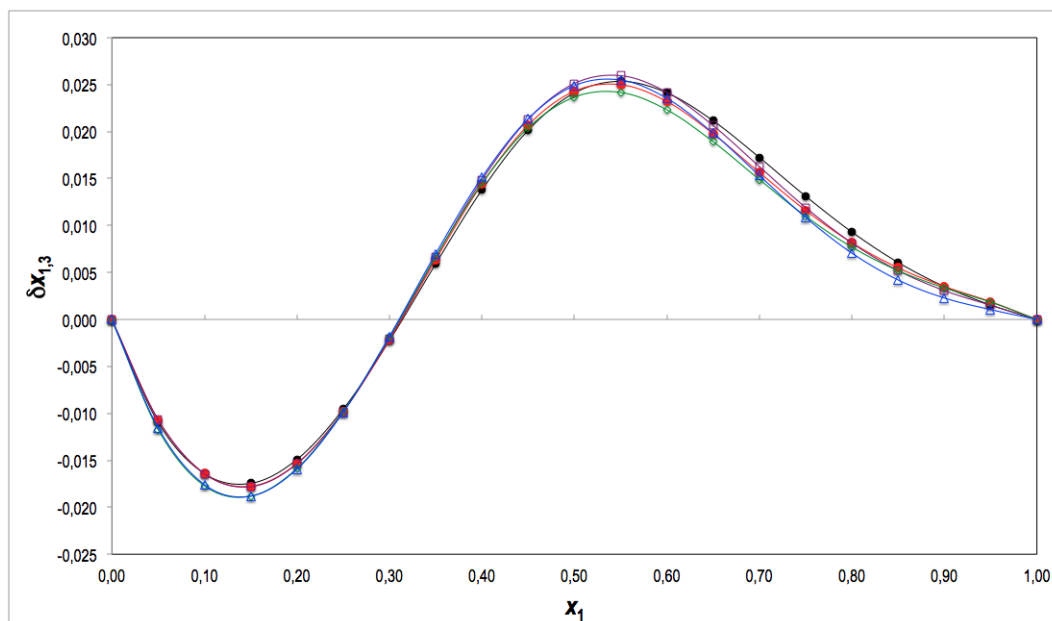


Figura 5-34.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMT en mezclas cosolventes MeOH+W ●=293,15 K; ●=298,15 K; □=303,15 K; ◇=308,15 K y △=313,15 K.

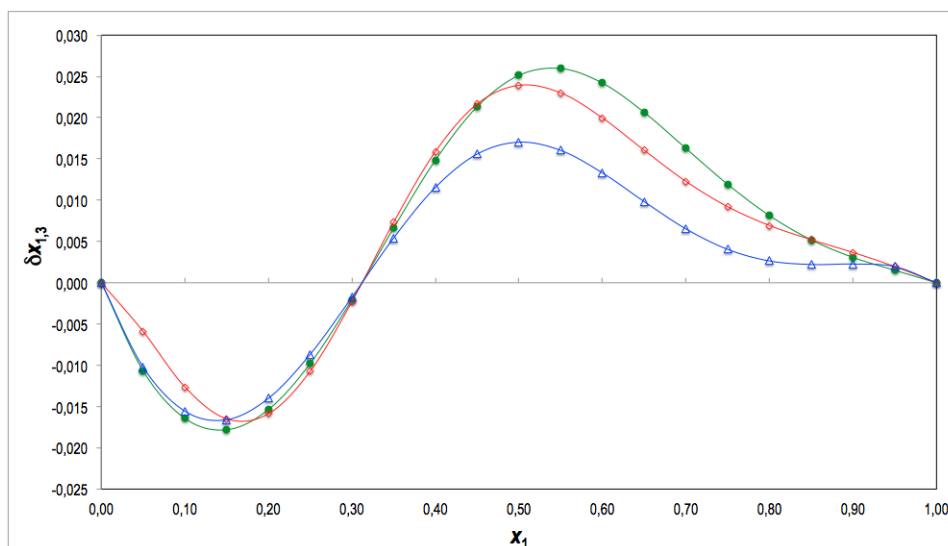


Figura 5-35.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD (△), SMR (◇) y SMT(●) en mezclas cosolventes MeOH+W a 303,15 K.

5.2.8. Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W

En las tablas 5-16 y 5-17, se presenta la solubilidad de las sulfonamidas en el sistema cosolvente EtOH+W a varias temperaturas, expresada en fracción molar y molaridad, respectivamente. En todos los casos, la solubilidad más baja se obtiene en agua pura a 293,15 K y la máxima solubilidad se alcanza en una mezcla cosolvente a 313,15 K y no en uno de los solventes puros, tal y como se esperaba teóricamente, ya que los parámetros de solubilidad de las tres sulfonamidas son mayores que la del EtOH y menores que la del agua ($\delta_W=47,86 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{SD}=28,9 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{SMR}=28,10 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{SMT}=27,42 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{EtOH}=26,510 \text{ MPa}^{1/2}$), pero similares a las mezclas cosolventes $w_{EtOH} = 0,80$ y $w_{EtOH} = 0,90$. Esto es diferente a lo observado en el sistema cosolvente MeOH+W, en donde tanto el MeOH como el agua, tienen valores de δ mayores que las de las sulfonamidas estudiadas ($\delta_W=47,86 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{MeOH}=29,30 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{SD}=28,9 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{SMR}=28,10 \text{ MPa}^{1/2} > \delta_{SMT}=27,42 \text{ MPa}^{1/2}$). por tanto, ninguna mezcla cosolvente MeOH+W, tiene una polaridad igual a la de las sulfonamidas. Por esta razón, la máxima solubilidad de la SD la SMR y la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W se alcanza en la mezcla con $w_1 = 0,80$ ($x_1 = 0,610$; $\delta_{1+2} = 30,02 \text{ MPa}^{1/2}$) y en mezclas cosolventes MeOH+W, se obtiene en MeOH puro.

De acuerdo a las figuras 5-36, 5-37 y 5-38, se observa que en $0,00 \leq w_{EtOH} \leq 0,80$ la adición de EtOH presenta un efecto cosolvente positivo, incrementando la solubilidad de las sulfonamidas, el cual inicialmente puede presentar un efecto desestructurador del agua alrededor de los grupos no polares de las sulfonamidas, y al aumentar la proporción de EtOH, las interacciones no polares favorecerían el aumento de la solubilidad de los tres fármacos. en $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$ la adición de etanol presenta un efecto cosolvente negativo, debido a que este promueve una mayor diferencia entre la polaridad de las sulfonamidas y el medio cosolvente, corroborando el análisis de que aunque la magnitud de la solubilidad de las tres sulfonamidas no presenta una relación con su polaridad, el comportamiento de la isoterma de solubilidad si está gobernada por este factor.

De acuerdo a la figura 5-39, se puede observar claramente que el punto de máxima solubilidad en el sistema cosolvente EtOH+W depende de la polaridad de las sulfonamidas. Aunque teóricamente la SMR y la SMT debieran ser más solubles en la mezcla cosolvente con fracción másica de EtOH de 0,90, puesto que el parámetro de solubilidad de esta mezcla cosolvente es más similar a la de estas dos sulfonamidas ($\delta_{w=0,90}=28,22 \text{ MPa}^{1/2} \approx \delta_{SMR}=28,10 \text{ MPa}^{1/2} \approx \delta_{SMT}=27,42 \text{ MPa}^{1/2}$), presentando una diferencia de 0,12 y 0,80 $\text{MPa}^{1/2}$ respectivamente. Experimentalmente se presenta un desplazamiento de los picos de máxima solubilidad hacia medios más polares ($w_1 = 0,80$ $\delta_{1+2} = 30,02 \text{ MPa}^{1/2}$), fenómeno que ya ha sido reportado por Martin y Bustamante [107].

Tabla 5-16.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W, expresada en fracción molar, incluyendo solubilidad ideal a varias temperaturas .

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina 100.000 x_3				
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	T=313,15K
0,000	0,0000	47,86	0,3799±0,0013	0,4809±0,0023	0,649±0,004	0,868±0,018	1,141±0,015
0,100	0,0416	45,22	0,594±0,006	0,788±0,013	1,078±0,019	1,391±0,011	1,847±0,012
0,200	0,0891	42,72	1,177±0,007	1,504±0,026	2,021±0,018	2,836±0,008	3,794±0,008
0,300	0,1435	40,34	2,370±0,023	3,22±0,05	4,31±0,08	5,58±0,07	7,65±0,11
0,400	0,2068	38,07	4,43±0,05	5,75±0,09	7,09±0,05	9,29±0,12	11,72±0,05
0,500	0,2811	35,92	7,08±0,04	8,88±0,04	10,82±0,15	13,70±0,18	17,04±0,14
0,600	0,3697	33,86	9,12±0,07	11,35±0,12	14,08±0,03	17,15±0,26	21,44±0,23
0,700	0,4771	31,90	11,07±0,12	13,86±0,22	17,0±0,3	21,77±0,20	25,4±0,5
0,800	0,6100	30,02	11,25±0,09	14,25±0,17	17,33±0,13	21,28±0,10	26,36±0,29
0,900	0,7787	28,23	9,11±0,09	11,14±0,16	14,29±0,05	17,2±0,3	20,69±0,18
1,000	1,0000	26,51	6,26±0,05	7,74±0,09	9,46±0,12	11,69±0,07	13,79±0,27
	Ideal		254,5±1,0	301,4±1,2	356,0±1,4	419,2±1,7	492,5±2,0
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina 10.000 x_3				
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	T=313,15K
0,000	0,0000	47,86	0,134±0,002	0,171± 0,003	0,209± 0,001	0,258±0,003	0,316± 0,004
0,100	0,0416	45,22	0,181±0,002	0,232± 0,002	0,312± 0,007	0,405± 0,008	0,499± 0,015
0,200	0,0891	42,72	0,343±0,003	0,443±0,004	0,578±0,014	0,81±0,03	1,00±0,03
0,300	0,1435	40,34	0,752±0,005	0,945±0,021	1,243±0,017	1,67±0,03	2,07±0,04
0,400	0,2068	38,07	1,405±0,024	1,800±0,003	2,35±0,04	2,96±0,04	3,64±0,03
0,500	0,2811	35,92	2,414±0,016	2,94±0,05	3,64±0,05	4,79±0,01	5,86±0,08
0,600	0,3697	33,86	3,335±0,006	4,08±0,06	5,02±0,05	6,48±0,03	7,67±0,12
0,700	0,4771	31,90	4,134±0,009	4,99±0,07	5,92±0,05	7,66±0,04	9,27±0,07
0,800	0,6100	30,02	4,43±0,06	5,55±0,07	6,45±0,17	8,09±0,18	9,43±0,02
0,900	0,7787	28,23	3,82±0,07	4,66±0,03	5,59±0,15	6,96±0,04	8,11±0,15
1,000	1,0000	26,51	2,74±0,06	3,41±0,10	4,09±0,09	4,95±0,04	6,36±0,11
	Ideal		46,2±1,1	54,5±1,3	64,1±1,5	75,3±1,8	88,1±2,1
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfametazina 10.000 x_3				
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	T=313,15K
0,000	0,0000	47,86	0,222±0,001	0,281±0,001	0,367±0,003	0,433±0,001	0,555±0,004
0,100	0,0416	45,22	0,413±0,006	0,495±0,009	0,634±0,010	0,836±0,017	1,060±0,006
0,200	0,0891	42,72	0,769±0,025	0,99±0,03	1,20±0,04	1,69±0,07	2,21±0,08
0,300	0,1435	40,34	1,566±0,036	2,00±0,06	2,68±0,14	3,43±0,09	4,66±0,03
0,400	0,2068	38,07	2,814±0,014	3,66±0,07	4,84±0,06	6,04±0,08	8,25±0,03
0,500	0,2811	35,92	4,80±0,05	6,31±0,04	7,79±0,06	10,05±0,18	13,19±0,13
0,600	0,3697	33,86	7,27±0,05	8,88±0,11	11,45±0,01	14,52±0,09	18,83±0,28
0,700	0,4771	31,90	9,49±0,16	11,20±0,07	14,69±0,24	18,01±0,09	22,93±0,52
0,800	0,6101	30,02	10,89±0,09	12,83±0,14	16,62±0,14	19,57±0,04	24,72±0,38
0,900	0,7787	28,23	10,02±0,15	11,70±0,29	14,16±0,29	17,87±0,23	21,47±0,31
1,000	1,0000	26,51	7,47±0,04	9,18±0,07	10,87±0,14	12,99±0,23	16,23±0,16
	Ideal		88,1±1,6	105,0±1,9	124,1±2,2	146,3±2,6	172,0±3,1

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

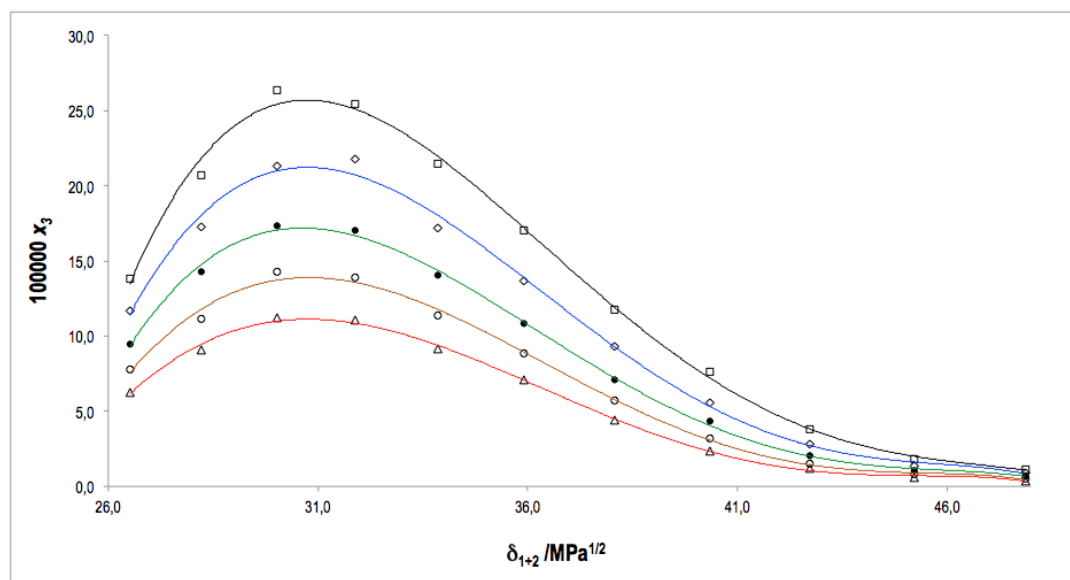


Figura 5-36.: Solubilidad experimental de SD en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

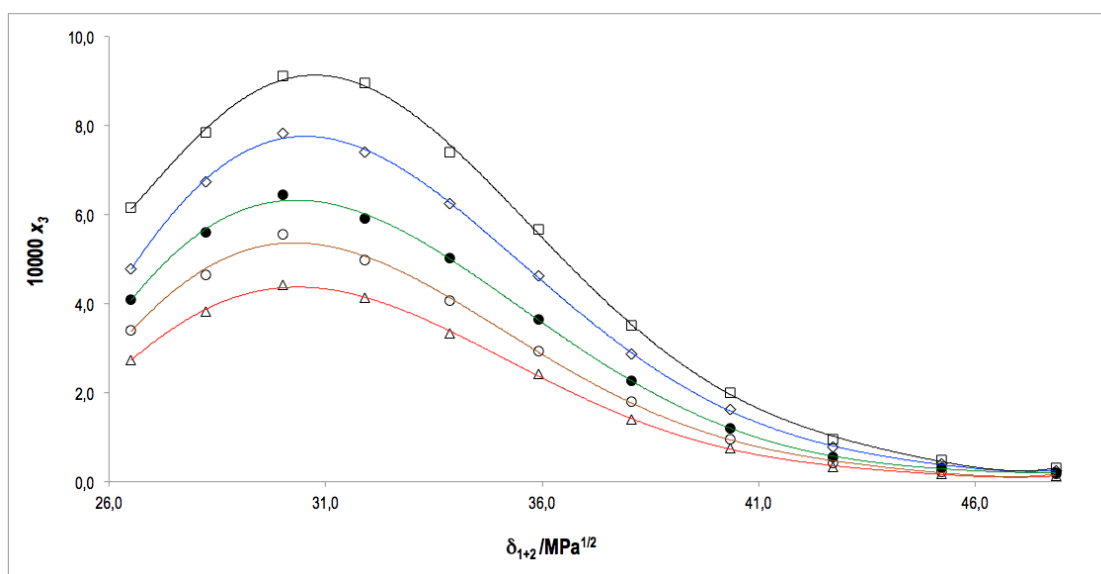


Figura 5-37.: Solubilidad experimental de SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

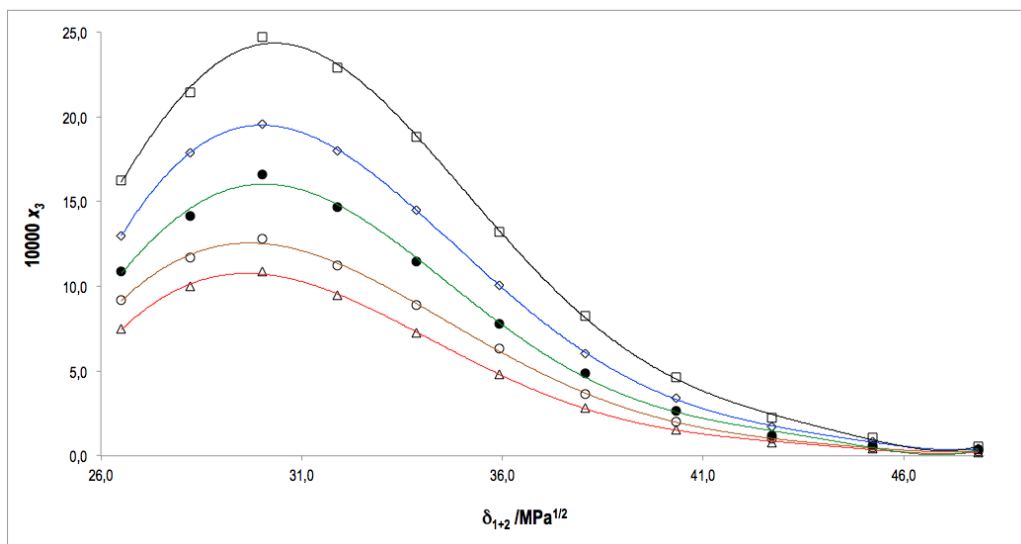


Figura 5-38.: Solubilidad experimental de SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

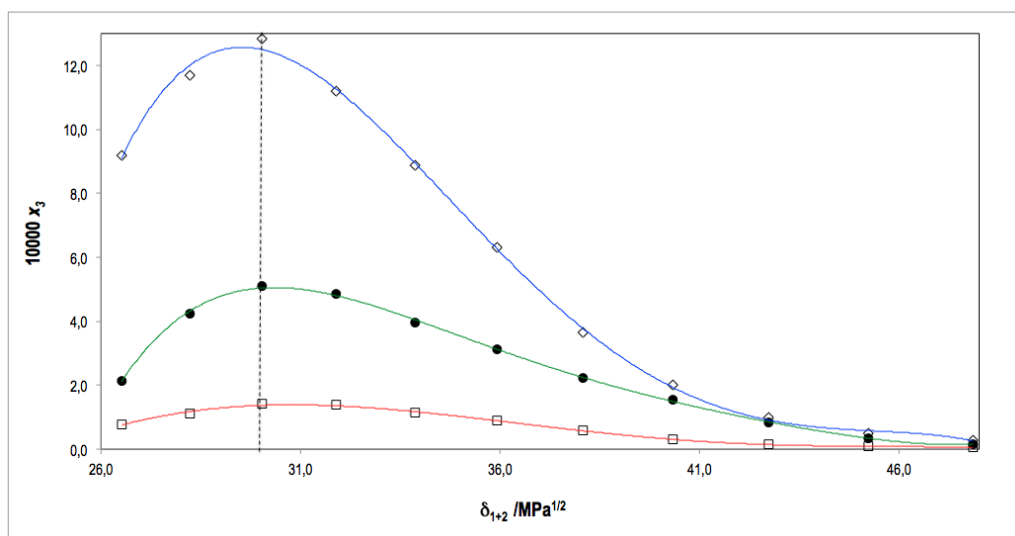


Figura 5-39.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT a 298,15 K en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K ($\square=SD$, $\bullet=SMR$, $\diamond=SMT$) expresada en fracción molar (x_3)

Tabla 5-17.: Solubilidad experimental de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W, expresada en molaridad a varias temperaturas.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina 1000 C_3				
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	313,15
0,00	0,0000	47,86	0,2105±0,0007	0,2662±0,0013	0,358±0,0024	0,479±0,010	0,628±0,008
0,10	0,0416	45,22	0,304±0,003	0,403±0,007	0,550±0,010	0,709±0,005	0,939±0,006
0,20	0,0891	42,72	0,556±0,003	0,708±0,012	0,950±0,008	1,330±0,004	1,775±0,004
0,30	0,1435	40,34	1,026±0,010	1,391±0,019	1,86±0,03	2,39±0,03	3,270±0,047
0,40	0,2068	38,07	1,740±0,018	2,25±0,03	2,768±0,020	3,62±0,04	4,541±0,019
0,50	0,2811	35,92	2,499±0,013	3,120±0,013	3,79±0,05	4,79±0,06	5,95±0,05
0,60	0,3697	33,86	2,862±0,023	3,55±0,04	4,384±0,010	5,32±0,08	6,66±0,07
0,70	0,4771	31,90	3,06±0,03	3,81±0,06	4,66±0,08	5,93±0,06	6,89±0,14
0,80	0,6100	30,02	2,700±0,022	3,40±0,04	4,12±0,03	5,037±0,025	6,20±0,07
0,90	0,7787	28,23	1,871±0,020	2,27±0,03	2,903±0,011	3,48±0,06	4,16±0,04
1,00	1,0000	26,51	1,074±0,009	1,320±0,015	1,605±0,020	1,974±0,012	2,32±0,04
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina 1000 C_3				
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	313,15
0,00	0,0000	47,86	0,742±0,013	0,947±0,015	1,152±0,007	1,42±0,02	1,74±0,02
0,10	0,0416	45,22	0,928±0,012	1,187±0,012	1,59±0,03	2,06±0,04	2,54±0,08
0,20	0,0891	42,72	1,62±0,02	2,09±0,02	2,72±0,07	3,78±0,16	4,67±0,15
0,30	0,1435	40,34	3,26±0,02	4,08±0,09	5,34±0,07	7,16±0,12	8,82±0,16
0,40	0,2068	38,07	5,51±0,09	7,03±0,01	9,18±0,17	11,48±0,15	14,07±0,13
0,50	0,2811	35,92	8,51±0,06	10,32±0,17	12,72±0,19	16,66±0,02	20,27±0,28
0,60	0,3697	33,86	10,46±0,02	12,72±0,18	15,58±0,15	20,02±0,10	23,59±0,38
0,70	0,4771	31,90	11,40±0,02	13,68±0,20	16,18±0,15	20,81±0,12	25,03±0,19
0,80	0,6100	30,02	10,63±0,14	13,24±0,18	15,31±0,39	19,11±0,42	22,17±0,05
0,90	0,7787	28,23	7,83±0,13	9,49±0,06	11,34±0,30	14,05±0,09	16,28±0,30
1,00	1,0000	26,51	4,70±0,10	5,81±0,17	6,94±0,15	8,35±0,07	10,66±0,18
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina 1000 C_3				
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	313,15
0,00	0,0000	47,86	1,230±0,007	1,557±0,008	2,027±0,017	2,390±0,008	3,056±0,023
0,10	0,0416	45,22	2,11±0,03	2,53±0,04	3,23±0,05	4,25±0,08	5,38±0,03
0,20	0,0891	42,72	3,63±0,09	4,68±0,16	5,62±0,20	7,9±0,3	10,3±0,4
0,30	0,1435	40,34	6,77±0,16	8,62±0,26	11,5±0,6	14,7±0,4	19,85±0,12
0,40	0,2068	38,07	11,04±0,05	14,28±0,28	18,80±0,24	23,3±0,3	31,76±0,11
0,50	0,2811	35,92	16,88±0,18	22,10±0,14	27,11±0,19	34,8±0,6	45,5±0,4
0,60	0,3697	33,86	22,74±0,14	27,64±0,34	35,43±0,04	44,6±0,3	57,4±0,8
0,70	0,4771	31,90	26,1±0,4	30,65±0,18	40,0±0,6	48,68±0,24	61,6±1,4
0,80	0,6100	30,02	26,07±0,22	30,5±0,3	39,3±0,3	45,93±0,09	57,6±0,9
0,90	0,7787	28,23	20,5±0,3	23,8±0,6	28,7±0,6	36,0±0,5	42,9±0,6
1,00	1,0000	26,51	12,97±0,08	15,71±0,12	18,44±0,24	21,9±0,4	27,14±0,26

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$)

El comportamiento de la solubilidad de SD, SMR y SMT expresado en molaridad, en mezclas cosolventes EtOH+W, puede ser observado en las figuras 5-40, 5-41 y 5-42, en donde se observa que al igual que la solubilidad expresada en fracción molar, la mínima solubilidad se alcanza en agua y la máxima en una mezcla cosolvente; sin embargo, en el caso de la molaridad la máxima solubilidad se alcanza en la mezcla cosolvente EtOH+W, cuya fracción másica de EtOH es de 0,70 ($x_1 = 0,477$, $\delta_{1+2} = 31,90$). Este desplazamiento del pico de máxima solubilidad al expresar la concentración en fracción molar o molaridad, es consecuencia de las definiciones de cada una de las unidades en las cuales se expresa la solubilidad

De otro lado en la tabla 5-18 se presenta la solubilidad de la SD y SMT en EtOH puro, reportadas por Mauger *et al* [160] y Zhang *et al* [150, 159], a varias temperaturas, y son comparadas con los datos reportados en el presente trabajo, usando el %DR como criterio de evaluación de discrepancia o similitud .

Tabla 5-18.: Solubilidad experimental de SD y SMT en EtOH expresada en fracción molar (100.000 x_3), comparada con datos de literatura

Sulfonamida	Temperatura /K	Solubilidad Experimental	Solubilidad literatura	100 DR	Ref.
SD	298,15	7,74 ±0,09	4,796	38,06	[150]
			7,68	0,82	[160, 161]
	303,15	9,46 ±0,12	6,012	36,45	[150]
			9,36	1,07	[160, 161]
	308,15	11,69 ±0,07	7,005	40,05	[150]
	313,15	13,79 ±0,27	7,565	45,13	[150]
SMT	293,15	74,7±0,4	0,9485	-	[159]
	298,15	91,8±0,7	1,300	-	[159]
	303,15	108,7±1,4	1,748	-	[159]
	308,15	129,9±2,3	2,317	-	[159]
	313,15	162,3±1,6	3,018	-	[159]

En cuanto a los datos reportados por Zhang *et al.* tanto para la SD [150] como la SMT [159], estos presentan serias desviaciones con respecto a los datos determinados experimentalmente en esta investigación, alcanzando valores de desviaciones relativas entre 36,45 y 45,13 % para la SD. Respecto a la SMT los datos publicados por Zhang, son entre 68 y 79 veces más bajos que los prestados en este trabajo. En cuanto a los datos de Mauger *et al.* [160], estos concuerdan con los experimentales reportados en la presente investigación, obteniendo porcentajes de desviación relativa de 0,82 % a 298,15 K y 1,07 % a 303,15 K, los cuales son muy bajos y se encuentran dentro un error experimental aceptable.

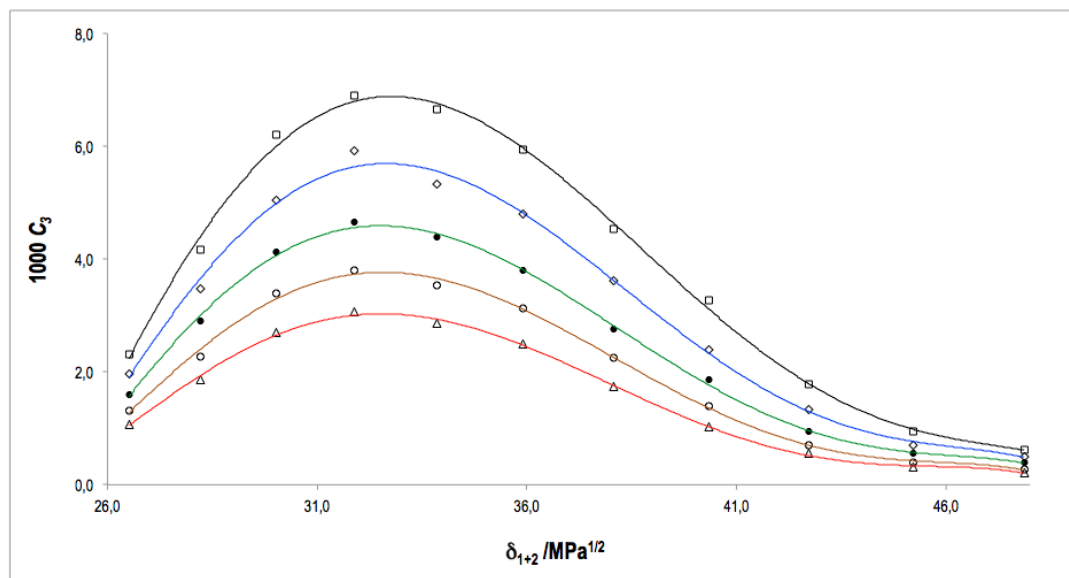


Figura 5-40.: Solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

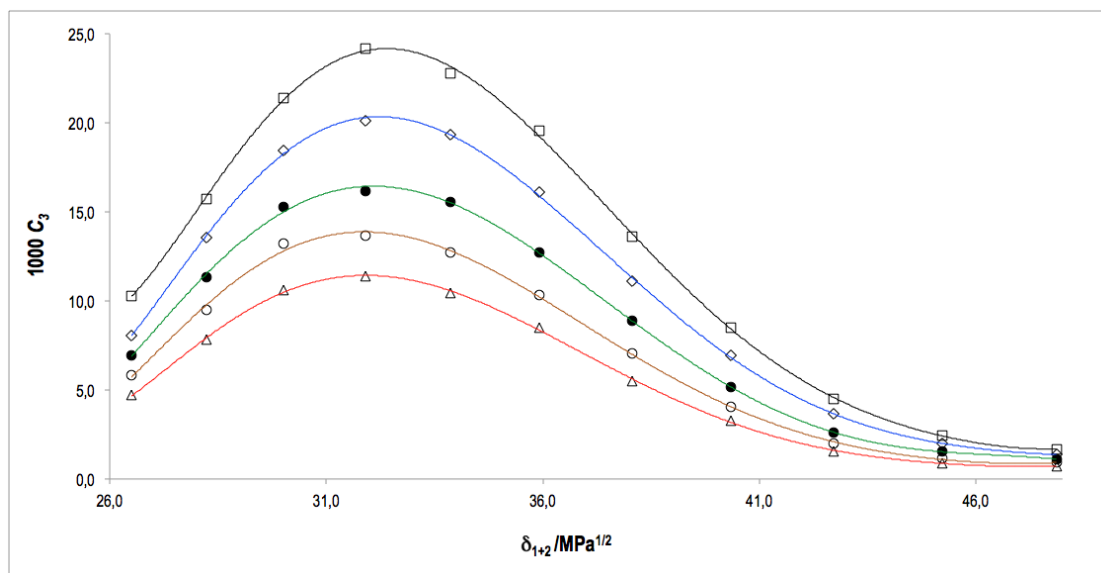


Figura 5-41.: Solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

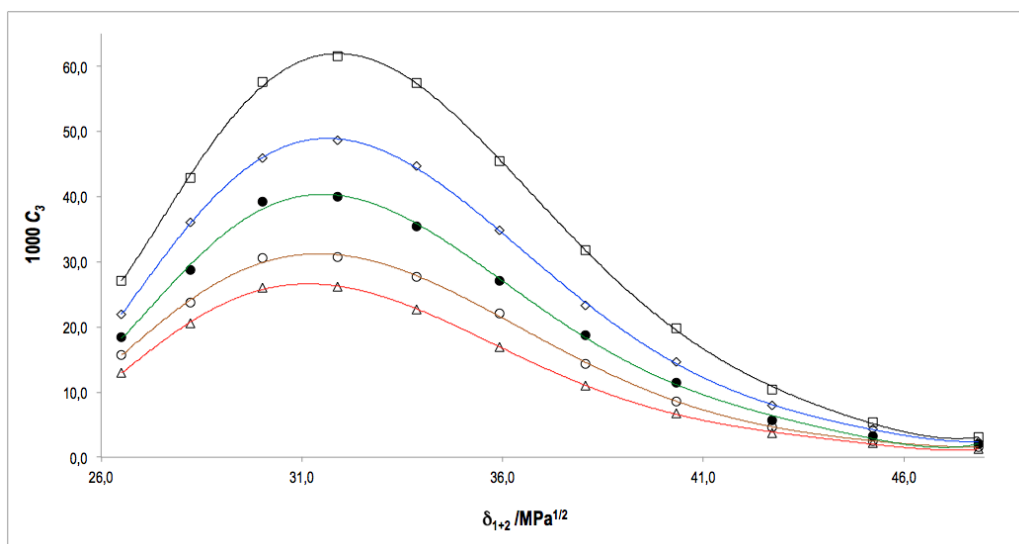


Figura 5-42.: Solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

En el Anexo C se presentan las gráficas (**C-3**, **C-4**, **C-9**, **C-10**, **C-15** y **C-16**) y ecuaciones (**C-3**, **C-4**, **C-9**, **C-10**, **C-15** y **C-16**) tridimensionales que correlacionan la solubilidad (en fracción molar y molaridad) de SD, SMR y SMT con la temperatura (K) y el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W.

5.2.9. Coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W

En la tabla **5-19**, se presentan los valores de los coeficientes de actividad de la SD, SMR y SMT, en el sistema cosolvente EtOH+W, calculados utilizando la ecuación 2-23, a partir de la solubilidad experimental expresada en fracción molar y la respectiva solubilidad ideal de cada sulfonamida. En todos los casos el coeficiente de actividad presenta magnitudes superiores a la unidad, indicando que la solubilidad experimental es menor a la ideal, por lo que de acuerdo a la ecuación 2-27, las interacciones e_{11} y e_{33} , correspondientes a fuerzas cohesivas entre moléculas del soluto y del solvente respectivamente, son mayores a las interacciones e_{13} , las cuales favorecen la solubilidad del fármaco. En todos los casos, el mayor valor para el coeficiente de actividad se alcanza en agua pura a 293,15 K, en donde se presenta la menor solubilidad de las sulfonamidas y el menor en la mezcla cosolvente con una fracción másica de 0,80 de EtOH a 313,15 K en donde se presenta la mayor solubilidad de los fármacos en estudio. Al igual que el sistema cosolvente MeOH+W, los coeficientes de actividad disminuyen con el aumento de la temperatura, como consecuencia de la disminución

de la diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada mediante la ecuación para la solubilidad ideal.

Tabla 5-19.: Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas de EtOH+W a varias temperaturas.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina					
			T=293,15 K	T=298,15 K	T=303,15 K	T=308,15 K	T=313,15 K	
0,00	0,0000	47,86	670±6	627±6	548±7	483±6	432±7	
0,10	0,0416	45,22	428±6	382±7	330±6	301±3	266,6±2,8	
0,20	0,0891	42,72	216,3±2,2	200±4	176,1±2,2	147,8±1,3	129,8±1,2	
0,30	0,1435	40,34	107,4±1,4	93,5±1,5	82,6±1,7	75,1±1,2	64,3±1,1	
0,40	0,2068	38,07	57,5±0,8	52,4±0,9	50,2±0,5	45,1±0,7	42,0±0,4	
0,50	0,2811	35,92	35,9±0,4	33,9±0,3	32,9±0,5	30,6±0,5	28,9±0,3	
0,60	0,3697	33,86	27,9±0,3	26,6±0,4	25,28±0,22	24,4±0,4	23,0±0,3	
0,70	0,4771	31,90	23,0±0,3	21,8±0,4	20,9±0,4	19,26±0,24	19,4±0,4	
0,80	0,6100	30,02	22,63±0,27	21,2±0,3	20,54±0,24	19,7±0,19	18,68±0,26	
0,90	0,7787	28,23	27,9±0,4	27,1±0,5	24,9±0,23	24,3±0,5	23,80±0,29	
1,00	1,0000	26,51	40,6±0,5	38,9±0,6	37,6±0,6	36,0±0,4	35,7±0,8	
			Sulfamerazina					
0,00	0,0000	47,86	345±10	319±9	308±8	292±8	279± 7	
0,10	0,0416	45,22	255±7	235±6	206±7	186±6	177± 7	
0,20	0,0891	42,72	135±3	123±3	111±4	93±5	88± 4	
0,30	0,1435	40,34	61,5±1,5	57,7±1,9	51,6±1,4	45,0±1,3	42,6± 1,3	
0,40	0,2038	38,07	32,9±1,0	30,3±0,7	27,3±0,8	25,4±0,7	24,2± 0,6	
0,50	0,2811	35,92	19,2±0,5	18,5±0,5	17,6±0,5	15,7±0,4	15,0± 0,4	
0,60	0,3697	33,86	13,9±0,3	13,4±0,4	12,8±0,3	11,6±0,3	11,5± 0,3	
0,70	0,4771	31,90	11,2±0,3	10,9±0,3	10,8±0,3	9,8±0,2	9,5± 0,2	
0,80	0,6100	30,02	10,4±0,3	9,8±0,3	9,9±0,3	9,3±0,3	9,3± 0,2	
0,90	0,7787	28,23	12,1±0,4	11,7±0,3	11,5±0,4	10,8±0,3	10,9± 0,3	
1,00	1,0000	26,51	16,9±0,5	16,0±0,6	15,7±0,5	15,2±0,4	13,8± 0,4	
			Sulfametazina					
0,00	0,0000	47,86	399±8	373±7	338±7	338±6	310± 6	
0,10	0,0416	45,22	215±5	212±5	196±5	175±5	162± 3	
0,20	0,0891	42,72	115±6	106±7	104±4	86±4	78± 3	
0,30	0,1435	40,34	56,6±1,7	52,5±1,9	46,4±2,5	42,7±1,3	36,9± 0,7	
0,40	0,2068	38,07	31,5±0,6	28,7±0,8	25,6±0,6	24,2±0,5	20,9± 0,4	
0,50	0,2811	35,92	18,5±0,4	16,6±0,3	15,9±0,3	14,6±0,4	13,0± 0,3	
0,60	0,3697	33,86	12,2±0,2	11,8±0,3	10,8±0,2	10,1±0,2	9,1± 0,2	
0,70	0,4771	31,90	9,3±0,2	9,4±0,2	8,5±0,2	8,1±0,2	7,5± 0,2	
0,80	0,6100	30,02	8,1±0,2	8,2±0,2	7,5±0,1	7,5±0,1	7,0± 0,2	
0,90	0,7787	28,23	8,8±0,2	9,0±0,3	8,8±0,2	8,2±0,2	8,0± 0,2	
1,00	1,0000	26,51	11,9±0,2	11,4±0,2	11,4±0,3	11,3±0,3	10,6± 0,2	

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de as mezclas cosolventes libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

5.2.10. Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W

Las funciones termodinámicas estándar para el proceso de disolución de SD, la SMR y la SMT en el sistema EtOH+W, se calcularon mediante el método de Krug *et al.*, (1976) [52], tal y como se realizó para el sistema MeOH+W. Las gráficas de van't Hoff (figuras 5-43, 5-44 y 5-45), a partir de las cuales se calculó la entalpía estándar de solución, presentan coeficientes de correlación muy cercanos a 1 al realizar regresión lineal de primer orden ($y = a + bx$), para cada una de las sulfonamidas estudiadas en todas las mezclas cosolventes EtOH+W y los dos solventes puros (agua y EtOH). Los valores de la pendiente y el intercepto (utilizado para el cálculo de la energía Gibbs estándar de solución) con sus respectivas desviaciones estándar, fueron calculados mediante el programa TableCurve 2D v5.01 y son presentados en el Anexo D. Como ya se había mencionado para el sistema MeOH+W, las desviaciones estándar para los cambios de la energía Gibbs se calcularon como el promedio de la incertidumbres en x_3 y para la entalpía de solución es proporcional a la desviación de la pendiente, y la desviación estándar para el cambio de la entropía de solución, se calculó como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las incertidumbres de la energía Gibbs y la entalpía de solución, respectivamente.

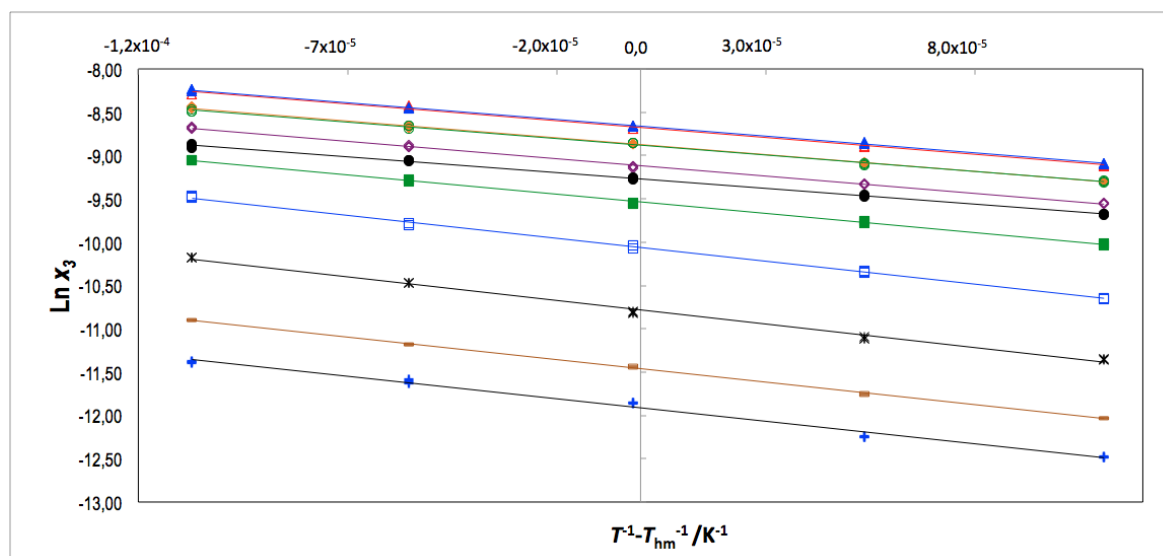


Figura 5-43.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)

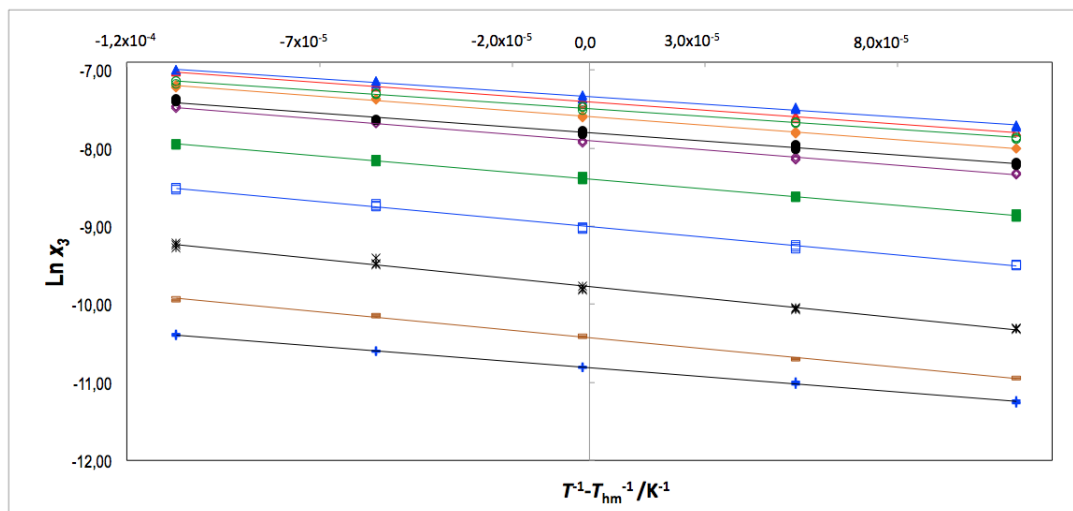


Figura 5-44.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)

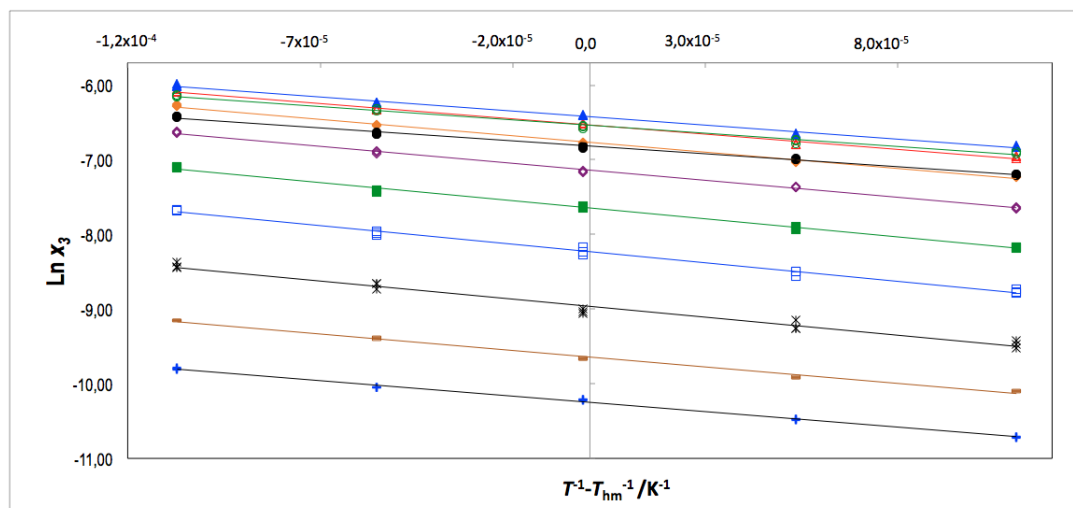


Figura 5-45.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)

En la tabla 5-20, se presentan las funciones termodinámicas estándar de solución para las tres sulfonamidas estudiadas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes EtOH+W. En todos los casos, la energía Gibbs es positiva, y disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente 0,80 en fracción másica de EtOH y a partir de esta mezcla cosolvente se presenta un incremento hasta el EtOH puro. La entalpía estándar de solución es positiva en todos los casos, indicando que los procesos de solución, para la SD, SMR y SMT son endotérmicos, presentando un incremento en $0,0 \leq w_1 \leq 0,20$ (figura 5-46) para la SD y SMR y en $0,0 \leq w_1 \leq 0,30$ para la SMT, factor que en primera instancia desfavorece el proceso de solución, por lo que en este caso, el proceso es favorecido por el aumento de la entropía debido a la adición de EtOH a la mezcla cosolvente, lo que a su vez promueve la desestructuración del agua, reduciendo el efecto “squeezing out” de la misma.

En el intervalo $0,2 \leq w_1 \leq 1,00$ para la SD y SMR, y $0,30 \leq w_1 \leq 1,00$ para la SMT, se presenta una disminución de la entalpía que favorece el incremento en la solubilidad de los tres fármacos. De otro lado la entropía estándar de solución es positiva en todos los casos, lo que favorece el proceso de solución de las tres sulfonamidas en el sistema EtOH+W; esta aumenta en $0,00 \leq w_1 \leq 0,30$ para la SD, $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ para la SMR y $0,00 \leq w_1 \leq 0,40$ para la SMT, lo cual favorece el proceso de solución, como ya se había mencionado anteriormente, y disminuye en $0,30 \leq w_1 \leq 1,00$ para la SD, $0,20 \leq w_1 \leq 1,00$ para la SMR y $0,40 \leq w_1 \leq 1,00$ para la SMT.

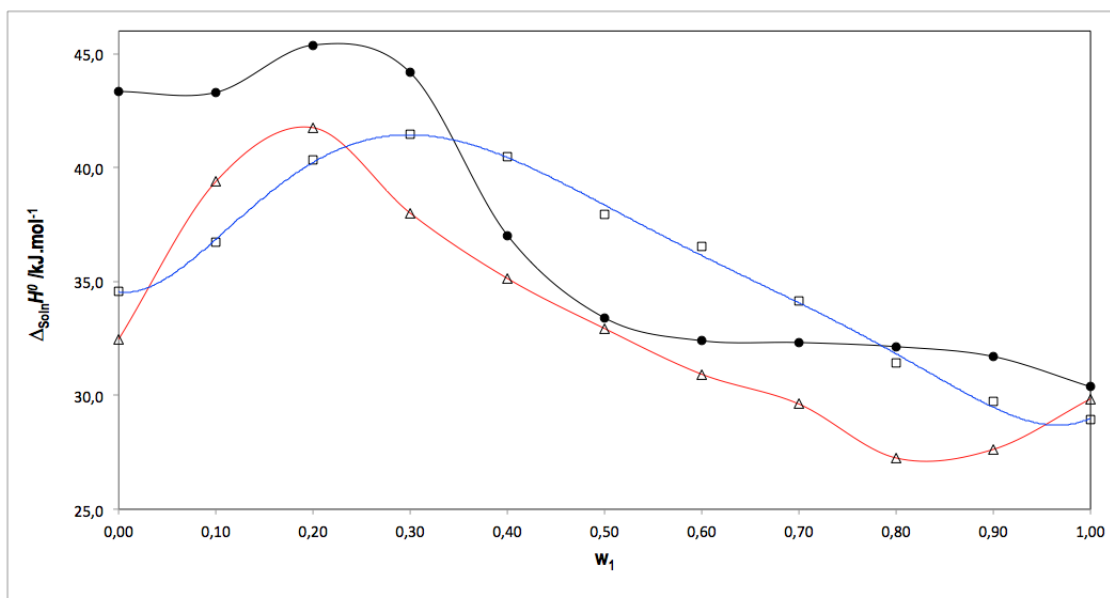


Figura 5-46.: Entalpía estándar de solución para ●=SD, △=SMR y □=SMT en función de la fracción molar del EtOH a 303,0 K

Tabla 5-20.: Funciones termodinámicas estándar de solución de la SD, SMR y SMT en mezclas de EtOH+W

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Funciones termodinámicas					ζ_H	ζ_{TS}
			$\Delta_{Soln}G^o$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{Soln}H^o$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{Soln}S^o$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{Soln}S^o$ /kJ mol ⁻¹			
Sulfadiazina									
0,00	0,0000	47,86	30,01±0,28	42,6±0,6	41,2±0,7	12,49±0,21	0,773	0,227	
0,10	0,0416	45,22	28,9±0,3	43,3±0,4	47,6±0,7	14,43±0,22	0,750	0,250	
0,20	0,0891	42,72	27,16±0,20	45,4±0,9	60,1±1,2	18,22±0,4	0,714	0,286	
0,30	0,1435	40,34	25,4±0,4	44,2±0,5	62,1±1,1	18,8±0,3	0,701	0,299	
0,40	0,2068	38,07	24,02±0,23	37,0±0,5	42,9±0,7	13,00±0,21	0,740	0,260	
0,50	0,2811	35,92	22,97±0,21	33,4±0,4	34,4±0,5	10,43±0,16	0,762	0,238	
0,60	0,3697	33,86	22,36±0,21	32,4±0,3	33,1±0,5	10,04±0,14	0,763	0,237	
0,70	0,4771	31,90	21,9±0,3	32,3±0,6	34,5±0,8	10,46±0,25	0,755	0,245	
0,80	0,6100	30,02	21,82±0,19	32,1±0,3	34,1±0,4	10,32±0,14	0,757	0,243	
0,90	0,7787	28,23	22,37±0,25	31,7±0,5	30,8±0,6	9,33±0,18	0,773	0,227	
1,00	1,0000	26,51	23,35±0,27	30,4±0,4	23,2±0,4	7,02±0,12	0,812	0,188	
	Ideal		14,21±0,06	25,19±0,14	36,25 ±0,25	10,98 ±0,08	0,696	0,304	
Sulfamerazina									
0,00	0,0000	47,86	27,2±0,3	32,5±0,4	17,5±0,3	5,3±0,1	0,859	0,141	
0,10	0,0416	45,22	26,2±0,5	39,4±0,7	43,6±1,1	13,2±0,3	0,749	0,251	
0,20	0,0891	42,72	24,5±0,6	41,8±1,0	56,8±1,9	17,2±0,6	0,708	0,292	
0,30	0,1435	40,34	22,6±0,4	39,6±0,7	55,9±1,3	16,9±0,4	0,700	0,300	
0,40	0,2068	38,07	21,1±0,3	36,7±0,5	51,5±0,9	15,6±0,3	0,702	0,298	
0,50	0,2811	35,92	19,9±0,2	34,5±0,7	48,2±1,1	14,6±0,3	0,702	0,298	
0,60	0,3697	33,86	19,1±0,2	32,5±0,6	44,2±0,9	13,4±0,3	0,708	0,292	
0,70	0,4771	31,90	18,6±0,1	31,2±0,7	41,4±1,0	12,5±0,3	0,713	0,287	
0,80	0,6100	30,02	18,5±0,3	28,8±0,6	34,2±0,9	10,3±0,3	0,736	0,264	
0,90	0,7787	28,23	18,9±0,3	29,2±0,5	34,1±0,8	10,3±0,2	0,739	0,261	
1,00	1,0000	26,51	19,6±0,4	31,4±0,8	38,8±1,2	11,8±0,4	0,727	0,273	
	Ideal		12,7±0,3	24,6±0,6	39,1±1,3	11,9±0,4	0,675	0,325	
Sulfametazina									
0,00	0,0000	47,86	25,8±0,2	34,6±0,6	28,9±0,5	8,7±0,2	0,798	0,202	
0,10	0,0416	45,22	24,3±0,4	36,7±0,9	41,1±1,2	12,5±0,4	0,747	0,253	
0,20	0,0891	42,72	22,6±1,0	40,3±1,6	58,6±3,5	17,8±1,1	0,694	0,306	
0,30	0,1435	40,34	20,7±0,6	41,5±1,0	68,4±2,5	20,7±0,7	0,667	0,333	
0,40	0,2068	38,07	19,3±0,2	40,5±0,7	70,0±1,4	21,2±0,4	0,656	0,344	
0,50	0,2811	35,92	18,0±0,2	38,0±0,6	65,9±1,2	20,0±0,4	0,655	0,345	
0,60	0,3697	33,86	17,0±0,1	36,5±0,6	64,3±1,3	19,5±0,4	0,652	0,348	
0,70	0,4771	31,90	16,5±0,2	34,2±0,8	58,4±1,6	17,7±0,5	0,659	0,341	
0,80	0,6100	30,02	16,2±0,1	31,4±0,7	50,3±1,2	15,3±0,4	0,673	0,327	
0,90	0,7787	28,23	16,5±0,3	29,7±0,8	43,7±1,4	13,2±0,4	0,692	0,308	
1,00	1,0000	26,51	17,2±0,2	29,0±0,5	38,9±0,8	11,8±0,3	0,711	0,289	
	Ideal		11,1±0,2	25,3±0,5	47,1±1,2	14,3±0,4	0,64	0,36	

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

De acuerdo a las figuras 5-47, 5-48 y 5-49, la energía Gibbs del proceso de solución para las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes EtOH+W, presenta un predominio entálpico, puesto que todos los puntos de la gráfica de Perlovich para las tres sulfonamidas, se encuentran en el sector I ($\Delta_{soln}H^o > T\Delta_{soln}S^o$); además, en la tabla 5-20, se presentan las contribuciones de la entalpía (ζ_H) y la entropía (ζ_{TS}) a la energía Gibbs estándar de solución, en donde se puede observar que en todos los casos el factor energético presenta una contribución superior al 60%, el cual en el caso de la SD se encuentra entre el 71 ($w_1 = 0,30$) y el 81% ($w_1 = 1,00$), para SMR entre el 70 ($w_1 = 0,30$) y el 86% ($w_1 = 0,00$) y para la SMT entre el 66 ($w_1 = 0,40$) y el 80% ($w_1 = 0,00$). Es interesante ver que para el caso de la SMT, el incremento de entropía se presenta en un rango de concentración más amplio en comparación con la SD y la SMR, al igual que sucede en el sistema cosolvente MeOH+W. Esto podría sustentar la posibilidad de que la SMT, al ser menos polar por presentar dos grupos metilo, promovería una mayor estructuración del agua. Es importante resaltar que aunque el predominio sea entálpico, el componente organizacional (entropía) juega un papel importante en el proceso de solución de estos fármacos en este sistema cosolvente, puesto que es este factor el que contribuye a la reducción del valor de la energía Gibbs estándar de solución, lo que a su vez contribuye al proceso de la solución de las sulfonamidas.

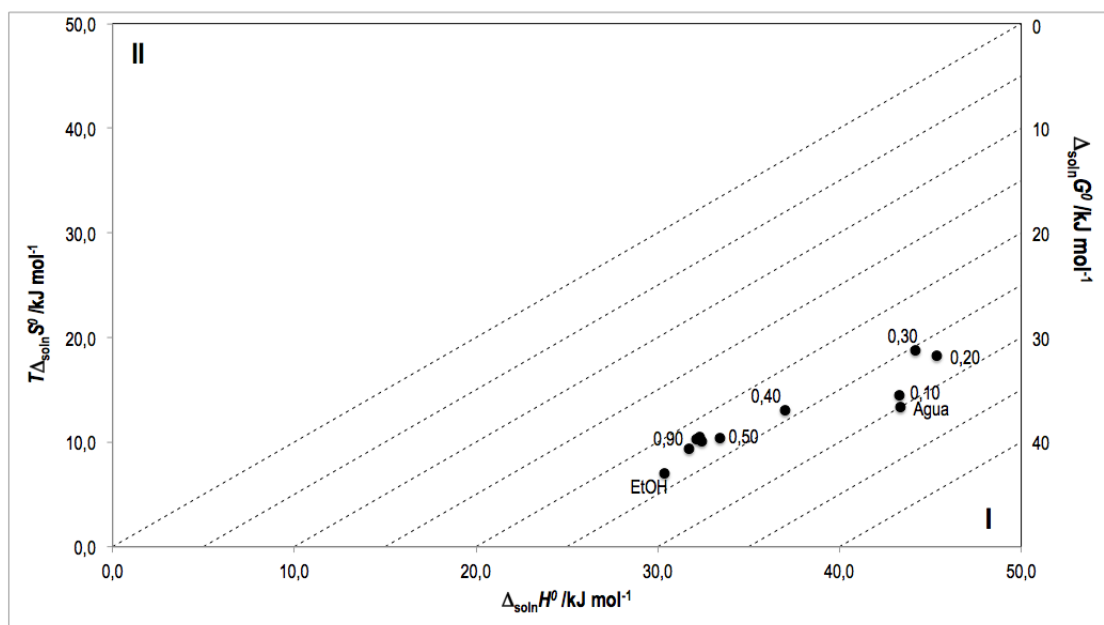


Figura 5-47.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.

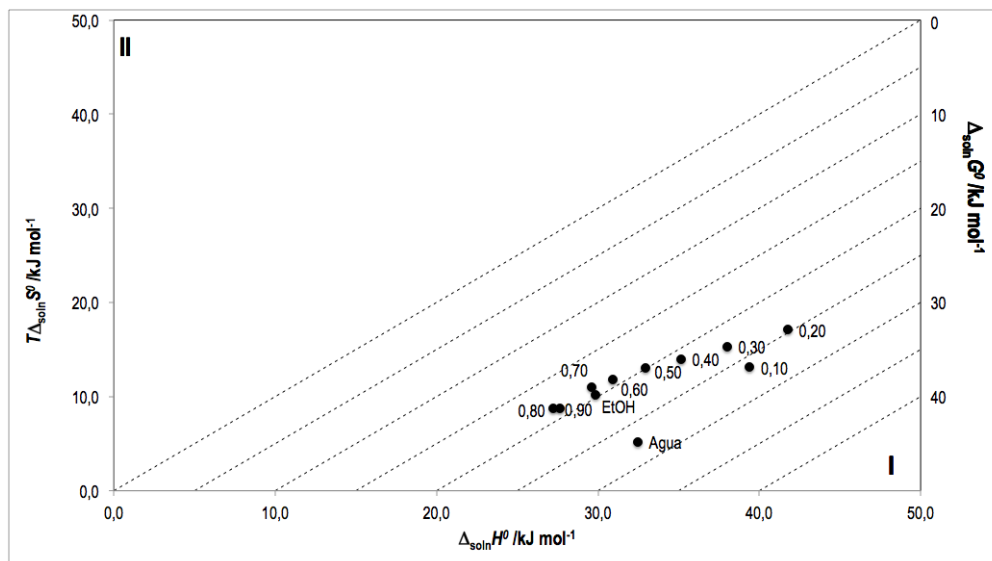


Figura 5-48.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.

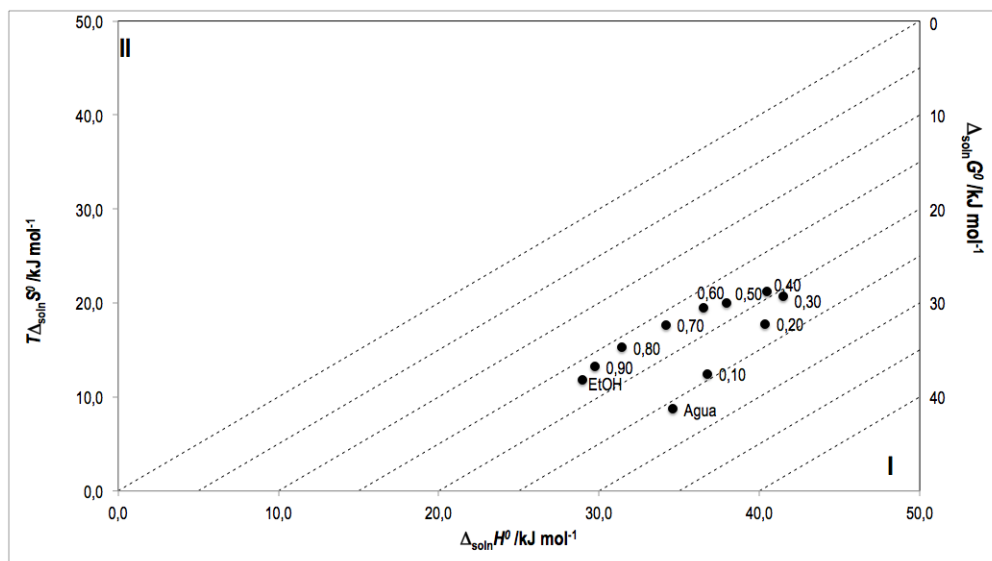


Figura 5-49.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^o$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^o$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^o$ son representadas por las líneas punteadas.

5.2.11. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W

En la tabla 5-21, se presentan las funciones termodinámicas de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolvente EtOH+W. La energía Gibbs de mezcla es positiva en todos los casos (figura 5-50) y disminuye con la adición de EtOH desde el agua pura hasta la mezcla con $w_1 = 0,80$ y a partir de esta mezcla hasta el EtOH puro se presenta un aumento. Los valores de la entalpía de mezcla (figura 5-51) para la SD incrementan desde el agua pura hasta la mezcla con $w_1 = 0,20$, y disminuyen al continuar aumentando la concentración de EtOH hasta el EtOH puro; en cuanto a la SMR, se presenta un incremento desde el agua pura hasta $w_1 = 0,30$, y a partir de esta mezcla cosolvente hasta la mezcla con $w_1 = 0,80$, se presenta una disminución para luego aumentar hasta el EtOH puro. Finalmente la entalpía de mezcla de la SMT incrementa desde el agua pura hasta la mezcla de $w_1 = 0,30$, y disminuye al continuar aumentando la concentración de EtOH hasta el EtOH puro.

En todos los casos, inicialmente se presenta un incremento de la entalpía de mezcla, posiblemente debido a la formación de la cavidad entre las moléculas de solvente para contener las moléculas de la sulfonamida, lo que implica ruptura de enlaces solvente-solvente; además, el aumento de la entalpía de mezcla puede deberse a la desestructuración del agua, lo cual es favorable para el proceso de solución, puesto que promueve la interacción entre el soluto y las moléculas de agua no estructurada (e_{13}), proceso que al igual que el de la formación de la cavidad, es endotérmico ya que es necesario suministrar energía para romper las fuerzas cohesivas del agua. Es claro que, aunque la entropía de mezcla disminuye a medida que la polaridad del medio se hace menor, esta sigue siendo positiva, sin embargo la formación de la cavidad requiere menos energía puesto que interacciones como el puente de hidrógeno reducen su efecto y aumentan las interacciones de van der Waals, principalmente del tipo fuerzas de dispersión.

La figura 5-52, muestra el comportamiento de la entropía de mezcla; inicialmente, en todos los casos se presenta un aumento, favorable para el proceso de solución, tal vez como una consecuencia de la desestructuración del agua. Se puede observar que la SMR y SMT presentan entropías de mezcla negativas en mezclas ricas en agua, porque se esperaría que la SMR y la SMT promovieran una mayor estructuración del agua alrededor de sus grupos no polares o la formación de estructuras tipo “clatrato” [58], que reducirían la entropía. De otro lado, la SD a partir de $w_1 = 0,50$ y la SMR a partir de $w_1 = 0,60$ hasta el EtOH, presentan entropías de mezcla negativas, fenómeno que puede ser debido a que en concentraciones ricas en EtOH se promovería la polimerización del alcohol, junto con una fuerte solvatación del fármaco tanto por el agua como por el EtOH.

Tabla 5-21.: Funciones termodinámicas estándar de mezcla de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Funciones termodinámicas			
			$\Delta_{mez}G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{mez}H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{mez}S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{mez}S^\circ$ /kJ mol ⁻¹
Sulfadiazina						
0,00	0,0000	47,86	15,80±0,29	18,2±1,1	7,8± 1,2	2,4±0,4
0,10	0,0416	45,22	14,7±0,3	18,1±0,4	11,4± 0,8	3,45±0,23
0,20	0,0891	42,72	12,95±0,21	20,2±0,9	23,9±1,3	7,2±0,4
0,30	0,1435	40,34	11,14±0,36	19,0±0,5	25,9±1,2	7,8±0,4
0,40	0,2068	38,07	9,81±0,24	11,8± 0,5	6,7±0,7	2,02±0,22
0,50	0,2811	35,92	8,76±0,21	8,2±0,4	-1,8±0,6	-0,55 ±0,18
0,60	0,3697	33,86	8,15±0,22	7,2±0,4	-3,1±0,5	-0,94 ±0,16
0,70	0,4771	31,90	7,65±0,33	7,1±0,6	-1,7±0,8	-0,52 ±0,26
0,80	0,6100	30,02	7,61±0,20	6,9±0,3	-2,2±0,5	-0,66 ±0,16
0,90	0,7787	28,23	8,16±0,26	6,5±0,5	-5,4±0,6	-1,65 ±0,19
1,00	1,0000	26,51	9,14±0,28	5,2±0,4	-13,1 ±0,5	-3,96 ±0,14
Sulfamerazina						
0,00	0,0000	47,86	14,5±0,4	7,8±0,4	-22,0 ±0,4	-6,66±0,12
0,10	0,0416	45,22	12,7±0,3	8,0±0,4	-15,3 ±0,5	-4,65±0,15
0,20	0,0891	42,72	10,42±0,27	9,4±0,5	-3,5±0,7	-1,05±0,22
0,30	0,1435	40,34	8,81±0,15	10,4±0,3	5,4±0,6	1,64±0,17
0,40	0,2068	38,07	7,84±0,23	9,9±0,5	6,7±0,9	2,04±0,27
0,50	0,2811	35,92	7,07±0,21	8,6±0,3	4,9±0,7	1,50±0,20
0,60	0,3697	33,86	6,49±0,15	6,7±0,5	0,8±0,8	0,25±0,23
0,70	0,4771	31,90	6,00±0,19	5,0±0,3	-3,3±0,6	-0,99 ±0,18
0,80	0,6100	30,02	5,91±0,15	2,5±0,3	-11,3 ±0,5	-3,43 ±0,14
0,90	0,7787	28,23	6,43±0,17	2,9±0,4	-11,8 ±0,5	-3,56 ±0,16
1,00	1,0000	26,51	8,09±0,13	4,7±0,5	-11,0 ±0,5	-3,34 ±0,17
Sulfametazina						
0,00	0,0000	47,86	14,76±0,16	9,3±0,6	-18,2 ±0,6	-5,51 ±0,18
0,10	0,0416	45,22	13,2±0,4	11,4± 0,9	-6,0 ±1,2	-1,8±0,4
0,20	0,0891	42,72	11,5± 1,0	15,0±1,6	11,6 ±3,6	3,5±1,1
0,30	0,1435	40,34	9,7±0,6	16,2±1,0	21,4 ±2,5	6,5±0,8
0,40	0,2068	38,07	8,21±0,21	15,2±0,7	22,9 ±1,4	6,9±0,4
0,50	0,2811	35,92	6,93±0,19	12,6±0,6	18,9 ±1,3	5,7±0,4
0,60	0,3697	33,86	5,99±0,15	11,2± 0,7	17,3 ±1,3	5,2±0,4
0,70	0,4771	31,90	5,40±0,22	8,8±0,8	11,3 ±1,6	3,4±0,5
0,80	0,6100	30,02	5,13±0,15	6,1±0,7	3,3 ±1,3	1,0±0,4
0,90	0,7787	28,23	5,41±0,29	4,4±0,8	-3,4 ±1,4	-1,0±0,4
1,00	1,0000	26,51	6,12±0,19	3,6±0,6	-8,2 ±0,9	-2,48 ±0,27

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

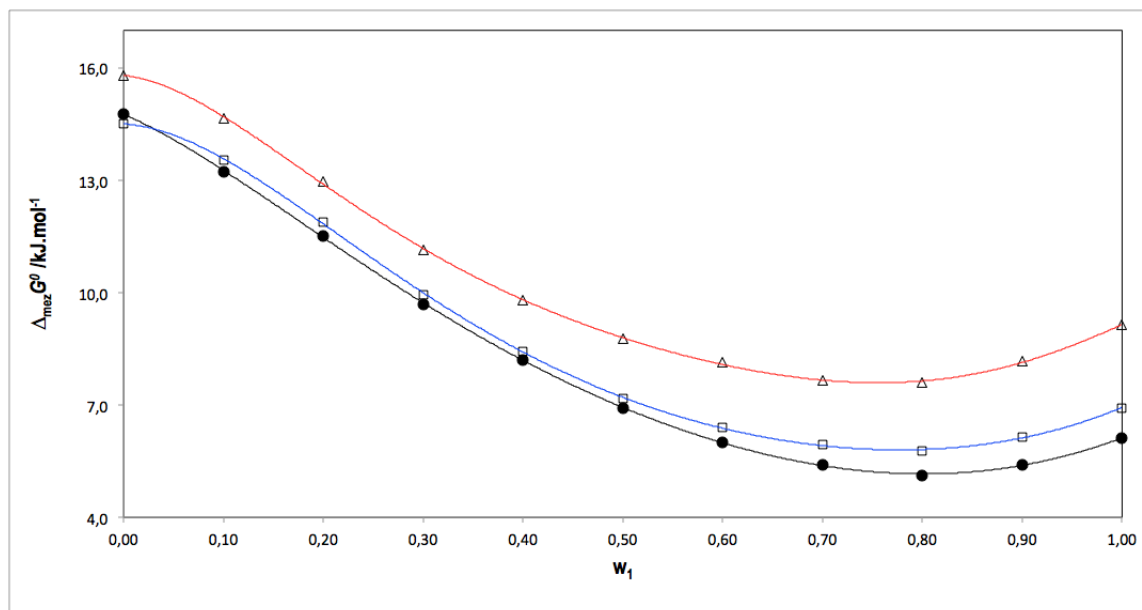


Figura 5-50.: Energía Gibbs estándar de mezcla ($\Delta_{mez}G^\circ$) de SD= Δ , SMR= \square , SMT= \bullet en mezclas cosolvente EtOH+W a 303,0 K.

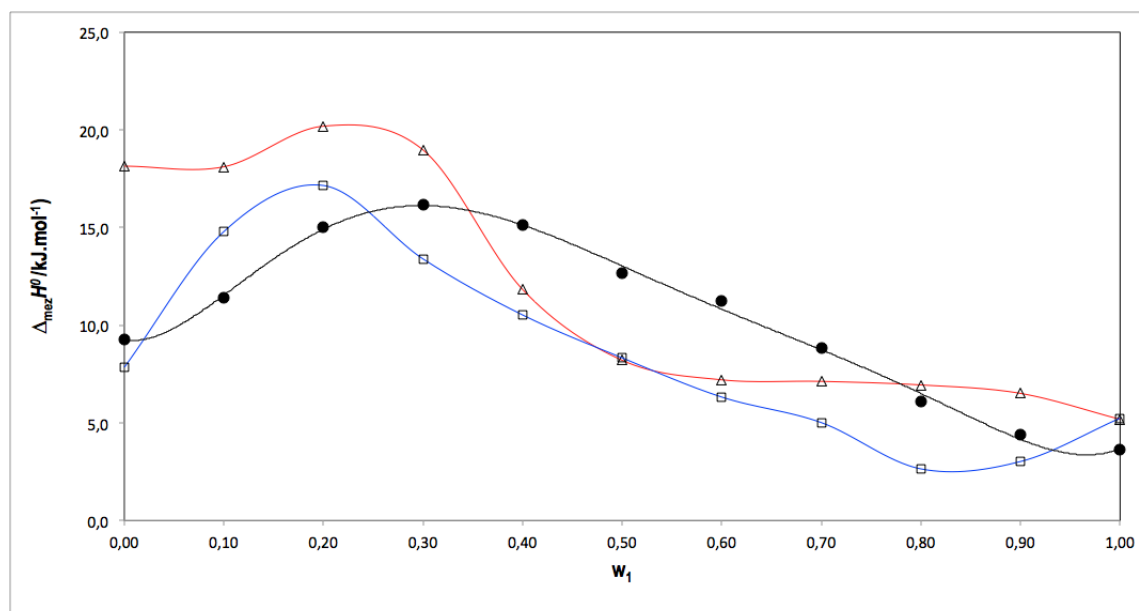


Figura 5-51.: Entalpía estándar de mezcla ($\Delta_{mez}H^\circ$) de SD= Δ , SMR= \square , SMT= \bullet en mezclas cosolvente EtOH+W a 303,0 K.

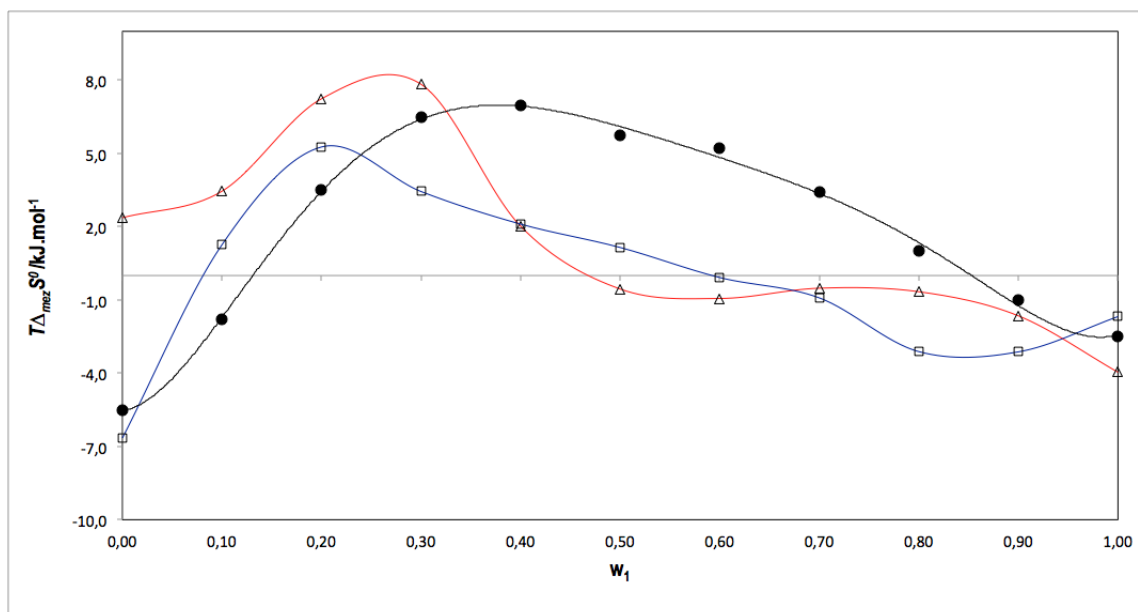


Figura 5-52.: Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^{\circ}$) de SD= Δ , SMR= \square , SMT= \bullet en mezclas cosolvente EtOH+W a 303,0 K.

A partir de las figuras 5-53, 5-54 y 5-55 se puede inferir el predominio entálpico o entrópico de contribución a la energía Gibbs de mezcla. En este sentido, para el proceso de mezcla de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W la figura 5-53 muestra que en todos los casos, se presenta una mayor contribución entálpica, puesto todos los puntos de la gráfica de Perlovich, se encuentran en el sector I ($0,00 \leq w_1 \leq 0,40$) ($\Delta_{mez}H^{\circ} > T\Delta_{mez}S^{\circ}$) y el sector VIII ($0,50 \leq w_1 \leq 1,00$) ($\Delta_{mez}H^{\circ} > 0$ y $T\Delta_{mez}S^{\circ} < 0$; $|T\Delta_{mez}S^{\circ}| < |\Delta_{mez}H^{\circ}|$); para SMR (figura 5-54) la gráfica de Perlovich, muestra datos en el sector I ($w_1 = 0,00$) ($\Delta_{mez}H^{\circ} > T\Delta_{mez}S^{\circ}$), sector VIII ($w_1 = 0,60$, $w_1 = 0,70$, $w_1 = 1,00$) ($\Delta_{mez}H^{\circ} > 0$ y $T\Delta_{mez}S^{\circ} < 0$; $|T\Delta_{mez}S^{\circ}| < |\Delta_{mez}H^{\circ}|$) indicando una mayor contribución por parte de la entalpía a la energía Gibbs de mezcla y en el sector VII ($w_1 = 0,80$ y $w_1 = 0,90$) ($T\Delta_{mez}S^{\circ} < 0$; $|T\Delta_{mez}S^{\circ}| > |\Delta_{mez}H^{\circ}|$) en donde se presenta una mayor contribución entrópica a la energía Gibbs para el proceso de mezcla de la SMR; en cuanto a la SMT, al igual que la SD, se presenta una mayor contribución entálpica en todas los casos, puesto que los datos están distribuidos en el sector I ($0,30 \leq w_1 \leq 0,80$) ($\Delta_{mez}H^{\circ} > T\Delta_{mez}S^{\circ}$) y en el sector VIII ($w = 0,00$, $w = 0,10$, $w = 0,90$, $w = 1,00$) ($\Delta_{mez}H^{\circ} > 0$ y $T\Delta_{mez}S^{\circ} < 0$, $|T\Delta_{mez}S^{\circ}| < |\Delta_{mez}H^{\circ}|$).

En términos generales, la contribución energética predomina sobre la contribución organizacional al valor de la energía Gibbs estándar de mezcla, la cual varía entre 5,00 y 20,00 kJ mol⁻¹

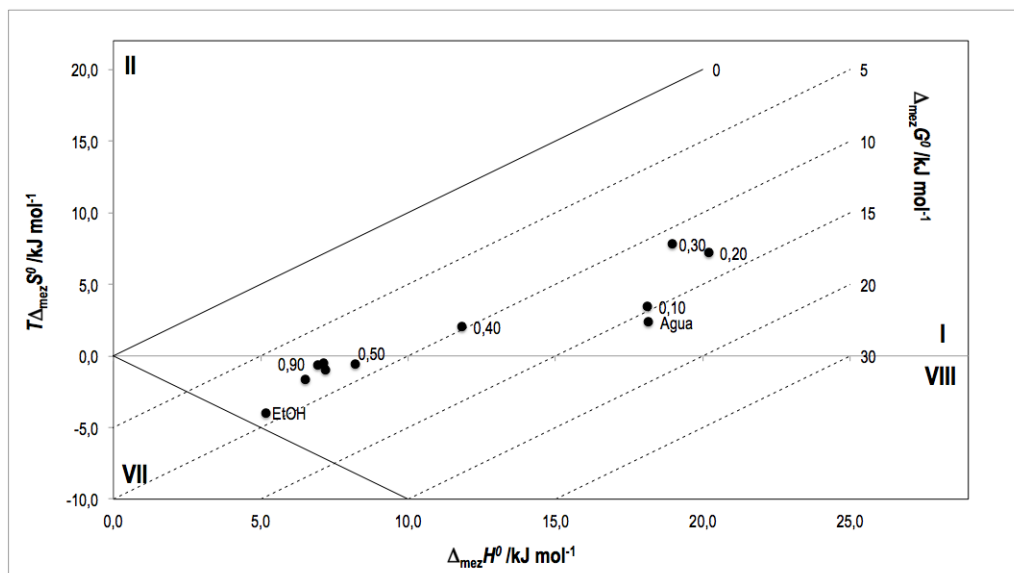


Figura 5-53.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{mez}S^{\circ}$ del proceso de mezcla de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

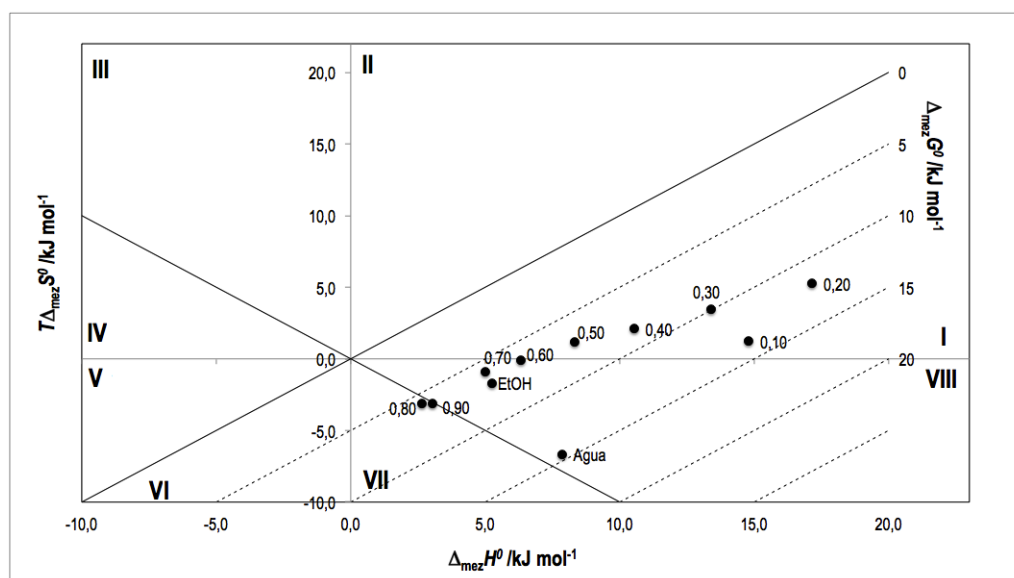


Figura 5-54.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{mez}S^{\circ}$ del proceso de mezcla de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

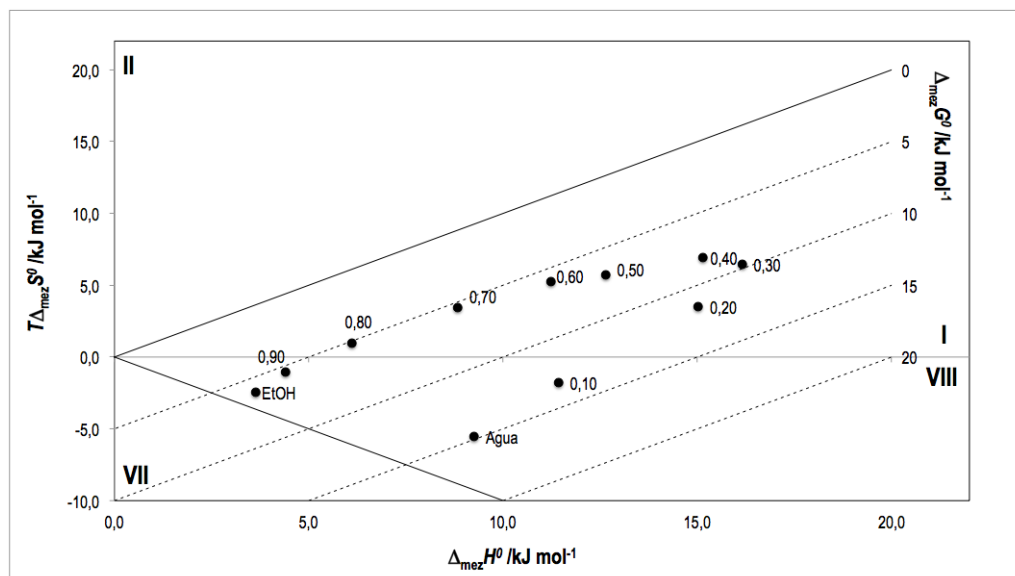


Figura 5-55.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{mez}H^{\circ}$ del proceso de mezcla de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

5.2.12. Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) en mezclas cosolventes EtOH+W

En la tabla 5-22, se resumen las funciones termodinámicas de transferencia de las tres sulfonamidas, desde el medio de mayor polaridad hasta el medio de menor polaridad en este sistema.

Si se considera la adición de EtOH al agua, disminuyendo la polaridad de la mezcla cosolvente, en intervalos de 0,10 en fracción másica, como se ha realizado en investigaciones anteriores [23, 59], para la SD, sucede lo siguiente: a partir del agua pura hasta $w = 0,20$ en fracción másica de EtOH, ($\Delta_{A \rightarrow B}G^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^{\circ} > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^{\circ} > 0$) el proceso es conducido por la entropía; entre $w_1 = 0,20$ y $w_1 = 0,30$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^{\circ} > 0$) el proceso tiene una doble conducción, por la entalpía y la entropía; entre $w_1 = 0,30$ y $w_1 = 0,60$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^{\circ} < 0$) el proceso es dirigido por la entalpía; entre $w_1 = 0,60$ y $w_1 = 0,70$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^{\circ} > 0$) de nuevo se presenta una doble conducción por la entalpía y la entropía; entre $w_1 = 0,70$ y $w_1 = 1,00$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^{\circ} > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^{\circ} < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^{\circ} < 0$), el proceso es conducido por la entalpía y la entropía.

Tabla 5-22.: Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

$w_A \rightarrow w_B^a$	$x_A \rightarrow x_B^b$	$\delta_A \rightarrow \delta_B^c$	$\Delta_{A \rightarrow B} G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{A \rightarrow B} H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ /kJ mol ⁻¹
Sulfadiazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0416	47,86→45,22	-1,2±0,4	0,7±0,8	6,4±1,0	1,9±0,3
0,10→0,20	0,0416→0,0891	45,22→42,72	-1,7±0,4	2,1±1,0	12,5±1,4	3,8±0,4
0,20→0,30	0,0891→0,1435	42,72→40,34	-1,8±0,4	-1,2±1,0	2,0±1,7	0,6±0,5
0,30→0,40	0,1435→0,2068	40,34→38,07	-1,3±0,4	-7,1±0,7	-19,2±1,3	-5,8±0,4
0,40→0,50	0,2068→0,2811	38,07→35,92	-1,1±0,3	-3,6±0,6	-8,5±0,9	-2,57±0,26
0,50→0,60	0,2811→0,3697	35,92→33,86	-0,6±0,3	-1,0±0,5	-1,3±0,7	-0,39±0,21
0,60→0,70	0,3697→0,4771	33,86→31,90	-0,5±0,4	-0,1±0,7	1,4±0,9	0,42±0,28
0,70→0,80	0,4771→0,6100	31,90→30,02	0,0±0,4	-0,2±0,7	-0,5±0,9	-0,14±0,28
0,80→0,90	0,6100→0,7787	30,02→28,23	0,6±0,3	-0,4±0,6	-3,3±0,7	-0,99±0,22
0,90→1,00	0,7787→1,0000	28,23→26,51	1,0±0,4	-1,3±0,6	-7,6±0,7	-2,31±0,22
Sulfamerazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0416	47,86→45,22	-1,0±0,6	6,9±0,8	26,1±1,1	7,9±0,3
0,10→0,20	0,0416→0,0891	45,22→42,72	-1,7±0,8	2,4±1,2	13,3±2,2	4,0±0,7
0,20→0,30	0,0891→0,1435	42,72→40,34	-1,9±0,7	-2,2±1,2	-0,9±2,3	-0,3±0,7
0,30→0,40	0,1435→0,2068	40,34→38,07	-1,5±0,4	-2,9±0,9	-4,4±1,6	-1,3±0,5
0,40→0,50	0,2068→0,2811	38,07→35,92	-1,2±0,3	-2,2±0,8	-3,3±1,4	-1,0±0,4
0,50→0,60	0,2811→0,3697	35,92→33,86	-0,8±0,3	-2,0±0,9	-4,1±1,4	-1,2±0,4
0,60→0,70	0,3697→0,4771	33,86→31,90	-0,5±0,2	-1,3±0,9	-2,8±1,3	-0,8±0,4
0,70→0,80	0,4771→0,6100	31,90→30,02	-0,2±0,3	-2,4±1,0	-7,3±1,4	-2,2±0,4
0,80→0,90	0,6100→0,7787	30,02→28,23	0,4±0,4	0,4±0,8	-0,1±1,2	0,0±0,4
0,90→1,00	0,7787→1,0000	28,23→26,51	0,8±0,5	2,2±0,9	4,8±1,5	1,4±0,4
Sulfametazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0416	47,86→45,22	-1,5±0,4	2,2±1,1	12,2±1,3	3,7±0,4
0,10→0,20	0,0416→0,0891	45,22→42,72	-1,7±1,1	3,6±1,9	17,5±3,7	5,3±1,1
0,20→0,30	0,0891→0,1435	42,72→40,34	-1,8±1,2	1,1±1,9	9,8±4,3	3,0±1,3
0,30→0,40	0,1435→0,2068	40,34→38,07	-1,5±0,6	-1,0±1,2	1,6±2,8	0,5±0,9
0,40→0,50	0,2068→0,2811	38,07→35,92	-1,3±0,3	-2,5±0,9	-4,1±1,9	-1,2±0,6
0,50→0,60	0,2811→0,3697	35,92→33,86	-0,9±0,2	-1,4±0,9	-1,6±1,8	-0,5±0,5
0,60→0,70	0,3697→0,4771	33,86→31,90	-0,6±0,3	-2,4±1,0	-5,9±2,0	-1,8±0,6
0,70→0,80	0,4771→0,6100	31,90→30,02	-0,3±0,3	-2,7±1,1	-8,1±2,0	-2,4±0,6
0,80→0,90	0,6100→0,7787	30,02→28,23	0,3±0,3	-1,7±1,1	-6,6±1,9	-2,0±0,6
0,90→1,00	0,7787→1,0000	28,23→26,51	0,7±0,3	-0,8±1,0	-4,8±1,6	-1,5±0,5

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_A y δ_B es el parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

En cuanto a la SMR a partir del agua pura hasta la mezcla $w_1 = 0,20$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso es conducido por la entropía; entre $w_1 = 0,20$ y $w_1 = 0,80$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía estándar de solución; entre $w_1 = 0,80$ y $w_1 = 1,00$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$), la energía Gibbs es positiva y en principio la desfavorabilidad de este proceso estaría dado por la entalpía

Para el proceso hipotético de transferencia de la SMT, a partir del agua pura hasta la mezcla con $w = 0,30$ en fracción másica de EtOH, ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso es conducido por la entropía; entre $w_1 = 0,30$ y $w_1 = 0,40$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso es conducido tanto por la entalpía como por la entropía; a partir de esta mezcla hasta $w_1 = 0,80$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía; entre $w_1 = 0,80$ y $w_1 = 1,00$ la energía Gibbs es positiva con las mismas implicaciones mencionadas anteriormente para la SD y SMT.

5.2.13. Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W

En las figuras 5-56, 5-57, 5-58, 5-59, 5-60 y 5-61 se presentan los gráficos de compensación entálpica-entrópica para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W, graficando $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ y $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$.

De acuerdo a la figura 5-56, el proceso de solución de la SD en el sistema cosolvente EtOH+W presenta una relación no lineal entre $\Delta_{soln}H^o$ y $\Delta_{soln}G^o$, presentando tres tendencias bien definidas. La region $0,00 \leq w_1 \leq 0,70$ se ajusta a un polinomio de orden 4 (ecuación 5-17), en donde se presentan dos tendencias: la primera con pendiente negativa va desde el agua pura hasta $w_1 = 0,20-0,30$ en donde el proceso es dirigido por la entropía y a partir de esta composición hasta $w_1 = 0,80$, se presenta una segunda tendencia con pendiente positiva, indicando que el proceso es conducido por la entalpía; en $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$ la tendencia presenta pendiente negativa, indicando una conducción entrópica del proceso de solución.

$$\Delta_{soln}H^o = 20433(\pm 3951) - 3183(\pm 617)(\Delta_{soln}G^o) + 185(\pm 36)(\Delta_{soln}G^o)^2 - 4,74(\pm 0,93)(\Delta_{soln}G^o)^3 + 0,045(\pm 0,09)(\Delta_{soln}G^o)^2 \quad (5-17)$$

N=8, $r^2 = 0,9896$, ECM=0,174

La figura **5-57**, en donde se gráfica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$, similarmente se presentas las tres tendencias descritas por la figura **5-56**. Dos tendencias con pendientes menores a 1,0, en $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ ($\Delta_{soln}H^o = 37,1(\pm 1,7) + 0,45(\pm 0,11)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9456$, $ECM = 0,051$) y $0,70 \leq w_1 \leq 1,00$ ($\Delta_{soln}H^o = 26,51(\pm 0,21) + 0,551(\pm 0,022)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9965$, $ECM = 0,020$) respectivamente, indicando una conducción entrópica del proceso de solución y una con pendiente mayor a 1,00 en $0,30 \leq w_1 \leq 0,60$ ($\Delta_{soln}H^o = 19,6(\pm 0,7) + 1,31(\pm 0,05)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9964$, $ECM = 0,076$) indicando una conducción entálpica al proceso de solución de la SD en estas mezclas cosolventes EtOH+W.

En cuanto a la SMR, de acuerdo a la figura **5-58**, al igual que la SD, el intervalo de composición $0,00 \leq w_1 \leq 0,80$ se ajusta a un polinomio de orden 4 de la forma :

$$\Delta_{soln}H^o = -6474(\pm 1394) + 1180(\pm 248)(\Delta_{soln}G^o) - 0,80(\pm 16)(\Delta_{soln}G^o)^2 + 2,4(\pm 0,5)(\Delta_{soln}G^o)^3 - 0,027(\pm 0,005)(\Delta_{soln}G^o)^4 \quad (5-18)$$

N=9, $r^2 = 0,9830$, ECM=0,13

Dentro de este intervalo, se presentan dos tendencias, la primera desde el agua pura hasta la mezcla $w_1 = 0,20$, cuya pendiente es negativa indicando una conducción entrópica y a partir de esta composición hasta $w_1 = 0,80$ una segunda tendencia con pendiente positiva indicando una conducción entálpica. La tercera tendencia se presenta en $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$, la cual se ajusta a una regresión lineal, con pendiente negativa indicando una conducción entrópica del proceso de solución.

De igual manera, la figura **5-59**, corrobora lo planteado de acuerdo al análisis de la figura **5-58**, en $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ ($\Delta_{soln}H^o = 28,5(\pm 0,9) + 0,70(\pm 0,07)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9918$, $ECM = 0,1276$) y la tendencia tienen una pendiente menor a 1,00, demostrando la conducción entrópica en esta región, mientras que en $0,20 \leq w_1 \leq 0,80$ ($\Delta_{soln}H^o = 10,6(\pm 1,5) + 1,77(\pm 0,11)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9799$, $ECM = 0,4357$) y $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$ ($\Delta_{soln}H^o = 12,8(\pm 2,2) + 1,67(\pm 0,24)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9802$, $ECM = 0,026$), las tendencias presentan pendientes mayores a 1,00, convalidando que en estos intervalos de composición de EtOH, el proceso es conducido por la entalpía.

La figura **5-60**, presenta el comportamiento de la compensación entálpica-entrópica de la SMT, al igual que la SD, presenta dos intervalos de composición en los cuales el proceso es conducido por la entropía, y un intervalo de composición en donde el proceso es conducido por la entalpía.

En $0,00 \leq w_1 \leq 0,80$, la gráfica de compensación se ajusta a un polinomio de orden 4 de la

forma:

$$\Delta_{soln}H^o = -237(\pm 961) + 27(\pm 188)(\Delta_{soln}G^o) - 0,46(\pm 13)(\Delta_{soln}G^o)^2 - 0,023(\pm 0,43)(\Delta_{soln}G^o)^3 + 0,0006(\pm 0,005)(\Delta_{soln}G^o)^4 \quad (5-19)$$

N=9, $r^2 = 0,9717$, ECM=0,07

De acuerdo a la figura **5-60** en las regiones $0,00 \leq w_1 \leq 0,30$ y $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$, el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W, es conducido por la entropía, debido a que las dos tendencias tienen una pendiente negativa ($d\Delta_{soln}H^o/d\Delta_{soln}G^o < 0$) y en $0,30 \leq w_1 \leq 0,80$, el proceso de solución presenta una conducción entálpica, puesto que su pendiente es positiva ($d\Delta_{soln}H^o/d\Delta_{soln}G^o > 0$)

La figura **5-60**, muestra las dos regiones conducidas por la entropía las cuales se encuentran en $0,00 \leq w_1 \leq 0,30$ ($\Delta_{soln}H^o = 29,4(\pm 0,5) + 0,59(\pm 0,03)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9929$, $ECM = 0,054$) y $0,70 \leq w_1 \leq 1,00$ ($\Delta_{soln}H^o = 18,2(\pm 1,3) + 0,89(\pm 0,09)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2=0,9811$, $ECM = 0,076$) y la region conducida por la entropía en el intervalo de composición de EtOH $0,40 \leq w_1 \leq 0,70$ ($\Delta_{soln}H^o = 2(\pm 3) + 1,8(\pm 0,19)T\Delta_{soln}S^o$, $r^2 = 0,9769$, $ECM = 0,121$)

A diferencia del comportamiento de las gráficas de compensación entálpica-entrópica de las tres sulfonamidas en el sistema MeOH+W, en donde se presentan dos tendencias, una con pendiente negativa (indicando una conducción entrópica) en mezclas ricas en agua y otra con pendiente positiva (indicando una conducción entálpica) en mezclas ricas en MeOH, en el sistema EtOH+W, todas las gráficas muestran tres tendencias. Para la SD y SMT en las mezclas ricas en agua y ricas en EtOH el proceso de solución es conducido por la entropía, y en mezclas intermedias es conducido por la entalpía, mientras que la SMR, en mezclas ricas en agua es conducido por la entropía, y en mezclas intermedias y ricas en EtOH por la entalpía, pero presentando dos tendencias; esta tercera tendencia en el sistema EtOH+W, se presenta porque la máxima solubilidad se alcanza en una mezcla cosolvente, aproximadamente en la mezcla $w_1 = 0,80$, punto en donde se presenta el cambio en la pendiente de la curva de compensación entálpica-entrópica que diferencia al sistema EtOH+W del sistema MeOH+W.

En todos los casos, en mezclas ricas en agua, se presenta una conducción entrópica, posiblemente debido al efecto desestructurador del MeOH y el EtOH sobre el agua estructurada alrededor de los grupos no polares de las sulfonamidas, lo que en primera instancia promovería un aumento de entropía que favorece el proceso de solución, lo cual a su vez concuerda con el aumento inicial de la entalpía estándar de solución.

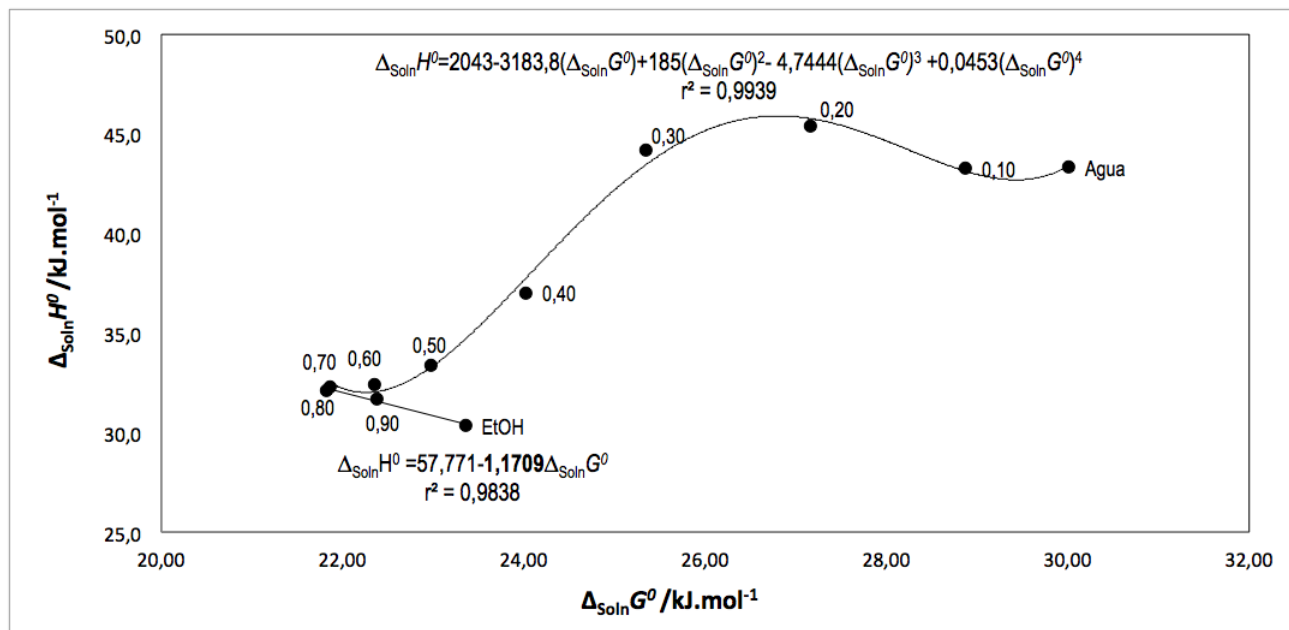


Figura 5-56.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

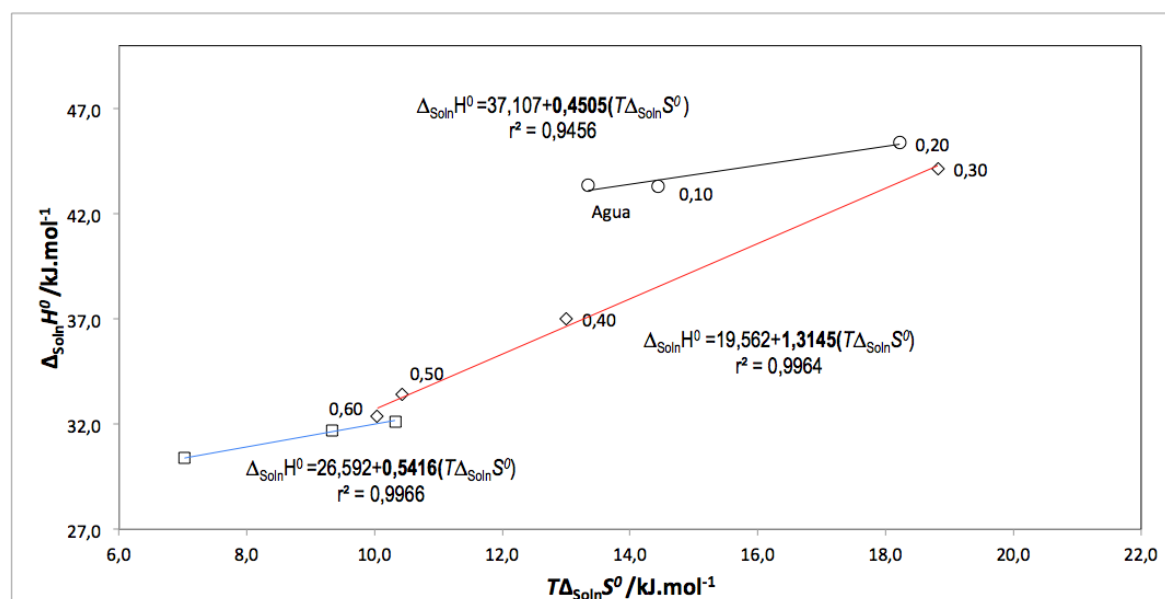


Figura 5-57.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $T\Delta_{soln}S^{\circ}$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

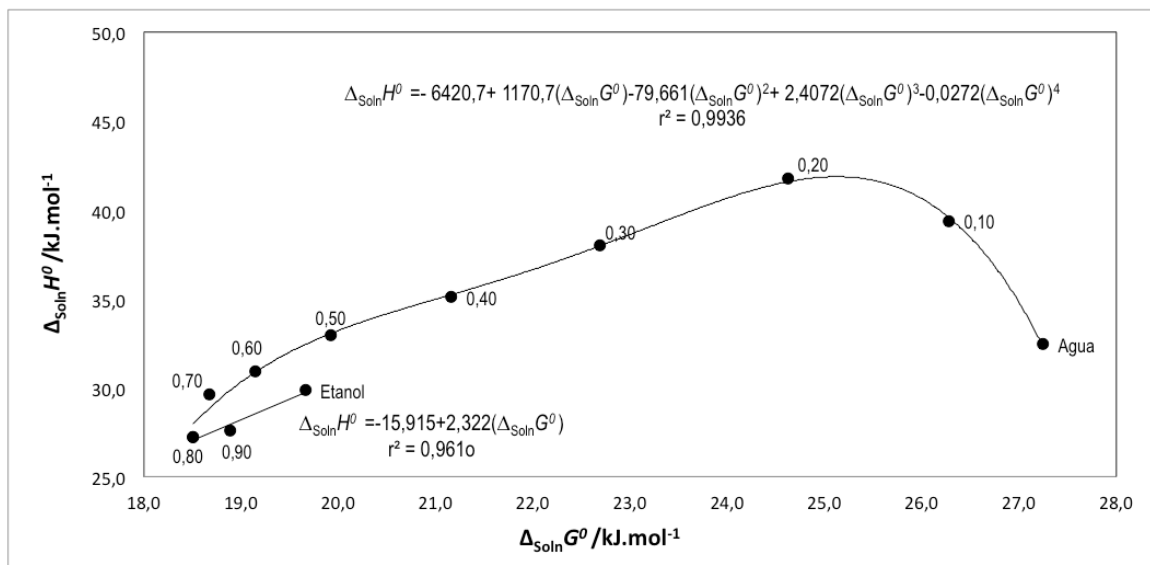


Figura 5-58.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

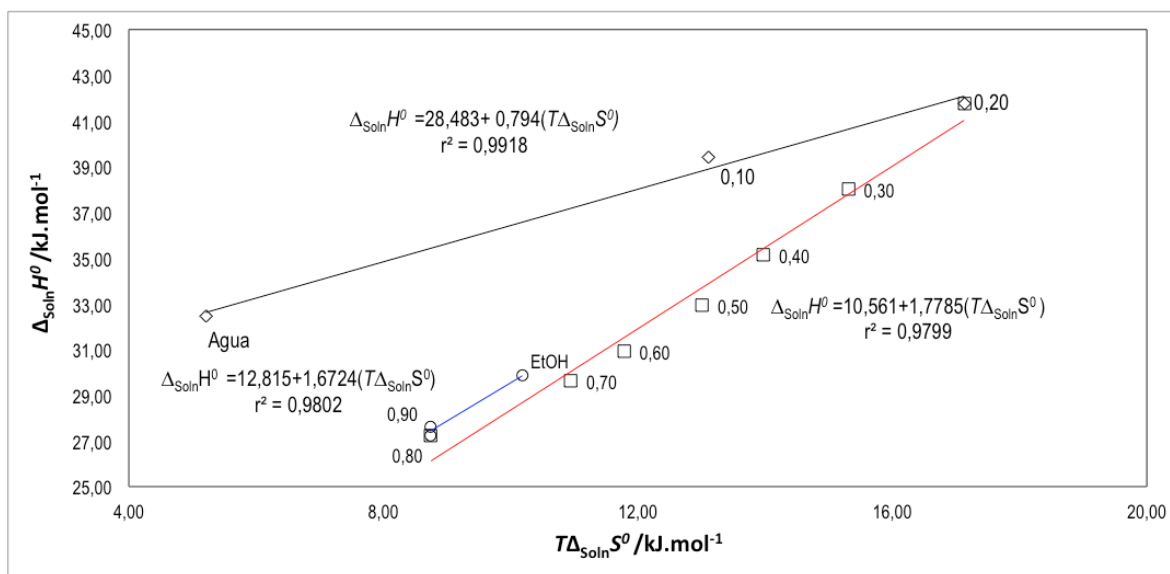


Figura 5-59.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

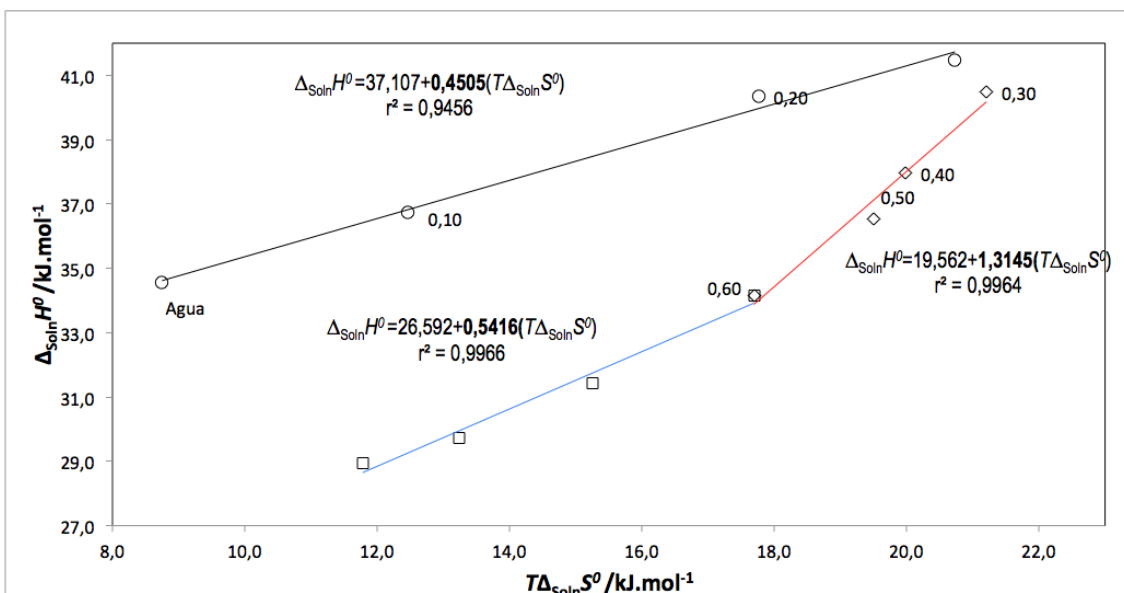


Figura 5-60.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

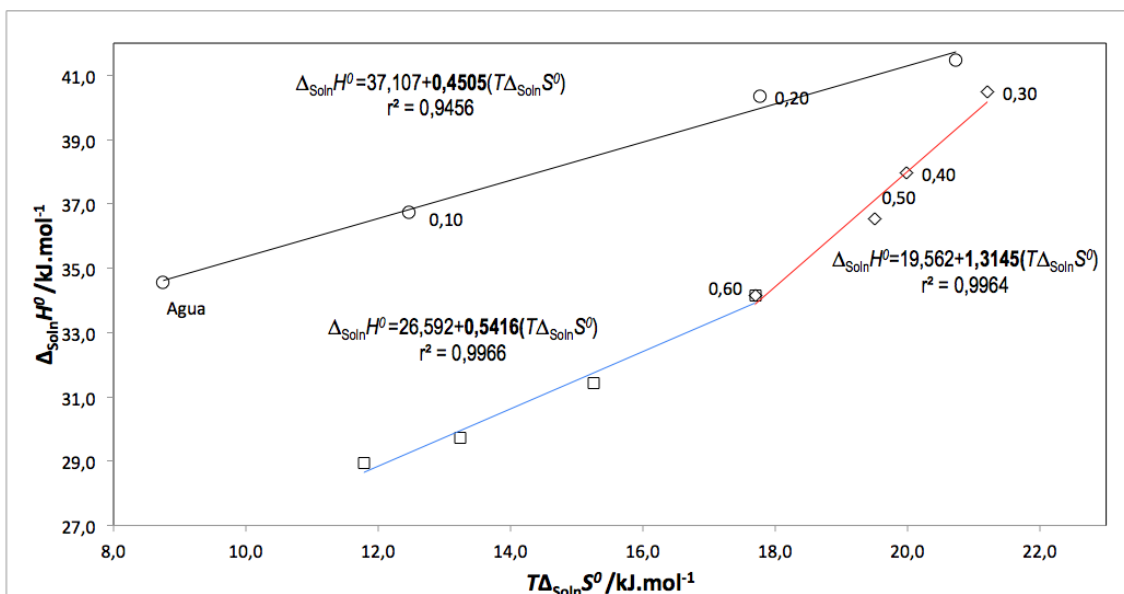


Figura 5-61.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $T\Delta_{soln}S^{\circ}$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K

5.2.14. Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W de acuerdo al modelo IKBI

Al igual que el sistema MeOH+W, la energía Gibbs de transferencia de cada sulfonamida desde el agua pura hasta las diferentes mezclas EtOH+W fueron calculadas y correlacionadas mediante polinomios de orden 4 (ecuación 5-7)), a partir de los datos de solubilidad de los tres fármacos en mezclas cosolventes EtOH+W (tabla 5-16).

En la figura 5-62 se muestra el comportamiento de la energía Gibbs de transferencia de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,0 K y en la tabla 5-23 se presentan los datos a todas las temperaturas de estudio.

En la tabla 5-24, se reportan los coeficientes de la ecuación 5-7 con sus respectivas incertidumbres, para cada sulfonamida aquí estudiada en el sistema EtOH+W.

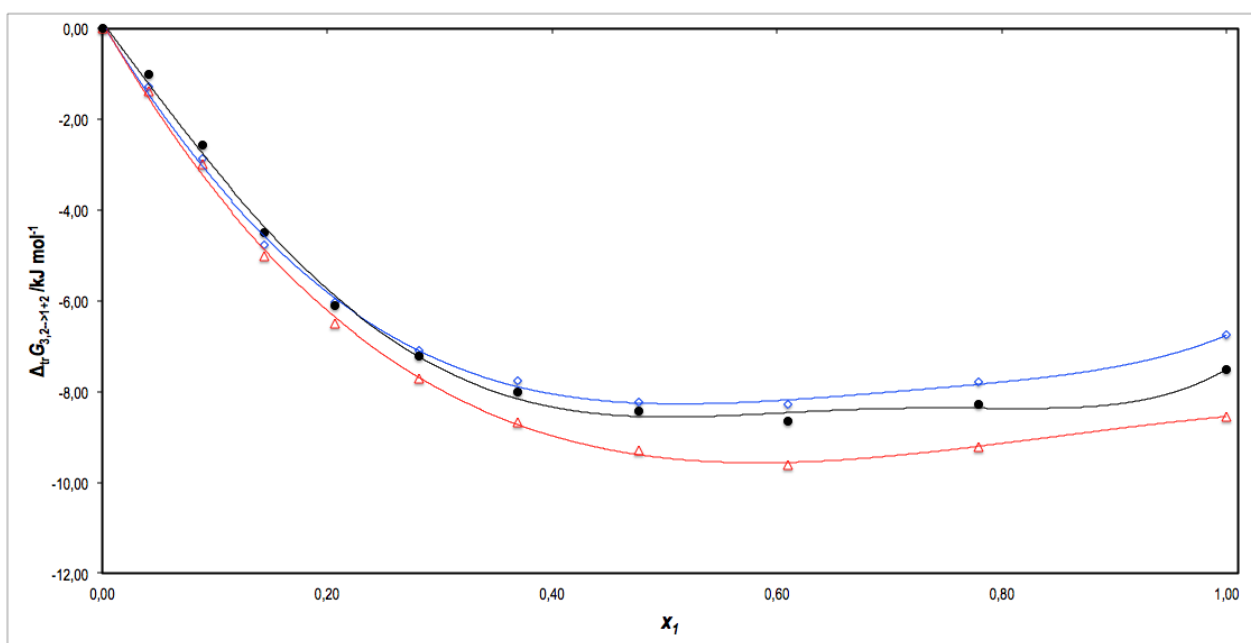


Figura 5-62.: Energía Gibbs estándar de la transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes EtOH+W a 303,15 K. ○=SD, ●=SMR y △= SMT

Tabla 5-23.: Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de las sulfonamidas (SD, SMR, SMT) desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas.

Sulfa	w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Temperaturas /K				
				293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
SD	0,0000	0,000	47,86	0,000±0,012	0,00 ±0,02	0,000±0,022	0,00 ±0,07	0,00 ±0,05
	0,10	0,0416	45,22	-1,090±0,027	-1,22±0,04	-1,052±0,047	-1,08±0,05	-1,25±0,04
	0,20	0,0891	42,72	-2,76±0,02	-2,83±0,04	-2,637±0,027	-2,91±0,05	-3,13±0,03
	0,30	0,1435	40,34	-4,461±0,025	-4,72±0,04	-4,546±0,048	-4,64±0,06	-4,96±0,05
	0,40	0,2068	38,07	-5,985±0,027	-6,15±0,04	-5,80±0,02	-5,95±0,06	-6,07±0,04
	0,50	0,2811	35,92	-7,130±0,016	-7,23±0,02	-6,86±0,04	-6,94±0,06	-7,04±0,04
	0,60	0,3687	33,86	-7,75±0,02	-7,84±0,03	-7,529±0,017	-7,52±0,06	-7,64±0,04
	0,70	0,4771	31,90	-8,218±0,027	-8,33±0,04	-8,006±0,048	-8,13±0,06	-8,08±0,06
	0,80	0,6100	30,02	-8,257±0,022	-8,40±0,03	-8,053±0,025	-8,07±0,05	-8,17±0,04
	0,90	0,7787	28,23	-7,745±0,027	-7,79±0,04	-7,57±0,02	-7,53±0,07	-7,54±0,04
1,00	1,0000	26,51	-6,831±0,022	-6,89±0,03	-6,53±0,04	-6,54±0,05	-6,49±0,06	
SMR	0,0000	0,000	47,86	0,00 ±0,06	0,00±0,05	0,000±0,022	0,00±0,04	0,00±0,05
	0,10	0,0416	45,22	-0,74±0,05	-0,76±0,05	-1,012±0,057	-1,16±0,06	-1,19±0,08
	0,20	0,0891	42,72	-2,29±0,05	-2,36±0,05	-2,57±0,06	-2,92±0,11	-3,00±0,09
	0,30	0,1435	40,34	-4,29±0,05	-4,32±0,07	-4,50±0,04	-4,791±0,052	-4,89±0,06
	0,40	0,2068	38,07	-5,81±0,06	-5,92±0,04	-6,108±0,049	-6,25±0,05	-6,36±0,04
	0,50	0,2811	35,92	-7,13±0,05	-7,13±0,06	-7,29±0,04	-7,49±0,03	-7,60±0,05
	0,60	0,3687	33,86	-7,92±0,04	-7,94±0,05	-8,103±0,029	-8,26±0,03	-8,30±0,05
	0,70	0,4771	31,90	-8,44±0,04	-8,44±0,05	-8,519±0,028	-8,690±0,033	-8,80±0,04
	0,80	0,6100	30,02	-8,61±0,05	-8,71±0,05	-8,736±0,067	-8,83±0,06	-8,84±0,03
	0,90	0,7787	28,23	-8,25±0,06	-8,27±0,04	-8,375±0,069	-8,444±0,034	-8,45±0,06
1,00	1,0000	26,51	-7,44±0,07	-7,50±0,08	-7,589±0,057	-7,57±0,04	-7,82±0,05	
SMT	0,0000	0,000	47,86	0,000±0,019	0,000±0,018	0,000±0,030	0,000±0,012	0,000±0,028
	0,10	0,0416	45,22	-1,510±0,040	-1,398±0,046	-1,38±0,04	-1,68±0,05	-1,683±0,024
	0,20	0,0891	42,72	-3,028±0,113	-3,127±0,160	-2,982±0,092	-3,490±0,111	-3,601±0,102
	0,30	0,1435	40,34	-4,76±0,06	-4,86±0,08	-5,008±0,132	-5,298±0,067	-5,54±0,03
	0,40	0,2068	38,07	-6,188±0,018	-6,359±0,051	-6,50±0,04	-6,75±0,04	-7,03±0,02
	0,50	0,2811	35,92	-7,488±0,030	-7,71±0,02	-7,70±0,03	-8,054±0,047	-8,248±0,032
	0,60	0,3687	33,86	-8,50±0,02	-8,56±0,03	-8,672±0,022	-8,997±0,019	-9,18±0,04
	0,70	0,4771	31,90	-9,151±0,044	-9,13±0,02	-9,30±0,05	-9,55±0,02	-9,69±0,06
	0,80	0,6100	30,02	-9,488±0,024	-9,47±0,03	-9,61±0,03	-9,76±0,01	-9,88±0,04
	0,90	0,7787	28,23	-9,28±0,04	-9,239±0,064	-9,207±0,055	-9,53±0,03	-9,517±0,043
1,00	1,0000	26,51	-8,568±0,020	-8,64±0,02	-8,540±0,039	-8,712±0,045	-8,788±0,032	

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$)

Tabla 5-24.: Coeficientes a , b , c , d y e (kJ mol^{-1}) y error estándar de ajuste (EEA) de la ecuación 5-7 aplicados a la energía Gibbs de transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas.

Sulfo	Parámetro	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15
SD	a	0,25±0,17	0,22±0,17	0,25±0,18	0,23±0,17	0,18±0,17
	b	-41,36±2,95	-42,96±2,92	-41,06±3,16	-42,60±2,97	-45,30±2,87
	c	66,33±13,73	72,53±13,57	69,29±14,72	75,71±13,84	88,98±13,35
	d	-39,88±22,07	-48,19±21,82	-47,40±23,67	-55,81±22,25	76,08±21,47
	e	7,81±11,23	11,52±11,10	12,37±12,04	15,93±11,32	25,74±10,92
	r	0,997	0,997	0,997	0,997	0,997
	EEA	0,203	0,201	0,218	0,205	0,197
SMR	a	0,39±0,26	0,38±0,26	0,31±0,22	0,26±0,17	0,26±0,17
	b	-38,28±4,55	-38,91±4,50	-41,19±3,82	-43,95±2,96	-44,85±2,95
	c	47,65±21,18	50,39±20,95	60,77±17,77	72,50±13,75	74,46±13,73
	d	-12,11±34,06	-16,25±33,68	-31,20±28,58	-47,82±22,11	-48,02±22,08
	e	-5,11±17,32	-3,14±17,13	3,70±14,53	11,43±11,25	10,32±11,23
	r	0,994	0,994	0,996	0,998	0,998
	EEA	0,313	0,310	0,263	0,203	0,203
SMT	a	0,07±0,06	0,15±0,11	0,17±0,14	0,08±0,06	0,11± 0,09
	b	-41,47±1,07	-43,91±1,82	-43,80±2,48	-47,84±0,96	-50,26±1,50
	c	62,66±4,96	70,86±8,45	67,05±11,54	84,65±4,45	91,51±6,96
	d	-38,92±7,97	-47,79±13,59	-39,92±18,56	-66,02±7,16	-72,25±11,20
	e	9,09±4,05	12,04±6,91	7,96±9,44	20,42±3,64	22,10±5,69
	r	1,000	0,999	0,999	1,000	0,999
	EEA	0,073	0,125	0,171	0,066	0,103

A partir de la primera derivada de la ecuación 5-7 en función de la fracción molar de EtOH, para el sistema cosolvente EtOH+W, se calcularon los valores para el parámetro D presentados en la tabla **G-4** del anexo G.

En cuanto a los valores para el parámetro Q , estos se calcularon a partir de la energía Gibbs de exceso de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de soluto (tabla **G-3** del anexo G) mediante la ecuación 5-20 a 298,15 K, y a las otras temperaturas de estudio a partir de las ecuaciones 5-21 y 5-12, de manera similar a como se realizó en el sistema MeOH+W.

$$G_{1,2}^{Exc} = x_1x_2 (2907 - 87(1 - 2x_1) - 330(1 - 2x_1)^2) \quad (5-20)$$

$$H_{1,2}^{Exc} = x_1x_2 (-1300 - 3567(1 - 2x_1) - 4971(1 - 2x_1)^2) \quad (5-21)$$

Los valores del coeficiente de compresibilidad adiabática κ_T se calcularon mediante la ecuación 2-40, tomando como valores de κ_T 1,153 y 0,457 GPa⁻¹, para el etanol y el agua, respectivamente [42]. De otro lado los volúmenes molares parciales del EtOH y el agua en el sistema cosolvente EtOH+W (tabla **F-3** del anexo F) fueron calculados mediante las ecuaciones 5-14 y 5-15 a partir de la densidad de las mezclas EtOH+W (tabla **F-1** del anexo F) [182]. El volumen molar de las mezclas cosolventes EtOH+W (tablas **F-3** en el anexo F) fue calculado mediante la ecuación 5-16 y las masas molares M_{EtOH} y M_W son 46,0684 y 18,0153 g mol⁻¹, respectivamente.

En las tablas **5-25** y **5-26** se presentan los valores de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W

En el sistema cosolvente EtOH+W, las tres sulfonamidas se hidratan preferencialmente en mezclas ricas en agua ($0,0 \leq w_1 \leq 0,20$) y en mezclas ricas en EtOH. Así, la SD, en $0,55 \leq w_1 \leq 1,00$, la SMR en $0,55 \leq w_1 \leq 1,00$ a 308,15 y 313,15 K y en el intervalo $0,60 \leq w_1 \leq 1,00$ entre 298,15-303,15 K, la SMT presenta hidratación preferencial en $0,60 \leq w_1 \leq 1,00$ a 303,15 y 3013,15 K y en $0,65 \leq w_1 \leq 1,00$ a 293,15 y 298,15K en las otras composiciones cosolventes $G_{1,3} > G_{2,3}$ por lo que las tres sulfonamidas se solvatan preferencialmente por el EtOH.

Tabla 5-25. Valores de $G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas

x_1^a	SD						SMR						SMT					
	Temperatura /K						Temperatura /K						Temperatura /K					
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	318,15
0,00	-455,2	-462,1	-443,5	-450,0	-464,5	-464,5	-465,9	-466,0	-477,9	-493,0	-494,9	-523,0	-536,0	-530,2	-554,0	-566,1	-566,1	
0,05	-417,6	-427,3	-416,5	-425,7	-439,5	-439,5	-440,2	-444,7	-456,7	-471,8	-479,3	-488,2	-502,8	-506,1	-527,2	-543,3	-543,3	
0,10	-376,5	-385,8	-380,1	-389,1	-399,6	-399,6	-409,0	-415,1	-424,9	-437,3	-447,2	-449,8	-462,8	-471,3	-487,1	-503,3	-503,3	
0,15	-335,4	-342,2	-339,1	-345,6	-350,8	-350,8	-375,3	-380,6	-386,6	-394,5	-403,4	-411,2	-420,4	-430,4	-439,4	-452,2	-452,2	
0,20	-296,7	-300,3	-298,3	-301,3	-301,2	-301,2	-341,5	-345,1	-346,9	-349,8	-355,7	-374,6	-379,4	-388,5	-390,9	-398,7	-398,7	
0,25	-262,1	-262,8	-261,2	-261,0	-257,1	-257,1	-309,6	-311,1	-309,4	-308,3	-310,8	-341,8	-342,5	-349,4	-347,0	-349,9	-349,9	
0,30	-232,3	-230,8	-229,6	-227,2	-221,4	-221,4	-280,6	-280,4	-276,5	-272,8	-272,7	-313,3	-311,0	-315,5	-310,3	-309,6	-309,6	
0,35	-207,1	-204,5	-203,8	-200,4	-194,4	-194,4	-254,9	-253,7	-248,9	-244,0	-242,2	-289,2	-284,8	-287,2	-281,3	-278,3	-278,3	
0,40	-186,1	-183,3	-183,3	-179,7	-174,7	-174,7	-232,6	-231,0	-226,3	-221,5	-219,0	-269,0	-263,7	-264,4	-259,1	-255,0	-255,0	
0,45	-168,9	-166,5	-167,3	-164,2	-160,7	-160,7	-213,3	-212,0	-208,2	-204,3	-201,5	-252,3	-246,9	-246,3	-242,4	-238,1	-238,1	
0,50	-154,9	-153,2	-154,9	-152,6	-150,8	-150,8	-196,9	-196,2	-193,8	-191,1	-188,7	-238,4	-233,6	-231,9	-230,1	-225,9	-225,9	
0,55	-143,7	-143,0	-145,4	-144,0	-144,0	-144,0	-183,1	-183,3	-182,5	-181,2	-179,3	-227,0	-223,2	-220,7	-220,9	-217,3	-217,3	
0,60	-135,1	-135,4	-138,2	-137,7	-139,2	-139,2	-172,0	-173,1	-173,8	-173,9	-172,7	-217,7	-215,2	-212,2	-214,2	-211,3	-211,3	
0,65	-129,5	-130,4	-133,1	-133,5	-136,0	-136,0	-164,3	-165,9	-167,8	-168,9	-168,4	-210,6	-209,5	-206,0	-209,4	-207,2	-207,2	
0,70	-127,2	-128,4	-130,5	-131,3	-134,1	-134,1	-160,7	-162,3	-164,8	-166,2	-166,5	-206,0	-206,0	-202,4	-206,3	-204,9	-204,9	
0,75	-128,7	-129,5	-130,6	-131,5	-133,7	-133,7	-161,7	-162,9	-165,1	-166,2	-167,2	-204,3	-205,1	-201,8	-204,9	-204,3	-204,3	
0,80	-133,1	-133,4	-133,4	-134,0	-135,1	-135,1	-166,5	-167,0	-168,4	-168,8	-170,2	-205,3	-206,3	-203,8	-205,5	-205,4	-205,4	
0,85	-138,4	-138,3	-137,8	-138,1	-138,0	-138,0	-172,4	-172,5	-173,0	-172,8	-174,3	-207,8	-208,8	-207,3	-207,6	-207,8	-207,8	
0,90	-142,8	-142,6	-142,0	-142,1	-141,4	-141,4	-177,2	-177,1	-177,0	-176,5	-177,7	-210,6	-211,2	-210,6	-210,0	-210,4	-210,4	
0,95	-145,6	-145,4	-145,0	-145,0	-144,5	-144,5	-179,8	-179,6	-179,4	-179,0	-179,6	-212,7	-212,9	-212,8	-212,2	-212,4	-212,4	
1,00	-147,0	-146,9	-146,9	-146,9	-146,9	-146,9	-180,5	-180,4	-180,4	-180,4	-180,4	-214,0	-213,9	-213,9	-213,9	-213,9	-213,9	

^a x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

Tabla 5-26.: Valores de $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas

x_1^a	SD						SMR						SMT					
	Temperatura /K						Temperatura /K						Temperatura /K					
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	
0,00	-148,9	-148,9	-148,8	-148,8	-148,8		-182,4	-182,4	-182,3	-182,3		-215,9	-215,9	-215,8	-215,8	-215,8		
0,05	-190,6	-192,3	-191,0	-192,8	-195,2		-222,4	-223,3	-225,6	-228,3		-258,2	-260,6	-261,6	-265,3	-268,0		
0,10	-224,8	-228,3	-227,0	-230,5	-234,5		-258,0	-260,4	-264,3	-269,0		-293,9	-298,7	-302,2	-308,1	-314,1		
0,15	-249,5	-253,7	-252,7	-256,7	-260,1		-286,4	-289,9	-293,8	-298,7		-321,2	-326,8	-333,0	-338,4	-346,2		
0,20	-264,0	-267,4	-266,4	-269,2	-269,7		-306,3	-309,7	-311,8	-314,5		-339,5	-343,9	-351,7	-354,1	-361,0		
0,25	-268,7	-270,1	-268,8	-268,9	-265,3		-317,0	-319,3	-318,1	-317,1		-349,1	-350,6	-358,5	-356,2	-360,1		
0,30	-264,5	-263,2	-261,8	-258,6	-251,1		-318,6	-319,1	-314,1	-309,0		-351,0	-348,5	-355,2	-348,2	-347,8		
0,35	-252,5	-248,5	-247,4	-241,4	-231,1		-311,4	-310,0	-301,6	-293,0		-346,2	-339,3	-343,8	-333,2	-328,5		
0,40	-233,0	-227,2	-227,3	-219,3	-208,1		-295,4	-292,7	-282,2	-271,4		-335,4	-324,3	-326,0	-313,9	-305,3		
0,45	-206,4	-199,8	-202,4	-193,5	-183,7		-270,2	-267,1	-256,5	-245,4		-318,9	-304,5	-302,8	-291,9	-280,1		
0,50	-172,2	-166,6	-172,6	-164,4	-158,3		-235,0	-233,1	-224,7	-215,4		-296,5	-280,2	-274,5	-267,8	-253,6		
0,55	-130,0	-127,1	-137,5	-131,5	-131,3		-188,8	-189,9	-186,5	-181,1		-267,4	-251,3	-240,7	-241,5	-225,9		
0,60	-80,0	-81,4	-96,5	-94,0	-101,8		-131,7	-137,4	-141,6	-141,9		-231,0	-217,6	-201,2	-212,2	-196,3		
0,65	-24,8	-31,0	-49,7	-51,9	-68,5		-67,2	-77,9	-91,4	-98,2		-187,6	-179,8	-156,5	-179,3	-164,5		
0,70	27,6	17,9	-0,7	-7,2	-31,1		-5,4	-19,5	-41,2	-53,1		-141,2	-141,2	-110,5	-143,3	-131,2		
0,75	63,2	53,9	41,3	32,4	7,3		35,1	21,7	-3,3	-15,3		-100,5	-109,2	-72,7	-107,8	-100,3		
0,80	69,1	64,1	62,8	54,8	38,6		37,2	28,3	7,2	2,3		-76,9	-93,0	-55,7	-80,7	-79,2		
0,85	44,7	45,6	56,7	52,0	53,4		0,0	-3,6	-15,0	-7,7		-75,0	-96,1	-65,7	-69,2	-74,4		
0,90	3,3	9,7	29,9	29,0	50,5		-59,4	-58,6	-58,2	-37,8		-89,5	-112,7	-94,6	-72,7	-83,6		
0,95	-40,1	-29,1	-3,7	-0,9	37,5		-121,3	-116,9	-104,9	-73,2		-110,7	-133,4	-128,6	-84,0	-98,6		
1,00	-77,1	-62,2	-34,1	-28,1	22,5		-174,7	-166,8	-144,4	-103,9		-131,6	-152,0	-158,5	-96,6	-112,7		

^a x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

Los volúmenes de correlación (tabla **5-27**) se calcularon a partir de los volúmenes moleculares de SD, SMR y SMT, respectivamente [17]. Al igual que en el sistema MeOH, se observa que los valores del volumen de correlación, son casi independientes de la temperatura en mezclas ricas en agua, pero aumentan en cierta medida en mezclas ricas en cosolvente.

En la tabla **5-28** y figuras **5-63**, **5-64** y **5-65**, se presentan los valores de $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas a las temperaturas de estudio en mezclas cosolventes EtOH+W. Se puede observar que los fármacos se hidratan preferencialmente en $(0,00 \leq x_1 \leq 0,20)$ y en $(0,55-0,60 \leq x_1 \leq 1,00)$ en donde $\delta x_{1,3} < 0$, y se solvatan preferencialmente con EtOH en las mezclas intermedias puesto que $\delta x_{1,3} > 0$. De otro lado se puede observar que al igual que el sistema cosolvente MeOH+W, el parámetro de solvatación preferencial, incrementa con la disminución de la temperatura

La figura **5-66** muestra que la solvatación preferencial de las sulfonamidas en el sistema EtOH+W, al igual que el sistema MeOH, depende de la polaridad de los fármacos, mostrando que en soluciones ricas en agua, la SMT con un parámetro de solubilidad (δ_3) de $27,4 \text{ MPa}^{1/2}$ presenta mayor hidratación en mezclas ricas en agua y una mayor solvatación por el EtOH en mezclas intermedias, la SD cuyo parámetro de solubilidad (δ_3) es de $28,1 \text{ MPa}^{1/2}$, presenta un comportamiento contrario a la SMT, o sea menor hidratación en mezclas ricas en agua y menor solvatación por EtOH en mezclas intermedias.

Las figuras **5-35** y **5-66** muestran que, tanto en mezclas MeOH+W como EtOH+W, el valor de $\delta x_{1,3}$ en mezclas ricas en agua disminuye en función del número de grupos metilos de los fármacos, siendo la SMT quien presenta el valor de $\delta x_{1,3}$ más bajo como cantidad negativa, posiblemente debido a que presenta una mayor hidratación hidrofóbica en ambos sistemas cosolventes.

Tabla 5-27.: Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR, y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas

x_1^a	SD					SMR					SMT				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	712,6	713,1	713,4	713,8	714,5	737,9	738,4	738,7	739,2	739,9	766,8	767,3	767,7	768,1	768,9
0,05	734,6	734,6	736,0	736,2	736,2	760,9	761,3	761,2	761,0	761,4	789,2	788,9	789,4	788,7	788,5
0,10	767,3	767,2	769,1	769,4	769,6	793,7	794,0	794,2	794,1	794,2	823,0	822,5	822,8	822,3	821,5
0,15	808,4	809,0	811,1	812,2	813,3	835,1	835,8	837,0	838,0	838,7	866,1	866,5	867,2	868,0	868,2
0,20	853,2	854,7	857,0	858,9	861,0	881,0	882,6	884,7	886,7	888,5	913,5	915,0	916,8	918,9	920,6
0,25	897,7	899,8	902,3	904,6	906,9	927,5	929,6	932,2	934,6	937,1	961,1	963,3	966,1	968,5	971,1
0,30	939,9	942,1	944,8	947,0	949,2	972,0	974,4	976,8	978,9	981,8	1006,5	1008,8	1012,2	1014,2	1017,0
0,35	979,1	981,3	984,1	986,0	987,9	1013,3	1015,8	1017,9	1019,5	1022,3	1049,1	1051,0	1054,6	1056,1	1058,6
0,40	1015,5	1017,5	1020,6	1022,3	1024,1	1051,4	1053,9	1055,6	1057,0	1059,6	1088,8	1090,2	1093,7	1094,8	1097,0
0,45	1049,2	1051,4	1054,9	1056,5	1058,7	1086,4	1089,1	1090,8	1092,0	1094,6	1125,9	1127,0	1130,1	1131,4	1133,3
0,50	1080,8	1083,3	1087,5	1089,3	1092,2	1118,5	1121,6	1123,8	1125,4	1128,0	1160,9	1161,8	1164,4	1166,5	1168,2
0,55	1110,8	1113,9	1118,8	1121,0	1125,0	1148,5	1152,2	1155,3	1157,6	1160,4	1194,0	1195,2	1197,2	1200,5	1202,4
0,60	1139,8	1143,8	1149,3	1152,2	1157,4	1177,0	1181,5	1185,8	1189,0	1192,4	1225,7	1227,7	1229,1	1233,9	1236,1
0,65	1168,9	1173,6	1179,6	1183,2	1189,7	1205,2	1210,6	1216,1	1220,3	1224,4	1256,8	1259,8	1260,6	1267,0	1269,7
0,70	1199,4	1204,7	1210,6	1214,8	1222,2	1235,2	1241,0	1247,5	1252,3	1257,4	1288,2	1292,5	1292,8	1300,3	1303,7
0,75	1233,2	1238,5	1243,7	1248,2	1255,6	1269,2	1275,0	1281,6	1286,4	1292,6	1321,5	1327,0	1327,1	1334,7	1338,9
0,80	1271,0	1276,0	1280,1	1284,6	1291,1	1308,1	1313,5	1319,5	1323,8	1330,9	1357,7	1363,9	1364,7	1371,0	1376,1
0,85	1311,5	1316,1	1319,5	1323,9	1329,1	1350,3	1355,3	1360,4	1364,0	1371,7	1396,5	1402,9	1405,1	1409,6	1415,4
0,90	1352,1	1356,6	1360,0	1364,4	1368,8	1392,4	1397,2	1401,7	1405,1	1412,7	1436,3	1442,4	1446,1	1449,5	1455,7
0,95	1391,1	1395,7	1399,7	1404,3	1408,9	1431,8	1436,7	1441,1	1445,1	1451,9	1475,5	1481,2	1485,9	1489,6	1495,8
1,00	1427,9	1432,8	1437,7	1442,8	1448,5	1468,1	1473,1	1478,1	1483,3	1489,1	1513,6	1518,8	1523,8	1529,2	1535,1

^a x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

Tabla 5-28.: Valores de $100\delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes EtOH+W a diferentes temperaturas

x_1^a	SD						SMR						SMT					
	Temperatura /K						Temperatura /K						Temperatura /K					
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		
0,05	-2,019	-2,098	-2,002	-2,075	-2,189	-2,189	-1,961	-1,996	-2,095	-2,222	-2,283	-2,103	-2,229	-2,253	-2,438	-2,581		
0,10	-2,582	-2,702	-2,610	-2,722	-2,858	-2,858	-2,611	-2,687	-2,813	-2,980	-3,114	-2,732	-2,911	-3,022	-3,246	-3,487		
0,15	-2,000	-2,076	-2,015	-2,084	-2,136	-2,136	-2,116	-2,174	-2,235	-2,328	-2,435	-2,158	-2,271	-2,391	-2,501	-2,672		
0,20	-0,897	-0,905	-0,871	-0,878	-0,858	-0,858	-0,994	-1,000	-0,992	-0,998	-1,020	-0,993	-1,009	-1,056	-1,058	-1,094		
0,25	0,194	0,215	0,225	0,231	0,239	0,239	0,225	0,251	0,263	0,268	0,296	0,222	0,246	0,279	0,282	0,311		
0,30	0,987	0,986	0,975	0,944	0,879	0,879	1,200	1,219	1,170	1,118	1,133	1,187	1,174	1,247	1,173	1,180		
0,35	1,388	1,336	1,318	1,227	1,083	1,083	1,781	1,766	1,634	1,499	1,463	1,795	1,695	1,762	1,595	1,527		
0,40	1,402	1,301	1,300	1,156	0,966	0,966	1,931	1,882	1,684	1,486	1,391	2,044	1,841	1,866	1,641	1,486		
0,45	1,076	0,951	0,996	0,826	0,643	0,643	1,673	1,611	1,396	1,177	1,034	1,971	1,681	1,642	1,423	1,192		
0,50	0,470	0,360	0,477	0,316	0,197	0,197	1,056	1,017	0,845	0,657	0,489	1,624	1,288	1,167	1,029	0,745		
0,55	-0,348	-0,402	-0,199	-0,315	-0,318	-0,318	0,148	0,170	0,103	-0,004	-0,168	1,053	0,725	0,511	0,524	0,216		
0,60	-1,288	-1,258	-0,972	-1,015	-0,868	-0,868	-0,947	-0,837	-0,754	-0,747	-0,874	0,316	0,056	-0,258	-0,047	-0,349		
0,65	-2,210	-2,094	-1,762	-1,719	-1,423	-1,423	-2,055	-1,861	-1,618	-1,493	-1,549	-0,497	-0,637	-1,050	-0,640	-0,902		
0,70	-2,902	-2,738	-2,432	-2,320	-1,929	-1,929	-2,908	-2,674	-2,317	-2,120	-2,074	-1,237	-1,231	-1,726	-1,188	-1,381		
0,75	-3,117	-2,974	-2,784	-2,649	-2,281	-2,281	-3,191	-2,989	-2,622	-2,444	-2,279	-1,702	-1,568	-2,091	-1,578	-1,681		
0,80	-2,740	-2,668	-2,643	-2,539	-2,330	-2,330	-2,756	-2,636	-2,369	-2,302	-2,029	-1,744	-1,536	-1,990	-1,678	-1,689		
0,85	-1,941	-1,942	-2,044	-1,992	-1,997	-1,997	-1,826	-1,783	-1,664	-1,731	-1,403	-1,401	-1,186	-1,482	-1,443	-1,386		
0,90	-1,073	-1,113	-1,250	-1,240	-1,383	-1,383	-0,864	-0,865	-0,865	-1,005	-0,712	-0,880	-0,714	-0,838	-0,987	-0,907		
0,95	-0,400	-0,439	-0,531	-0,540	-0,678	-0,678	-0,221	-0,236	-0,280	-0,395	-0,226	-0,382	-0,297	-0,313	-0,474	-0,419		
1,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		

^a x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

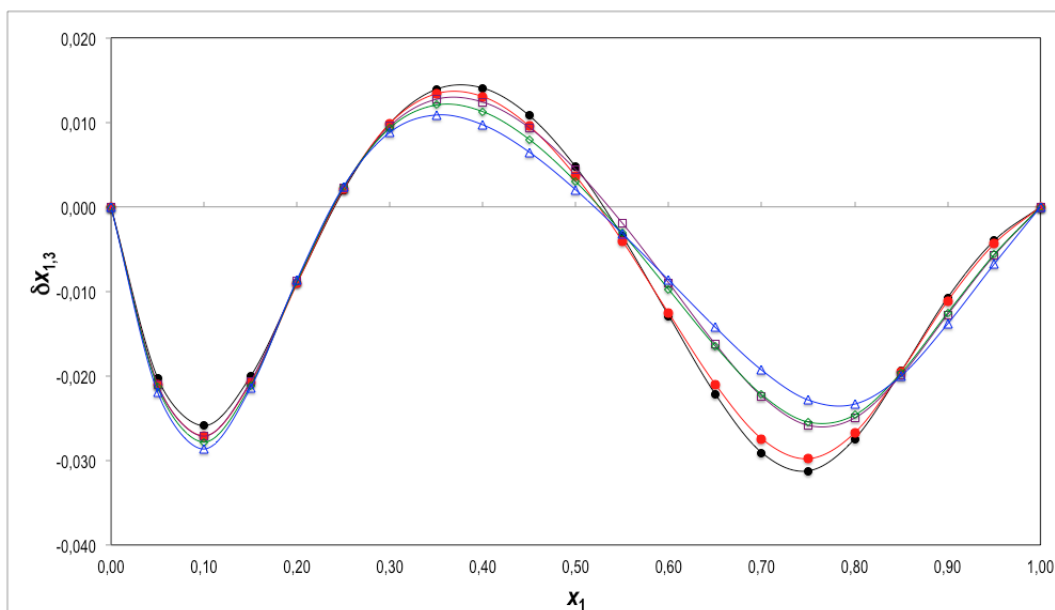


Figura 5-63.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD en mezclas cosolventes EtOH+W. \bullet =293,15 K, \bullet =298,15 K, \square =303,15 K, \diamond =308,15 K y \triangle =313,15 K

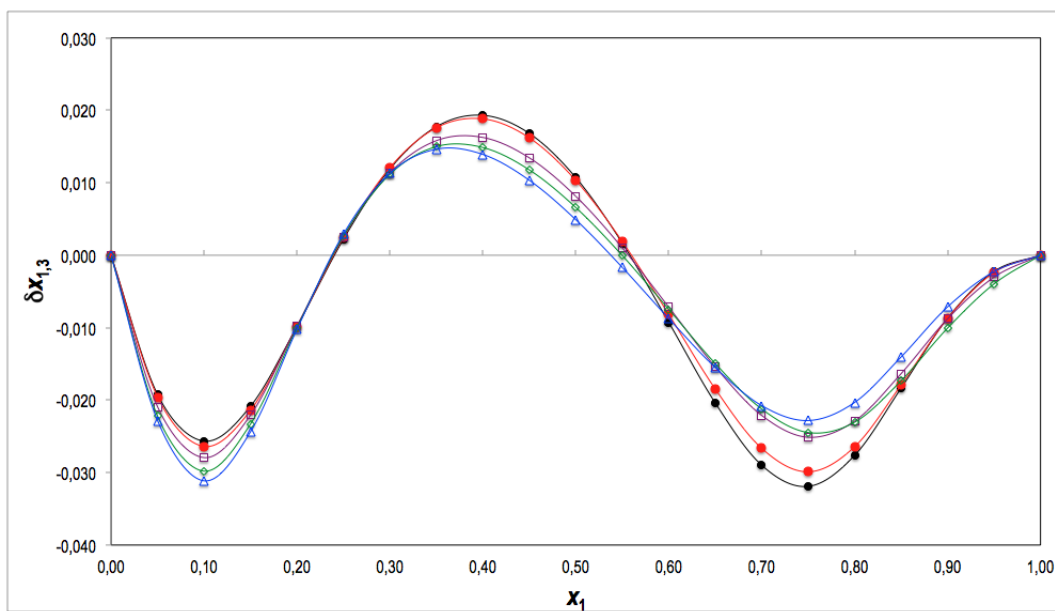


Figura 5-64.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMR en mezclas cosolventes EtOH+W. \bullet =293,15 K, \bullet =298,15 K, \square =303,15 K, \diamond =308,15 K y \triangle =313,15 K

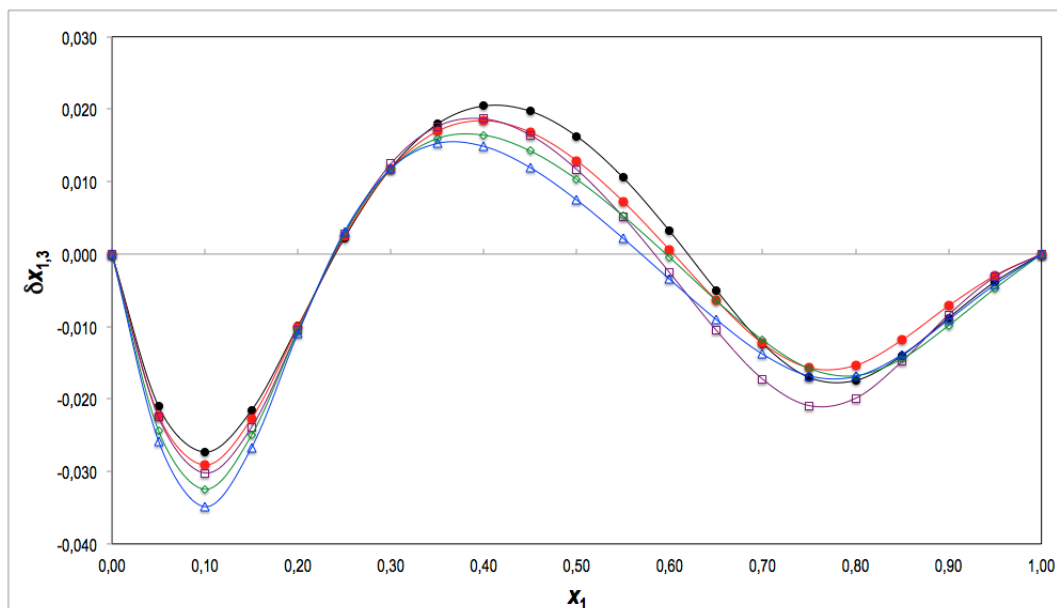


Figura 5-65.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMT en mezclas cosolventes EtOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, ◻=303,15 K, ◊=308,15 K y △=313,15 K

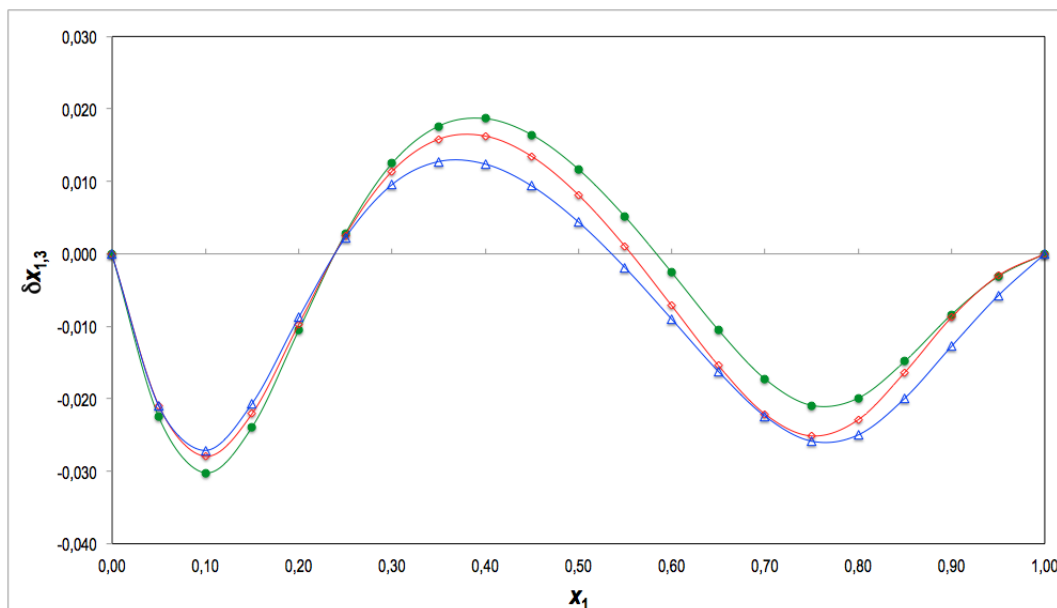


Figura 5-66.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de △= SD, ◊= SMR y ●= SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a 303,15 K

5.2.15. Solubilidad experimental e ideal de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

En las tablas 5-29 y 5-30 se presenta la solubilidad de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 293,15, 293,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K. La menor solubilidad de cada una de las sulfonamidas se alcanza en agua a 293,15 K, y la mayor, al igual que en el sistema EtOH+W, se alcanza en una mezcla cosolvente; así, la SD y SMT alcanzan su máxima solubilidad en el sistema *n*-PrOH+W en la mezcla con $w_1 = 0,80$, y la SMR en la mezcla con $w_1 = 0,70$, en todos los casos a 313,15 K.

En las figuras 5-67, 5-68 y 5-69 se muestran las isotermas de solubilidad en función de la polaridad del solvente. Se observa en todos los casos que la solubilidad se incrementa por la adición de *n*-PrOH, hasta las mezclas cosolventes $w_1 = 0,70$ y $w_1 = 0,80$, al igual que en el sistema EtOH+W, e incrementa con el aumento de la temperatura, indicando un proceso endotérmico; sin embargo, se debe tener en cuenta que la polaridad de las mezclas con igual fracción másica de EtOH y *n*-PrOH es diferente, mientras que en el sistema EtOH+W la mezclas con $w_1 = 0,70$ tienen una polaridad de $\delta_{1+2} = 31,90 \text{ MPa}^{1/2}$ y en el sistema *n*-PrOH+W su polaridad es $\delta_{1+2} = 30,40 \text{ MPa}^{1/2}$, mientras que la mezcla con $w_1 = 0,80$ en el sistema EtOH+W tiene una polaridad de $\delta_{1+2} = 30,02 \text{ MPa}^{1/2}$ y en el sistema *n*-PrOH su polaridad es de $\delta_{1+2} = 28,32 \text{ MPa}^{1/2}$. Lo anterior demuestra, que la polaridad del entorno (mezcla cosolvente) influye en el punto de máxima solubilidad puesto que este presenta variaciones en función del cosolvente (MeOH, EtOH y *n*-PrOH).

En la figura 5-70 se muestra la solubilidad de las tres sulfonamidas, donde se ve claramente el incremento prácticamente constante de la solubilidad de las sulfonamidas una vez se adiciona *n*-PrOH al agua hasta que alcanza su máxima solubilidad, tendencia que es menos drástica en los sistemas MeOH+W y EtOH+W, esto posiblemente se debe a que el *n*-PrOH tiene una polaridad menor, por lo que presentaría una mayor afinidad con las sulfonamidas.

De otro lado las figuras 5-71, 5-72 y 5-73 muestran las isotermas de solubilidad expresada en molaridad; de igual manera, esta aumenta con el incremento de la temperatura, y la máxima solubilidad se alcanza en una mezcla cosolvente. Así, la SD alcanza su máxima molaridad en la mezcla cosolvente $w_1 = 0,60$ en todas las temperaturas de estudio; la SMR tiene dos puntos de máxima molaridad según la temperatura, en la mezcla cosolvente $w_1 = 0,70$ a 293,15, 293,15, 303,15 y 308,15 K y a $w_1 = 0,60$ a 313,15 K, y finalmente la SMT alcanza su máxima solubilidad en la mezcla cosolvente $w_1 = 0,70$ en todas las temperaturas de estudio. Al igual que el sistema cosolvente EtOH+W la máxima solubilidad expresada en molaridad se alcanza en una mezcla cosolvente de mayor polaridad que la máxima solubilidad expresada en fracción molar; como ya se había mencionado, esto es consecuencia de las diferentes expresiones matemáticas utilizadas en cada caso.

Tabla 5-29.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolvente *n*-PrOH+W, expresada en fracción molar, incluyendo la solubilidad ideal a varias temperaturas .

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina, 10.000 x_3				
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
0,00	0,0000	47,86	0,0380± 0,0001	0,0481±0,0002	0,0649± 0,0004	0,087±0,002	0,114±0,002
0,10	0,0322	45,00	0,085±0,001	0,115±0,001	0,149± 0,001	0,198±0,005	0,246±0,006
0,20	0,0697	42,28	0,148±0,002	0,200±0,002	0,265± 0,001	0,324±0,004	0,424±0,001
0,30	0,1139	39,69	0,356±0,001	0,459±0,004	0,598± 0,007	0,788±0,013	0,959±0,022
0,40	0,1666	37,21	0,482±0,005	0,609±0,002	0,797± 0,001	1,016±0,008	1,304±0,011
0,50	0,2306	34,84	0,660±0,008	0,808±0,013	1,093± 0,014	1,364±0,016	1,739±0,036
0,60	0,3102	32,57	0,847±0,002	1,050±0,003	1,364± 0,018	1,782±0,037	2,168±0,005
0,70	0,4116	30,40	0,958±0,003	1,192±0,006	1,563± 0,021	1,871±0,007	2,375±0,028
0,80	0,5453	28,32	1,014±0,012	1,233±0,013	1,587± 0,014	1,916±0,030	2,408±0,043
0,90	0,7296	26,32	0,799±0,007	0,946±0,003	1,235± 0,018	1,508±0,004	1,808±0,023
1,00	1,0000	24,40	0,388±0,004	0,471±0,006	0,587± 0,010	0,721±0,004	0,913±0,012
	Ideal		25,45±0,10	30,14±0,12	35,60± 0,14	41,92±0,17	49,25±0,20
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina, 10.000 x_3				
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
0,00	0,0000	47,86	0,134±0,002	0,171±0,003	0,209±0,001	0,258±0,003	0,316±0,004
0,10	0,0322	45,00	0,281±0,003	0,352±0,004	0,440±0,008	0,545±0,004	0,656±0,012
0,20	0,0697	42,28	0,659±0,002	0,864±0,014	1,08±0,01	1,31±0,03	1,63±0,01
0,30	0,1139	39,69	1,25±0,02	1,59±0,01	2,05±0,00	2,53±0,02	3,11±0,02
0,40	0,1666	37,21	1,85±0,03	2,32±0,02	3,03±0,04	3,68±0,02	4,53±0,06
0,50	0,2306	34,84	2,50±0,04	3,24±0,02	4,00±0,06	4,99±0,09	6,12±0,03
0,60	0,3102	32,57	3,27±0,01	3,97±0,04	5,01±0,05	6,04±0,06	7,71±0,06
0,70	0,4116	30,40	4,12±0,04	4,87±0,05	5,87±0,05	7,12±0,07	8,79±0,27
0,80	0,5453	28,32	4,39±0,03	5,11±0,03	6,26±0,05	7,30±0,08	8,62±0,05
0,90	0,7296	26,32	3,51±0,01	4,23±0,05	5,02±0,02	5,94±0,05	7,02±0,10
1,00	1,0000	24,40	1,78±0,02	2,15±0,02	2,65±0,01	3,07±0,01	3,76±0,00
	Ideal		46,2±1,1	54,5±1,3	64,1±1,5	75,3±1,8	88,1±2,1
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfametazina, 10.000 x_3				
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
0,00	0,0000	47,86	0,222±0,001	0,281±0,001	0,367±0,003	0,433±0,001	0,555±0,004
0,10	0,0322	45,00	0,594±0,005	0,737±0,001	0,904±0,009	1,12±0,00	1,39±0,01
0,20	0,0697	42,28	1,65±0,02	2,01±0,00	2,45±0,03	3,07±0,07	3,84±0,06
0,30	0,1139	39,69	3,04±0,09	3,89±0,03	4,50±0,11	5,50±0,04	7,04±0,07
0,40	0,1666	37,21	5,05±0,11	5,88±0,06	7,27±0,15	8,42±0,03	11,01±0,15
0,50	0,2306	34,84	7,05±0,12	8,41±0,09	9,91±0,03	12,08±0,12	14,69±0,10
0,60	0,3102	32,57	9,06±0,13	10,55±0,11	12,71±0,17	15,33±0,13	18,34±0,11
0,70	0,4116	30,40	10,86±0,02	12,45±0,11	15,08±0,11	18,43±0,18	21,74±0,20
0,80	0,5453	28,32	11,30±0,07	13,73±0,07	16,24±0,16	19,13±0,28	23,18±0,11
0,90	0,7296	26,32	10,23±0,30	11,98±0,39	13,77±0,33	17,07±0,19	19,52±0,27
1,00	1,0000	24,40	5,91±0,14	6,48±0,22	6,98±0,05	8,40±0,15	10,13±0,13
	Ideal		88,6±1,6	105,0±1,9	124,1±2,2	146,3±2,6	172,0 ±3,1

^a w_1 es la fracción másica del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2})

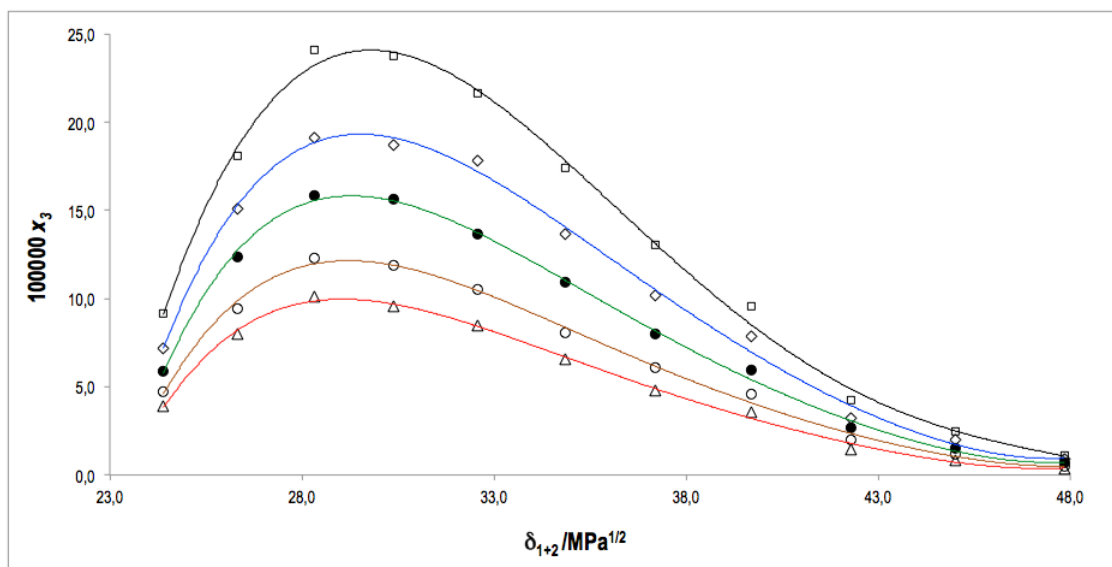


Figura 5-67.: Solubilidad experimental de SD en mezclas cosolventes n -PrOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

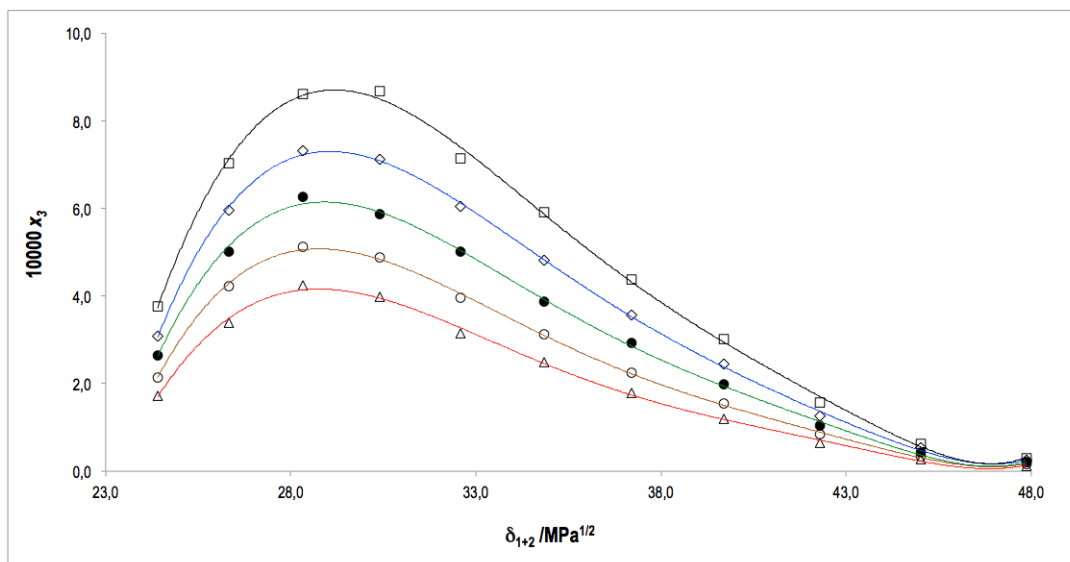


Figura 5-68.: Solubilidad experimental de SMR en mezclas cosolventes n -PrOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

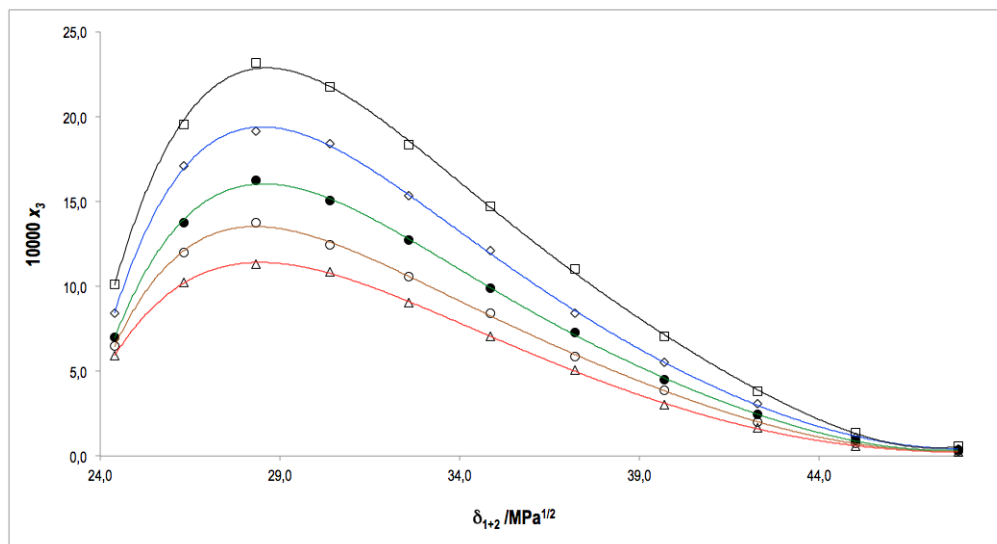


Figura 5-69.: Solubilidad experimental de SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en fracción molar (x_3)

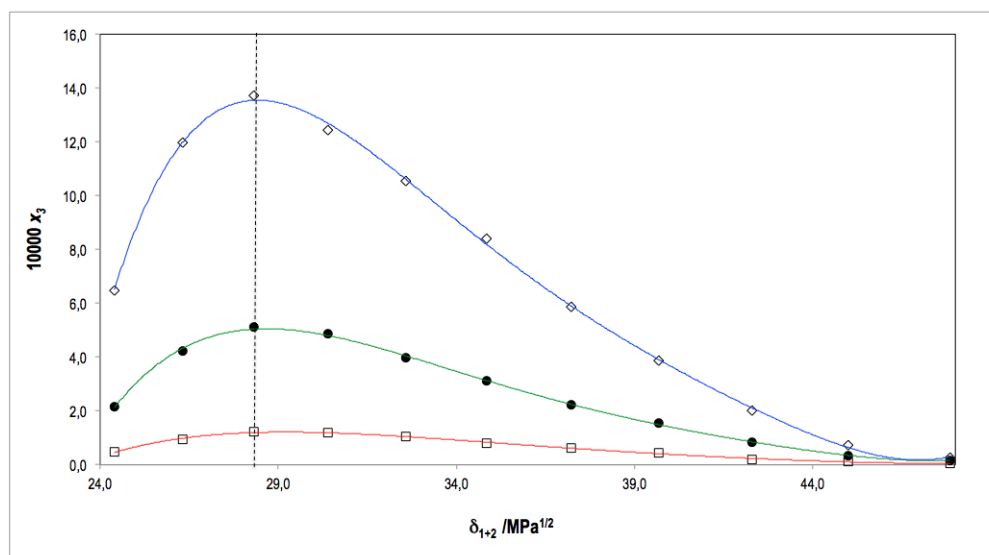


Figura 5-70.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT a 298,15 K en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas (SD= \square , SMR= \bullet , SMT= \diamond) expresada en fracción molar (x_3)

Tabla 5-30.: Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W expresada en molaridad a diferentes temperaturas.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina, 1000 C_3				
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
0,00	0,0000	47,86	0,211±0,001	0,266±0,001	0,359±0,002	0,479±0,010	0,628±0,008
0,10	0,0322	45,00	0,434±0,004	0,581±0,005	0,753±0,003	1,002±0,027	1,239±0,030
0,20	0,0697	42,28	0,694±0,012	0,934±0,011	1,238±0,006	1,507±0,020	1,966±0,006
0,30	0,1139	39,69	1,485±0,004	1,910±0,015	2,482±0,028	3,263±0,055	3,963±0,089
0,40	0,1666	37,21	1,799±0,021	2,273±0,009	2,970±0,003	3,759±0,028	4,791±0,040
0,50	0,2306	34,84	2,169±0,025	2,651±0,042	3,579±0,044	4,440±0,051	5,61±0,12
0,60	0,3102	32,57	2,425±0,004	2,988±0,010	3,868±0,053	5,03±0,11	6,085±0,013
0,70	0,4116	30,40	2,363±0,007	2,916±0,015	3,806±0,051	4,529±0,018	5,722±0,067
0,80	0,5453	28,32	2,102±0,025	2,541±0,028	3,259±0,030	3,915±0,061	4,898±0,087
0,90	0,7296	26,32	1,356±0,011	1,597±0,006	2,075±0,030	2,521±0,007	3,005±0,038
1,00	1,0000	24,40	0,519±0,005	0,628±0,008	0,778±0,013	0,951±0,005	1,198±0,015
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina, 1000 C_3				
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
0,00	0,0000	47,86	0,74±0,01	0,95±0,01	1,15±0,01	1,42±0,02	1,74±0,02
0,10	0,0322	45,00	1,43±0,02	1,79±0,02	2,23±0,04	2,75±0,02	3,31±0,06
0,20	0,0697	42,28	3,05±0,01	3,99±0,06	4,95±0,06	6,01±0,12	7,46±0,06
0,30	0,1139	39,69	5,19±0,07	6,61±0,03	8,48±0,02	10,48±0,09	12,85±0,07
0,40	0,1666	37,21	6,85±0,10	8,58±0,07	11,18±0,16	13,51±0,06	16,57±0,21
0,50	0,2306	34,84	8,19±0,13	10,57±0,07	13,01±0,18	16,14±0,30	19,72±0,08
0,60	0,3102	32,57	9,34±0,03	11,29±0,10	14,19±0,13	17,00±0,18	21,59±0,16
0,70	0,4116	30,40	10,11±0,10	11,91±0,13	14,29±0,13	17,23±0,16	21,17±0,64
0,80	0,5453	28,32	9,09±0,06	10,51±0,06	12,79±0,10	14,86±0,17	17,44±0,10
0,90	0,7296	26,32	5,95±0,02	7,13±0,08	8,43±0,04	9,93±0,08	11,66±0,16
1,00	1,0000	24,40	2,38±0,03	2,87±0,03	3,51±0,01	4,05±0,02	4,94±0,00
w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfamerazina, 1000 C_3				
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
0,00	0,0000	47,86	1,23±0,01	1,56±0,01	2,03±0,02	2,39±0,01	3,06±0,02
0,10	0,0322	45,00	3,01±0,02	3,74±0,00	4,57±0,05	5,64±0,01	7,01±0,05
0,20	0,0697	42,28	7,63±0,09	9,25±0,02	11,25±0,14	14,09±0,33	17,53±0,27
0,30	0,1139	39,69	12,68±0,37	16,15±0,13	18,66±0,43	22,70±0,18	28,87±0,30
0,40	0,1666	37,21	18,79±0,39	21,80±0,21	26,81±0,53	30,94±0,10	40,24±0,54
0,50	0,2306	34,84	23,16±0,38	27,46±0,29	32,17±0,09	39,04±0,41	47,20±0,33
0,60	0,3102	32,57	25,87±0,38	29,97±0,31	35,93±0,47	43,07±0,35	51,22±0,29
0,70	0,4116	30,40	26,58±0,04	30,29±0,26	36,48±0,26	44,31±0,42	52,01±0,46
0,80	0,5453	28,32	23,29±0,14	28,14±0,13	33,04±0,31	38,64±0,56	46,56±0,22
0,90	0,7296	26,32	17,29±0,51	20,13±0,65	23,03±0,55	28,36±0,31	32,27±0,45
1,00	1,0000	24,40	7,89±0,18	8,62±0,29	9,23±0,07	11,06±0,20	13,25±0,17

^a w_1 es la fracción másica del n -PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del n -PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

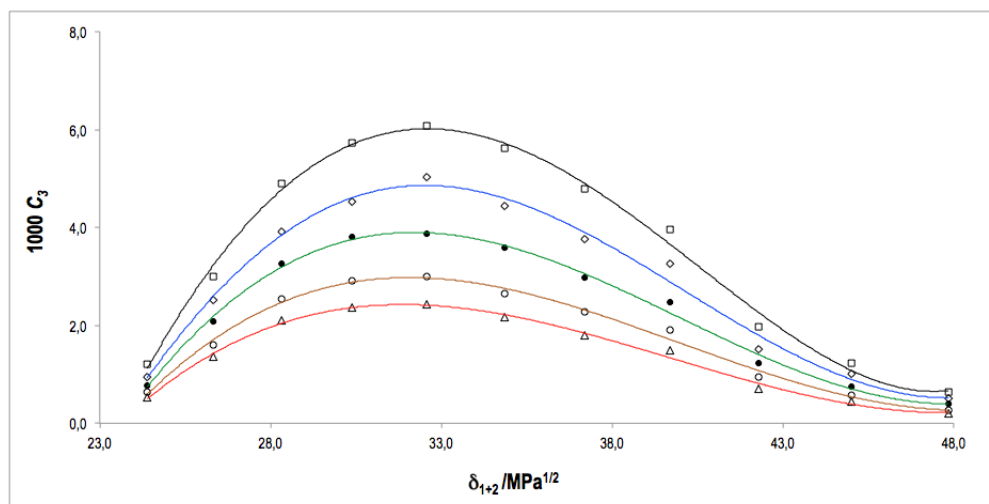


Figura 5-71.: Solubilidad experimental de SD en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

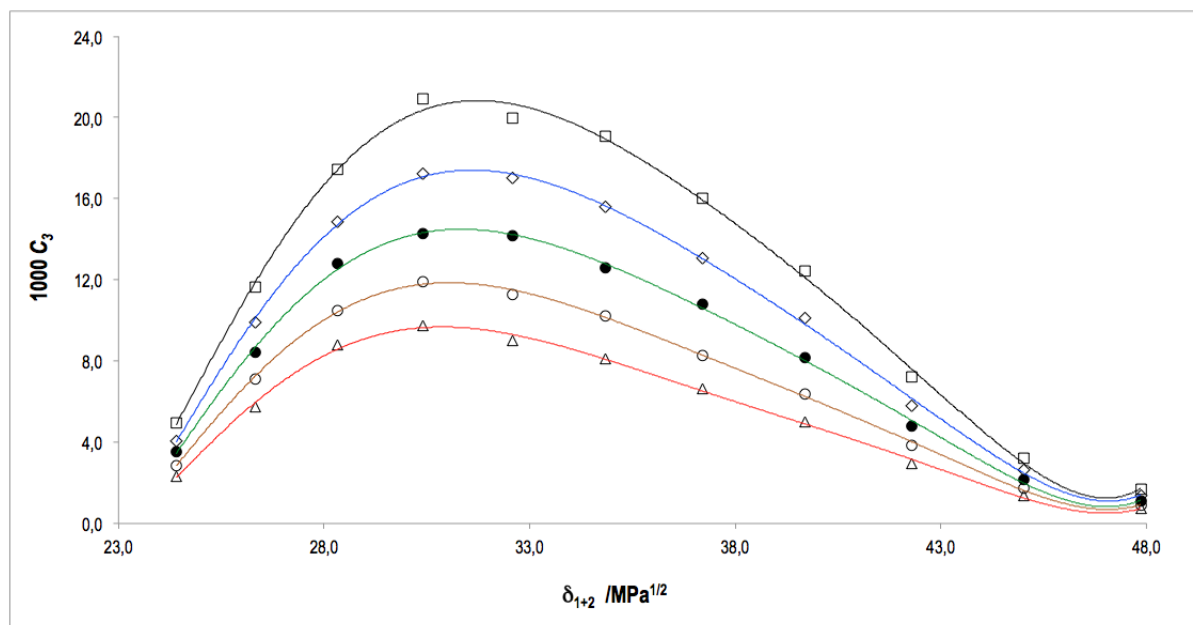


Figura 5-72.: Solubilidad experimental de SMR en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas ($\Delta=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

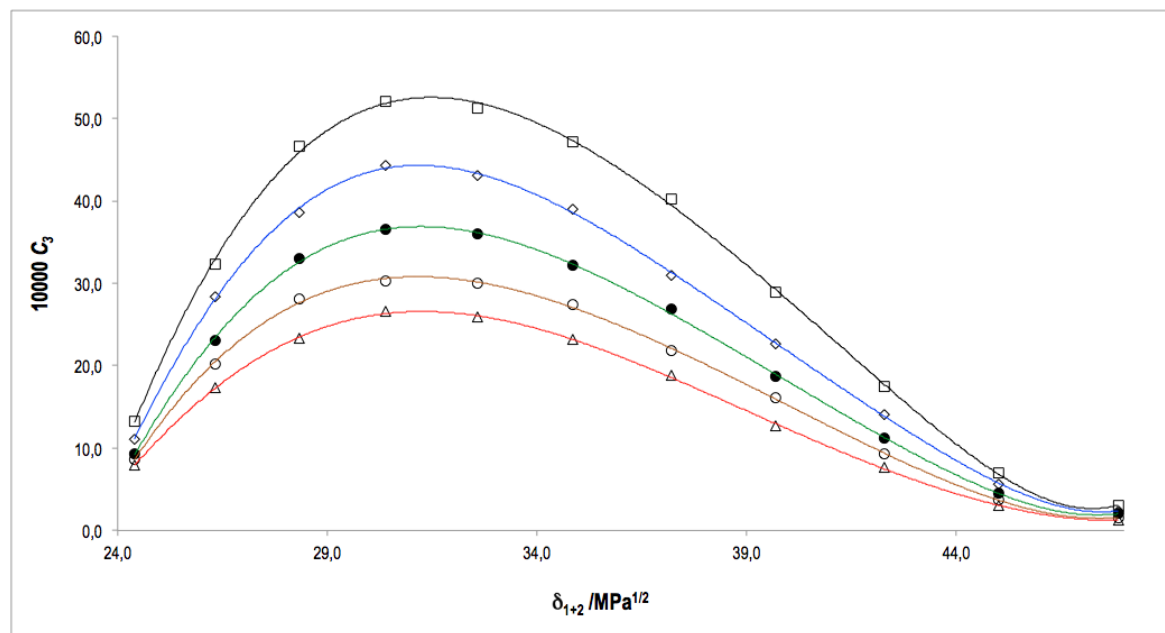


Figura 5-73.: Solubilidad experimental de SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas ($\triangle=293,15$ K, $\circ=298,15$ K, $\bullet=303,15$ K, $\diamond=308,15$ K y $\square=313,15$ K) expresada en Molaridad (C_3)

Tabla 5-31.: Solubilidad experimental de SD y SMT en *n*-PrOH expresada en fracción molar (100.000 x_3), comparada con datos de literatura.

Sulfonamida	Temperatura /K	Solubilidad Experimental	Solubilidad litereatura	100 DR	Ref.
SD	298,15	4,71 \pm 0,06	12,43	163,9	[150]
			4,32	8,28	[160, 161]
	303,15	5,58 \pm 0,10	16,42	179,7	[150]
			5,45	7,16	[160, 161]
	308,15	7,21 \pm 0,04	20,85	189,0	[150]
	313,15	9,13 \pm 1,20	24,46	167,9	[150]
SMT	293,15	59,1 \pm 1,4	0,2746	-	[159]
	298,15	64,8 \pm 2,2	0,4966	-	[159]
	303,15	69,8 \pm 0,5	0,8314	-	[159]
	308,15	84,0 \pm 1,5	1,276	-	[159]
	313,15	101,3 \pm 1,6	1,846	-	[159]

En la tabla 5-31, se presentan y comparan los datos reportados en esta investigación y algunos autores [150, 159–161]. De nuevo, al igual que en MeOH y EtOH, los datos experimentales concuerdan con los reportados por Mauger [160, 161], y en el caso particular del *n*-PrOH, para la SD a 298,15 y 303,15 K, se presentan una porcentaje de DR de 8,28 % y 7,16 %, mostrando una concordancia aceptable, más aún cuando no se describe el procedimiento utilizado por Mauger en la determinación de la solubilidad de este fármaco, y como ya se había mencionado anteriormente, es posible que algunos factores como diferencias en estructuras sólidas, control de la temperatura, y el método de cuantificación de la solubilidad, podrán ocasionar diferencias marcadas entre las solubilidades experimentales de un mismo fármaco en un determinado solvente, tales como los presentados por Stovall *et al.* en el 2005 y Bustamante *et al.* en el 2000, para el ibuprofeno en etanol, metanol, 1-pentanol y 1-octanol en donde se presentan diferencias entre 9-145 % [33].

En cuanto a los datos publicados por Zhang *et al.* [150, 159], estos presentan una gran diferencia con los datos reportados en esta investigación, en donde los porcentajes de DR para la SD se encuentran entre 163,9 y 189,0 %; respecto a la SMT, Zhang *et al.* reportan datos con valores muy inferiores a los determinados experimentalmente en este trabajo, los cuales son del orden de 54,9 a 215,2 veces más altos, por lo cual no se presentan valores del porcentaje de DR, debido a que, como ya se había mencionado, estos son tan pequeños que en la mayoría de los casos los valores del porcentaje de DR son muy aproximados al 100 %, por lo que es evidente que este valor no refleja la verdadera diferencia entre los datos.

Finalmente, no se han encontrado datos de solubilidad en MeOH, EtOH y *n*-PrOH para la SMR, por lo que no se puede realizar una comparación de los datos presentados en este estudio.

De otro lado en el Anexo C se presentan las gráficas (C-5, C-6, C-11, C-12, C-17 y C-18) y ecuaciones (C-5, C-6, C-11, C-12, C-17 y C-18) tridimensionales que correlacionan la solubilidad (en fracción molar y molaridad) de SD, SMR y SMT con la temperatura (K) y el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes *n*-PrOH+W.

5.2.16. Coeficientes de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

En la tabla 5-32 se presentan los coeficientes a actividad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a las cinco temperaturas de estudio. En todos los casos su valor es mayor a la unidad lo que implica que las interacciones e_{11} y e_{33} son superiores en todos los casos a la interacciones e_{13} , sin embargo con el aumento de la temperatura las interacciones e_{11} y e_{33} podrían disminuir y e_{13} aumentar, reduciendo el valor de γ_3 . El mayor valor para los coeficientes de actividad se presentan en agua pura a 293,15 K, en donde es claro que las fuerzas cohesivas del agua contribuyen de manera importante al gran valor de los coeficientes

actividad, para cada una de las sulfonamidas, sin embargo, al incrementar la fracción másica de *n*-PrOH en la mezcla cosolvente, la magnitud de los coeficientes de actividad disminuye debido a un incremento de las interacciones soluto-solvente hasta $w_1 = 0,80$, en la cual se alcanza la máxima solubilidad de las sulfonamidas, exceptuando la SMR para la cual a 313,15 K, se presenta en la mezcla $w_1 = 0,70$.

A partir de esta concentración de *n*-PrOH, hasta el *n*-PrOH puro, se presenta un incremento de los coeficientes de actividad, debido a la disminución de la concentración de las sulfonamidas, puesto que el aumento de la concentración de cosolvente promueve una mayor diferencia entre las polaridades de las mezclas cosolventes y las sulfonamidas.

Tabla 5-32.: Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT en mezclas de *n*-PrOH+W a diferentes temperaturas.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Sulfadiazina					
			293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K	
0,00	0,0000	47,86	670±6	627±6	548±7	483±6	432±7	
0,10	0,0322	45,00	298±4	263±3	240±2	212±6	200±3	
0,20	0,0697	42,28	172±3	151±2	134±2	129±2	116±2	
0,30	0,1138	39,69	71,5±0,7	65,6±0,8	59,5±0,8	53,2±1,0	51,3±0,8	
0,40	0,1666	37,21	52,8±0,8	49,5±0,5	44,6±0,4	41,3±0,5	37,8±0,6	
0,50	0,2306	34,84	38,6±0,6	37,3±0,7	32,6±0,5	30,7±0,4	28,3±0,4	
0,60	0,3102	32,57	30,1±0,3	28,7±0,3	26,1±0,4	23,5±0,5	22,7±0,4	
0,70	0,4116	30,40	26,6±0,2	25,3±0,3	22,8±0,4	22,4±0,2	20,7±0,3	
0,80	0,5453	28,32	25,1±0,4	24,4±0,3	22,4±0,3	21,9±0,4	20,5±0,3	
0,90	0,7296	26,32	31,9±0,4	31,9±0,3	28,8±0,5	27,8±0,3	27,2±0,4	
1,00	1,0000	24,40	65,7±0,9	64,0±1,0	60,6±1,2	58,1±0,6	53,9±0,8	
			Sulfamerazina					
0,00	0,0000	47,86	345±10	319±9	308±8	292±8	279±7	
0,10	0,0322	45,00	164±4	154±4	145±4	138±3	134±4	
0,20	0,0697	42,28	69,8±1,7	62,8±1,8	59,4±1,6	57,3±1,8	53,8±1,3	
0,30	0,1138	39,69	36,9±1,0	34,1±0,8	31,2±0,7	29,6±0,8	28,2±0,7	
0,40	0,1666	37,21	24,9±0,7	23,4±0,6	21,1±0,6	20,4±0,5	19,4±0,5	
0,50	0,2306	34,84	18,4±0,5	16,8±0,4	16,0±0,4	15,0±0,5	14,3±0,3	
0,60	0,3102	32,57	14,1±0,3	13,7±0,3	12,8±0,3	12,4±0,3	11,4±0,3	
0,70	0,4116	30,40	11,2±0,3	11,2±0,3	10,9±0,3	10,5±0,3	10,0±0,4	
0,80	0,5453	28,32	10,5±0,3	10,6±0,3	10,2±0,3	10,3±0,3	10,2±0,2	
0,90	0,7286	26,32	13,1±0,3	12,9±0,3	12,7±0,3	12,6±0,3	12,5±0,3	
1,00	1,0000	24,40	25,9±0,7	25,3±0,6	24,1±0,6	24,4±0,6	23,4±0,6	
			Sulfametazina					
0,00	0,0000	47,86	399±8	373±7	338±7	338±6	310±6	
0,10	0,0322	45,00	150±3	143±3	138±3	131±2	124±2	
0,20	0,0697	42,28	53,8±1,2	52,5±1,0	50,8±1,1	47,7±1,4	44,9±1,1	
0,30	0,1138	39,69	29,2±1,0	27,1±0,5	27,6±0,8	26,6±0,5	24,5±0,5	
0,40	0,1666	37,21	17,6±0,5	17,9±0,4	17,1±0,5	17,4±0,3	15,7±0,4	
0,50	0,2306	34,84	12,6±0,3	12,5±0,3	12,6±0,2	12,1±0,3	11,7±0,2	
0,60	0,3102	32,57	9,8±0,2	10,0±0,2	9,8±0,2	9,6±0,2	9,4±0,2	
0,70	0,4116	30,40	8,2±0,1	8,5±0,2	8,2±0,2	8,0±0,2	7,9±0,2	
0,80	0,5453	28,32	7,9±0,1	7,7±0,1	7,7±0,2	7,7±0,2	7,4±0,1	
0,90	0,7296	26,32	8,7±0,3	8,8±0,3	9,0±0,3	8,6±0,2	8,8±0,2	
1,00	1,0000	24,40	15,0±0,4	16,2±0,6	17,8±0,3	17,5±0,4	17,0±0,4	

^a w_1 es la fracción másica del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

5.2.17. Funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

Las figuras 5-74, 5-75 y 5-76, muestran las gráficas de van't Hoff para las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W, a partir de las cuales se calcularon la entalpía estándar de solución y la energía Gibbs estándar de solución. En todos los casos las tendencias se ajustan a un polinomio de primer orden con coeficientes de correlación cercanos a uno (Anexo D).

La tabla 5-33 muestra las funciones termodinámicas de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W. En todos los casos la energía Gibbs estándar de solución es positiva y disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,80$, y a partir de esta composición cosolvente hasta el *n*-PrOH, se presenta un incremento. En cuanto a la entalpía estándar de solución, esta es positiva en todos los casos indicando que el proceso es endotérmico.

En la figura 5-77, se observa el comportamiento de la entalpía de las tres sulfonamidas en el sistema *n*-PrOH+W; es interesante observar que tanto para la SD, como para la SMT, no se presenta el típico aumento entálpico observado en los sistemas MeOH+W y EtOH+W, si no que esta propiedad disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,90$ en el caso de la SD y hasta el *n*-PrOH para SMT. En cuanto a la SMR la entalpía estándar de solución incrementa desde el agua pura hasta $w_1 = 0,30$ y luego disminuye hasta $w_1 = 0,80$, para luego volver a incrementar su valor hasta el *n*-PrOH puro.

Aunque hay desfavorecimiento entálpico al proceso de solución (entalpía positiva en todos los casos), la entropía estándar de solución es positiva, lo que es favorable para el proceso de solución de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W. En este contexto, la entropía estándar de solución de la SD disminuye desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,10$, a partir de esta mezcla cosolvente hasta $w_1 = 0,50$ se presenta un incremento, para luego disminuir hasta el *n*-PrOH; en cuanto a la SMR, la entropía estándar de solución aumenta desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,50$, a partir de esta mezcla cosolvente esta propiedad disminuye hasta $w_1 = 0,90$ y luego vuelve a aumentar hasta el *n*-PrOH; finalmente, para SMT la entropía presenta un incremento desde el agua pura hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,30$ y a partir de esta mezcla se presenta un descenso importante hasta el *n*-PrOH.

En cuanto a la contribución entálpica y entrópica a la energía Gibbs estándar de solución, en la tabla 5-33, y las gráficas de Perlovich (figuras 5-78, 5-79 y 5-80), se muestra que hay predominio entálpico en todos los casos, así la SD, presenta un predominio entálpico entre 71,9 y 80,1 %, la SMR entre 70,8 y 85 % y la SMT entre 71,4 y 90,3 %. Así, en las gráficas de Perlovich se puede observar que todos los puntos se encuentran en el sector I.

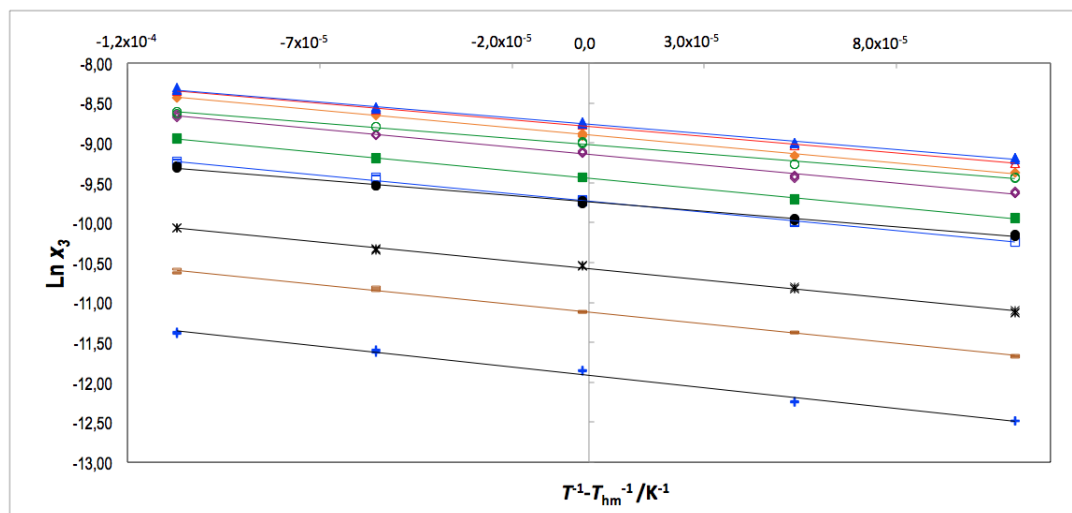


Figura 5-74.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SD en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)

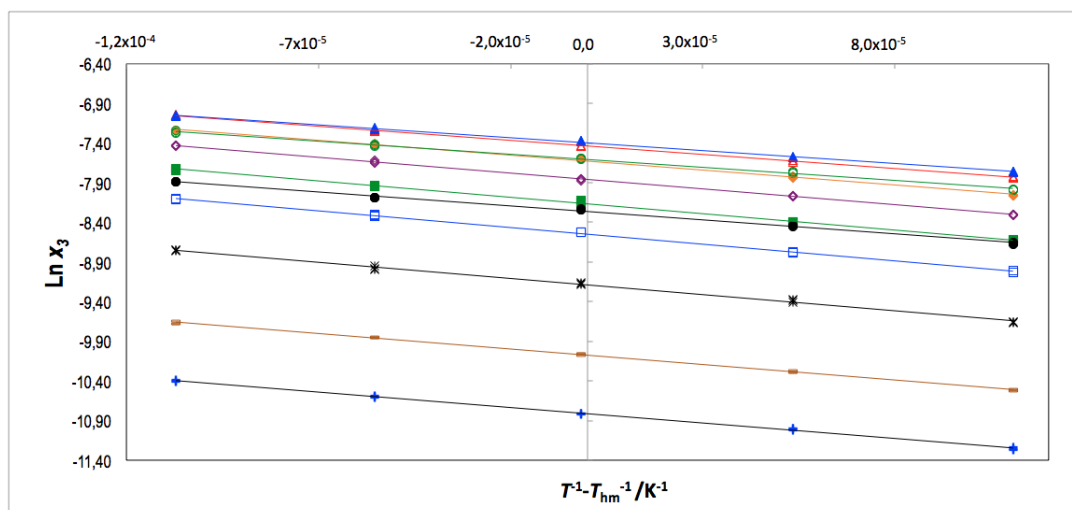


Figura 5-75.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMR en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W (●: $w_1=0,00$; ○: $w_1=0,10$; ▲: $w_1=0,20$; △: $w_1=0,30$; ◆: $w_1=0,40$; ◇: $w_1=0,50$; ■: $w_1=0,60$; □: $w_1=0,70$; *: $w_1=0,80$; -: $w_1=0,90$; +: $w_1=1,00$)

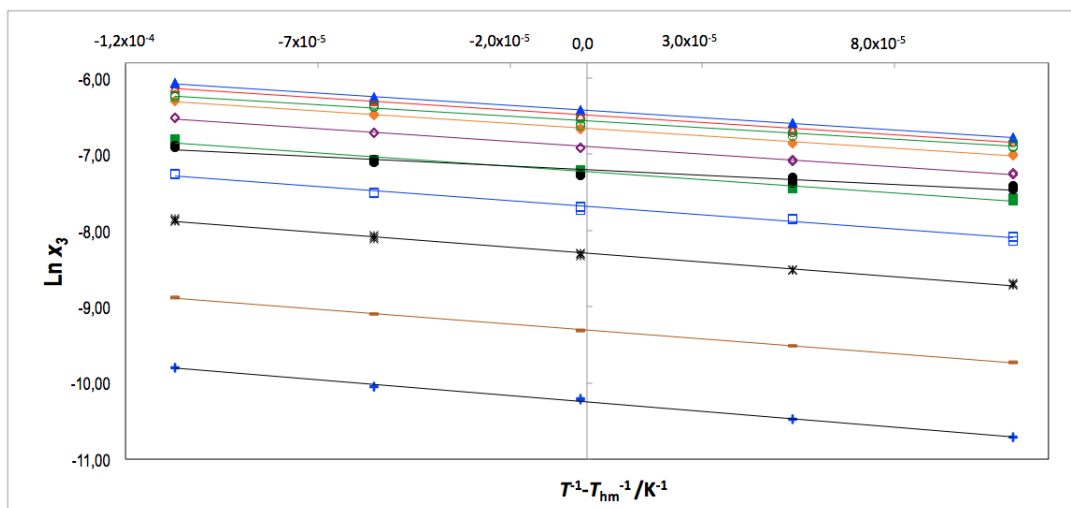


Figura 5-76.: Gráficos de van't Hoff para la solubilidad experimental de la SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W (\bullet : $w_1=0,00$; \circ : $w_1=0,10$; \blacktriangle : $w_1=0,20$; \triangle : $w_1=0,30$; \blacklozenge : $w_1=0,40$; \blacklozenge : $w_1=0,50$; \blacksquare : $w_1=0,60$; \square : $w_1=0,70$; $*$: $w_1=0,80$; $-$: $w_1=0,90$; $+$: $w_1=1,00$)

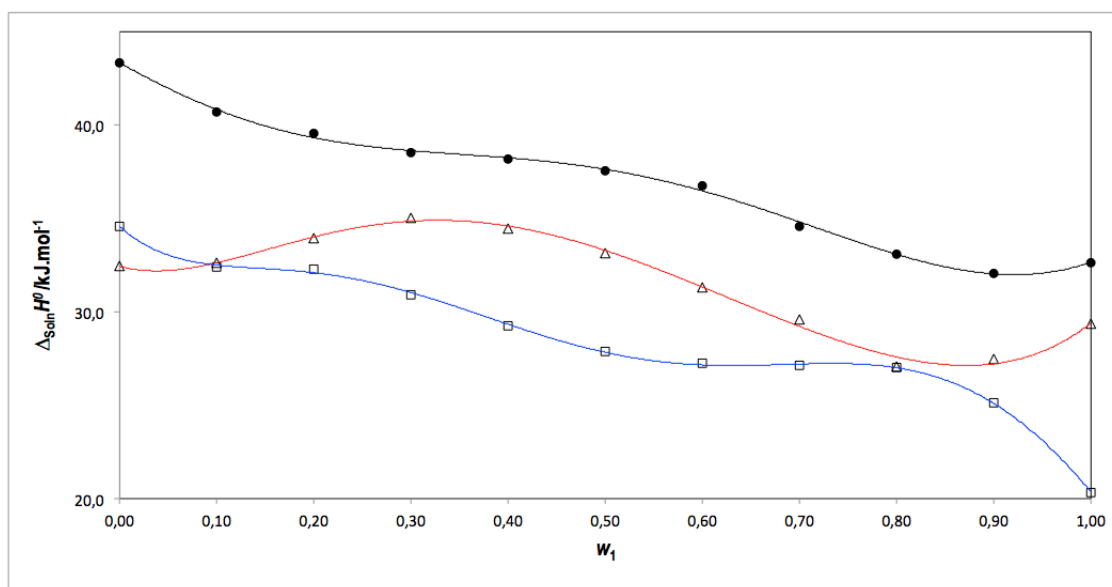


Figura 5-77.: Entalpía estándar de solución para la SD= \bullet , SMR= \triangle y SMT= \square en función de la fracción másica del n -PrOH en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,0 K

Tabla 5-33.: Funciones termodinámicas estándar de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	$\Delta_{Soln}G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{Soln}H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{Soln}S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{Soln}S^\circ$ kJ mol ⁻¹	ζ_H	ζ_{TS}
Sulfadiazina								
0,00	0,0000	47,86	30,0±0,3	43,4±1,1	44,0±1,2	13,3±0,4	0,765	0,235
0,10	0,0322	45,00	28,0±0,4	40,7±0,6	41,9±0,9	12,7±0,3	0,762	0,238
0,20	0,0697	42,28	26,6±0,3	39,6±0,6	42,6±0,8	12,9±0,3	0,754	0,246
0,30	0,1138	39,69	24,5±0,3	38,5±0,6	46,2±0,9	14,0±0,3	0,733	0,267
0,40	0,1666	37,21	23,8±0,2	38,2±0,4	47,5±0,5	14,4±0,2	0,726	0,274
0,50	0,2306	34,84	23,0±0,3	37,6±0,7	47,9±1,1	14,5±0,3	0,721	0,279
0,60	0,3102	32,57	22,4±0,2	36,8±0,6	47,3±0,8	14,4±0,3	0,719	0,281
0,70	0,4116	30,40	22,2±0,2	34,6±0,5	41,0±0,7	12,4±0,2	0,736	0,264
0,80	0,5453	28,32	22,1±0,3	33,1±0,5	36,4±0,7	11,0±0,2	0,750	0,250
0,90	0,7296	26,32	22,7±0,2	32,1±0,6	30,8±0,7	9,3±0,2	0,774	0,226
1,00	1,0000	24,40	24,5±0,3	32,6±0,5	26,8±0,5	8,1±0,2	0,801	0,199
	Ideal		14,2±0,06	25,2±0,1	36,3±0,3	11,0±0,1	0,696	0,304
Sulfamerazina								
0,00	0,0000	47,86	27,2±0,4	32,5±0,4	17,5±0,3	5,3±0,1	0,859	0,141
0,10	0,0322	45,00	25,3±0,3	32,6±0,4	24,1±0,4	7,3±0,1	0,817	0,183
0,20	0,0697	42,28	23,1±0,3	34,0±0,5	36,0±0,7	10,9±0,2	0,757	0,243
0,30	0,1138	39,69	21,5±0,2	35,0±0,3	44,9±0,5	13,6±0,2	0,721	0,279
0,40	0,1666	37,21	20,5±0,2	34,5±0,5	46,2±0,8	14,0±0,3	0,711	0,289
0,50	0,2306	34,84	19,7±0,2	34,0±0,4	47,0±0,8	14,2±0,2	0,705	0,295
0,60	0,3102	32,57	19,2±0,2	32,6±0,5	44,4±0,8	13,5±0,2	0,708	0,292
0,70	0,4116	30,40	18,7±0,3	28,9±0,6	33,6±0,9	10,2±0,3	0,739	0,261
0,80	0,5453	28,32	18,6±0,1	26,0±0,4	24,4±0,4	7,4±0,1	0,779	0,221
0,90	0,7296	26,32	19,2±0,2	26,4±0,2	24,0±0,3	7,3±0,1	0,784	0,216
1,00	1,0000	24,40	20,8±0,1	28,3±0,4	24,7±0,4	7,5±0,1	0,791	0,209
	Ideal		12,7±0,3	24,6±0,6	39,1±1,3	11,9±0,4	0,675	0,325
Sulfametazina								
0,00	0,0000	47,86	25,8±0,2	34,6±0,6	28,9±0,5	8,8±0,2	0,798	0,202
0,10	0,0322	45,00	23,5±0,1	32,4±0,3	29,6±0,3	9,0±0,1	0,783	0,217
0,20	0,0697	42,28	20,9±0,3	32,3±0,6	37,5±0,9	11,4±0,3	0,739	0,261
0,30	0,1138	39,69	19,4±0,3	30,9±0,9	38,2±1,2	11,6±0,4	0,728	0,272
0,40	0,1666	37,21	18,2±0,3	29,2±1,0	36,4±1,3	11,0±0,4	0,726	0,274
0,50	0,2306	34,84	17,4±0,2	27,9±0,5	34,7±0,7	10,5±0,2	0,726	0,274
0,60	0,3102	32,57	16,8±0,2	27,2±0,5	34,5±0,7	10,5±0,2	0,723	0,277
0,70	0,4116	30,40	16,3±0,1	27,1±0,6	35,6±0,8	10,8±0,2	0,716	0,284
0,80	0,5453	28,32	16,2±0,1	27,0±0,3	35,7±0,5	10,8±0,2	0,714	0,286
0,90	0,7296	26,32	16,5±0,4	25,1±0,9	28,4±1,2	8,6±0,4	0,745	0,255
1,00	1,0000	24,40	18,2±0,3	20,3±1,3	7,2±0,5	2,2±0,2	0,903	0,097
	Ideal		11,1±0,2	25,3±0,5	47,1±1,2	14,3±0,4	0,640	0,360

^a w_1 es la fracción másica del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

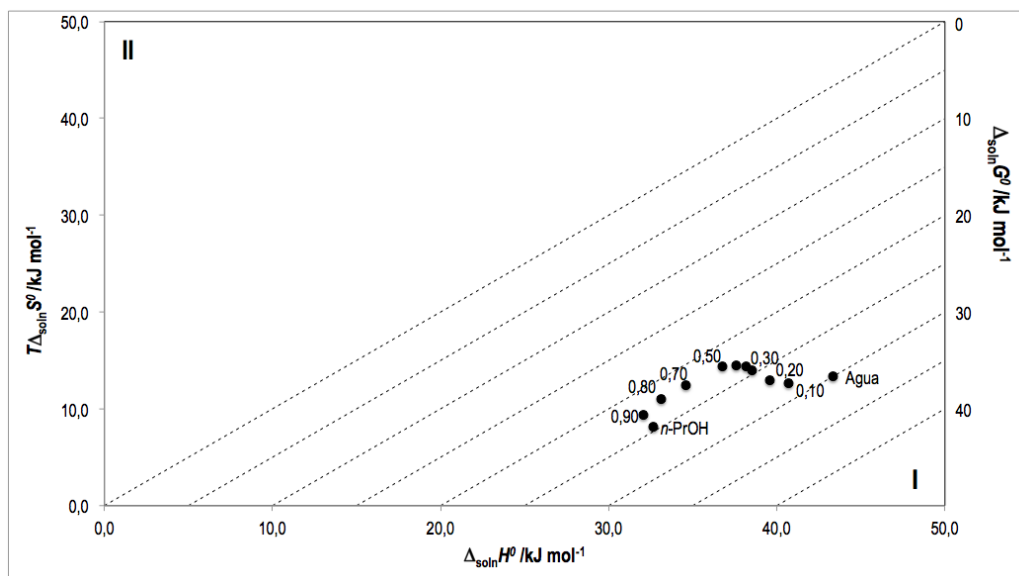


Figura 5-78.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^{\circ}$ del proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

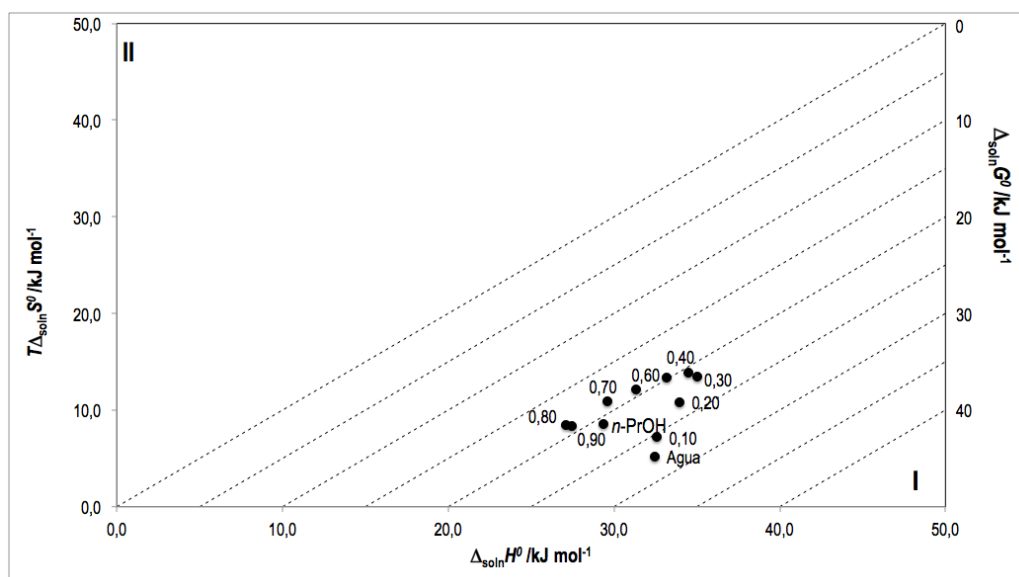


Figura 5-79.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^{\circ}$ del proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

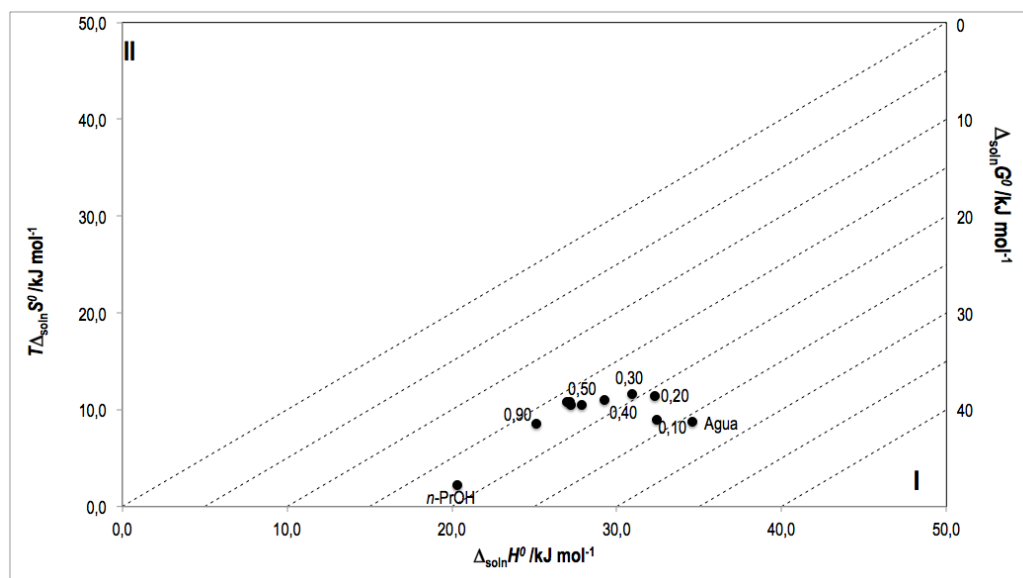


Figura 5-80.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{soln}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{soln}H^{\circ}$ del proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{soln}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

5.2.18. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

La tabla 5-34 muestra las funciones termodinámicas de mezcla de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W; en todos los casos la energía Gibbs de mezcla es positiva y disminuye con la adición de *n*-PrOH desde el agua hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,80$, y a partir de esta mezcla esta propiedad presenta un incremento hasta el *n*-PrOH puro (figura 5-81). En cuanto a la entalpía de mezcla (figura 5-82), tanto para la SD como para la SMR esta es positiva en todos los casos. En cuanto a la SD, la entalpía de mezcla disminuye desde agua hasta la mezcla cosolvente $w_1 = 0,80$, y después incrementa hasta el *n*-PrOH; la SMR por su parte presenta un incremento desde el agua hasta la mezcla $w_1 = 0,30$, y a partir de ella esta disminuye hasta $w_1 = 0,80$, y vuelve a presentar un incremento hasta el *n*-PrOH; la SMT presenta un descenso de la entalpía de mezcla desde el agua hasta el *n*-PrOH, presentando valores negativos en mezclas ricas en *n*-PrOH ($w_1 = 0,90$ y *n*-PrOH). La entropía de mezcla, presenta diferencias marcadas en función de la polaridad de las sulfonamidas, para la SD, la entropía es positiva en $0,00 \leq w_1 \leq 0,80$ y negativa en $0,90 \leq w_1 \leq 1,00$; la SMR presenta valores negativos para entropía de mezcla en $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$ y $0,70 \leq w_1 \leq 1,00$ y valores positivos en $0,30 \leq w_1 \leq 0,60$, mientras que la SMT presenta

una entropía de mezcla negativa en todos los casos, lo cual propone una relación entre el número de grupos metilo de las sulfonamidas y la disminución de la entropía de mezcla. En este sentido Kimura y Matsumoto [162,163], proponen la influencia de la cadena alifática de los alcoholes en la estructuración del agua en mezclas pobres en alcohol, lo que contribuiría al descenso entrópico; respecto a la disminución alcanzando valores negativos en mezclas ricas en *n*-PrOH, esto puede deberse a una fuerte solvatación de las sulfonamidas por parte de los solventes, lo que a su vez ocasionaría una organización del medio disolventes, esto sumado a una posible polimerización del *n*-PrOH en mezclas ricas de cosolventes. Además, la posible influencia que tiene el número de grupos metilo sobre estos fenómenos, como se puede observar en la figura 5-83, en donde la SD (sin grupo metilo), presenta valores negativos de entropía en mezclas ricas en *n*-PrOH; la SMR, con un grupo metilo, presenta entropías de mezcla negativas tanto en mezclas ricas en agua como en mezclas ricas en *n*-PrOH y finalmente la SMT, con dos grupos metilo, presenta valores negativos en todo el rango de composición cosolvente.

Las gráficas de Perlovich para las funciones termodinámicas de mezcla de las sulfonamidas en mezclas cosolventes *n*-PrOH, muestran que para la SD, la energía Gibbs de mezcla depende en mayor proporción de la entalpía de mezcla puesto que en $0,00 \leq w_1 \leq 0,80$ los datos se encuentran en el sector I ($\Delta_{mez}H^o > T\Delta_{mez}S^o$) y en $0,90 \leq w_1 \leq 1,00$ en el sector VIII ($\Delta_{mez}H^o > 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$, $|T\Delta_{mez}S^o| < |\Delta_{mez}H^o|$); en cuanto a la SMR en $0,30 \leq w_1 \leq 0,60$ en el sector I ($\Delta_{mez}H^o > T\Delta_{mez}S^o$), $0,00 \leq w_1 \leq 0,20$, $w_1 = 0,70$ y $w_1 = 1,00$ en el sector VIII ($\Delta_{mez}H^o > 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$, $|T\Delta_{mez}S^o| < |\Delta_{mez}H^o|$), en donde hay una mayor contribución entálpica y en $0,80 \leq w_1 \leq 0,90$ en el sector VII ($T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| > |\Delta_{mez}H^o|$), indicando una mayor contribución entrópica al proceso de mezcla de la SMR en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W; finalmente en cuanto a la SMT en $0,00 \leq w_1 \leq 0,40$, se presentan en el sector VIII ($\Delta_{mez}H^o > 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$, $|T\Delta_{mez}S^o| < |\Delta_{mez}H^o|$) indicando una mayor contribución entálpica al proceso de mezcla y en $0,50 \leq w_1 \leq 0,80$ sector VII ($T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| > |\Delta_{mez}H^o|$) y en $0,90 \leq w_1 \leq 1,00$ en el sector VI ($\Delta_{mez}H^o < 0$ y $T\Delta_{mez}S^o < 0$; $|T\Delta_{mez}S^o| > |\Delta_{mez}H^o|$ y $\Delta_{mez}H^o > 0$), en el proceso de mezcla de la SMT, la entropía de mezcla es la mayor contribuyente a la energía Gibbs del proceso de mezcla.

Tabla 5-34. Funciones termodinámicas estándar de mezcla de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K.

w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	$\Delta_{mez}G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{mez}H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{mez}S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{mez}S^\circ$ /kJ mol ⁻¹
Sulfadiazina						
0,00	0,0000	47,86	15,80±0,29	18,2±1,1	7,8±1,2	2,4±0,4
0,10	0,0322	45,00	13,8±0,4	15,5±0,6	5,6±0,9	1,70±0,27
0,20	0,0697	42,28	12,43±0,27	14,4±0,7	6,4±0,9	1,93±0,26
0,30	0,1138	39,69	10,30±0,31	13,3±0,6	10,0±0,9	3,02±0,28
0,40	0,1666	37,21	9,58±0,16	13,0±0,4	11,3±0,6	3,42±0,18
0,50	0,2306	34,84	8,8±0,3	12,4±0,7	11,7±1,2	3,5±0,3
0,60	0,3102	32,57	8,21±0,19	11,6±0,6	11,1±0,9	3,36±0,27
0,70	0,4116	30,40	7,95±0,17	9,4±0,5	4,8±0,7	1,45±0,22
0,80	0,5453	28,32	7,88±0,29	7,9±0,5	0,1±0,8	0,04±0,24
0,90	0,7296	26,32	8,52±0,20	6,9±0,7	-5,4±0,7	-1,64±0,22
1,00	1,0000	24,40	10,33±0,29	7,5±0,6	-9,5±0,6	-2,88±0,18
Sulfamerazina						
0,00	0,0000	47,86	14,51±0,35	7,85±0,42	-21,98±0,41	-6,66±0,12
0,10	0,0322	45,00	12,65±0,34	8,01±0,41	-15,33±0,50	-4,65±0,15
0,20	0,0697	42,28	10,42±0,27	9,37±0,54	-3,46±0,73	-1,05±0,22
0,30	0,1138	39,69	8,81±0,15	10,44±0,35	5,41±0,57	1,64±0,17
0,40	0,1666	37,21	7,84±0,23	9,88±0,52	6,73±0,88	2,04±0,27
0,50	0,2306	34,84	7,07±0,21	8,56±0,33	4,95±0,66	1,50±0,20
0,60	0,3102	32,57	6,49±0,15	6,74±0,53	0,83±0,76	0,25±0,23
0,70	0,4116	30,40	6,00±0,19	5,02±0,33	-3,25±0,58	-0,99±0,18
0,80	0,5453	28,32	5,91±0,15	2,48±0,35	-11,31±0,47	-3,43±0,14
0,90	0,7296	26,32	6,43±0,17	2,87±0,42	-11,76±0,53	-3,56±0,16
1,00	1,0000	24,40	8,09±0,13	4,75±0,48	-11,01±0,55	-3,34±0,17
Sulfametazina						
0,00	0,0000	47,86	14,76±0,16	9,3±0,6	-18,2±0,6	-5,51±0,18
0,10	0,0322	45,00	12,39±0,14	7,09±0,33	-17,5±0,5	-5,30±0,14
0,20	0,0697	42,28	9,85±0,28	7,0±0,6	-9,5±0,9	-2,88±0,28
0,30	0,1138	39,69	8,30±0,31	5,6±0,9	-8,8±1,3	-2,7±0,4
0,40	0,1666	37,21	7,15±0,25	3,9±1,0	-10,6±1,4	-3,2±0,4
0,50	0,2306	34,84	6,32±0,17	2,6±0,5	-12,3±0,8	-3,73±0,24
0,60	0,3102	32,57	5,73±0,18	1,9±0,5	-12,6±0,8	-3,81±0,23
0,70	0,4116	30,40	5,29±0,13	1,8±0,6	-11,5±0,9	-3,47±0,26
0,80	0,5453	28,32	5,13±0,14	1,7±0,4	-11,4±0,6	-3,44±0,19
0,90	0,7296	26,32	5,47±0,45	-0,2±0,9	-18,7±1,3	-5,7±0,4
1,00	1,0000	24,40	7,09±0,35	-5,0±1,4	-39,8±0,6	-12,06±0,18

^a w_1 es la fracción másica del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.^b x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

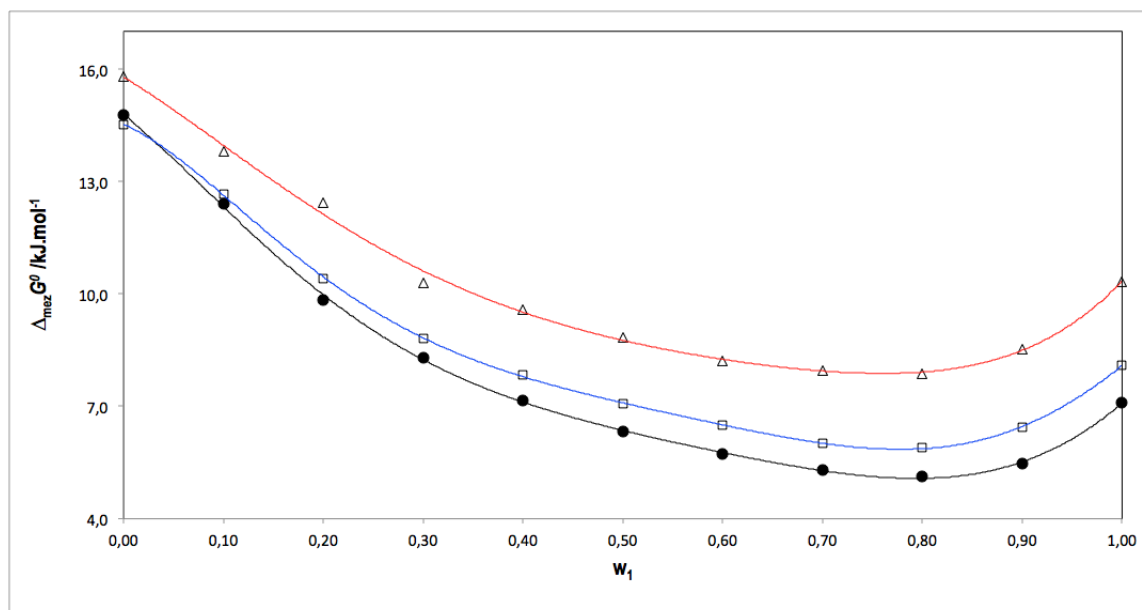


Figura 5-81.: Energía Gibbs estándar de mezcla ($\Delta_{mez}G^\circ$) de la SD= Δ , SMR= \square y SMT= \bullet en mezclas cosolvente $n\text{-PrOH}+W$ a $303,0\text{ K}$.

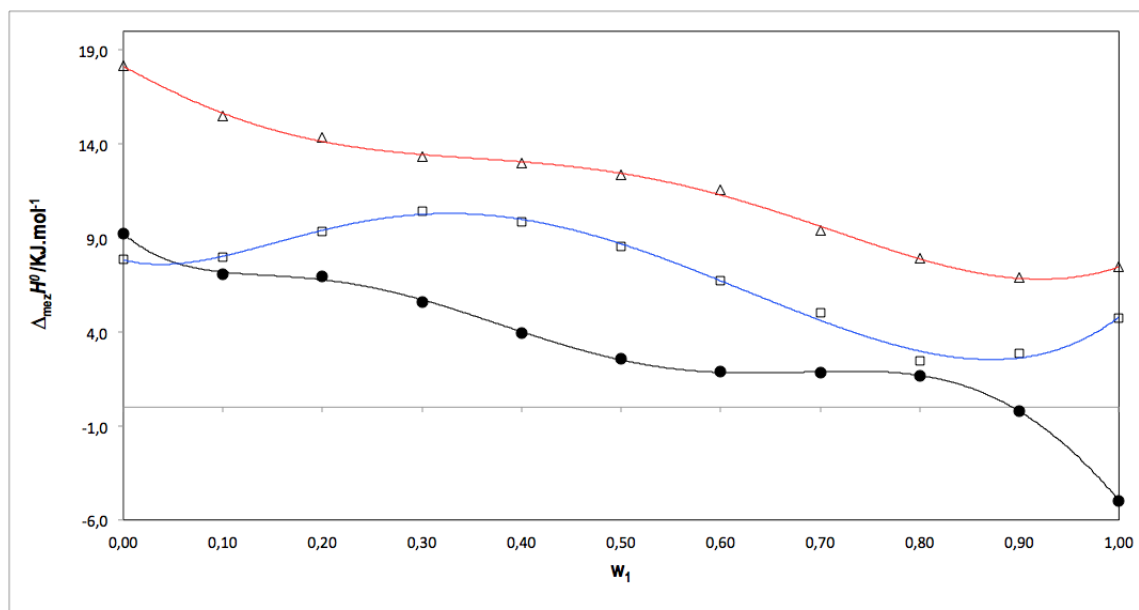


Figura 5-82.: Entalpía estándar de mezcla ($\Delta_{mez}H^\circ$) de la SD= Δ , SMR= \square y SMT= \bullet en mezclas cosolvente $n\text{-PrOH}+W$ a $303,0\text{ K}$.

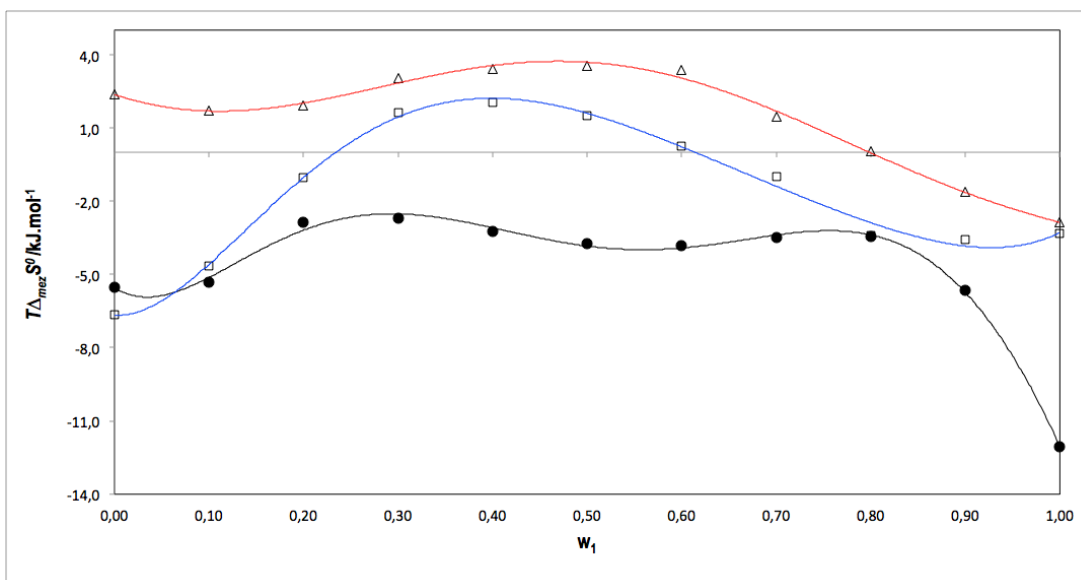


Figura 5-83.: Entropía estándar de mezcla ($T\Delta_{mez}S^\circ$) de la SD= Δ , SMR= \square y SMT= \bullet en mezclas cosolvente *n*-PrOH+W a 303,0 K.

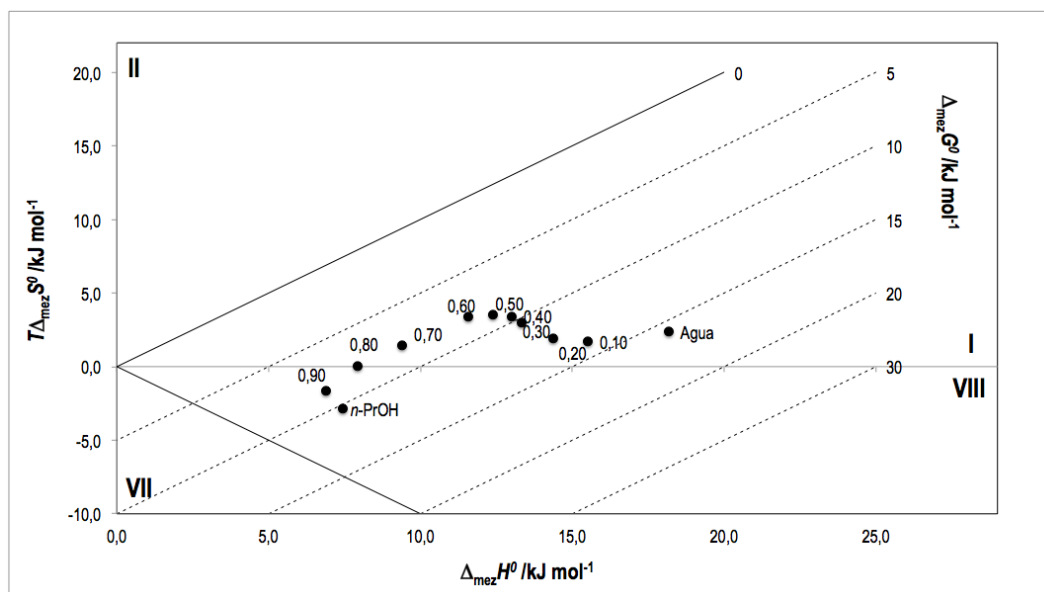


Figura 5-84.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^\circ$ y entrópico $T\Delta_{mez}S^\circ$ del proceso de mezcla de la SD en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^\circ$ son representadas por las líneas punteadas.

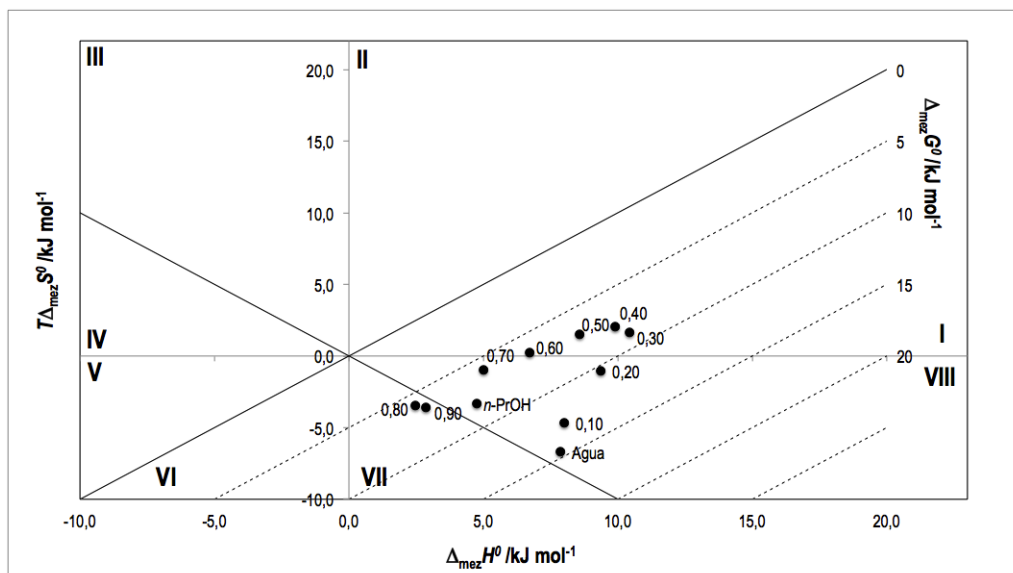


Figura 5-85.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{mez}S^{\circ}$ del proceso de mezcla de la SMR en el sistema cosolvente $n\text{-PrOH}+W$ a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

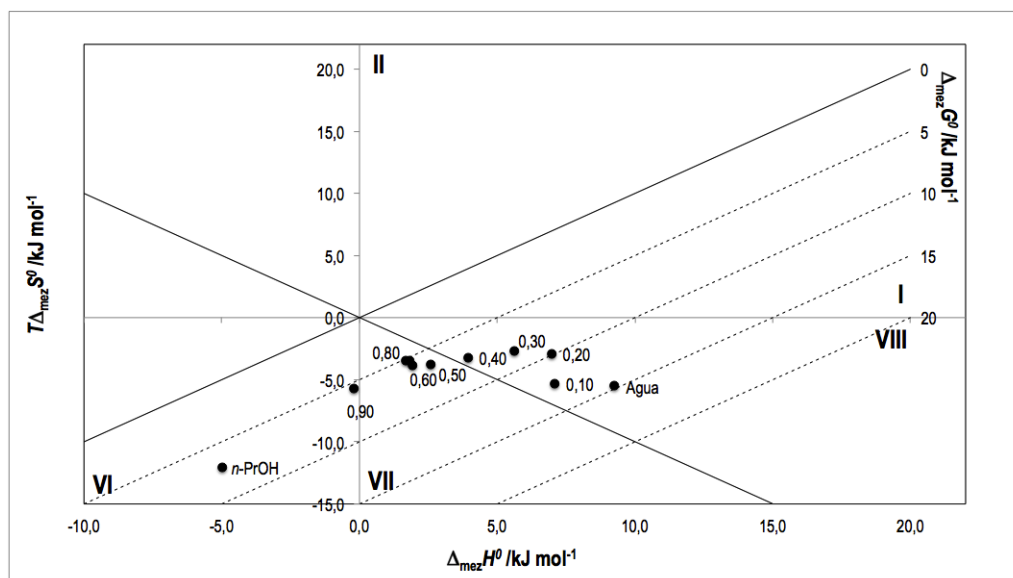


Figura 5-86.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_{mez}H^{\circ}$ y entrópico $T\Delta_{mez}S^{\circ}$ del proceso de mezcla de la SMT en el sistema cosolvente $n\text{-PrOH}+W$ a 303,0 K. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_{mez}G^{\circ}$ son representadas por las líneas punteadas.

5.2.19. Funciones termodinámicas estándar de transferencia de SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) hasta el menos polar (B) en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

En la tabla 5-35, se resumen las funciones termodinámicas de transferencia de las tres sulfonamidas, desde el medio de mayor polaridad hasta el medio de menor polaridad

Si se considera la adición de *n*-PrOH al agua, disminuyendo así la polaridad de la mezcla cosolvente, en intervalos de 0,10 en fracción másica, para la SD sucede lo siguiente: a partir del agua pura hasta $w_1 = 0,10$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía; entre $w_1 = 0,10$ y $w_1 = 0,50$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) se presenta una doble conducción, por la entalpía y la entropía; entre $w_1 = 0,50$ y $w_1 = 0,80$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía; desde $w_1 = 0,80$ hasta $w_1 = 0,90$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$), el proceso es conducido por la entropía y finalmente desde $w_1 = 0,90$ hasta $w_1 = 1,00$ el proceso es conducido por la entalpía y la entropía.

Para el proceso de transferencia de la SMR desde el agua hasta $w_1 = 0,30$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) se presenta conducción entálpica y entrópica en el proceso de transferencia; a partir de $w_1 = 0,30$ hasta $w_1 = 0,80$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía mientras que a partir de esta concentración cosolvente $w_1 = 0,80$ hasta $w_1 = 0,90$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido conjuntamente por la entalpía y entropía y desde $w_1 = 0,90$ hasta $w_1 = 1,00$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso sería dirigido por entalpía.

En cuanto a la SMT, desde el agua hasta $w_1 = 0,30$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) se presenta conducción entálpica y entrópica; desde $w_1 = 0,30$ hasta $w_1 = 0,60$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido por la entalpía; desde $w_1 = 0,60$ hasta $w_1 = 0,80$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o < 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o > 0$) el proceso es conducido por la entalpía y la entropía y entre $w_1 = 0,80$ hasta $w_1 = 1,00$ ($\Delta_{A \rightarrow B}G^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}H^o > 0$, $\Delta_{A \rightarrow B}S^o < 0$) el proceso es conducido simultáneamente por la entalpía y la entropía.

Tabla 5-35.: Funciones termodinámica estándar de transferencia de la SD, SMR y SMT desde el medio más polar (A) al menos polar (B)

$w_A \rightarrow w_B^a$	$x_A \rightarrow x_B^b$	$\delta_A \rightarrow \delta_B^c$	$\Delta_{A \rightarrow B} G^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{A \rightarrow B} H^\circ$ /kJ mol ⁻¹	$\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ /J mol ⁻¹ K ⁻¹	$T\Delta_{A \rightarrow B} S^\circ$ /KJ mol ⁻¹
Sulfadiazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0322	47,86→45,00	-2,0±0,5	-2,7±1,2	-2,2±1,5	-0,7±0,4
0,10→0,20	0,0322→0,0687	45,00→42,28	-1,4±0,5	-1,1±0,9	0,8±1,2	0,2±0,4
0,20→0,30	0,0697→0,1138	42,28→39,69	-2,1±0,4	-1,0±0,9	3,6±1,2	1,1±0,4
0,30→0,40	0,1138→0,1666	39,69→37,21	-0,7±0,3	-0,3±0,7	1,3±1,0	0,40±0,31
0,40→0,50	0,1666→0,2306	37,21→34,84	-0,8±0,4	-0,6±0,8	0,4±1,2	0,1±0,4
0,50→0,60	0,2306→0,3102	34,84→32,57	-0,6±0,4	-0,8±0,9	-0,6±1,4	-0,2±0,4
0,60→0,70	0,3102→0,4116	32,57→30,40	-0,27±0,25	-2,2±0,8	-6,3±1,1	-1,91±0,33
0,70→0,80	0,4116→0,5453	30,40→28,32	-0,07±0,33	-1,5±0,7	-4,7±1,0	-1,41±0,31
0,80→0,90	0,5453→0,7296	28,32→26,32	0,6±0,3	-1,0±0,8	-5,5±1,0	-1,68±0,30
0,90→1,00	0,7296→1,0000	26,32→24,40	1,8±0,3	0,6±0,8	-4,1±0,9	-1,24±0,26
Sulfamerazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0322	47,86→45,00	-1,9±0,5	0,2±0,6	6,6±0,5	2,01±0,16
0,10→0,20	0,0322→0,0687	45,00→42,28	-2,2±0,4	1,4±0,6	11,9±0,8	3,60±0,24
0,20→0,30	0,0687→0,1138	42,28→39,69	-1,61±0,30	1,1±0,6	8,9±0,8	2,69±0,26
0,30→0,40	0,1138→0,1666	39,69→37,21	-0,96±0,27	-0,6±0,6	1,3±1,0	0,40±0,30
0,40→0,50	0,1666→0,2306	37,21→34,84	-0,78±0,30	-1,3±0,6	-1,8±1,0	-0,54±0,31
0,50→0,60	0,2306→0,3102	34,84→32,57	-0,58±0,25	-1,8±0,6	-4,1±0,9	-1,25±0,28
0,60→0,70	0,3102→0,4116	32,57→30,40	-0,48±0,23	-1,7±0,6	-4,1±0,9	-1,24±0,26
0,70→0,80	0,4116→0,5453	30,40→28,32	-0,10±0,23	-2,5±0,4	-8,1±0,6	-2,44±0,19
0,80→0,90	0,5453→0,7296	28,32→26,32	0,53±0,21	0,4±0,5	-0,5±0,6	-0,14±0,18
0,90→1,00	0,7296→1,0000	26,32→24,40	1,65±0,20	1,9±0,6	0,7±0,7	0,23±0,20
Sulfametazina						
0,00→0,10	0,0000→0,0322	47,86→45,00	-2,38±0,20	-2,2±0,6	0,7±0,6	0,21±0,18
0,10→0,20	0,0322→0,0687	45,00→42,28	-2,54±0,31	-0,1±0,7	8,0±0,9	2,42±0,28
0,20→0,30	0,0687→0,1138	42,28→39,69	-1,5±0,4	-1,3±1,1	0,7±1,5	0,2±0,5
0,30→0,40	0,1138→0,1666	39,69→37,21	-1,1±0,4	-1,7±1,3	-1,8±1,8	-0,5±0,6
0,40→0,50	0,1666→0,2302	37,21→34,84	-0,83±0,30	-1,3±1,1	-1,7±1,5	-0,5±0,5
0,50→0,60	0,2302→0,3102	34,84→32,57	-0,60±0,24	-0,7±0,7	-0,3±1,0	-0,08±0,30
0,60→0,70	0,3102→0,4116	32,57→30,40	-0,44±0,21	-0,1±0,7	1,1±1,1	0,34±0,32
0,70→0,80	0,4116→0,5453	30,40→28,32	-0,16±0,17	-0,1±0,7	0,1±1,0	0,03±0,29
0,80→0,90	0,5453→0,7396	28,32→26,32	0,35±0,47	-1,9±1,0	-7,4±1,4	-2,2±0,4
0,90→1,00	0,7396→1,0000	26,32→24,40	1,62±0,57	-4,8±1,6	-21,1±1,4	-6,4±0,4

^a w_1 es la fracción másica del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^c δ_A y δ_B son los parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

5.2.20. Compensación entálpica-entrópica de solución de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

Las figuras 5-87, 5-88, 5-89 y 5-90 presentan las gráficas de compensación entálpica-entrópica de SD, SMR y SMT en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W.

De acuerdo a la figura 5-87, el proceso de solución de la SD en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W, en la composición cosolvente $0, 00 \leq w_1 \leq 0, 80$ (ecuación 5-22) es conducido por la entalpía, y en $0, 80 \leq w_1 \leq 0, 90$ con pendiente negativa el proceso es conducido por la entropía y a partir de esta concentración cosolvente hasta el *n*-PrOH de nuevo el proceso es conducido por la entalpía estándar de solución.

$$\Delta_{soln}H^o = -1114(\pm 427) + 131(\pm 49)(\Delta_{soln}G^o) - 5,0(\pm 1,9)(\Delta_{soln}G^o)^2 + 0,063(\pm 0,025)(\Delta_{soln}G^o)^3 \quad (5-22)$$

$$\boxed{N=9, r^2 = 0,9447, ECM=0,467}$$

En cuanto a la compensación entálpico-entrópica para la SMR (figura 5-88), el comportamiento en $0, 00 \leq w_1 \leq 0, 80$ es descrito por un polinomio de cuarto orden, de la forma:

$$\Delta_{soln}H^o = -3721(\pm 1947) + 618(\pm 347)(\Delta_{soln}G^o) - 37(\pm 23)(\Delta_{soln}G^o)^2 + 1,0(\pm 0,7)(\Delta_{soln}G^o)^3 - 0,010(\pm 0,007)(\Delta_{soln}G^o)^4 \quad (5-23)$$

$$\boxed{N=9, r^2 = 0,9631, ECM=0,2098}$$

en donde se puede observar dos tendencias, la primera en $0, 00 \leq w_1 \leq 0, 30$ con pendiente negativa indicando una conducción entrópica y en $0, 30 \leq w_1 \leq 0, 80$ con pendiente positiva el proceso es conducido por la entalpía estándar de solución. Una tercera tendencia en $0, 80 \leq w_1 \leq 1, 00$ con pendiente positiva muestra que el proceso de solución es conducido por la entalpía. Lo anterior puede ser corroborado por la figura 5-89, al graficar $\Delta_{soln}H^o$ vs $T\Delta_{soln}S^o$, en donde se pueden observar las dos tendencias lineales, así, en $0, 00 \leq w_1 \leq 0, 30$ ($\Delta_{soln}H^o = 30,5(\pm 0,4) + 0,32(\pm 0,04)T\Delta_{soln}S^o$; $r^2 = 0,9674$; $ECM = 0,037$), la pendiente es menor a uno, indicando que el proceso es conducido por la entropía; de otro lado, en el intervalo $0, 40 \leq w_1 \leq 0, 80$ ($\Delta_{soln}H^o = 15,6(\pm 1,2) + 1,32(\pm 0,10)T\Delta_{soln}S^o$; $r^2 = 0,9831$; $ECM = 0,1152$) la pendiente es mayor a la unidad indicando un conducción entálpica.

Finalmente para la SMT (5-90) la tendencia en $0, 00 \leq w_1 \leq 0, 80$ es descrita por un

polinomio de cuarto orden, de la forma:

$$\Delta_{soln}H^o = 1525(\pm 108) - 303(\pm 21)(\Delta_{soln}G^o) + 22,7(\pm 1,6)(\Delta_{soln}G^o)^2 - 0,74(\pm 0,05)(\Delta_{soln}G^o)^3 + 0,0090(\pm 0,0005)(\Delta_{soln}G^o)^4 \quad (5-24)$$

$$N=9, r^2 = 0,9996, ECM=0,003$$

cuya pendiente es siempre es positiva, indicando una conducción entálpica del proceso de transferencia, mientras que en el intervalo en $0,80 \leq w_1 \leq 1,00$ se presenta una tendencia de pendiente negativa indicando que el proceso solución es conducido por la entropía.

Es interesante ver que la SD y la SMT no presentan una conducción entrópica en mezclas ricas en agua, tal como ocurre en los sistemas MeOH+W y EtOH+W, en donde se podría evidenciar una desestructuración del agua por parte del cosolvente. En este caso probablemente, el *n*-PrOH propendería una mayor estructuración del agua alrededor de su cadena alifática, la cual disminuiría con el aumento de la proporción de *n*-PrOH.

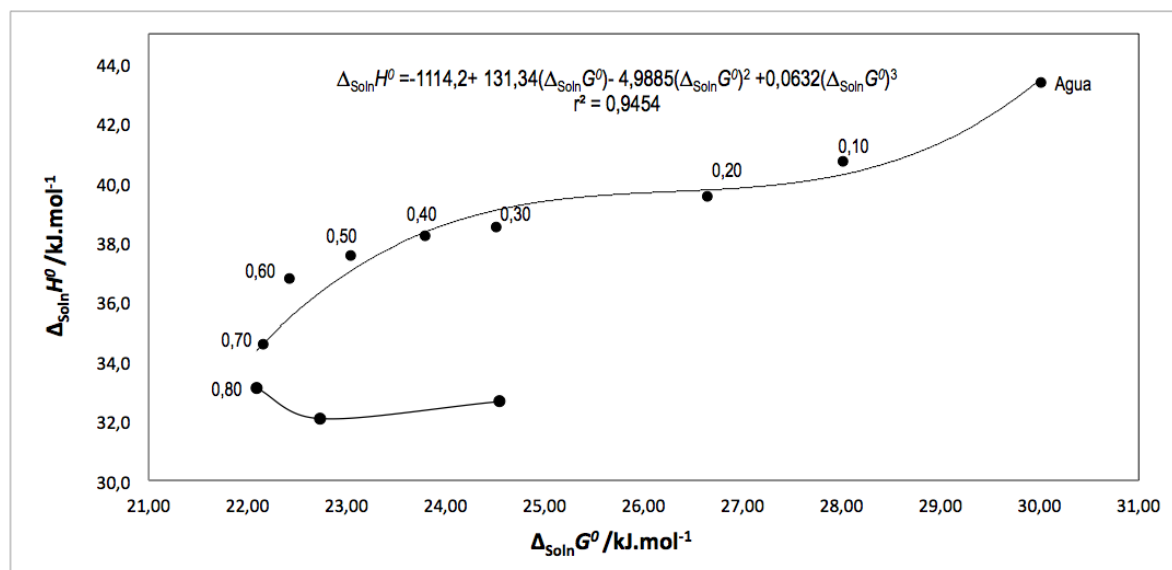


Figura 5-87.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^o$ vs $\Delta_{soln}G^o$ para el proceso de solución de la SD en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K

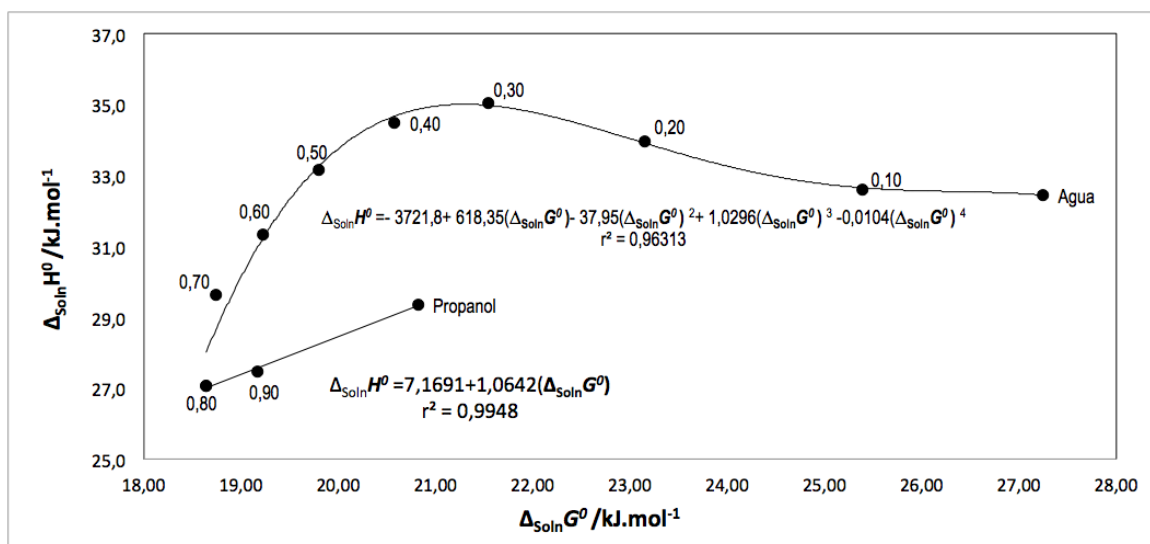


Figura 5-88.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $\Delta_{soln}G^{\circ}$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K

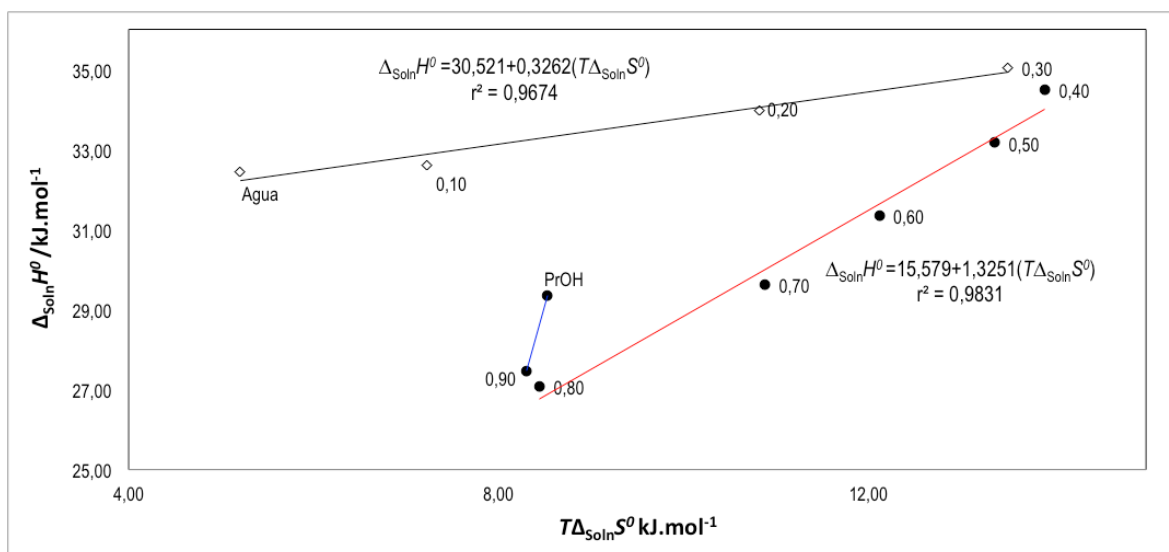


Figura 5-89.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{soln}H^{\circ}$ vs $T\Delta_{soln}S^{\circ}$ para el proceso de solución de la SMR en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K

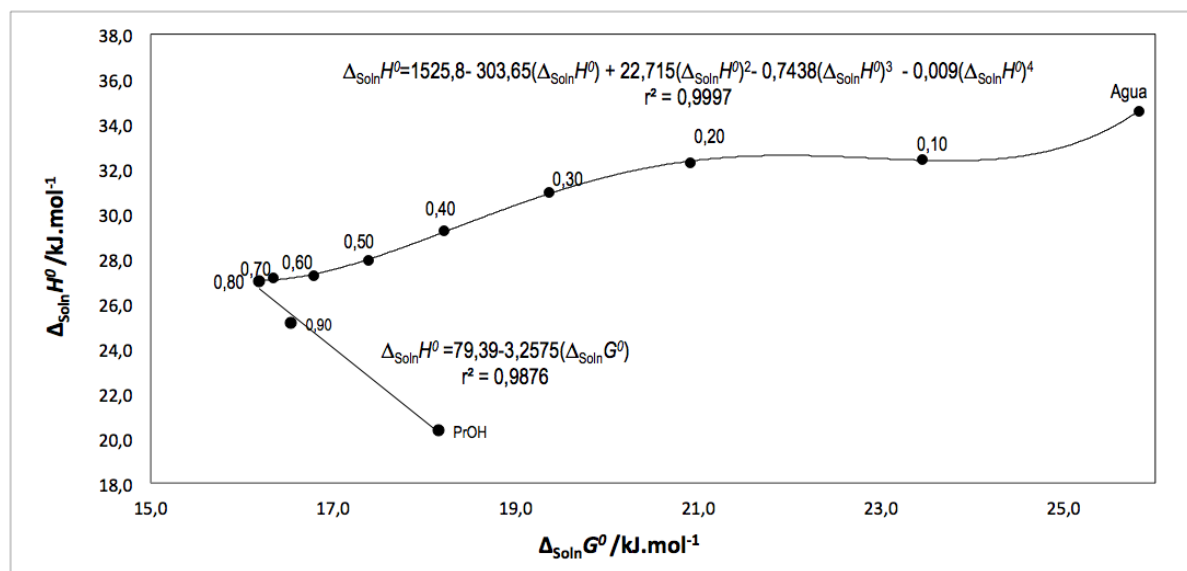


Figura 5-90.: Gráfico de compensación entálpica-entrópica $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ para el proceso de solución de la SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,0 K

5.2.21. Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W de acuerdo al modelo IKBI

La energía Gibbs de transferencia de cada sulfonamida desde el agua pura hasta las diferentes mezclas *n*-PrOH+W se calculó y correlacionó a un polinomio irregular (ecuación 5-25), mediante el software TableCurve 2D, a partir de los datos de solubilidad de los tres fármacos en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W (tabla 5-29).

En la figura 5-91 se muestra el comportamiento de la energía Gibbs estándar de transferencia de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W a 303,15 K, mientras que en la tabla 5-36 se muestra el comportamiento en todas las temperaturas estudiadas. Los coeficientes con sus respectivas incertidumbres, así como algunos parámetros estadísticos se muestran en la tablas 5-37. Al igual que en los sistemas anteriores los principales criterios considerados para elegir los respectivos modelos fueron los coeficientes de determinación y las incertidumbres estándar.

$$\Delta_{tr}G_{3,2 \rightarrow 1+2}^\circ = RT \ln \left(\frac{x_{3,2}}{x_{3,1+2}} \right) = a + bx + cx^{3/2} + dx^{5/2} + ex^3 \quad (5-25)$$

Los valores de *D* (tabla G-6 en el anexo H) se calcularon a partir de la primera derivada de

las ecuación 5-25 en función de la composición de las mezclas cosolventes (ecuación 5-26). Este procedimiento se realizó variando 0,05 en fracción molar de *n*-PrOH.

$$D = b + 1,5cx^{1/2} + 2,5dx^{3/2} + 3ex^2 \quad (5-26)$$

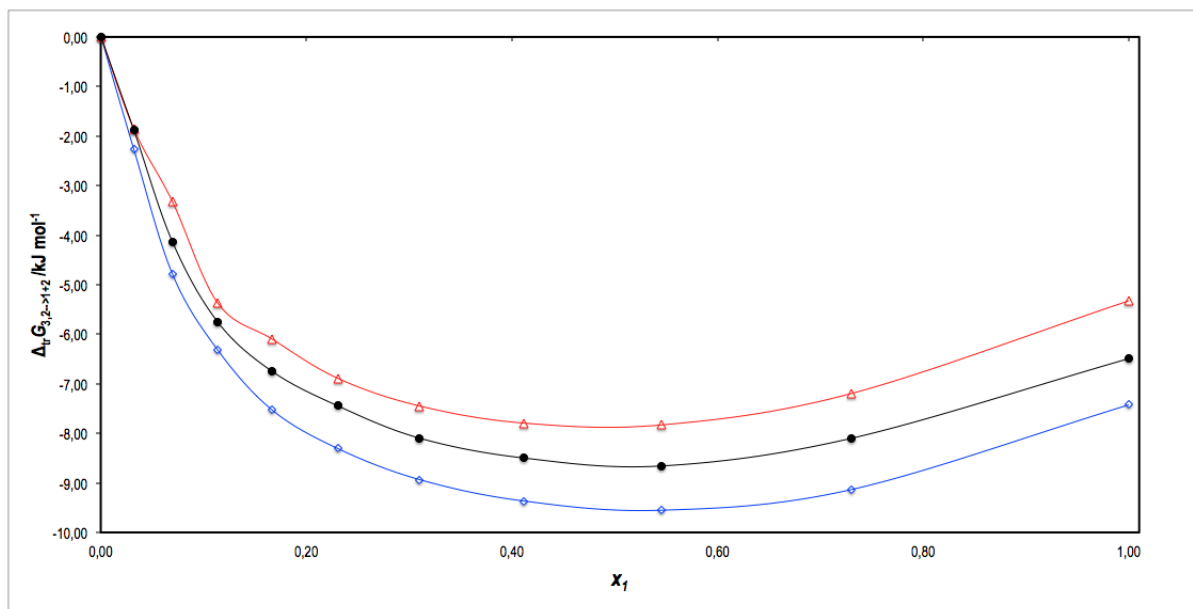


Figura 5-91.: Energía Gibbs estándar de la transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta cada una de las mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 303,15 K.
 ○=SD, ●=SMR y △=SMT

Tabla 5-36.: Energía Gibbs de la transferencia (kJ mol^{-1}) de las sulfonamidas (SD, SMR, SMT) desde el agua pura hasta cada mezclas cosolvente $n\text{-PrOH}+\text{W}$ a varias temperaturas.

Sulfa	w_1	x_1	δ_{1+2}	Temperaturas /K				
				293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
SD	0,0000	0,000	47,86	0,000±0,019	0,000±0,018	0,000±0,030	0,000±0,012	0,000±0,028
	0,10	0,0322	45,00	-2,397±0,024	-2,388±0,013	-2,271±0,033	-2,430±0,010	-2,397±0,027
	0,20	0,0697	42,28	-4,887±0,033	-4,869±0,014	-4,78±0,04	-5,02±0,06	-5,03±0,04
	0,30	0,1138	39,69	-6,38±0,07	-6,509±0,024	-6,32±0,06	-6,512±0,022	-6,613±0,034
	0,40	0,1666	37,21	-7,61±0,05	-7,535±0,027	-7,53±0,05	-7,602±0,013	-7,78±0,04
	0,50	0,2306	34,84	-8,43±0,04	-8,423±0,030	-8,308±0,022	-8,526±0,028	-8,529±0,027
	0,60	0,3102	32,57	-9,04±0,04	-8,984±0,028	-8,94±0,04	-9,136±0,023	-9,107±0,025
	0,70	0,4116	30,40	-9,482±0,014	-9,395±0,024	-9,366±0,028	-9,608±0,027	-9,549±0,031
	0,80	0,5453	28,32	-9,577±0,020	-9,636±0,017	-9,552±0,032	-9,70±0,04	-9,717±0,023
	0,90	0,7296	26,32	-9,34±0,07	-9,30±0,08	-9,14±0,12	-9,413±0,030	-9,27±0,04
	1,00	1,0000	24,40	-8,00±0,06	-7,77±0,08	-7,424±0,029	-7,60±0,05	-7,56±0,04
	0,0000	0,000	47,86	0,00±0,06	0,00±0,05	0,000±0,022	0,00±0,04	0,00±0,05
SMR	0,10	0,0322	45,00	-1,80±0,05	-1,79±0,05	-1,88±0,05	-1,92±0,04	-1,90±0,06
	0,20	0,0797	42,28	-3,88±0,04	-4,01±0,06	-4,135±0,032	-4,16±0,06	-4,27±0,04
	0,30	0,1138	39,69	-5,44±0,05	-5,53±0,04	-5,755±0,017	-5,85±0,04	-5,96±0,03
	0,40	0,1666	37,21	-6,39±0,06	-6,46±0,04	-6,75±0,04	-6,812±0,032	-6,93±0,05
	0,50	0,2306	34,84	-7,19±0,05	-7,29±0,04	-7,45±0,04	-7,59±0,06	-7,72±0,03
	0,60	0,3102	32,57	-7,78±0,04	-7,88±0,04	-8,098±0,028	-8,17±0,04	-8,20±0,03
	0,70	0,4116	30,40	-8,35±0,05	-8,39±0,05	-8,498±0,027	-8,59±0,04	-8,72±0,04
	0,80	0,5453	28,32	-8,51±0,05	-8,50±0,04	-8,659±0,024	-8,66±0,04	-8,70±0,04
	0,90	0,7296	26,32	-7,96±0,04	-8,03±0,05	-8,103±0,019	-8,13±0,04	-8,16±0,05
	1,00	1,0000	24,40	-6,30±0,05	-6,36±0,05	-6,491±0,017	-6,438±0,032	-6,534±0,032
		0,0000	0,00	47,86	0,000±0,012	0,000±0,017	0,000±0,022	0,00±0,07
SMT	0,10	0,0322	45,00	-1,970±0,026	-2,150±0,026	-1,861±0,020	-1,99±0,08	-2,00±0,07
	0,20	0,0797	42,28	-3,32±0,04	-3,529±0,031	-3,322±0,020	-3,25±0,06	-3,42±0,03
	0,30	0,1138	39,69	-5,454±0,011	-5,594±0,023	-5,373±0,032	-5,53±0,07	-5,54±0,07
	0,40	0,1666	37,21	-6,192±0,029	-6,293±0,016	-6,096±0,016	-6,18±0,05	-6,34±0,04
	0,50	0,2306	34,84	-6,957±0,029	-6,99±0,04	-6,89±0,03	-6,93±0,06	-7,09±0,06
	0,60	0,3102	32,57	-7,565±0,010	-7,644±0,014	-7,45±0,04	-7,62±0,07	-7,67±0,03
	0,70	0,4116	30,40	-7,867±0,011	-7,958±0,018	-7,79±0,04	-7,74±0,05	-7,90±0,05
	0,80	0,5453	28,32	-8,005±0,030	-8,042±0,030	-7,831±0,028	-7,80±0,06	-7,94±0,06
	0,90	0,7296	26,32	-7,422±0,022	-7,385±0,015	-7,20±0,04	-7,19±0,05	-7,19±0,05
	1,00	1,0000	24,40	-5,661±0,027	-5,66±0,03	-5,32±0,05	-5,30±0,05	-5,41±0,05

^a w_1 es la fracción másica del $n\text{-PrOH}$ en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del $n\text{-PrOH}$ en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de la mezcla cosolvente $n\text{-PrOH}+\text{W}$ libre de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$)

Tabla 5-37.: Coeficientes a , b , c , d , e y f (kJ mol^{-1}) y error estándar de ajuste (EEA) de la ecuaciones 5-7 y 5-8 aplicados a la energía Gibbs de transferencia de las sulfonamidas desde el agua pura hasta las mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas.

Sulfa	Parámetro	293,15 K	298,15 K	303,15 K	308,15 K	313,15 K
SD	a	0,07 ± 0,20	0,01±0,19	0,09±0,19	0,09±0,24	0,08±0,20
	b	-90,32±8,00	-93,22±7,61	-89,02±7,43	-91,13±9,27	-92,25±7,66
	c	147,20±20,88	154,54±19,84	144,19±19,38	148,85±24,20	149,57±19,99
	d	-136,55±36,99	-147,18±35,16	-131,27±34,33	-136,49±42,87	-133,12±35,42
	e	73,94±24,03	80,21±22,83	70,68±22,30	73,38±27,84	70,31±23,00
	r	0,995	0,996	0,996	0,994	0,991
	EEA	0,232	0,220	0,215	0,269	0,222
SMR	a	0,09 0,16	0,11 0,17	0,11 0,18	0,12±0,17	0,14±0,20
	b	-93,73±6,37	-97,09±6,78	-101,98±7,13	-103,84±6,79	-106,40±7,78
	c	153,25±16,61	161,23±17,68	171,20±18,61	174,72±17,73	179,68±20,31
	d	-145,69±29,43	-157,35±31,33	-168,10±32,98	-171,39±31,41	-175,94±35,99
	e	79,79±19,11	86,76±20,35	92,29±21,42	93,96±20,40	96,00±23,37
	r	0,997±	0,997 ±	0,997±	0,997	0,996
	EEA	0,184	0,196	0,207	0,197	0,226
SMT	a	0,05 0,13	0,06 0,16	0,08 0,16	0,04±0,16	0,07±0,18
	b	-118,73±5,23	-120,33 ± 6,12	-116,87±6,21	-121,19±6,18	-123,72±7,13
	c	205,86±13,66	211,12±15,96	202,02±16,22	212,31±16,13	217,77±18,60
	d	-213,48±24,20	-225,28±28,28	-210,40±28,73	-227,26±28,58	-232,50±32,96
	e	118,31±15,71	126,67±18,36	117,77±18,66	128,52±18,56	130,84±21,40
	r	0,999±	0,998±	0,998±	0,998	0,997
	EEA	0,152	0,177	0,180	0,179	0,207

La energía Gibbs de exceso ($G_{1,2}^E$) para las mezclas cosolventes *n*-PrOH+W libres de soluto se reportan en la tabla **G-5** del Anexo G, a todas las temperaturas de estudio. Los valores de $G_{1,2}^E$ a 298,15 K de la mezcla cosolvente *n*-PrOH+W se calcularon mediante la ecuación 5-27, obtenida mediante regresión a partir de los datos reportados por Lama *et al.* [133] y los correspondientes a las otras temperaturas (293,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K) se calcularon de acuerdo a la expresión 5-12, donde los valores de $H_{1,2}^{Exc}$ para este sistema cosolvente se calcularon utilizando la ecuación 5-28 obtenida mediante regresión a partir de los datos reportados por Lama *et al.* [133].

$$G_{1,2}^{Exc} = 3 + 497x_1 + 1676x_1^2 - 5696x_1^3 + 6027x_1^4 - 2502x_1^5 \quad (5-27)$$

$$H_{1,2}^{Exc} = -3753x_1^{1/2} + 15086x_1^{3/2} + 56096x_1^2 - 49647x_1^{5/2} + 16267x_1^3 \quad (5-28)$$

Los valores de Q en todas las temperaturas consideradas se muestran en la tabla **G-5**. Por otra parte, los valores del coeficiente de compresibilidad adiabática κ_T son calculados mediante la ecuación 2-40 con los valores de 1,025 y 0,457 GPa^{-1} *n*-propanol y el agua, respectivamente [42].

Los volúmenes molares parciales del *n*-PrOH y agua en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W (tabla **F-4**) se calcularon por medio de las ecuaciones 5-14 y 5-15 a partir de la densidad de las mezclas *n*-PrOH+W (tabla **F-1**) [177,183] y el volumen molar de las mezclas (tabla **F-4**) y se calculó mediante la ecuación 5-16, y M_{n-PrOH} y M_W son 60,0950 y 18,0153 g mol^{-1} , respectivamente.

En las tablas **5-38** y **5-39** se presentan los valores de $G_{1,3}$ y $G_{2,3}$ para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W.

Las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W se hidratan preferencialmente en mezclas ricas en agua en $0,00 \leq w_1 \leq 0,15$ y en mezclas ricas en *n*-PrOH en $0,50 \leq w_1 \leq 1,00$, en donde $G_{1,3} < G_{2,3}$ y en mezclas de composición intermedia en $0,15 \leq w_1 \leq 0,45$ donde $G_{1,3} > G_{2,3}$ y así las tres sulfonamidas se solvatan preferencialmente por el *n*-PrOH

De igual manera que en los sistemas MeOH+W y EtOH+W, el volumen de correlación de las sulfonamidas, fue calculado mediante iteración a partir de las ecuaciones 2-41 y 2-42 (tabla **5-40**).

En la tabla **5-41** se presentan los valores de $\delta x_{1,3}$ para las sulfonamidas a las temperaturas de estudio en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W. Las figuras **5-92**, **5-93** y **5-94**, presentan el comportamiento del parámetro de solvatación preferencial de las tres sulfonamidas en el sistema cosolvente *n*-PrOH+W. Al igual que el sistema cosolvente EtOH+W, en las regiones ricas en agua ($0,00 \leq x_1 \leq 0,20$) y *n*-PrOH ($0,45-0,60 \leq x_1 \leq 1,00$) $\delta x_{1,3} < 0$ indicando que las sulfonamidas tienden a hidratarse preferencialmente y en mezclas intermedias, donde $\delta x_{1,3}$ es positivo, las sulfonamidas se solvatan preferencialmente por el *n*-PrOH.

En la figura **5-95** se observa que en el sistema *n*-PrOH+W las tres sulfonamidas presentan una mayor hidratación preferencial en la mezcla cosolvente $x_{n-PrOH} = 0,85$; sin embargo, debido al alto valor de la energía Gibbs de exceso de las mezclas *n*-PrOH+W, la segunda derivada de esta función conduce a valores muy pequeños de Q , ($Q_{293,15 \text{ K}} = 0,32$, $Q_{298,15 \text{ K}} = 0,33$, $Q_{303,15 \text{ K}} = 0,34$, $Q_{308,15 \text{ K}} = 0,35$ y $Q_{313,15 \text{ K}} = 0,37$). De tal modo que estos pequeños valores de Q en los denominadores, y el gran volumen molar del *n*-PrOH, V_1 , las integrales de Kirkwood-Buff tienden a divergir a grandes valores negativos, por lo que el método IKBI puede presentar datos inexactos que no describen el verdadero comportamiento de la solvatación preferencial en el sistema *n*-PrOH+W. En cuanto al mayor valor del parámetro de solvatación preferencial por el *n*-PrOH en función de la fracción molar de *n*-PrOH, este se alcanza en la mezcla cosolventes con fracción molar de *n*-PrOH de 0,35 para la SD y 0,40 para la SMR y SMT.

Tabla 5-38. Valores de $G_{1,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K.

x_1	SD					SMR					SMT				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	-817,9	-828,5	-788,0	-793,6	-792,3	-876,6	-890,2	-914,6	-917,1	-924,6	-1095,3	-1093,1	-1055,1	-1073,4	-1078,8
0,05	-406,3	-409,5	-402,4	-405,7	-409,7	-449,0	-453,8	-463,6	-467,3	-472,4	-534,7	-534,4	-529,2	-535,7	-539,6
0,10	-314,8	-315,4	-314,1	-315,7	-319,4	-354,5	-356,4	-361,4	-364,1	-367,2	-412,2	-411,3	-411,3	-414,2	-416,1
0,15	-273,4	-272,1	-273,2	-273,3	-276,2	-312,1	-312,1	-314,1	-315,6	-317,0	-356,3	-354,7	-356,6	-357,3	-357,2
0,20	-251,4	-248,3	-250,7	-249,3	-251,0	-290,3	-288,6	-288,0	-288,2	-288,0	-325,7	-323,4	-326,3	-325,4	-323,3
0,25	-238,9	-233,5	-236,5	-233,2	-233,4	-278,8	-275,3	-271,8	-270,4	-268,3	-307,2	-304,3	-307,5	-305,3	-300,7
0,30	-230,3	-222,0	-225,0	-219,1	-217,0	-272,8	-266,9	-259,5	-255,9	-251,5	-294,8	-291,3	-294,0	-290,6	-283,0
0,35	-219,1	-207,1	-209,2	-200,4	-195,6	-266,2	-257,3	-245,1	-238,9	-232,0	-283,2	-279,5	-280,2	-276,5	-265,3
0,40	-194,9	-181,5	-182,1	-172,5	-165,9	-247,5	-237,7	-222,4	-214,7	-207,0	-265,3	-263,1	-260,5	-258,5	-245,6
0,45	-158,8	-150,0	-149,6	-142,9	-137,1	-213,0	-207,5	-195,0	-188,8	-183,1	-240,9	-242,5	-237,0	-238,8	-227,8
0,50	-134,2	-130,7	-128,9	-125,5	-121,1	-184,4	-183,8	-176,6	-172,6	-169,4	-223,5	-227,1	-220,3	-224,7	-217,2
0,55	-125,6	-124,4	-121,3	-119,7	-116,3	-171,1	-172,4	-168,7	-166,1	-164,5	-215,9	-219,2	-212,2	-216,9	-212,4
0,60	-123,3	-122,9	-119,1	-118,3	-115,7	-165,6	-167,2	-165,5	-163,5	-162,8	-212,5	-214,7	-207,8	-212,1	-209,6
0,65	-121,7	-121,4	-117,2	-117,0	-115,0	-162,0	-163,3	-162,8	-161,2	-161,1	-209,7	-210,7	-204,0	-207,6	-206,3
0,70	-118,4	-117,8	-113,6	-113,7	-112,4	-157,5	-158,4	-158,6	-157,2	-157,7	-205,8	-205,4	-198,7	-201,6	-201,3
0,75	-112,1	-110,9	-106,6	-107,2	-106,8	-150,3	-150,5	-151,5	-150,3	-151,4	-199,4	-197,0	-190,1	-192,2	-192,8
0,80	-103,3	-101,3	-97,7	-99,1	-100,2	-140,6	-139,7	-141,7	-141,0	-143,0	-189,7	-184,5	-178,0	-179,1	-180,9
0,85	-105,0	-102,4	-100,9	-102,8	-105,2	-140,4	-138,5	-141,2	-141,3	-143,7	-185,0	-178,1	-174,1	-174,1	-176,7
0,90	-126,4	-124,4	-124,2	-125,1	-126,6	-160,2	-158,3	-159,6	-159,7	-160,9	-197,2	-192,6	-191,3	-190,7	-192,1
0,95	-141,8	-140,9	-140,9	-141,1	-141,5	-175,2	-174,3	-174,5	-174,5	-174,8	-209,2	-207,4	-207,2	-206,7	-207,1
1,00	-147,5	-147,5	-147,4	-147,4	-147,4	-181,0	-181,0	-180,9	-180,9	-180,9	-214,5	-214,5	-214,4	-214,4	-214,4

^a x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

Tabla 5-39.: Valores de $G_{2,3}$ ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K

x_1^a	SD					SMR					SMT				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	-148,9	-148,9	-148,8	-148,8	-148,8	-182,4	-182,4	-182,3	-182,3	-182,3	-215,9	-215,9	-215,8	-215,8	-215,8
0,05	-202,8	-203,8	-202,5	-203,5	-204,5	-238,2	-239,5	-241,9	-243,0	-244,3	-282,7	-283,0	-282,2	-283,9	-285,0
0,10	-223,0	-223,6	-223,4	-224,5	-226,4	-259,2	-260,5	-263,1	-264,7	-266,4	-303,6	-303,6	-304,0	-305,7	-306,9
0,15	-238,2	-237,6	-238,8	-239,3	-241,7	-275,4	-275,8	-277,7	-279,1	-280,6	-316,6	-315,8	-317,7	-318,7	-319,0
0,20	-254,4	-251,4	-254,3	-253,3	-255,5	-293,3	-291,8	-291,7	-292,4	-292,7	-328,8	-326,7	-330,2	-329,7	-328,0
0,25	-273,9	-266,5	-271,3	-267,1	-267,9	-316,3	-311,5	-307,1	-305,7	-303,3	-342,8	-338,8	-343,8	-341,1	-335,3
0,30	-296,3	-281,0	-287,0	-276,8	-273,6	-346,1	-335,1	-322,3	-316,3	-308,8	-358,9	-352,2	-357,6	-352,0	-338,6
0,35	-311,1	-282,8	-288,0	-268,3	-257,5	-375,8	-354,5	-327,2	-313,3	-297,8	-371,4	-362,0	-364,2	-356,1	-330,9
0,40	-282,7	-243,4	-245,3	-217,9	-199,2	-371,5	-341,6	-298,4	-276,5	-254,6	-359,6	-352,1	-345,0	-339,7	-302,8
0,45	-186,2	-154,7	-153,2	-129,1	-108,3	-293,9	-272,9	-229,0	-206,9	-186,6	-307,4	-311,8	-292,6	-299,4	-260,2
0,50	-85,9	-71,8	-63,9	-48,8	-29,2	-193,7	-190,9	-159,5	-141,9	-127,7	-252,2	-267,2	-237,9	-256,9	-224,3
0,55	-23,5	-20,6	-4,0	5,1	23,7	-123,5	-132,0	-112,4	-97,9	-88,9	-219,5	-237,0	-199,4	-224,9	-200,7
0,60	22,7	19,4	44,6	50,0	67,9	-71,4	-86,0	-74,9	-61,5	-56,6	-197,4	-212,8	-167,4	-195,7	-178,6
0,65	80,1	72,4	106,3	108,9	125,4	-12,2	-31,3	-27,1	-13,6	-12,7	-169,1	-179,6	-124,4	-154,1	-143,5
0,70	178,4	166,4	210,7	209,8	223,1	83,7	59,3	56,0	70,8	66,1	-114,3	-115,7	-45,8	-75,9	-72,7
0,75	369,1	350,2	407,0	399,2	403,2	267,8	235,1	219,9	236,3	221,1	8,1	25,4	117,5	89,5	80,4
0,80	723,3	689,7	752,1	726,8	703,4	616,6	568,3	528,4	541,4	503,1	276,0	329,6	445,3	425,0	389,9
0,85	1058,2	1007,5	1042,5	991,5	923,0	970,6	908,3	835,8	832,3	763,9	624,6	718,3	817,4	814,8	742,4
0,90	817,4	790,6	794,9	756,3	687,2	771,4	740,0	683,6	677,6	621,0	578,0	675,1	721,7	746,8	681,7
0,95	418,0	416,3	411,3	395,2	351,1	391,8	389,5	364,1	364,3	334,7	314,2	388,2	404,6	439,9	403,9
1,00	187,6	193,5	186,0	179,9	152,2	165,2	172,1	161,5	163,7	148,7	132,2	184,6	188,5	220,4	201,4

^a x_1 es la fracción molar del n -PrOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

Tabla 5-40: Volumen de correlación ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) para la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W a varias temperaturas

x_1^a	SD						SMR						SMT					
	Temperatura /K		Temperatura /K		Temperatura /K		Temperatura /K		Temperatura /K		Temperatura /K		Temperatura /K		Temperatura /K			
	293,15	303,15	308,15	313,15	313,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	
0,00	712,6	713,0	713,6	714,2	714,9	714,9	738,0	738,4	739,0	739,6	740,3	766,8	767,3	767,9	768,6	769,3		
0,05	747,0	747,5	749,1	749,8	750,4	750,4	772,0	772,3	772,3	772,9	773,4	796,1	797,0	798,5	798,7	799,3		
0,10	806,2	807,5	809,0	810,3	811,3	811,3	832,9	834,0	834,8	836,0	837,1	861,1	862,6	864,1	865,2	866,5		
0,15	867,6	869,5	871,3	873,2	874,8	874,8	896,1	897,9	899,6	901,5	903,3	928,1	930,1	931,9	933,9	935,8		
0,20	928,3	930,4	932,7	935,0	937,2	937,2	958,5	960,7	963,0	965,4	967,7	992,9	995,1	997,5	1000,0	1002,3		
0,25	988,1	989,9	992,9	995,3	997,9	997,9	1020,4	1022,5	1024,8	1027,4	1029,8	1055,6	1057,7	1060,9	1063,5	1065,6		
0,30	1047,4	1048,0	1051,7	1053,3	1055,7	1055,7	1082,5	1083,6	1084,8	1087,0	1088,9	1116,7	1118,4	1122,3	1124,6	1125,7		
0,35	1104,3	1102,3	1106,4	1106,4	1107,8	1107,8	1143,7	1142,7	1141,2	1142,2	1142,9	1175,3	1176,6	1180,3	1182,3	1181,3		
0,40	1151,1	1147,1	1150,9	1149,7	1149,9	1149,9	1196,5	1193,7	1189,2	1188,9	1188,5	1227,2	1228,9	1231,2	1233,8	1230,7		
0,45	1183,3	1181,3	1184,7	1184,4	1184,6	1184,6	1232,4	1231,8	1227,6	1227,4	1227,7	1269,0	1273,2	1273,5	1278,6	1275,3		
0,50	1214,1	1215,6	1218,3	1219,7	1220,5	1220,5	1263,1	1266,3	1264,8	1265,8	1267,4	1308,8	1315,3	1314,1	1321,6	1319,9		
0,55	1251,3	1255,1	1256,7	1259,4	1260,7	1260,7	1299,2	1304,8	1305,7	1307,5	1310,3	1352,2	1359,3	1357,1	1365,8	1366,0		
0,60	1291,6	1296,8	1297,4	1300,9	1302,7	1302,7	1338,8	1345,7	1348,4	1350,7	1354,4	1397,1	1404,0	1401,1	1410,2	1412,1		
0,65	1331,2	1337,4	1337,3	1341,5	1343,9	1343,9	1378,3	1386,1	1390,1	1392,8	1397,3	1441,1	1447,3	1443,7	1452,9	1456,1		
0,70	1367,2	1374,4	1373,7	1378,5	1381,7	1381,7	1414,4	1423,1	1428,3	1431,3	1436,8	1481,6	1486,9	1482,4	1491,3	1496,0		
0,75	1396,3	1404,9	1403,9	1409,6	1414,2	1414,2	1443,7	1453,7	1460,4	1463,6	1470,4	1515,6	1519,3	1513,9	1522,2	1528,5		
0,80	1418,2	1428,8	1428,6	1435,8	1443,1	1443,1	1465,2	1477,0	1485,7	1489,7	1498,4	1540,1	1541,9	1536,7	1543,8	1552,4		
0,85	1455,9	1467,7	1470,6	1479,2	1489,2	1489,2	1500,8	1513,5	1523,7	1529,3	1539,5	1570,4	1571,5	1570,1	1575,8	1586,4		
0,90	1537,9	1546,5	1551,6	1558,9	1567,8	1567,8	1581,1	1590,0	1598,3	1604,1	1612,5	1637,9	1640,1	1643,3	1647,7	1656,6		
0,95	1616,7	1622,8	1628,3	1634,4	1640,9	1640,9	1660,2	1666,5	1672,7	1678,4	1684,6	1711,1	1715,4	1720,5	1725,4	1732,0		
1,00	1676,4	1682,0	1687,2	1693,1	1698,4	1698,4	1721,1	1726,8	1732,2	1738,1	1743,5	1771,8	1777,6	1783,0	1789,1	1794,6		

^a x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

Tabla 5-41.: Valores de $100\delta x_{1,3}$ de las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W

x_1^a	SD					SMR					SMT				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
0,05	-1,810	-1,832	-1,769	-1,791	-1,820	-1,914	-1,950	-2,028	-2,054	-2,093	-2,390	-2,382	-2,328	-2,381	-2,412
0,10	-1,439	-1,438	-1,416	-1,424	-1,454	-1,519	-1,531	-1,575	-1,593	-1,618	-1,789	-1,768	-1,758	-1,779	-1,790
0,15	-0,719	-0,702	-0,699	-0,690	-0,699	-0,760	-0,751	-0,754	-0,753	-0,752	-0,836	-0,815	-0,816	-0,809	-0,798
0,20	0,069	0,072	0,085	0,094	0,106	0,074	0,078	0,089	0,100	0,111	0,075	0,079	0,094	0,104	0,113
0,25	0,908	0,845	0,891	0,862	0,875	0,986	0,943	0,913	0,906	0,893	0,924	0,888	0,936	0,919	0,877
0,30	1,799	1,579	1,662	1,526	1,486	2,030	1,862	1,689	1,608	1,510	1,731	1,630	1,705	1,629	1,455
0,35	2,535	2,035	2,120	1,792	1,617	3,092	2,689	2,214	1,979	1,726	2,403	2,226	2,261	2,121	1,709
0,40	2,334	1,598	1,631	1,148	0,829	3,402	2,791	1,979	1,583	1,200	2,500	2,340	2,204	2,103	1,445
0,45	0,672	0,111	0,085	-0,324	-0,669	2,056	1,639	0,830	0,435	0,083	1,661	1,728	1,369	1,489	0,778
0,50	-1,094	-1,320	-1,448	-1,693	-2,007	0,217	0,165	-0,390	-0,693	-0,932	0,670	0,940	0,404	0,746	0,162
0,55	-2,157	-2,181	-2,445	-2,583	-2,872	-1,026	-0,868	-1,199	-1,440	-1,585	0,078	0,390	-0,274	0,174	-0,251
0,60	-2,856	-2,773	-3,158	-3,231	-3,495	-1,867	-1,609	-1,784	-1,993	-2,066	-0,305	-0,038	-0,803	-0,327	-0,611
0,65	-3,585	-3,434	-3,918	-3,942	-4,166	-2,686	-2,366	-2,422	-2,616	-2,621	-0,742	-0,566	-1,429	-0,963	-1,124
0,70	-4,660	-4,448	-5,016	-4,987	-5,142	-3,810	-3,436	-3,379	-3,567	-3,491	-1,475	-1,440	-2,415	-1,988	-2,024
0,75	-6,424	-6,135	-6,754	-6,645	-6,664	-5,607	-5,165	-4,969	-5,141	-4,945	-2,844	-3,026	-4,118	-3,771	-3,649
0,80	-8,935	-8,519	-9,059	-8,797	-8,551	-8,207	-7,659	-7,255	-7,351	-6,962	-5,163	-5,634	-6,723	-6,507	-6,147
0,85	-9,723	-9,239	-9,458	-9,057	-8,523	-9,276	-8,712	-8,146	-8,091	-7,554	-6,850	-7,481	-8,183	-8,135	-7,573
0,90	-5,641	-5,441	-5,444	-5,212	-4,811	-5,538	-5,314	-4,983	-4,931	-4,601	-4,596	-5,090	-5,324	-5,441	-5,067
0,95	-1,769	-1,753	-1,731	-1,676	-1,535	-1,780	-1,762	-1,678	-1,672	-1,576	-1,627	-1,840	-1,882	-1,980	-1,866
1,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

^a x_1 es la fracción molar del *n*-PrOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

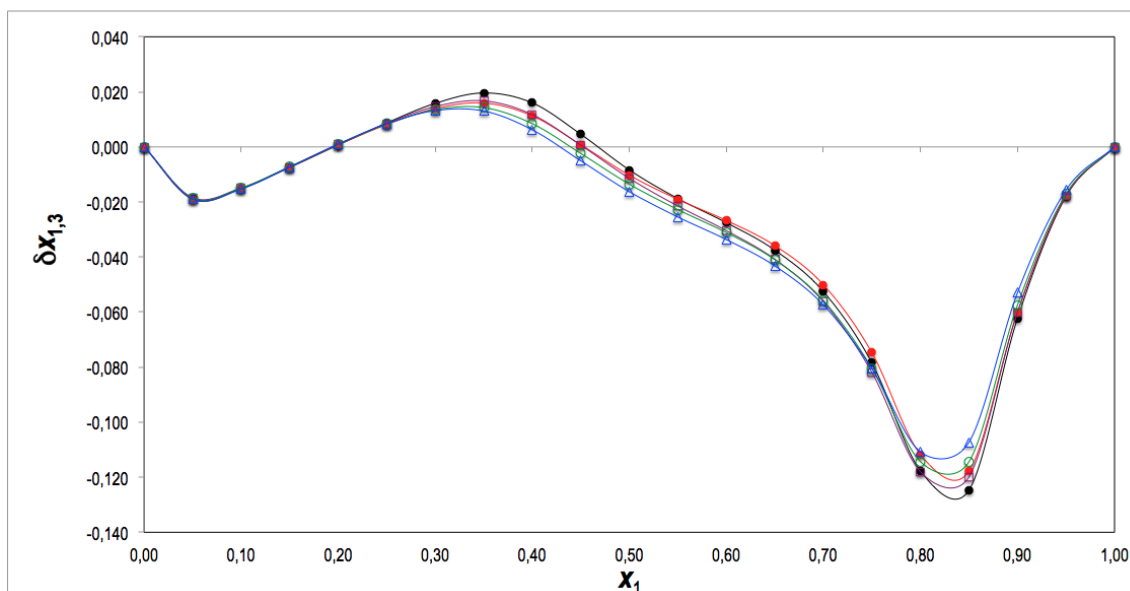


Figura 5-92.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SD en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, ◻=303,15 K, ◊=308,15 K y △=313,15 K

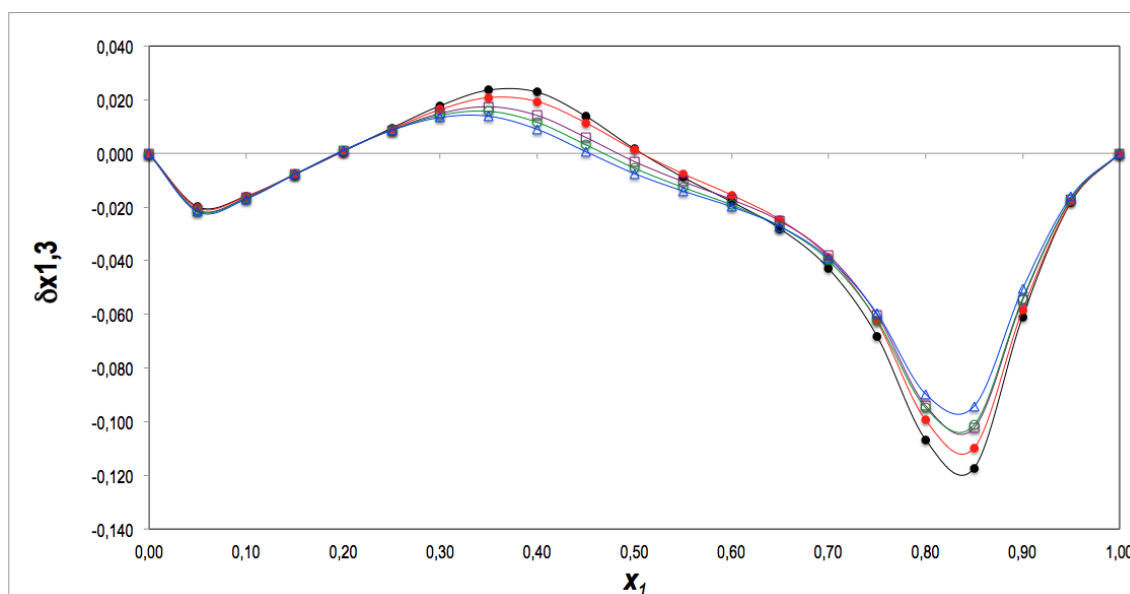


Figura 5-93.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMR en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, ◻=303,15 K, ◊=308,15 K y △=313,15 K

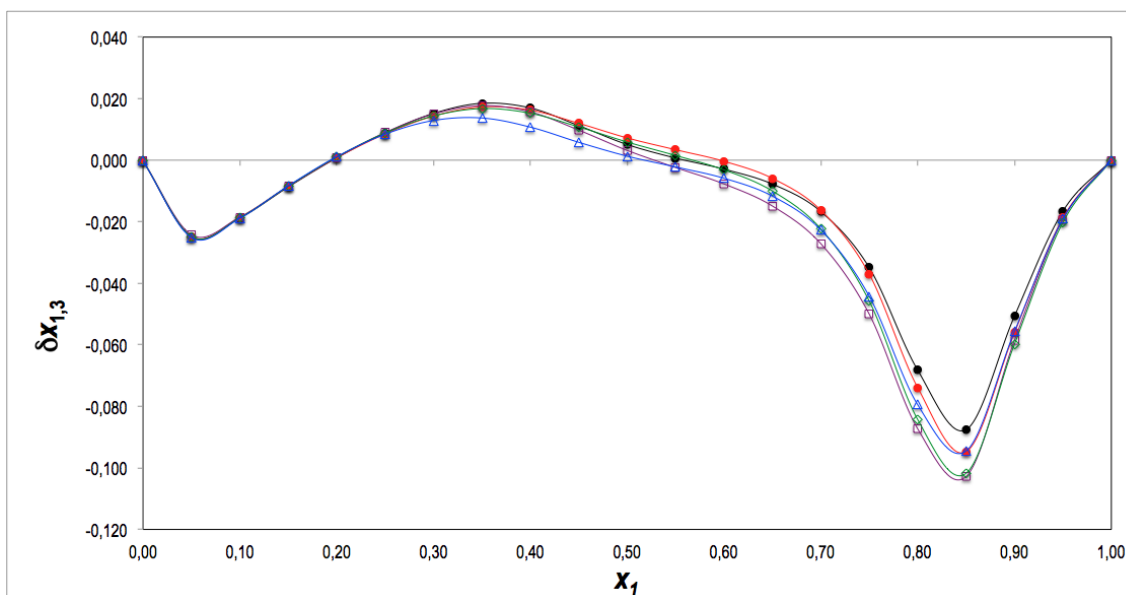


Figura 5-94.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W. ●=293,15 K, ●=298,15 K, □=303,15 K, ◇=308,15 K y △=313,15 K

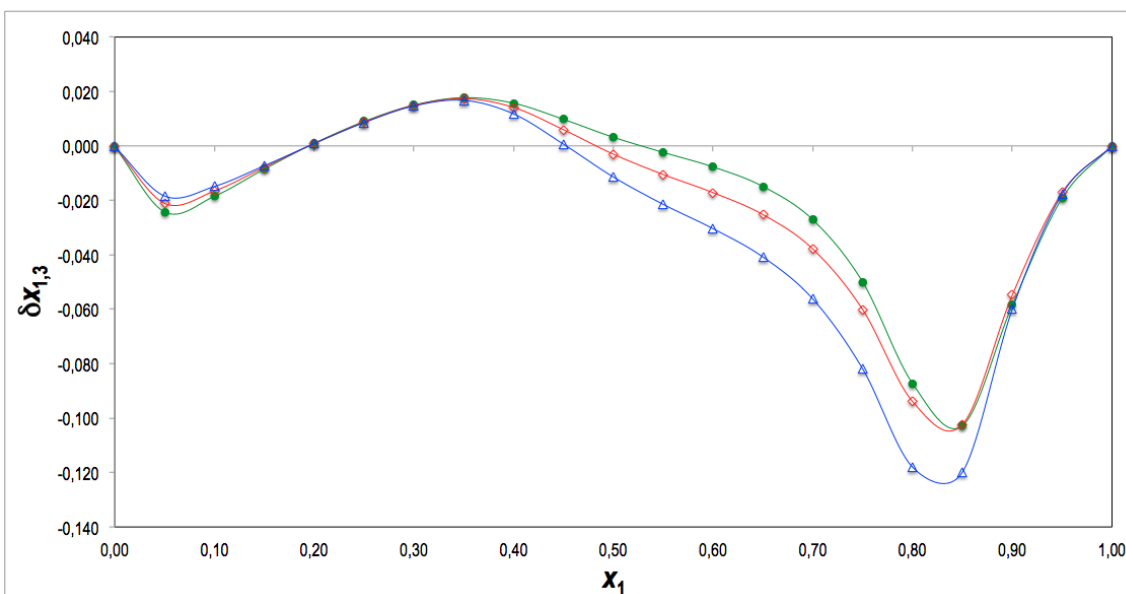


Figura 5-95.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de △= SD, ◇= SMR y ●= SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 303,15 K

5.2.22. Solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en función de la polaridad de las tres mezclas cosolventes

En las secciones anteriores, se han descrito el comportamiento de la solubilidad de las tres sulfonamidas en función de la concentración de un alcohol en particular; ahora, con el fin de hacer un acercamiento a la influencia del número de carbonos de la cadena alifática de cada alcohol sobre la solubilidad de las sulfonamidas, en las figuras 5-96 y 5-97, se presentan estos valores en los tres alcoholes puros, en donde se puede apreciar que las tres sulfonamidas son más solubles en MeOH ($\delta_1=29,30 \text{ MPa}^{1/2}$) y su solubilidad disminuye con aumento de número de carbonos en la cadena alifática del alcohol, encontrándose que son menos solubles en *n*-PrOH ($\delta_1=24,40 \text{ MPa}^{1/2}$), lo cual concuerda con lo planteado por Mauger *et al.* [160, 161] y difiere de lo reportado por Zhang *et al.* [150, 159]. En este sentido, de acuerdo a la teoría de soluciones regulares de Hildebrand este comportamiento es coherente para SD y SMR debido a que los parámetros de solubilidad de las dos sulfonamidas son más similares al del MeOH ($\delta_{SD}=28,9 \text{ MPa}^{1/2}$, $\delta_{SMR}=28,10 \text{ MPa}^{1/2}$), sin embargo la SMT ($\delta_{SMT}=27,42 \text{ MPa}^{1/2}$) presenta un parámetro de solubilidad más cercano al del etanol por lo que se esperaría que fuera más soluble en este alcohol. De todas formas es importante resaltar que los datos del descriptor de polaridad de las sulfonamidas fueron calculados mediante el método de contribución de grupos de Fedors (Anexo B), el cual no tiene presente las interacciones soluto-solvente que pueden cambiar la polaridad del soluto, y cuyo fenómeno es descrito por Martin *et al.* [107].

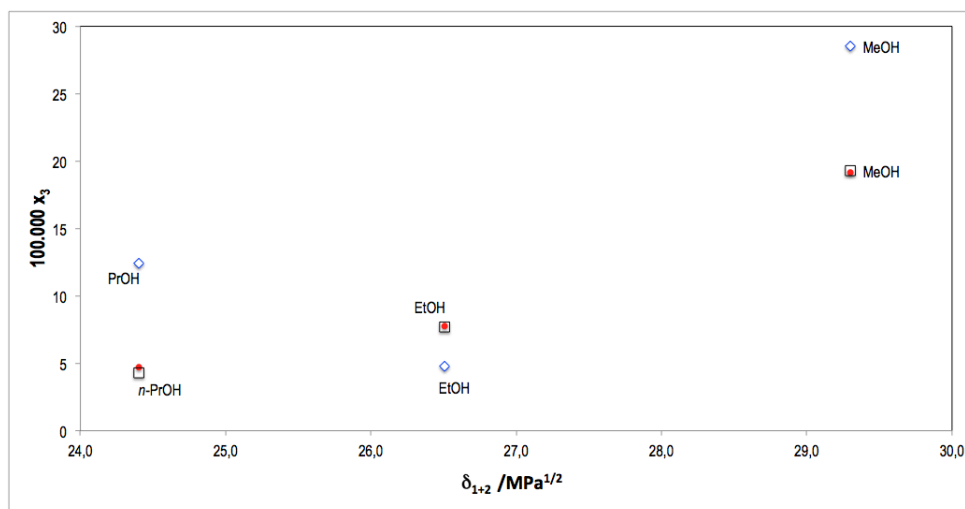


Figura 5-96.: Solubilidad experimental de la SD, en MeOH, EtOH y *n*-PrOH (◻= en este trabajo; ●= Mauger *et al.* y ◇= Zang *et al.*)

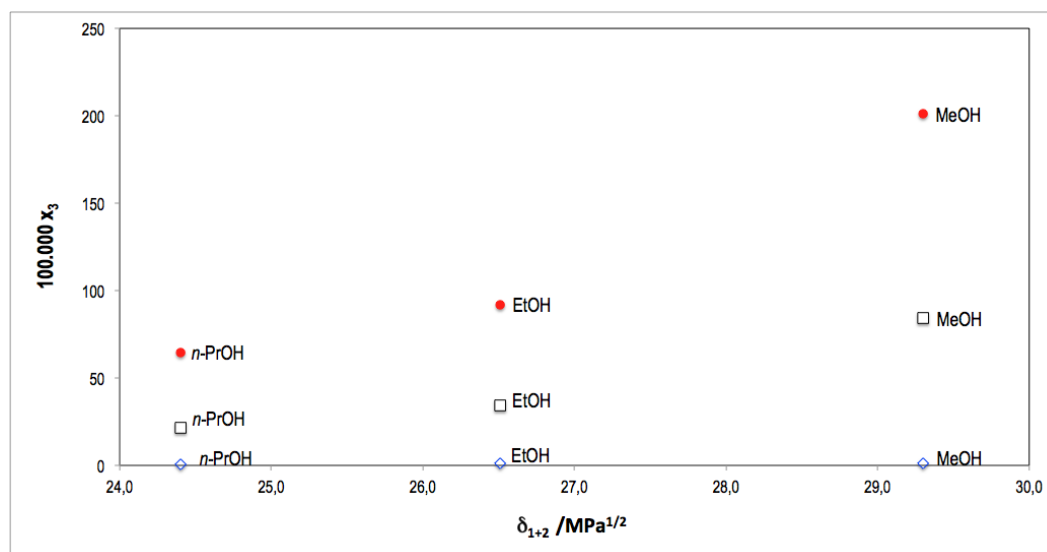


Figura 5-97.: Solubilidad experimental de la SMR y SMT, en MeOH, EtOH y *n*-PrOH (□= en este trabajo (SMR); ●= en este trabajo (SMT) y ◇= Zang *et al.*)

En las figuras 5-98, 5-99, 5-100, se presenta el perfil de las isoterms de solubilidad a 298,15 K, de las tres sulfonamidas en las diferentes mezclas cosolventes (MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W). En este contexto, en la mezcla cosolvente MeOH+W, en donde la polaridad de las mezclas se encuentra entre 29,30 y 47,86 $\text{MPa}^{1/2}$, la máxima solubilidad de las sulfonamidas se alcanza en el MeOH puro, debido a que la polaridad de las sulfonamidas es menor a la polaridad del MeOH. En cuanto a la mezcla cosolvente EtOH+W, en donde las polaridades de las mezclas se encuentra entre 26,51 y 47,86 $\text{MPa}^{1/2}$, se puede apreciar que la máxima solubilidad de las sulfonamidas se alcanza en la mezcla cosolvente con $w_{\text{EtOH}} = 0,80$ cuya polaridad es de 30,22 $\text{MPa}^{1/2}$, una polaridad superior a la polaridad de las sulfonamidas ($\delta_{SD}=28,89$ $\delta_{SMR}=28,10$ y $\delta_{SMT}=27,42$ $\text{MPa}^{1/2}$), y muy similar a la de la mezcla cosolvente MeOH+W con $w_{\text{MeOH}} = 0,90$ la cual tiene una polaridad de 30,80 $\text{MPa}^{1/2}$, sin embargo para el caso del sistema MeOH+W la máxima solubilidad no se alcanza en una mezcla cosolvente, lo que pone en evidencia la influencia del número de carbonos de la cadena alifática del alcohol. Finalmente la máxima solubilidad de las tres sulfonamidas en mezclas cosolventes *n*-PrOH+W, se alcanza en la mezcla con $w_{n\text{-PrOH}} = 0,80$ con una polaridad de 28,31 $\text{MPa}^{1/2}$, muy similar a la de las tres sulfonamidas, lo cual concuerda con la teoría de soluciones regulares de Hildebrand [107, 184–187].

Es evidente la influencia del entorno sobre la polaridad del soluto, debido a las diferentes interacciones que se presentan entre el soluto y el solvente, las cuales dependen de la naturaleza química del solvente y en este caso en particular de las propiedades de las mezclas

cosolventes. Mientras que las mezclas cosolventes MeOH+W y EtOH+W, libres de soluto presentan una entalpía de mezcla negativa en todos los rangos de concentración debido a la formación de puentes de hidrógeno (proceso exotérmico), en cuanto a la mezcla cosolvente *n*-PrOH+W en mezclas ricas en *n*-PrOH, la entalpía de mezcla es positiva debido a la despolimerización del *n*-PrOH lo que promovería por sí mismo un incremento en la energía Gibbs de solución y por ende una disminución de la solubilidad de los solutos; en las mezclas ricas en agua la entalpía es negativa, y por lo tanto la baja polaridad del *n*-PrOH, en comparación de los otros solventes (MeOH, EtOH y W), promovería una mayor interacción con las sulfonamidas.

De otro lado, se puede observar que el MeOH es mejor cosolvente en mezclas ricas en MeOH, mientras que en mezclas ricas en agua, el *n*-PrOH, promueve un mayor aumento en la solubilidad de cada sulfonamida.

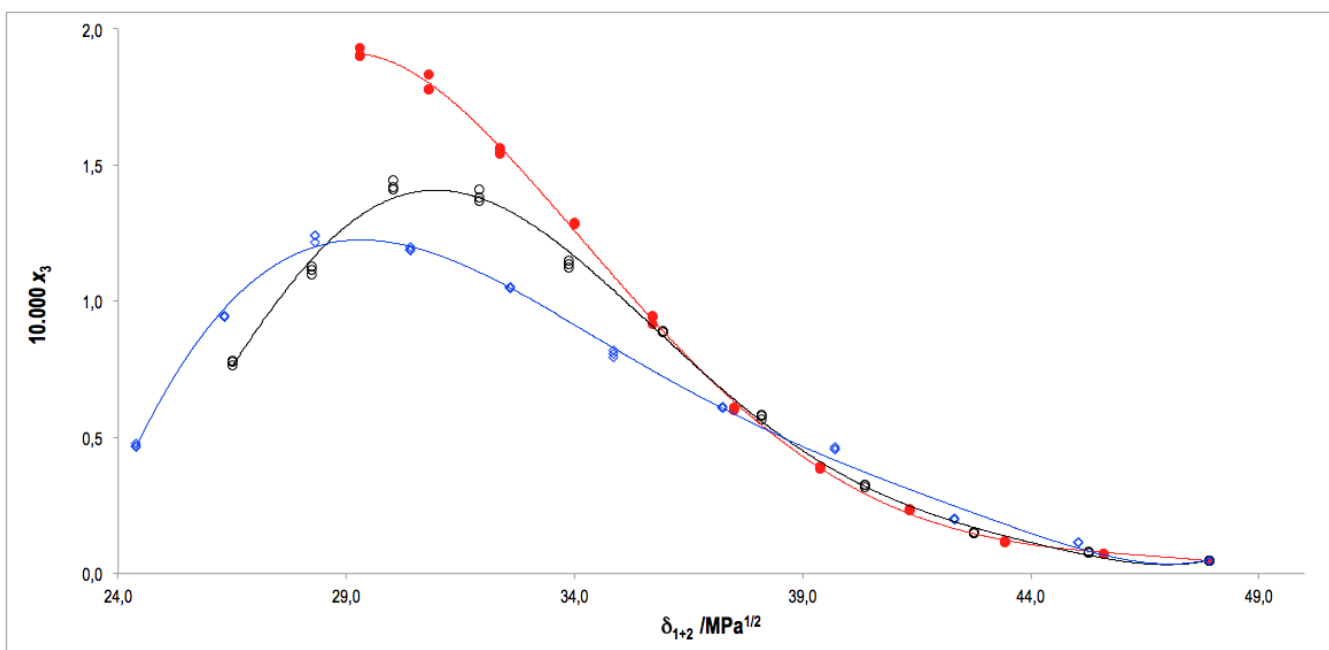


Figura 5-98.: Solubilidad experimental de la SD en mezclas MeOH+W(●); EtOH+W(○) y *n*-PrOH+W(◇) a 298,15 K

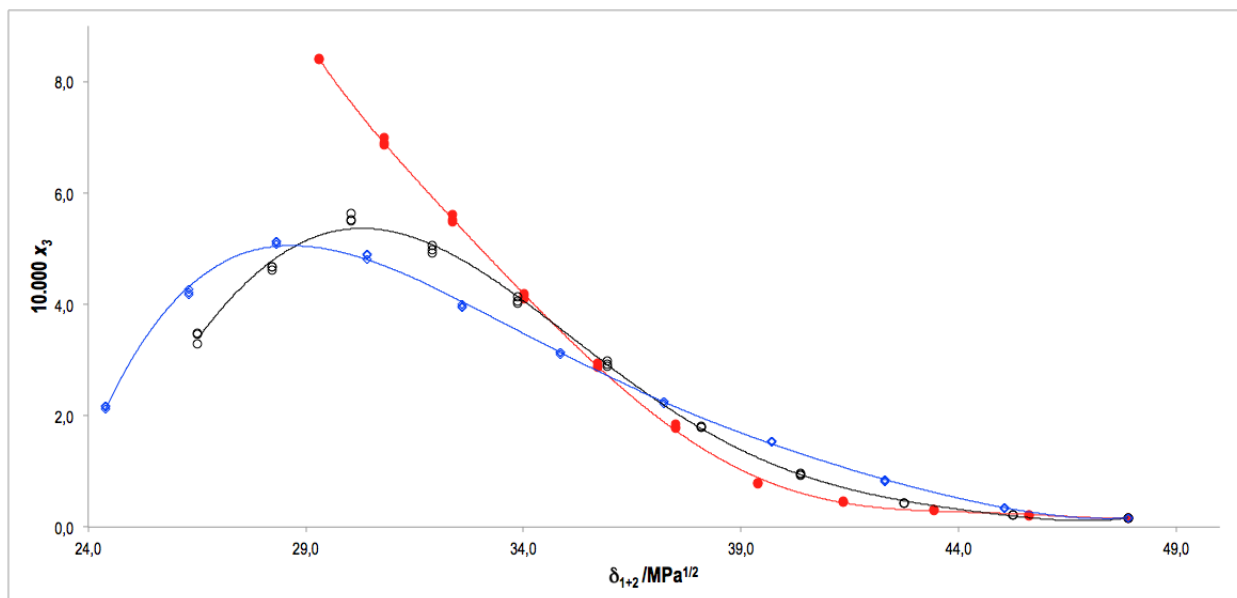


Figura 5-99.: Solubilidad experimental de la SMR MeOH+W(●); EtOH+W(○) y *n*-PrOH+W(◇) a 298,15 K

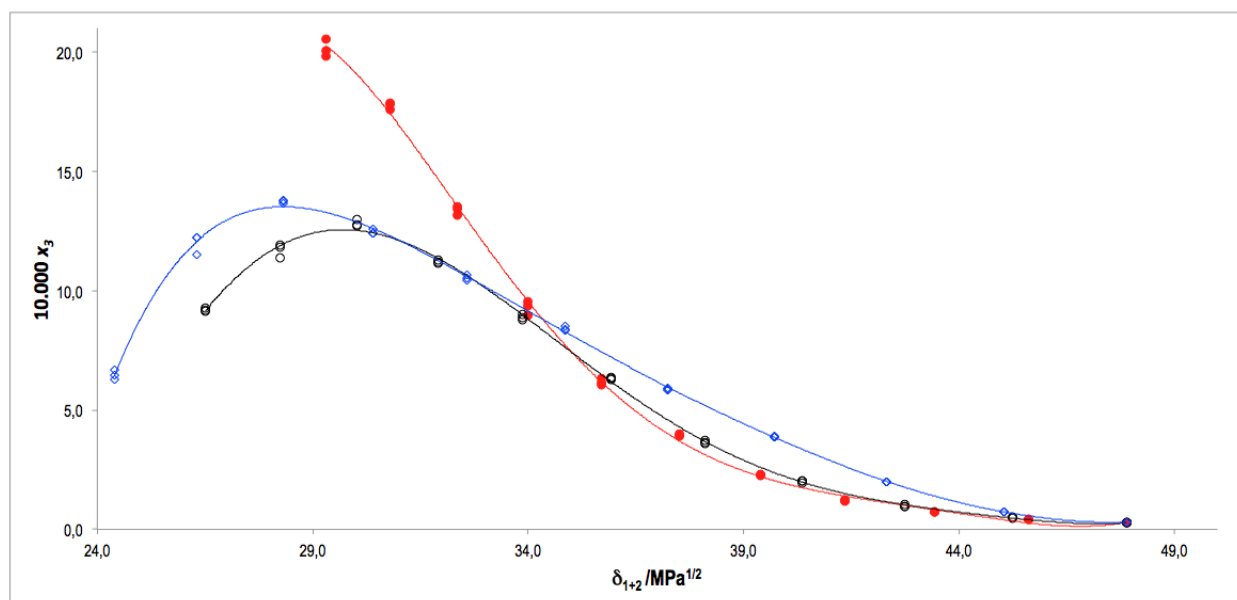


Figura 5-100.: Solubilidad experimental de la SMT en MeOH+W(●); EtOH+W(○) y *n*-PrOH+W(◇) a 298,15 K

5.2.23. Solvatación preferencial de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W

Las figuras 5-101, 5-102 y 5-103 muestran una relación entre la polaridad de las sulfonamidas y los sistemas cosolventes (MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W), en este sentido, el parámetro de solvatación preferencial en el sistema cosolvente MeOH+W (en donde la máxima solubilidad de las tres sulfonamidas se alcanza en un solvente puro), muestra dos tendencias, una negativa en mezclas ricas en agua y otra positiva en mezclas intermedias y ricas en MeOH; en los sistema EtOH+W y *n*-PrOH (en donde la máxima solubilidad de las sulfonamidas se alcanza en una mezcla cosolvente), el parámetro de solvatación preferencial muestra tres tendencias, dos negativas una en mezclas ricas en agua y otra en mezclas ricas en alcohol respectivamente, en donde los fármacos se hidratan preferencialmente y una positiva en mezclas intermedias en donde los fármacos son solvatados por el alcohol.

Retomando el sistema EtOH+W, es interesante observar que las sulfonamidas se hidratan preferencialmente de nuevo en mezclas ricas en EtOH a partir de $x_1 = 0,55$ para la SD, $x_1 = 0,55$ ó $0,60$ para la SMR y $x_1 = 0,60$ ó $0,65$ para la SMT, que son mezclas que tienen un parámetro de solubilidad similar a las mezclas cosolventes en donde se alcanza el máximo de solubilidad de los fármacos. En cuanto al sistema cosolvente *n*-PrOH+W, este presenta un comportamiento similar al del sistema EtOH+W, sin embargo esta segunda tendencia de las sulfonamidas a hidratarse se presenta en la mezcla cosolvente cercana a $x_1 = 0,50$, la cual también tiene una polaridad similar a la de las sulfonamidas, lo que presenta una evidencia de que la solvatación preferencial depende de la polaridad de los solutos.

Es interesante observar que tanto en mezclas de MeOH+W (figura 5-35), EtOH+W (figura 5-66) y *n*-PrOH+W (figura 5-95), el parámetro de solvatación preferencial $\delta_{x_{1,3}}$ de las sulfonamidas en mezclas ricas en agua tiende a ser menor a medida que la polaridad de los fármacos disminuye, así: SMT ($\delta_{SMT} = 27,4 \text{ MPa}^{1/2}$) > SMR ($\delta_{SMR} = 28,10 \text{ MPa}^{1/2}$) > SD ($\delta_{SD} = 28,89 \text{ MPa}^{1/2}$), posiblemente debido a que al disminuir la polaridad de los fármacos, gracias al aumento del número de grupos metilo (-CH₃), se presenta una mayor hidratación hidrofóbica. En mezclas de composición intermedia y ricas en cosolvente el comportamiento se invierte, por lo que a medida que la polaridad disminuye, el parámetro de solvatación preferencial $\delta_{x_{1,3}}$, tiende a aumentar, debido posiblemente como ya se había mencionado, a que al aumentar la concentración del cosolvente, las interacciones entre los grupos no polares de cada uno de los fármacos y la cadena alifática de los alcoholes se incrementa.

Otra posible explicación del comportamiento del $\delta_{x_{1,3}}$ en función de x_1 , es que las sulfonamidas podrían actuar en solución como ácidos de Lewis gracias a los átomos de hidrógeno presentes en sus grupos -NH₂ y -NH- (figuras 2-7, 2-8 y 2-9) con el fin de establecer enlaces de hidrógeno con los grupos funcionales aceptores de protones en los disolventes (átomos de

oxígeno en los grupos -OH). Además, estos fármacos podrían actuar como bases de Lewis gracias a los pares de electrones libres en los átomos de oxígeno del grupo -SO₂- o los átomos de nitrógeno de los grupos -NH₂ y =N-, para interactuar con átomos de hidrógeno en agua.

De acuerdo con los resultados de solvatación preferencial, es conjeturable que, en mezclas de composición de MeOH ($0,30 \leq x_1 \leq 1,00$), de EtOH ($0,35 \leq x_1 \leq 0,55 - 0,65$), de *n*-PrOH ($0,20 \leq x_1 \leq 0,45$ o 50), las sulfonamidas están actuando como ácidos de Lewis con las moléculas de metanol, etanol y propanol puesto que estos cosolventes son más básicos que el agua, es decir, los respectivos parámetros de Kamlet-Taft como aceptores de hidrógeno son $\beta_{n-PrOH} = 0,80$, $\beta_{EtOH} = 0,75$, $\beta_{MeOH} = 0,70$ frente a $\beta_W = 0,47$ [135]. De otro lado, en mezclas MeOH+W ($0,00 \leq x_1 \leq 0,30$), y mezclas EtOH+W ($0,00 \leq x_1 \leq 0,20$), y ($0,55 - 0,65 \leq x_1 \leq 1,00$), y mezclas *n*-PrOH+W ($0,00 \leq x_1 \leq 0,15$) y ($0,45 - 0,60 \leq x_1 \leq 1,00$), donde estos fármacos son preferentemente hidratados por el agua, estos compuestos estarían actuando principalmente como una base de Lewis frente al agua debido a que los parámetros de acidez de Kamlet-Taft son, $\alpha_W = 1,017$, $\alpha_{MeOH} = 0,990$, $\alpha_{EtOH} = 0,86$ y $\alpha_{n-PrOH} = 0,766$ [134]. Por lo tanto, el orden de acidez de mayor a menor es $W > MeOH > EtOH > n-PrOH$.

Por otro lado, el efecto de los grupos metilo (1 C), etilo (2 C) y propilo (3 C) del MeOH, EtOH y *n*-PrOH, sobre el parámetro de solvatación preferencial, también es descrito en las figuras **5-101**, **5-102** y **5-103**, en donde se observa que el aumento de un carbono en la cadena alifática del alcohol, ocasiona una mayor solvatación por parte del alcohol en mezclas de composición cosolvente intermedias, posiblemente debido a que las interacciones no polares como las de van der Waals, son favorecidas por el aumento de un carbono en la cadena alifática del EtOH y dos en el *n*-PrOH con respecto al MeOH, entre las sulfonamidas y el cosolvente. Además se puede observar un corrimiento en la concentración cosolvente en donde el $\delta x_{1,3} = 0$, hacia medios de menor concentración de cosolvente, al disminuir la polaridad del alcohol ($\delta_{MeOH} = 29,30 \text{ MPa}^{-1/2}$, $\delta_{EtOH} = 26,51 \text{ MPa}^{-1/2}$ y $\delta_{n-PrOH} = 24,40 \text{ MPa}^{-1/2}$) debido a que el aumento de carbonos en la cadena alifática, disminuye la polaridad de los alcoholes, por lo que es necesario una menor concentración de cosolvente para que la mezcla tenga una polaridad similar a la de las sulfonamidas; este fenómeno se presenta, posiblemente debido a que las esferas de solvatación del fármaco tienen una composición cosolvente cuyo parámetro de solubilidad es similar al de la sulfonamida; es por tanto que, una vez la mezcla cosolvente tiene una polaridad menor a la de la sulfonamida, se observa una disminución del parámetro de solvatación preferencial ($\delta x_{1,3}$), mostrando que los fármacos tienden a hidratarse con el objetivo de aumentar la polaridad de las esferas de solvatación en función de la polaridad de las sulfonamidas.

En las figuras **5-101**, **5-102** y **5-103** se observa además que los valores del parámetro de solvatación preferencial ($\delta x_{1,3}$) en mezclas ricas en cosolvente, disminuyen a medida que

aumenta el número de carbonos en la cadena alifática, debido a que como ya se había mencionado en el párrafo anterior, a menor polaridad del cosolvente se presentaría una mayor tendencia de las sulfonamidas a la hidratación, como consecuencia de la disminución de la polaridad del alcohol (aumento del número de carbonos en la cadena alifática), para que la esfera de solvatación tenga una polaridad similar a la del fármaco.

En cuanto a la influencia del número de carbonos de la cadena alifática de los alcoholes en la hidratación preferencial de las sulfonamidas en mezclas cosolventes ricas en agua, esta no es clara. Si bien entre el MeOH y EtOH se presenta una relación, puesto que el incremento de un carbono en la cadena alifática (MeOH→EtOH) promueve la disminución del valor del parámetro de solvatación ($\delta x_{1,3}$), por lo que se esperaría que con *n*-PrOH, se obtuvieran $\delta x_{1,3}$ con valores inferiores a los obtenidos con el EtOH, en el sistema *n*-PrOH+W los valores de $\delta x_{1,3}$ son superiores a los del sistema EtOH+W y menores que los del sistema MeOH+W.

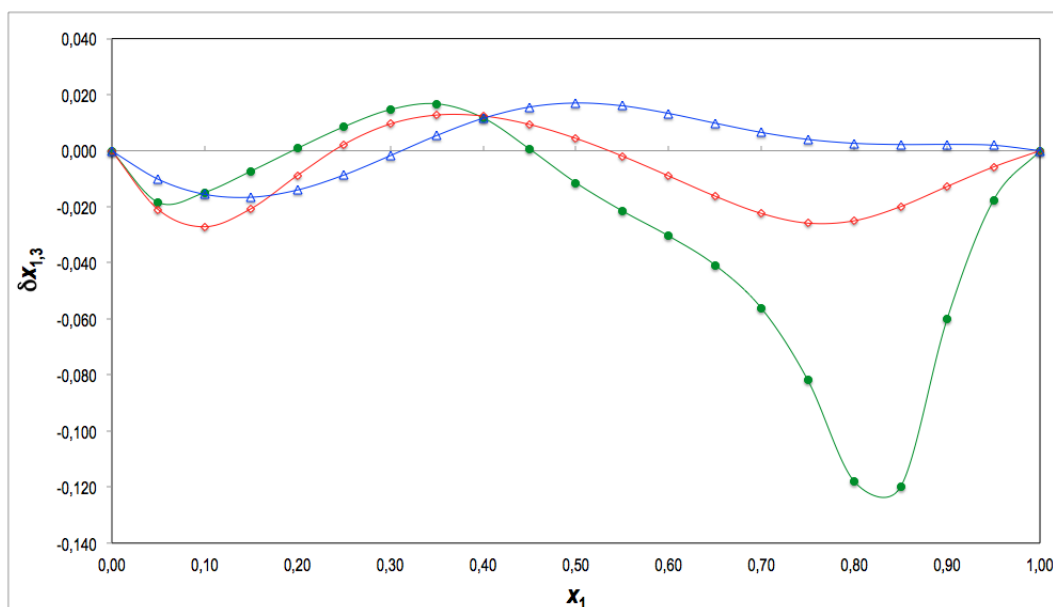


Figura 5-101.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SD en mezclas cosolventes \triangle =MeOH+W, \diamond =EtOH+W y \bullet =*n*-PrOH+W a 303,15 K

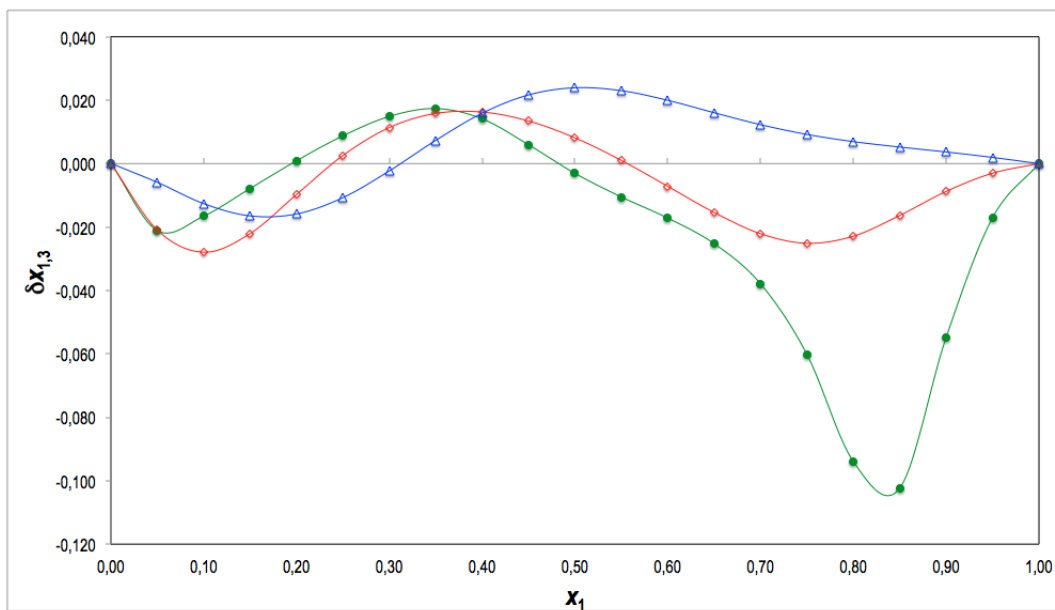


Figura 5-102.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMR en mezclas cosolventes \triangle =MeOH+W, \diamond =EtOH+W y \bullet =n-PrOH+W a 303,15 K

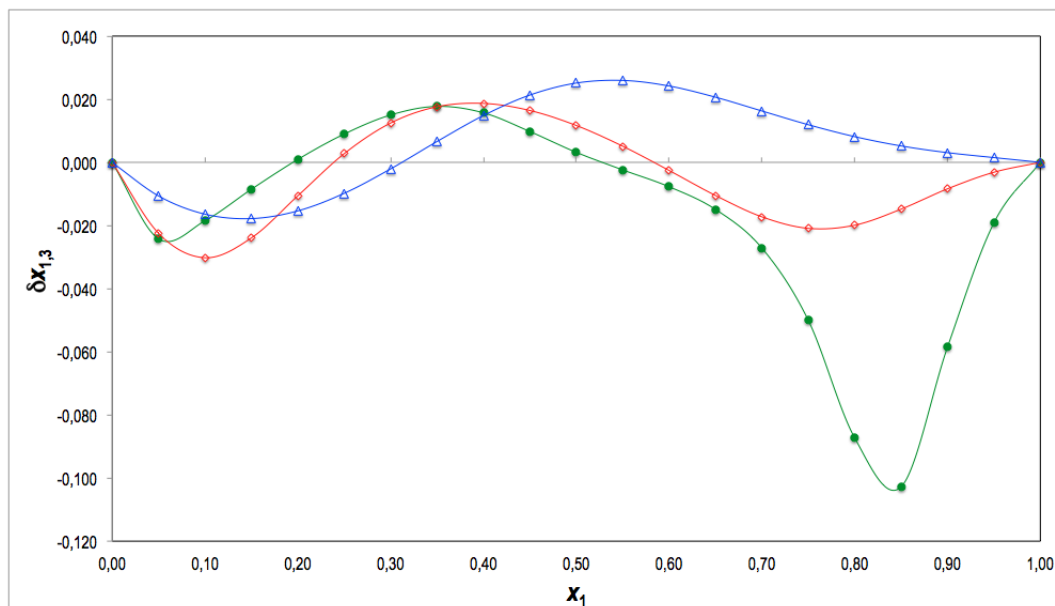


Figura 5-103.: Valores de $\delta x_{1,3}$ de la SMT en mezclas cosolventes \triangle =MeOH+W, \diamond =EtOH+W y \bullet =n-PrOH+W a 303,15 K

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

5.3.1. Aplicación del modelo de Yalkowsky-Roseman para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K

En la tabla 5-42 se presenta la solubilidad logarítmica ($\log x_3^{Cal}$) calculada mediante la ecuación 2-49, la solubilidad experimental y la calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman para SD, SMR y SMT en mezclas MeOH+W a 298,15 K, así mismo, la desviación típica calculada como la diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada y el porcentaje de error de cada valor calculado con respecto al determinado experimentalmente calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\%Err = 100 \times \left| \frac{x_3^{Exp} - x_3^{Cal}}{x_3^{Exp}} \right| \quad (5-29)$$

En el caso de la SD y SMT los menores porcentajes de error se presentan en mezclas ricas en agua y los mayores en mezclas intermedias en donde se alcanzan valores cercanos al 40 % para SD y 20 % para la SMT; en cuanto a la SMR, los valores más bajos se encuentran en mezclas ricas en MeOH y los mayores en mezclas intermedias, en donde al igual que la SMR, se obtienen valores alrededor del 40 %.

De acuerdo a las figuras 5-104, 5-105 y 5-106, el modelo de Yalkowsky-Roseman presenta desviaciones positivas en mezclas ricas en agua y negativas en mezclas ricas en metanol, respecto a la solubilidad experimental, las cuales pueden ser observadas con mayor claridad en la figura 5-107. Una posible explicación del por qué, mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman en mezclas cosolventes cuya concentración de MeOH es baja, se obtienen valores de solubilidad mayores a los experimentales, es que el modelo no tiene en cuenta la posible estructuración del agua alrededor de los grupos no polares de las sulfonamidas [162, 163]; además, los autores proponen que los alcoholes de baja masa molar, promueven la estructuración del agua alrededor de su grupo apolar, coaccionando estas desviaciones [36].

Finalmente, de acuerdo a la figura 5-108, en donde se calcula el poder de disolución del cosolvente (MeOH) σ , al graficar $\log x_3^{Cal}$ vs f_1 , se obtiene que σ es SMT(1,85) > SMR(1,71) > SD(1,59), por lo que se puede deducir de manera general que el MeOH mejora su poder disolvente a medida que aumentan los grupos metilo de las sulfonamidas, posiblemente debido a que se promueven interacciones no polares, lo que favorecería la solubilidad de estos fármacos.

Tabla 5-42.: Solubilidad experimental y calculada según el modelo Yalkowsky-Rosean de SD, SMR y SMT en mezclas MeOH+W a 298,15K

w_1	x_1	δ_{1+2}	Φ_1	V_{1+2}	$\log 10^5 x_3^{Cal}$	$10^5 x_3^{Exp}$	x_3^{Cal}	Residual	Porcentaje de Error
Sulfadiazina									
0,00	0,0000	47,86	0,000	18,07	-5,313	0,49	0,49	0,00	0,00
0,10	0,0588	45,57	0,123	19,22	-5,116	0,74	0,77	-0,03	3,88
0,20	0,1232	43,39	0,241	20,47	-4,929	1,18	1,18	0,01	0,61
0,30	0,1942	41,33	0,352	21,85	-4,752	2,35	1,77	0,58	24,59
0,40	0,2726	39,36	0,458	23,45	-4,583	3,89	2,61	1,27	32,71
0,50	0,3599	37,49	0,559	25,29	-4,422	6,05	3,79	2,26	37,37
0,60	0,4575	35,70	0,655	27,44	-4,268	9,35	5,39	3,95	42,29
0,70	0,5675	33,99	0,747	29,95	-4,121	12,86	7,56	5,30	41,21
0,80	0,6922	32,36	0,835	32,90	-3,981	15,54	10,44	5,10	32,81
0,90	0,8350	30,80	0,919	36,47	-3,847	17,95	14,22	3,73	20,78
1,00	1,0000	29,30	1,000	40,72	-3,719	19,12	19,12	0,00	0,00
Sulfamerazina									
0,00	0,0000	47,86	0,000	18,07	-4,781	1,65	1,65	0,00	0,00
0,10	0,0588	45,57	0,123	19,22	-4,571	2,09	2,69	-0,60	28,67
0,20	0,1232	43,39	0,241	20,47	-4,371	3,09	4,26	-1,16	37,56
0,30	0,1942	41,33	0,352	21,85	-4,181	4,62	6,59	-1,97	42,73
0,40	0,2726	39,36	0,458	23,45	-4,000	7,87	10,00	-2,12	26,96
0,50	0,3599	37,49	0,559	25,29	-3,828	18,10	14,86	3,23	17,87
0,60	0,4575	35,70	0,655	27,44	-3,664	29,02	21,70	7,32	25,21
0,70	0,5675	33,99	0,747	29,95	-3,507	41,44	31,15	10,29	24,83
0,80	0,6922	32,36	0,835	32,90	-3,356	55,40	44,01	11,39	20,56
0,90	0,8350	30,80	0,919	36,47	-3,213	69,16	61,25	7,91	11,44
1,00	1,0000	29,30	1,000	40,72	-3,075	84,07	84,07	0,00	0,00
Sulfametazina									
0,00	0,0000	47,86	0,000	18,07	-4,551	2,81	2,81	0,00	0,00
0,10	0,0588	45,57	0,123	19,22	-4,322	4,31	4,77	-0,46	10,63
0,20	0,1232	43,39	0,241	20,47	-4,104	7,27	7,86	-0,59	8,09
0,30	0,1942	41,33	0,352	21,85	-3,898	12,24	12,65	-0,41	3,32
0,40	0,2726	39,36	0,458	23,45	-3,701	22,98	19,89	3,09	13,45
0,50	0,3599	37,49	0,559	25,29	-3,514	39,55	30,62	8,93	22,58
0,60	0,4575	35,70	0,655	27,44	-3,335	61,77	46,21	15,56	25,19
0,70	0,5675	33,99	0,747	29,95	-3,165	92,96	68,45	24,51	26,36
0,80	0,6922	32,36	0,835	32,90	-3,001	133,75	99,67	34,08	25,48
0,90	0,8350	30,80	0,919	36,47	-2,845	177,53	142,78	34,75	19,57
1,00	1,0000	29,30	1,000	40,72	-2,696	201,47	201,47	0,00	0,00

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

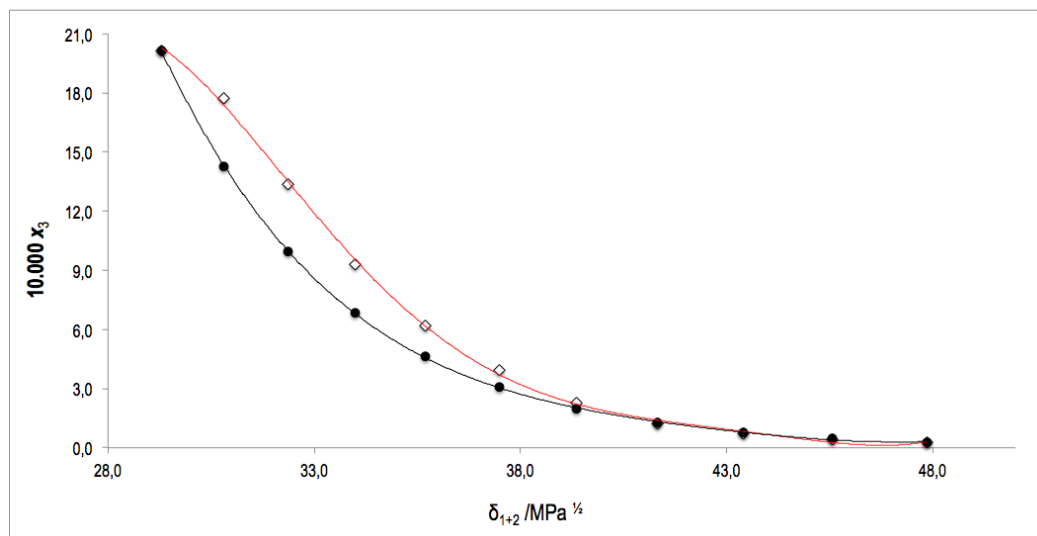


Figura 5-104.: Solubilidad experimental (\diamond) y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman (\bullet) de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.

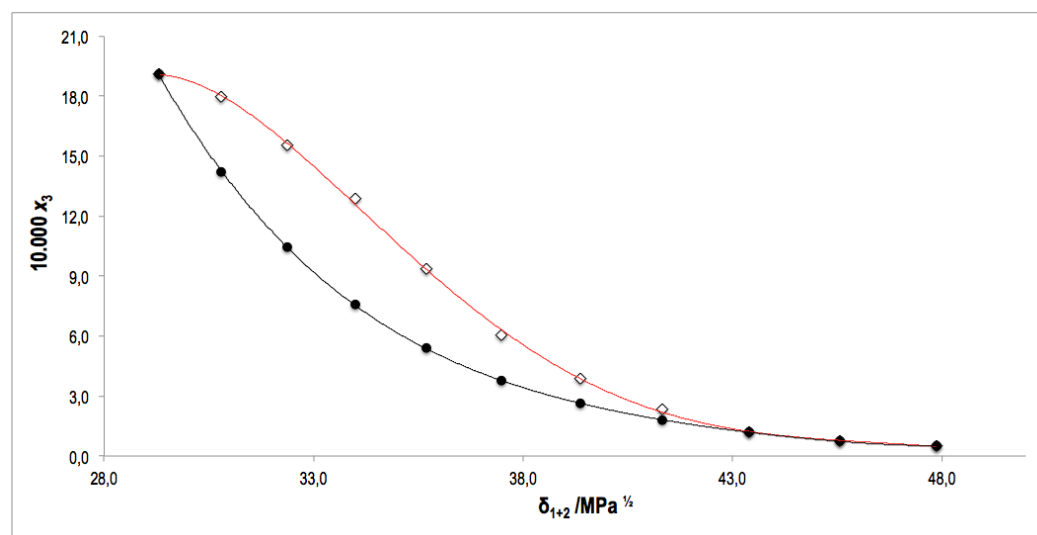


Figura 5-105.: Solubilidad experimental (\diamond) y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman (\bullet) de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.

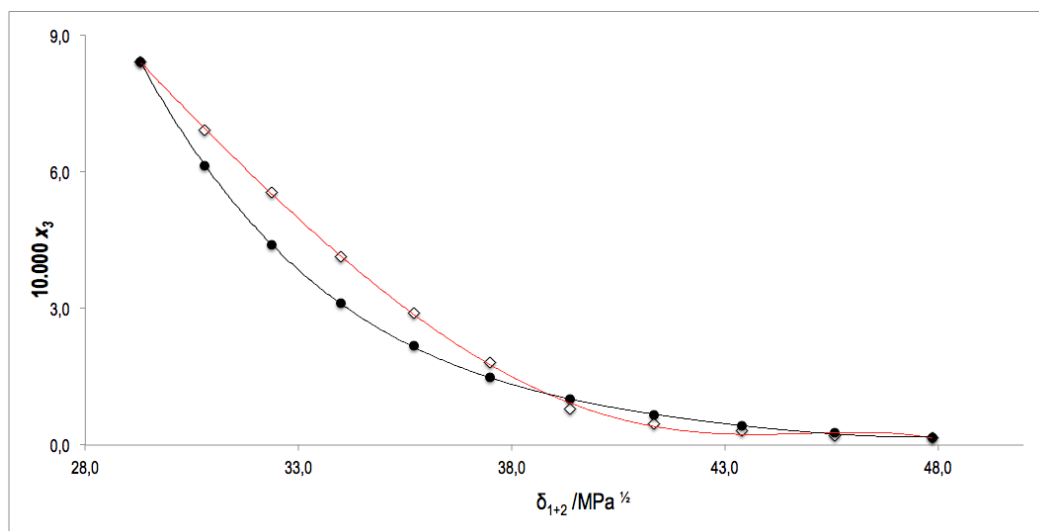


Figura 5-106.: Solubilidad experimental (\diamond) y calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman (\bullet) de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.

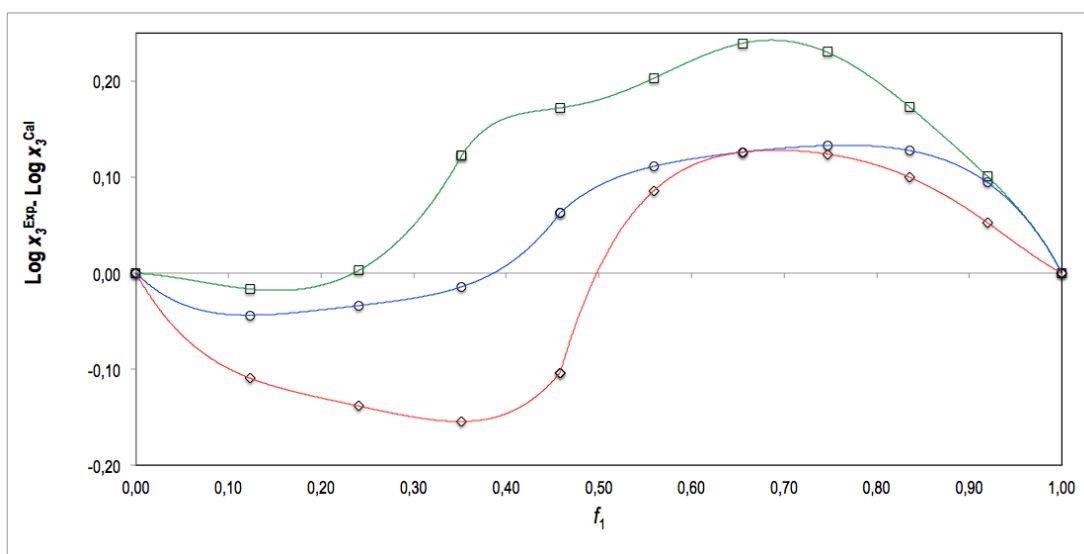


Figura 5-107.: Diferencia logarítmica de la solubilidad de las sulfonamidas (SD= \square , SMR= \diamond y SMT= \circ) [Valor experimental menos el Valor calculado mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman]

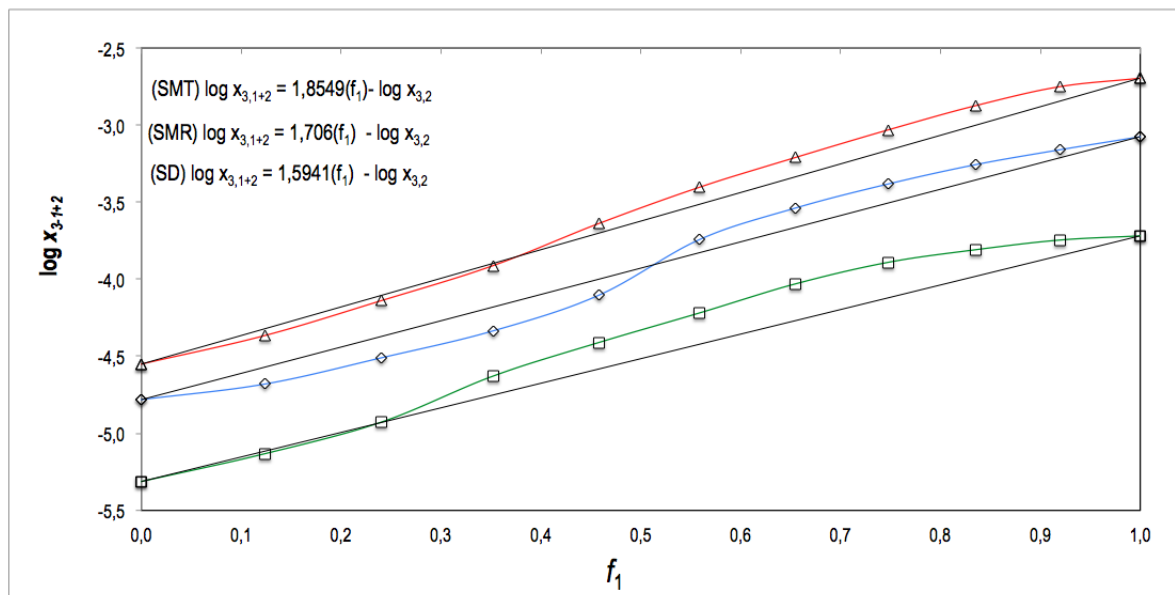


Figura 5-108.: Logaritmo de la solubilidad ($\log x_3^{Cal}$) calculada mediante el modelo de Yalkowsky-Roseman de SD (\square), SMR (\diamond) y SMT (\triangle) en función de a fracción volumétrica de MeOH a 298,15 K

5.3.2. Aplicación del modelo extendido de Hildebrand para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n-PrOH+W a 298,15 K

El volumen molar de cada sulfonamida, fue calculado mediante el método de contribución de grupos, desarrollado por Fedors (Anexo B) [178], y la fracción volumétrica del cosolvente (MeOH, EtOH y n-PrOH) en la mezcla libre de soluto, dato a su vez necesario para calcular la polaridad de la mezcla cosolvente de acuerdo a la ecuación 2-56, se ha calculado según la expresión:

$$f_1 = \frac{x_1 M_1 \rho_1^{-1}}{x_1 M_1 \rho_1^{-1} + (1 - x_1) M_2 \rho_2^{-1}} \quad (5-30)$$

En donde M_1 y M_2 son las masas molares del alcohol y el agua y ρ_1 y ρ_2 son las densidades del alcohol y el agua respectivamente.

La fracción volumétrica del solvente (solventes puros o mezcla cosolvente) en la solución saturada fue calculada de acuerdo a la siguiente ecuación y reemplazada en las ecuaciones

2-53 y 2-57:

$$f_{1+2} = \frac{(1 - x_3)V_{1+2}}{x_3V_3 + (1 - x_3)V_{1+2}} \quad (5-31)$$

en donde V_3 es el volumen molar de cada fármaco, x_3 es la solubilidad del fármaco, y V_{1+2} es el volumen molar de la mezcla cosolvente calculada como:

$$V_{1+2} = \frac{x_1M_1 + x_2M_2}{\rho_{1+2}} \quad (5-32)$$

En la tabla **5-43** y las figuras **5-109**, **5-110**, **5-111**, **5-112**, **5-113**, **5-114**, **5-115**, **5-116** y **5-117**, se presentan, la solubilidad experimental, la solubilidad ideal (ecuación 2-21) y la solubilidad calculada usando el modelo de soluciones regulares (ecuación 2-53) [20], expresadas en fracción molar, en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes. En todos los casos, los datos calculados mediante el modelo de soluciones regulares difieren de los datos experimentales, sobre todo en mezclas ricas en agua (tabla **5-43**), debido a la gran diferencia entre el parámetro de solubilidad del solvente y el soluto, por lo que se observa que la tendencia de las isotermas de solubilidad de cada sulfonamida se aleja de un comportamiento cuasi-ideal (soluciones regulares).

De otro lado se puede observar en las figuras **5-112**, **5-115** y **5-116**, que ningún punto de la curva de solubilidad calculado mediante el modelo de soluciones regulares coincide con la solubilidad ideal, debido a que el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes no coincide con los parámetros de solubilidad de las sulfonamidas.

Tabla 5-43.: Solubilidad experimental y calculada mediante el método de soluciones regulares de SD, SMR y SMT, en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W a 298,15 K

Mezcla cosolvente	δ_{1+2}^a	SD		SMR		SMT	
		x_3^{Cal}	x_3^{Exp}	x_3^{Cal}	x_3^{Exp}	x_3^{Cal}	x_3^{Exp}
MeOH+W	47,86	$1,061 \times 10^{-12}$	$4,869 \times 10^{-6}$	$1,6686 \times 10^{-17}$	$1,6543 \times 10^{-5}$	$1,0258 \times 10^{-22}$	$2,8139 \times 10^{-5}$
	45,57	$1,483 \times 10^{-10}$	$7,372 \times 10^{-6}$	$1,5234 \times 10^{-14}$	$2,0878 \times 10^{-5}$	$6,4661 \times 10^{-19}$	$4,3089 \times 10^{-5}$
	43,39	$8,967 \times 10^{-9}$	$1,185 \times 10^{-5}$	$4,8060 \times 10^{-12}$	$3,0942 \times 10^{-5}$	$1,1236 \times 10^{-15}$	$7,2739 \times 10^{-5}$
	41,33	$2,607 \times 10^{-7}$	$2,350 \times 10^{-5}$	$5,9614 \times 10^{-10}$	$4,6186 \times 10^{-5}$	$6,2799 \times 10^{-13}$	$1,2244 \times 10^{-4}$
	39,36	$3,983 \times 10^{-6}$	$3,885 \times 10^{-5}$	$3,2620 \times 10^{-8}$	$7,8733 \times 10^{-5}$	$1,3039 \times 10^{-10}$	$2,2984 \times 10^{-4}$
	37,49	$3,460 \times 10^{-5}$	$6,047 \times 10^{-5}$	$8,7261 \times 10^{-7}$	$1,8099 \times 10^{-4}$	$1,1173 \times 10^{-8}$	$3,9554 \times 10^{-4}$
	35,70	$1,831 \times 10^{-4}$	$9,347 \times 10^{-5}$	$1,2271 \times 10^{-5}$	$2,9018 \times 10^{-4}$	$4,3540 \times 10^{-7}$	$6,1770 \times 10^{-4}$
	33,99	$6,260 \times 10^{-4}$	$1,286 \times 10^{-4}$	$9,8101 \times 10^{-5}$	$4,1437 \times 10^{-4}$	$8,4684 \times 10^{-6}$	$9,2960 \times 10^{-4}$
	32,36	$1,458 \times 10^{-3}$	$1,554 \times 10^{-4}$	$4,7699 \times 10^{-4}$	$5,5397 \times 10^{-4}$	$8,8859 \times 10^{-5}$	$1,3375 \times 10^{-3}$
	30,80	$2,420 \times 10^{-3}$	$1,795 \times 10^{-4}$	$1,4961 \times 10^{-3}$	$6,9156 \times 10^{-4}$	$5,3886 \times 10^{-4}$	$1,7753 \times 10^{-3}$
29,30	$2,984 \times 10^{-3}$	$1,912 \times 10^{-4}$	$3,1897 \times 10^{-3}$	$8,4068 \times 10^{-4}$	$2,0151 \times 10^{-3}$	$2,0147 \times 10^{-3}$	
EtOH+W	47,86	$1,060 \times 10^{-12}$	$4,809 \times 10^{-6}$	$1,6686 \times 10^{-17}$	$1,6543 \times 10^{-5}$	$1,0258 \times 10^{-22}$	$2,8139 \times 10^{-5}$
	45,22	$2,975 \times 10^{-10}$	$7,880 \times 10^{-6}$	$4,0195 \times 10^{-14}$	$2,2454 \times 10^{-5}$	$2,2662 \times 10^{-18}$	$4,9454 \times 10^{-5}$
	42,72	$2,871 \times 10^{-8}$	$1,504 \times 10^{-5}$	$2,5154 \times 10^{-11}$	$4,2787 \times 10^{-5}$	$9,8056 \times 10^{-15}$	$9,9363 \times 10^{-5}$
	40,34	$1,092 \times 10^{-6}$	$3,223 \times 10^{-5}$	$4,8474 \times 10^{-09}$	$9,4546 \times 10^{-5}$	$1,0162 \times 10^{-11}$	$1,9999 \times 10^{-4}$
	38,07	$1,842 \times 10^{-5}$	$5,754 \times 10^{-5}$	$3,3150 \times 10^{-07}$	$1,7995 \times 10^{-4}$	$2,9808 \times 10^{-9}$	$3,6588 \times 10^{-4}$
	35,92	$1,525 \times 10^{-4}$	$8,882 \times 10^{-5}$	$9,1173 \times 10^{-6}$	$2,9400 \times 10^{-4}$	$2,8767 \times 10^{-7}$	$6,3142 \times 10^{-4}$
	33,86	$6,772 \times 10^{-4}$	$1,135 \times 10^{-4}$	$1,1266 \times 10^{-4}$	$4,0762 \times 10^{-4}$	$1,0266 \times 10^{-5}$	$8,8818 \times 10^{-4}$
	31,90	$1,745 \times 10^{-3}$	$1,386 \times 10^{-4}$	$6,9152 \times 10^{-4}$	$4,9863 \times 10^{-4}$	$1,5458 \times 10^{-4}$	$1,1202 \times 10^{-3}$
	30,02	$2,789 \times 10^{-3}$	$1,425 \times 10^{-4}$	$2,3013 \times 10^{-3}$	$5,5529 \times 10^{-4}$	$1,0985 \times 10^{-3}$	$1,2830 \times 10^{-3}$
	28,23	$2,935 \times 10^{-3}$	$1,114 \times 10^{-4}$	$4,4759 \times 10^{-3}$	$4,6557 \times 10^{-4}$	$4,0490 \times 10^{-3}$	$1,1696 \times 10^{-3}$
26,51	$2,139 \times 10^{-3}$	$7,743 \times 10^{-5}$	$5,4289 \times 10^{-3}$	$3,4088 \times 10^{-4}$	$8,4188 \times 10^{-3}$	$9,1845 \times 10^{-4}$	
<i>n</i> -PrOH+W	47,86	$1,060 \times 10^{-12}$	$4,809 \times 10^{-6}$	$1,6686 \times 10^{-17}$	$1,6543 \times 10^{-5}$	$1,0258 \times 10^{-22}$	$2,8139 \times 10^{-5}$
	45,00	$4,549 \times 10^{-10}$	$1,145 \times 10^{-5}$	$7,2971 \times 10^{-14}$	$3,4025 \times 10^{-5}$	$4,9496 \times 10^{-18}$	$7,3743 \times 10^{-5}$
	42,28	$5,853 \times 10^{-8}$	$1,997 \times 10^{-5}$	$7,0340 \times 10^{-11}$	$8,3538 \times 10^{-5}$	$3,9003 \times 10^{-14}$	$2,0056 \times 10^{-4}$
	39,69	$2,615 \times 10^{-6}$	$4,593 \times 10^{-5}$	$1,7703 \times 10^{-8}$	$1,5380 \times 10^{-4}$	$5,9650 \times 10^{-11}$	$3,8867 \times 10^{-4}$
	37,21	$4,593 \times 10^{-5}$	$6,089 \times 10^{-5}$	$1,3585 \times 10^{-6}$	$2,2396 \times 10^{-4}$	$2,1061 \times 10^{-8}$	$5,8810 \times 10^{-4}$
	34,84	$3,548 \times 10^{-4}$	$8,082 \times 10^{-5}$	$3,6713 \times 10^{-5}$	$3,1274 \times 10^{-4}$	$2,0732 \times 10^{-6}$	$8,4149 \times 10^{-4}$
	32,57	$1,328 \times 10^{-3}$	$1,050 \times 10^{-4}$	$3,9465 \times 10^{-4}$	$3,9655 \times 10^{-4}$	$6,5762 \times 10^{-5}$	$1,0549 \times 10^{-3}$
	30,40	$2,626 \times 10^{-3}$	$1,192 \times 10^{-4}$	$1,8825 \times 10^{-3}$	$4,8716 \times 10^{-4}$	$7,7713 \times 10^{-4}$	$1,2453 \times 10^{-3}$
	28,32	$2,955 \times 10^{-3}$	$1,233 \times 10^{-4}$	$4,3792 \times 10^{-3}$	$5,1115 \times 10^{-4}$	$3,8510 \times 10^{-3}$	$1,3725 \times 10^{-3}$
	26,32	$2,021 \times 10^{-3}$	$9,459 \times 10^{-5}$	$5,3995 \times 10^{-3}$	$4,2253 \times 10^{-4}$	$8,8537 \times 10^{-3}$	$1,1980 \times 10^{-3}$
24,40	$8,901 \times 10^{-4}$	$4,710 \times 10^{-5}$	$3,7893 \times 10^{-3}$	$2,1483 \times 10^{-4}$	$1,0292 \times 10^{-2}$	$6,4772 \times 10^{-4}$	

^a δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezcla cosolventes MeOH+W libres de soluto (MPa^{1/2}).

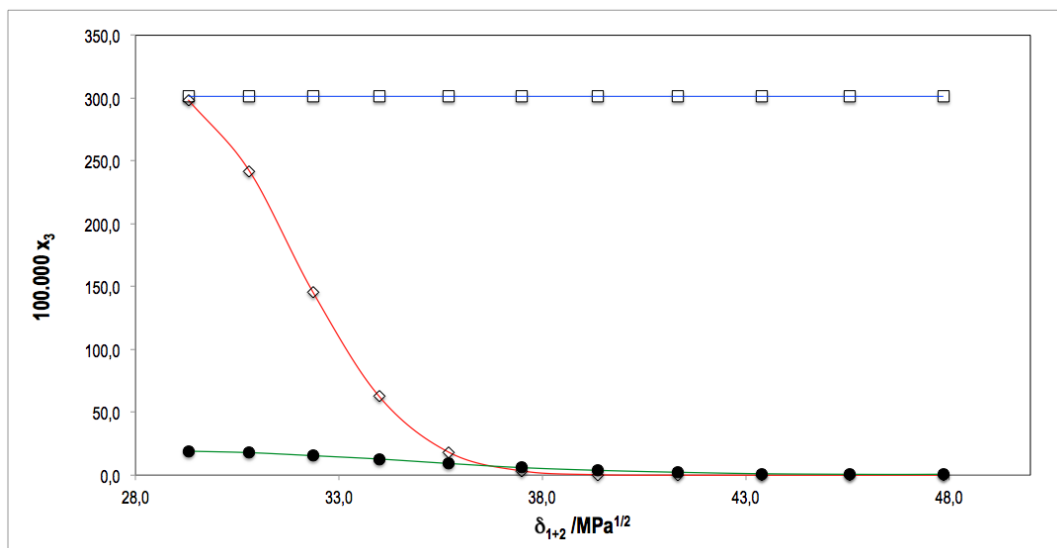


Figura 5-109.: Solubilidad experimental (\bullet), ideal (\square) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (\diamond) de SD en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes MeOH+W a 298,15 K.

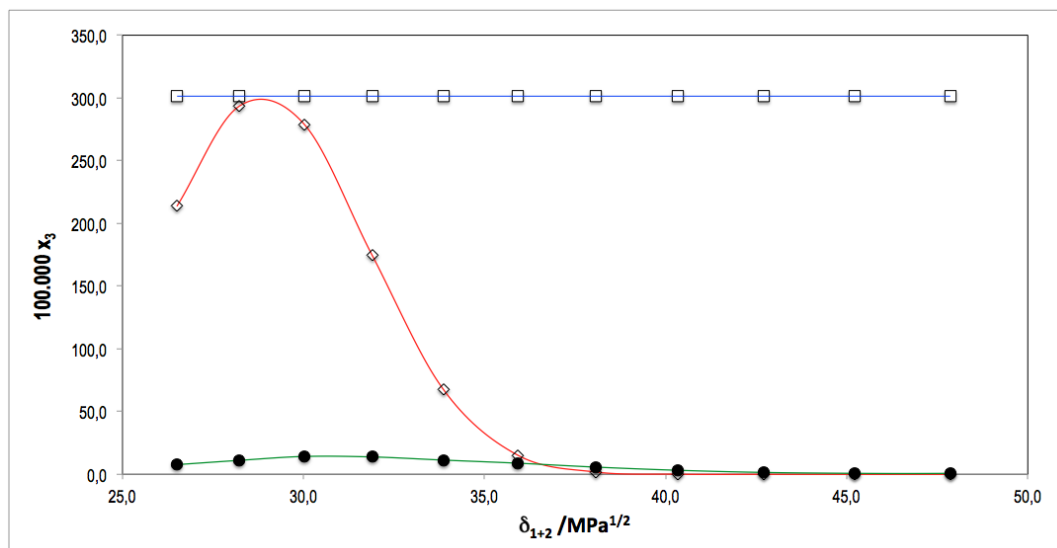


Figura 5-110.: Solubilidad experimental (\bullet), ideal (\square) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (\diamond) de SD en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes EtOH+W a 298,15 K.

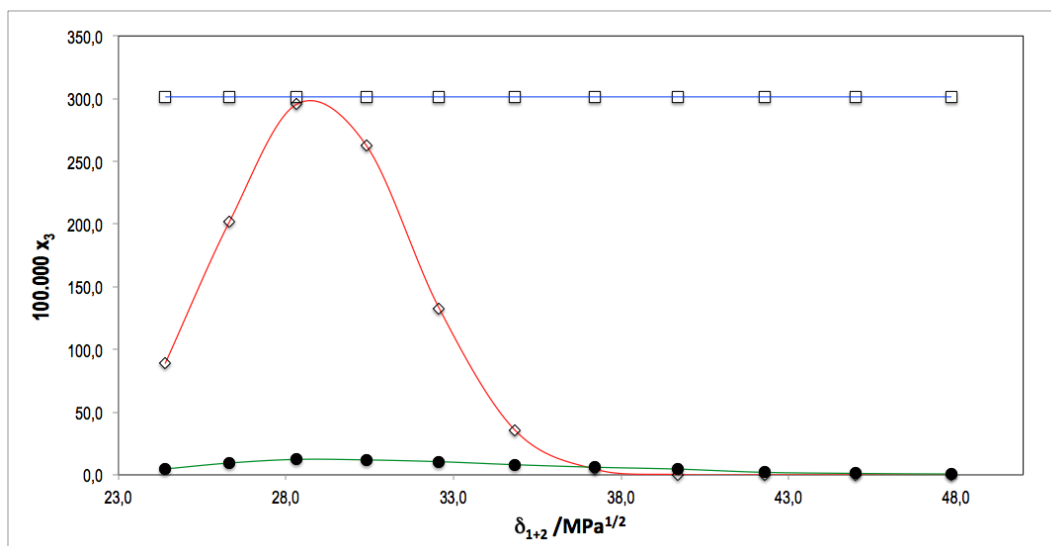


Figura 5-111.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SD en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes *n*-PrOH+W a 298,15 K.

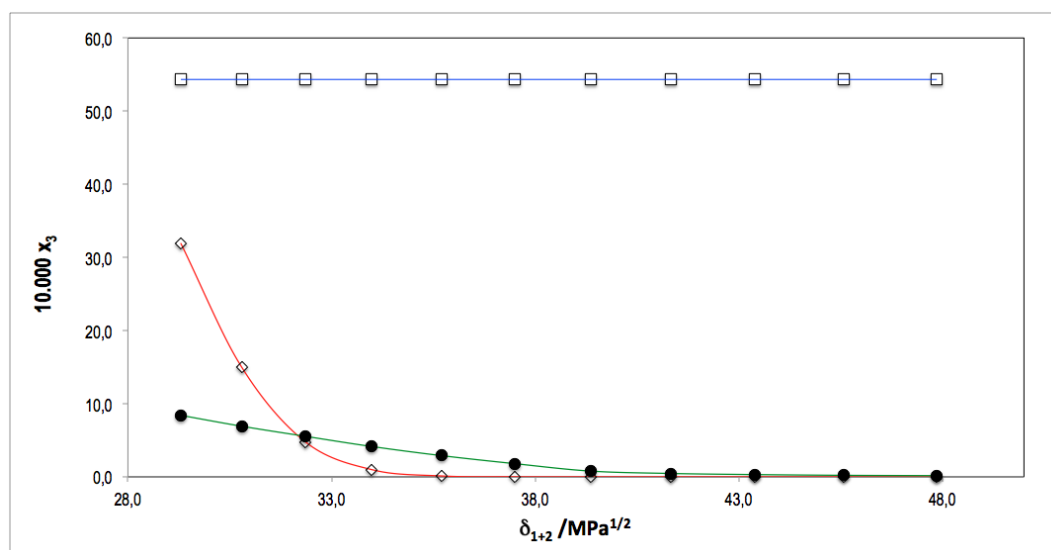


Figura 5-112.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMR en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes MeOH+W a 298,15 K.

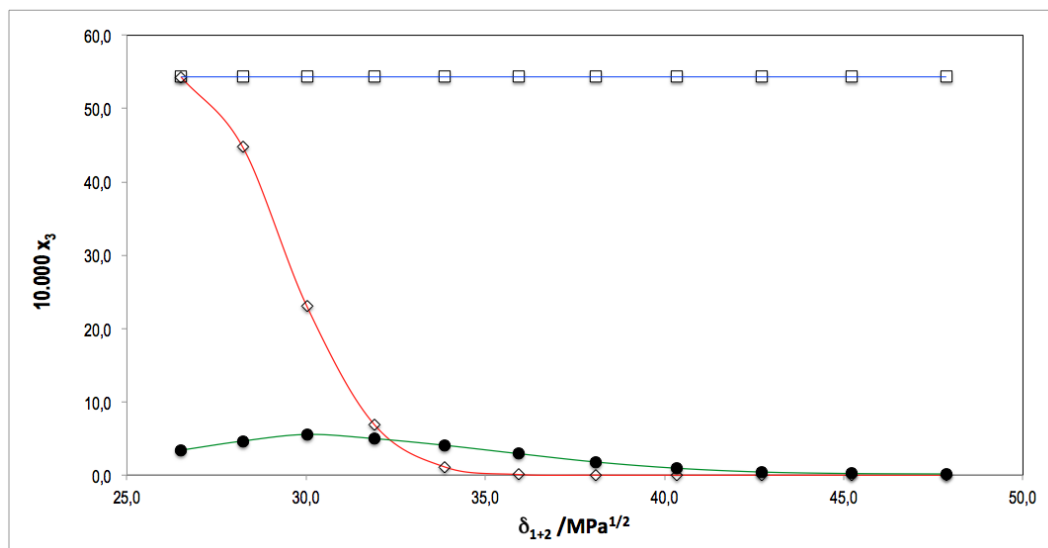


Figura 5-113.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMR en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes EtOH+W a 298,15 K.

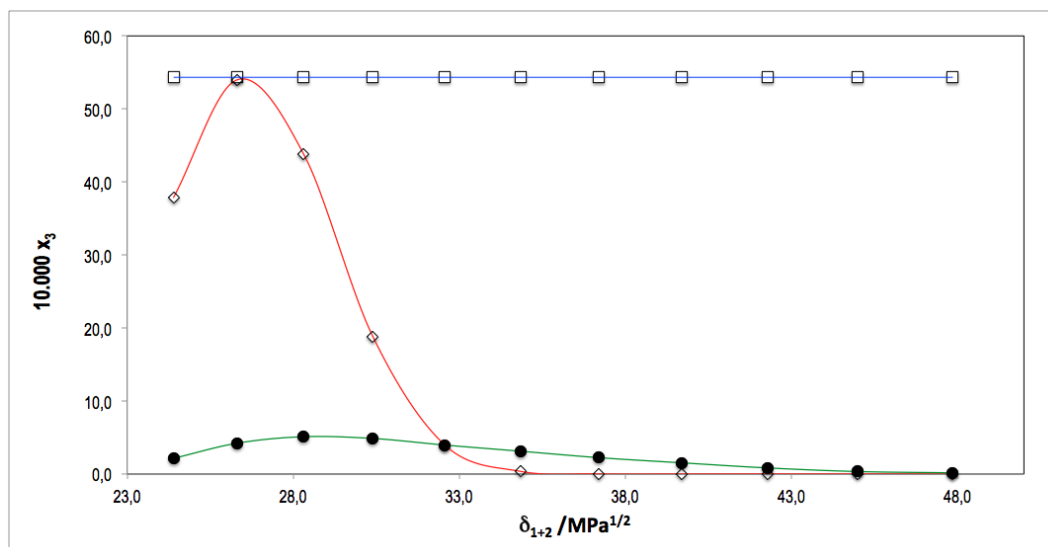


Figura 5-114.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMR en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes n-PrOH+W a 298,15 K.

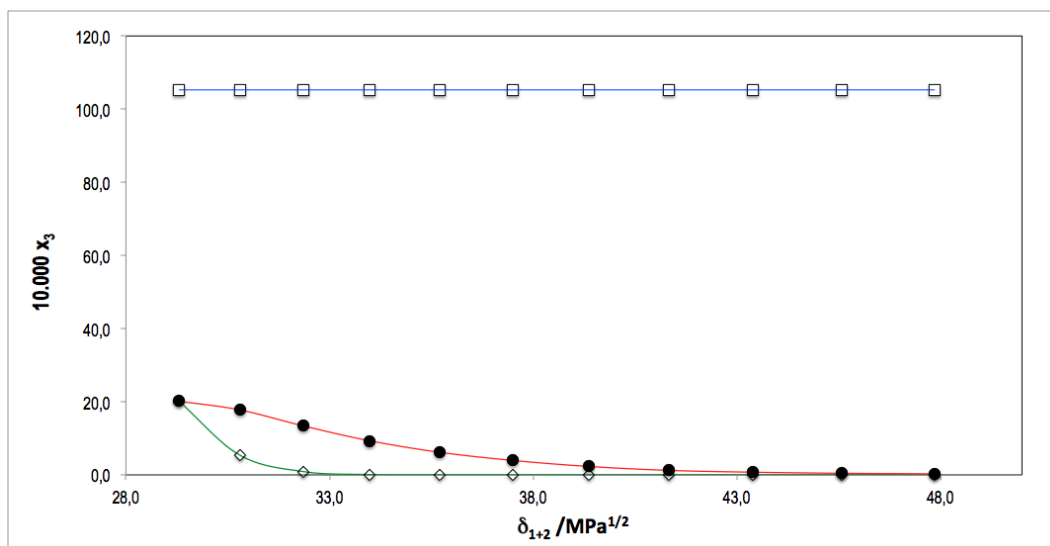


Figura 5-115.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMT en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes MeOH+W a 298,15 K.

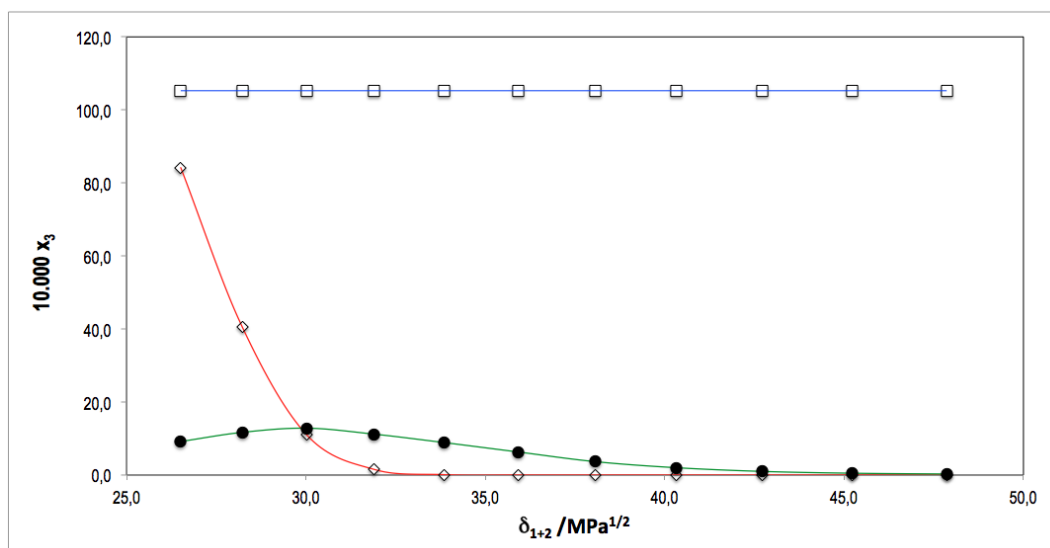


Figura 5-116.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMT en función del parámetro de solubilidad ($\text{MPa}^{1/2}$) de las mezclas solventes EtOH+W a 298,15 K.

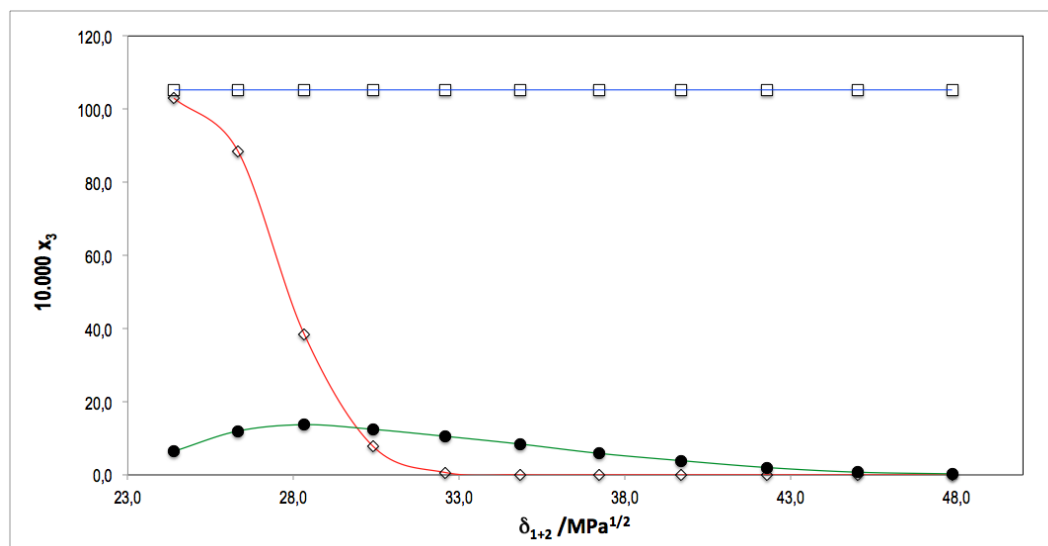


Figura 5-117.: Solubilidad experimental (●), ideal (□) y calculada según el modelo de soluciones regulares de Hildebrand (◇) de SMT en función del parámetro de solubilidad (MPa^{1/2}) de las mezclas solventes *n*-PrOH+W a 298,15 K.

Es evidente que el modelo de soluciones regulares de Hildebrand, no permite obtener datos concordantes con los experimentales. De otro lado, de acuerdo con la teoría de soluciones regulares, cuando el parámetro de solubilidad del fármaco es igual al del solvente o mezcla cosolvente, este alcanza su máxima solubilidad [188]; sin embargo, de acuerdo a las figuras 5-109 a 5-117 en la mayoría de los casos el máximo de solubilidad experimental no concuerda con el máximo de solubilidad obtenido mediante el método de soluciones regulares, observándose un pequeño desplazamiento hacia mezclas más polares. Se debe tener en cuenta que el sistema MeOH+W no puede ser considerado en este análisis debido a que el parámetro de solubilidad calculado de las sulfonamidas estudiadas, es menor al del solvente menos polar (MeOH, $\delta_1 = 29, 30$).

Este tipo de desplazamientos ha sido reportado por otros autores como Liron y Cohen [107, 189, 190] y puede ser debido a las interacciones que se presentan entre el fármaco y los solventes, las cuales pueden modificar la polaridad del soluto, o el método mediante el cual fue calculado el descriptor de polaridad del soluto, el cual no considera la influencia del solvente.

En las tablas 5-44, 5-45 y 5-46, se presentan los valores de los factores *A*, *K* y *W*, para las tres sulfonamidas en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W respectivamente.

Como se indicó anteriormente, según el método extendido de solubilidad de Hildebrand propuesto por Martin *et al*, el factor W responde por las desviaciones presentadas por las soluciones reales respecto a las soluciones regulares [191–193] debido principalmente a interacciones específicas de tipo enlace de hidrógeno, presentes en los sistemas estudiados. Las sulfonamidas (SD, SMR y SMT) y los cuatro solventes (W, MeOH, EtOH y *n*-PrOH) considerados en este estudio, pueden fácilmente establecer este tipo de uniones, ya sea como donores o como aceptores de hidrógeno, debido a los grupos hidroxilo en los cosolventes, y a los grupos $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-$ y $=\text{N}-$ de los fármacos. Se puede observar que a medida que la polaridad de la mezcla cosolvente disminuye por la adición de cosolvente (MeOH, EtOH y *n*-PrOH) el valor del factor W disminuye, posiblemente debido a que la polaridad del medio se asemeja más a la polaridad del fármaco; además, se presenta una disminución en las interacciones tipo puente de hidrógeno y aumentan las interacción tipo van der Waals, lo que promueve un aumento de la solubilidad de las sulfonamidas estudiadas.

En las figuras **5-118**, **5-119**, **5-120**, **5-121**, **5-122**, **5-123**, **5-124**, **5-125** y **5-126** se presenta la variación del factor W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes, en donde se observa un comportamiento que se desvía ligeramente de la linealidad. En las tablas **5-44**, **5-45** y **5-46**, se presentan los valores calculados del factor W , obtenidos utilizando polinomios de grados 1 a 4 de acuerdo a las ecuaciones H-1 a H-4, con los respectivos parámetros descritos en las tablas **H-1**, **H-2** y **H-3** del Anexo H, evidenciando que los valores obtenidos de W dependen del tipo de modelo polinómico regular utilizado en la regresión.

En las tablas **5-47**, **5-48** y **5-49** pueden observarse los valores de solubilidad calculados por regresión utilizando los diferentes valores del factor W presentados en las tablas **5-44**, **5-45** y **5-46**. Como criterio de comparación, también se presentan en las tablas **5-47**, **5-48** y **5-49**, los porcentajes de diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada (ecuación 5-33) mediante los diferentes modelos de regresión. Puede observarse que en la medida en que se va haciendo más complejo el polinomio se van obteniendo mejores concordancias entre los valores calculados y los experimentales, lo que se confirma plenamente al verificar los porcentajes de desviación promedios. Es de resaltar que la mejoría más notable se presenta al pasar del orden 1 al 2, mientras que en el paso del orden 3 al 4 no hay cambios significativos; sin embargo, para todos los cálculos se utilizó el modelo de cuarto orden por ser el que presenta el menor error estándar de ajuste.

$$\% dif = 100 \times \left| \frac{x_3^{Exp} - x_3^{Cal}}{x_3^{Exp}} \right| \quad (5-33)$$

Tabla 5-44.: Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT, factor A ($\text{cm}^3 \text{J}^{-1}$), factor W experimental y calculado (J cm^{-3}) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas MeOH+W a 298,15 K

Sulf	w_1^a	x_1^b	f_1^c	δ_{1+2}^d	$\log \gamma_3$	100* A	K	W_{Exp}	W_{Cal}			
									1	2	3	4
SD	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,792	2,6272	0,5458	1509,49	1483,18	1507,93	1509,30	1509,50
	0,10	0,0588	0,1234	45,57	2,612	2,6271	0,5339	1405,91	1399,18	1406,62	1406,05	1405,78
	0,20	0,1232	0,2406	43,39	2,406	2,6269	0,5237	1313,11	1319,44	1314,88	1313,71	1313,53
	0,30	0,1942	0,3519	41,33	2,108	2,6266	0,5156	1231,21	1243,65	1231,68	1230,71	1230,77
	0,40	0,2726	0,4579	39,36	1,890	2,6261	0,5083	1156,00	1171,52	1156,12	1155,75	1155,96
	0,50	0,3599	0,5589	37,49	1,698	2,6255	0,5021	1087,63	1102,78	1087,40	1087,72	1087,93
	0,60	0,4575	0,6552	35,70	1,508	2,6247	0,4973	1025,79	1037,21	1024,84	1025,70	1025,77
	0,70	0,5675	0,7472	33,99	1,370	2,6240	0,4933	968,92	974,60	967,83	968,89	968,77
	0,80	0,6922	0,8352	32,36	1,288	2,6237	0,4901	916,33	914,73	915,81	916,62	916,39
	0,90	0,8350	0,9194	30,80	1,225	2,6235	0,4879	868,19	857,45	868,31	868,33	868,17
1,00	1,0000	1,0000	29,30	1,198	2,6237	0,4866	823,75	802,58	824,90	823,53	823,77	
SMR	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,516	3,2131	0,5733	1460,11	1431,34	1458,49	1460,26	1460,30
	0,10	0,0588	0,1234	45,57	2,415	3,2129	0,5586	1354,68	1346,94	1355,10	1354,37	1354,31
	0,20	0,1232	0,2406	43,39	2,244	3,2124	0,5459	1260,61	1266,82	1261,82	1260,31	1260,27
	0,30	0,1942	0,3519	41,33	2,071	3,2117	0,5346	1175,75	1190,66	1177,54	1176,29	1176,31
	0,40	0,2726	0,4579	39,36	1,839	3,2102	0,5252	1099,98	1118,18	1101,29	1100,83	1100,87
	0,50	0,3599	0,5589	37,49	1,477	3,2058	0,5181	1033,56	1049,12	1032,25	1032,66	1032,71
	0,60	0,4575	0,6552	35,70	1,272	3,2017	0,5113	971,30	983,23	969,67	970,77	970,78
	0,70	0,5675	0,7472	33,99	1,118	3,1979	0,5054	914,19	920,31	912,89	914,25	914,23
	0,80	0,6922	0,8352	32,36	0,992	3,1944	0,5006	861,99	860,16	861,34	862,39	862,33
	0,90	0,8350	0,9194	30,80	0,895	3,1919	0,4958	814,16	802,60	814,51	814,54	814,50
1,00	1,0000	1,0000	29,30	0,810	3,1900	0,4942	770,52	747,47	771,95	770,18	770,23	
SMT	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,573	0,038	0,5963	1421,61	1394,25	1420,75	1421,60	1421,62
	0,10	0,0588	0,1234	45,57	2,388	0,038	0,5802	1317,03	1309,41	1317,37	1317,01	1317,00
	0,20	0,1232	0,2406	43,39	2,160	0,038	0,5659	1223,28	1228,87	1223,98	1223,25	1223,24
	0,30	0,1942	0,3518	41,33	1,934	0,038	0,5531	1138,68	1152,31	1139,50	1138,89	1138,90
	0,40	0,2726	0,4579	39,36	1,661	0,038	0,5421	1062,89	1079,45	1062,97	1062,74	1062,75
	0,50	0,3599	0,5589	37,49	1,425	0,038	0,5323	993,93	1010,03	993,57	993,77	993,78
	0,60	0,4575	0,6552	35,70	1,231	0,038	0,5235	931,02	943,80	930,56	931,09	931,10
	0,70	0,5675	0,7472	33,99	1,054	0,038	0,5161	873,82	880,55	873,30	873,97	873,96
	0,80	0,6922	0,8352	32,36	0,896	0,037	0,5098	821,72	820,08	821,23	821,74	821,73
	0,90	0,8350	0,9194	30,80	0,773	0,037	0,5045	774,01	762,22	773,85	773,86	773,85
1,00	1,0000	1,0000	29,30	0,718	0,037	0,5000	729,78	706,80	730,69	729,83	729,85	

^a w_1 es la fracción másica del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c f_1 es la fracción volumétrica del MeOH en las mezclas cosolventes libre de soluto.

^d δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

Tabla 5-45.: Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT, factor A ($\text{cm}^3 \text{J}^{-1}$), factor W experimental y calculado (J cm^{-3}) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas EtOH+W a 298,15 K

Sulf	w_1^a	x_1^b	f_1^c	δ_{1+2}^d	$\log \gamma_3$	100* A	K	W_{Exp}	W_{Cal}			
									1	2	3	4
SD	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,797	2,6272	0,5458	1509,39	1477,59	1506,81	1509,11	1509,30
	0,10	0,0416	0,1236	45,22	2,583	2,6271	0,5322	1390,63	1383,23	1391,99	1391,03	1390,75
	0,20	0,0891	0,2409	42,72	2,302	2,6268	0,5210	1285,86	1293,70	1288,29	1286,32	1286,15
	0,30	0,1435	0,3524	40,34	1,971	2,6263	0,5120	1193,34	1208,64	1194,49	1192,87	1192,93
	0,40	0,2068	0,4584	38,07	1,719	2,6256	0,5043	1109,38	1127,71	1109,54	1108,93	1109,13
	0,50	0,2811	0,5594	35,92	1,531	2,6249	0,4978	1033,19	1050,63	1032,49	1033,04	1033,24
	0,60	0,3697	0,6557	33,86	1,424	2,6246	0,4924	963,49	977,12	962,55	963,99	964,06
	0,70	0,4771	0,7476	31,90	1,337	2,6244	0,4886	900,60	906,95	899,00	900,78	900,66
	0,80	0,6100	0,8355	30,02	1,325	2,6247	0,4858	842,76	839,90	841,19	842,55	842,32
	0,90	0,7787	0,9195	28,23	1,432	2,6256	0,4834	788,47	775,75	788,57	788,60	788,44
1,00	1,0000	1,0000	26,51	1,590	2,6264	0,4821	738,45	714,32	740,64	738,34	738,57	
SMR	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,516	3,2131	0,5733	1460,11	1426,19	1457,46	1459,69	1460,01
	0,10	0,0416	0,1236	45,22	2,384	3,2128	0,5566	1339,33	1331,53	1340,90	1339,97	1339,53
	0,20	0,0891	0,2409	42,72	2,104	3,2118	0,5427	1233,57	1241,71	1235,92	1234,01	1233,73
	0,30	0,1435	0,3524	40,34	1,759	3,2094	0,5311	1140,10	1156,37	1141,23	1139,67	1139,75
	0,40	0,2068	0,4584	38,07	1,480	3,2059	0,5211	1055,68	1075,19	1055,74	1055,15	1055,48
	0,50	0,2811	0,5594	35,92	1,267	3,2020	0,5123	979,22	997,86	978,45	978,98	979,30
	0,60	0,3697	0,6557	33,86	1,125	3,1992	0,5048	909,68	924,12	908,52	909,92	910,02
	0,70	0,4771	0,7476	31,90	1,037	3,1981	0,4987	846,51	853,72	845,21	846,93	846,75
	0,80	0,6100	0,8355	30,02	0,990	3,1986	0,4940	789,17	786,45	787,83	789,15	788,78
	0,90	0,7787	0,9195	28,23	1,067	3,2030	0,4898	735,74	722,10	735,82	735,85	735,59
1,00	1,0000	1,0000	26,51	1,202	3,2073	0,4867	686,62	660,47	688,64	686,41	686,78	
SMT	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,573	3,7984	0,5963	1421,61	1388,04	1420,14	1421,52	1421,57
	0,10	0,0416	0,1236	45,22	2,328	3,7968	0,5780	1301,98	1293,09	1302,71	1302,14	1302,06
	0,20	0,0891	0,2409	42,72	2,025	3,7933	0,5620	1195,83	1203,00	1197,05	1195,88	1195,83
	0,30	0,1435	0,3524	40,34	1,721	3,7868	0,5479	1100,99	1117,40	1101,85	1100,89	1100,90
	0,40	0,2068	0,4584	38,07	1,459	3,7775	0,5355	1015,66	1035,97	1015,99	1015,63	1015,69
	0,50	0,2811	0,5594	35,92	1,222	3,7646	0,5248	938,97	958,40	938,47	938,80	938,85
	0,60	0,3697	0,6557	33,86	1,074	3,7556	0,5153	869,17	884,44	868,43	869,28	869,30
	0,70	0,4771	0,7476	31,90	0,973	3,7506	0,5072	805,96	813,83	805,08	806,14	806,11
	0,80	0,6101	0,8355	30,02	0,914	3,7508	0,5006	748,68	746,35	747,77	748,58	748,52
	0,90	0,7787	0,9195	28,23	0,954	3,7619	0,4949	695,92	681,80	695,89	695,91	695,86
1,00	1,0000	1,0000	26,51	1,059	3,7753	0,4904	647,55	619,99	648,91	647,54	647,60	

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c f_1 es la fracción volumétrica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^d δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

Tabla 5-46.: Coeficiente de actividad de SD, SMR y SMT, factor A ($\text{cm}^3 \text{J}^{-1}$), factor W experimental y calculado (J cm^{-3}) utilizando modelos polinómicos regulares de órdenes 1, 2, 3 y 4 en mezclas n -PrOH+W a 298,15 K

Sulf	w_1^a	x_1^b	f_1^c	δ_{1+2}^d	$\log \gamma_3$	100* A	K	W_{Exp}	W_{Cal}			
									1	2	3	4
SD	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,797	2,6272	0,5458	1509,39	1473,12	1508,31	1509,81	1509,21
	0,10	0,0322	0,1217	45,00	2,420	2,6269	0,5322	1383,98	1373,10	1383,93	1383,32	1384,13
	0,20	0,0697	0,2377	42,28	2,179	2,6267	0,5197	1269,83	1277,79	1271,59	1270,31	1270,85
	0,30	0,1139	0,3483	39,69	1,817	2,6259	0,5103	1170,32	1186,87	1170,03	1168,97	1168,82
	0,40	0,1666	0,4540	37,21	1,695	2,6256	0,5011	1077,34	1100,04	1078,18	1077,75	1077,16
	0,50	0,2306	0,5550	34,84	1,572	2,6253	0,4939	994,31	1017,02	995,04	995,37	994,76
	0,60	0,3102	0,6516	32,57	1,458	2,6250	0,4888	920,04	937,59	919,76	920,69	920,47
	0,70	0,4116	0,7442	30,40	1,403	2,6251	0,4854	852,69	861,49	851,59	852,76	853,08
	0,80	0,5453	0,8330	28,32	1,388	2,6254	0,4839	791,84	788,54	789,84	790,75	791,44
	0,90	0,7296	0,9182	26,32	1,503	2,6261	0,4834	735,06	718,54	733,91	733,95	734,44
1,00	1,0000	1,0000	24,40	1,806	2,6269	0,4828	680,64	651,31	683,26	681,75	681,05	
SMR	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,516	3,2131	0,5733	1460,11	1422,18	1459,04	1460,19	1459,73
	0,10	0,0322	0,1217	45,00	2,203	3,2122	0,5563	1332,40	1321,93	1333,27	1332,81	1333,44
	0,20	0,0697	0,2377	42,28	1,813	3,2096	0,5421	1219,70	1226,40	1219,90	1218,92	1219,34
	0,30	0,1139	0,3483	39,69	1,548	3,2067	0,5291	1117,43	1135,27	1117,63	1116,81	1116,70
	0,40	0,1666	0,4540	37,21	1,385	3,2044	0,5175	1024,65	1048,23	1025,33	1025,01	1024,55
	0,50	0,2306	0,5550	34,84	1,240	3,2022	0,5078	941,53	965,03	941,99	942,25	941,78
	0,60	0,3102	0,6516	32,57	1,137	3,2009	0,5000	866,69	885,40	866,73	867,44	867,27
	0,70	0,4116	0,7442	30,40	1,047	3,2002	0,4943	799,69	809,14	798,76	799,65	799,90
	0,80	0,5453	0,8330	28,32	1,026	3,2018	0,4903	738,89	736,02	737,38	738,07	738,60
	0,90	0,7296	0,9182	26,32	1,109	3,2058	0,4877	683,03	665,85	681,95	681,98	682,36
1,00	1,0000	1,0000	24,40	1,403	3,2108	0,4851	629,81	598,47	631,93	630,78	630,25	
SMT	0,00	0,0000	0,0000	47,86	2,573	3,7984	0,5963	1421,61	1383,82	1421,20	1421,71	1421,32
	0,10	0,0322	0,1217	45,00	2,155	3,7948	0,5774	1294,51	1283,47	1294,97	1294,77	1295,29
	0,20	0,0697	0,2377	42,28	1,720	3,7857	0,5609	1181,44	1187,85	1181,25	1180,82	1181,17
	0,30	0,1139	0,3483	39,69	1,433	3,7745	0,5457	1078,79	1096,62	1078,74	1078,38	1078,28
	0,40	0,1666	0,4540	37,21	1,253	3,7653	0,5319	985,83	1009,50	986,28	986,13	985,75
	0,50	0,2306	0,5550	34,84	1,097	3,7560	0,5200	902,49	926,21	902,86	902,97	902,58
	0,60	0,3102	0,6516	32,57	0,999	3,7519	0,5099	827,34	846,51	827,58	827,89	827,75
	0,70	0,4116	0,7442	30,40	0,927	3,7512	0,5018	759,91	770,16	759,64	760,04	760,25
	0,80	0,5453	0,8330	28,32	0,885	3,7547	0,4958	699,34	696,97	698,35	698,65	699,10
	0,90	0,7296	0,9182	26,32	0,944	3,7678	0,4912	644,01	626,74	643,06	643,07	643,39
1,00	1,0000	1,0000	24,40	1,211	3,7868	0,4870	591,88	559,29	593,22	592,71	592,26	

^a w_1 es la fracción másica del n -PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del n -PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c f_1 es la fracción volumétrica del n -PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^d δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

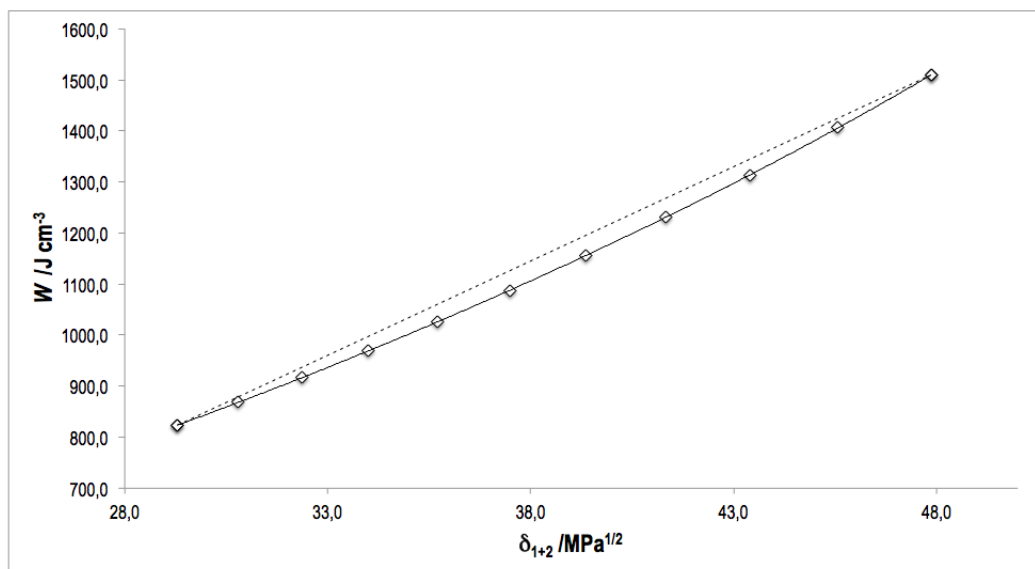


Figura 5-118.: Variación del factor W de la SD en función del parámetro de solubilidad (δ) en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.

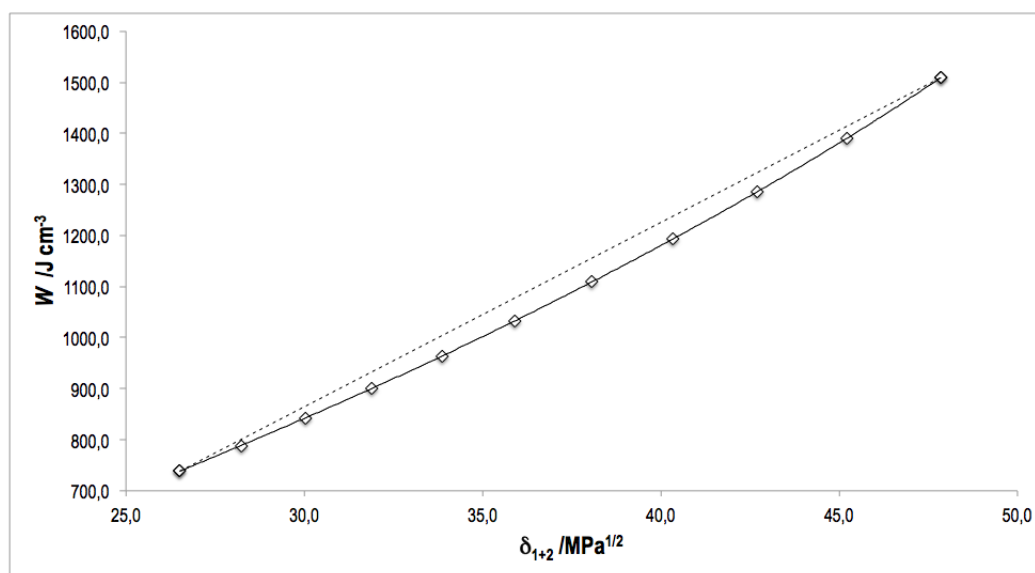


Figura 5-119.: Variación del factor W de la SD en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.

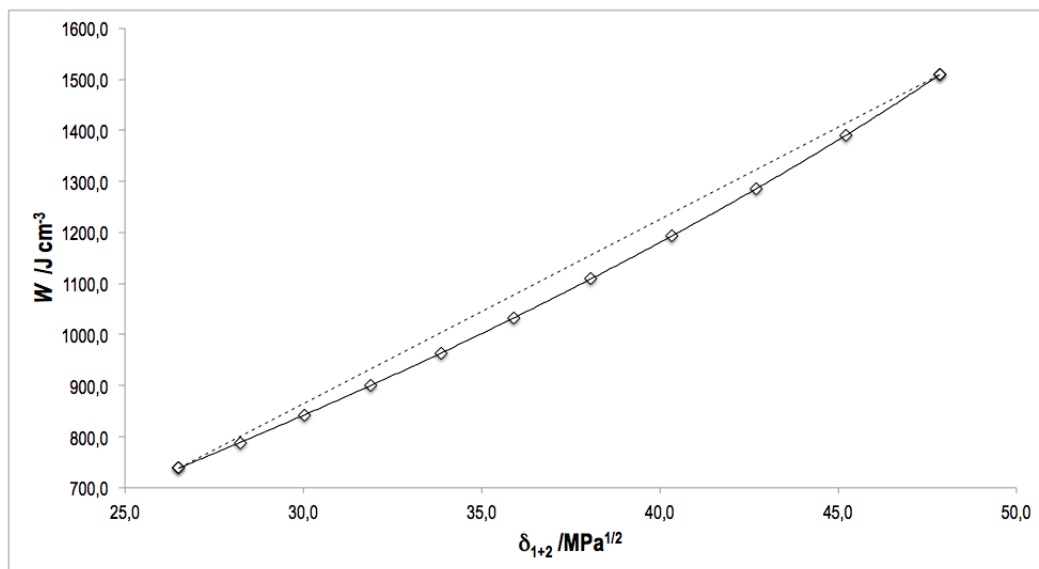


Figura 5-120.: Variación del factor W de la SD en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes n -PrOH+W a 298,15 K.

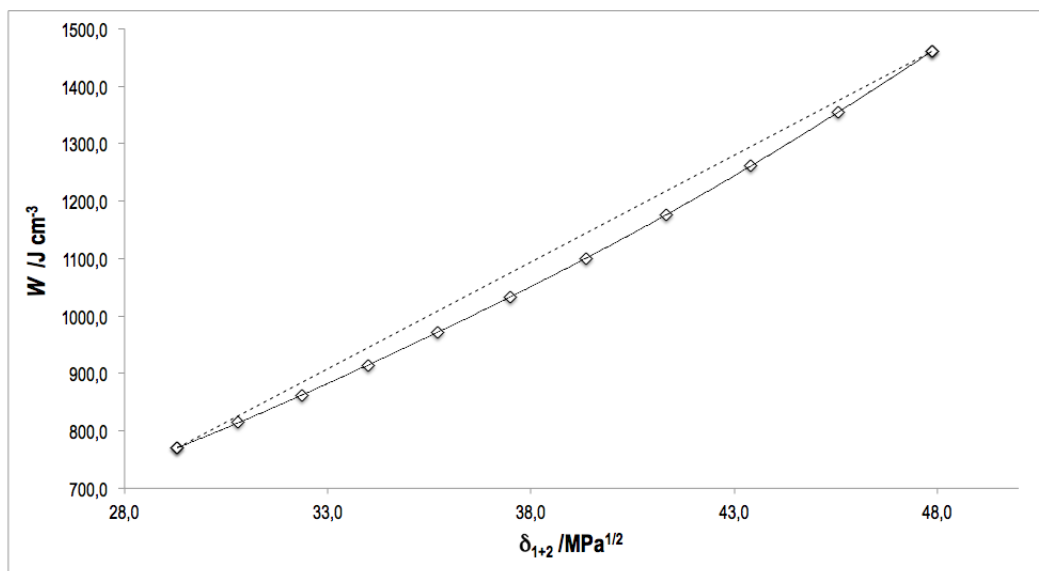


Figura 5-121.: Variación del factor W de la SMR en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.

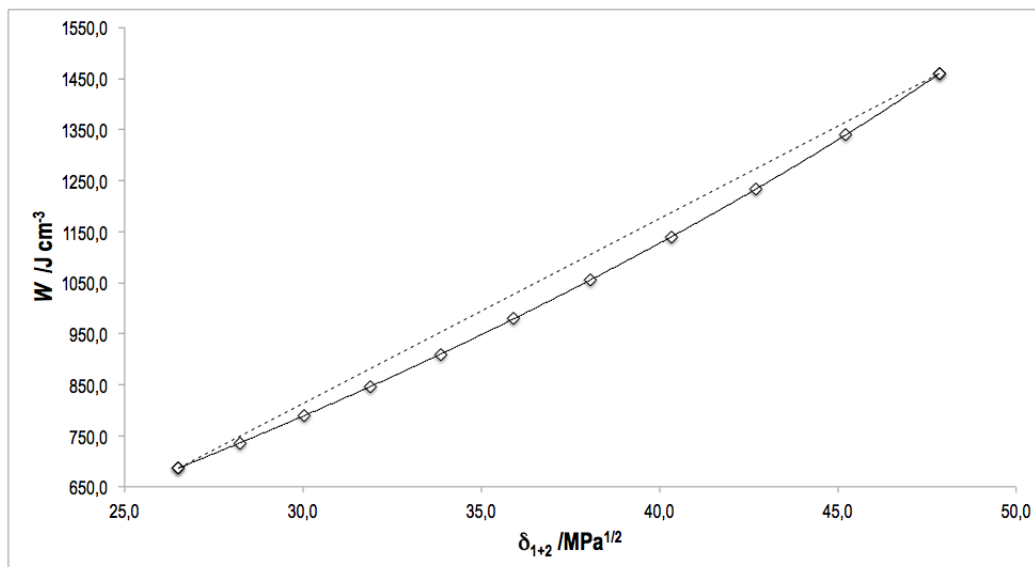


Figura 5-122.: Variación del factor W de la SMR en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.

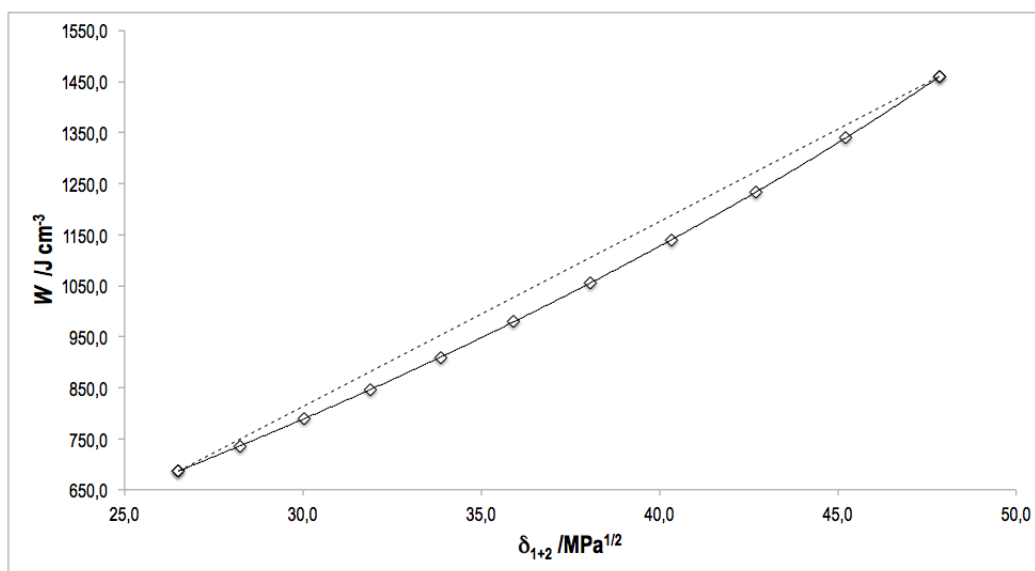


Figura 5-123.: Variación del factor W de la SMR en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes n-PrOH+W a 298,15 K.

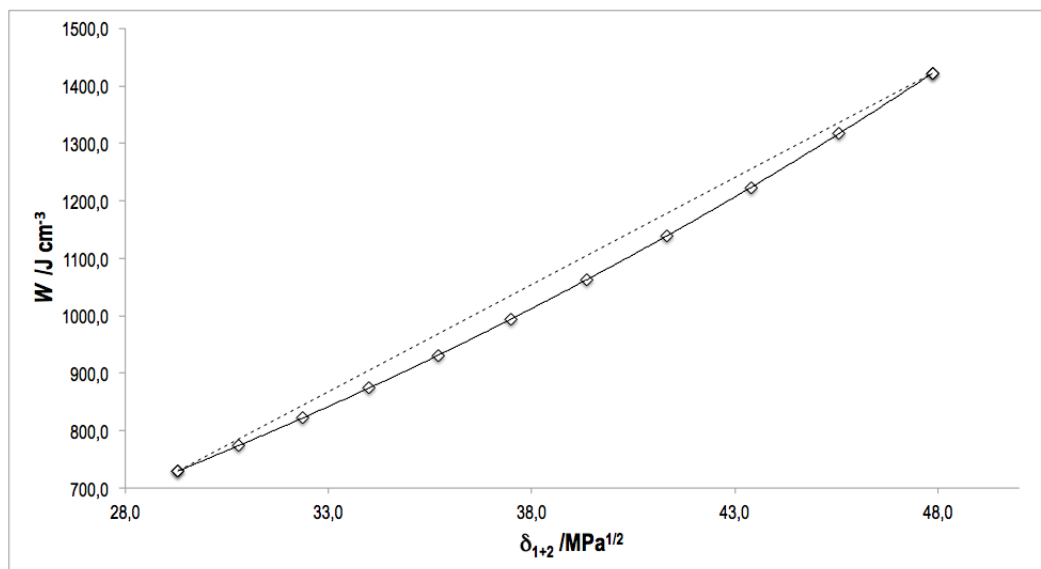


Figura 5-124.: Variación del factor W de la SMT en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes MeOH+W a 298,15 K.

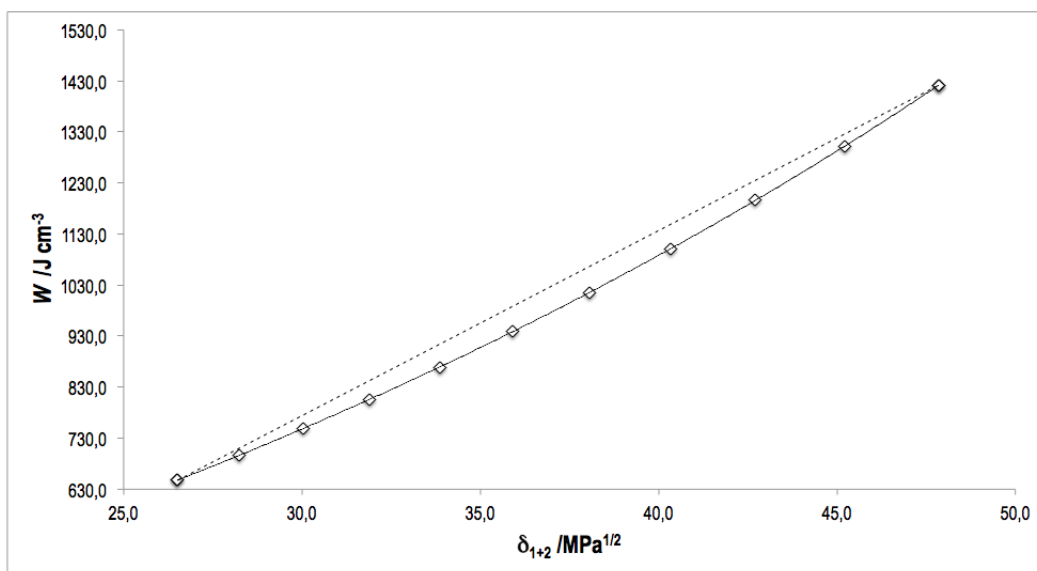


Figura 5-125.: Variación del factor W de la SMT en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.

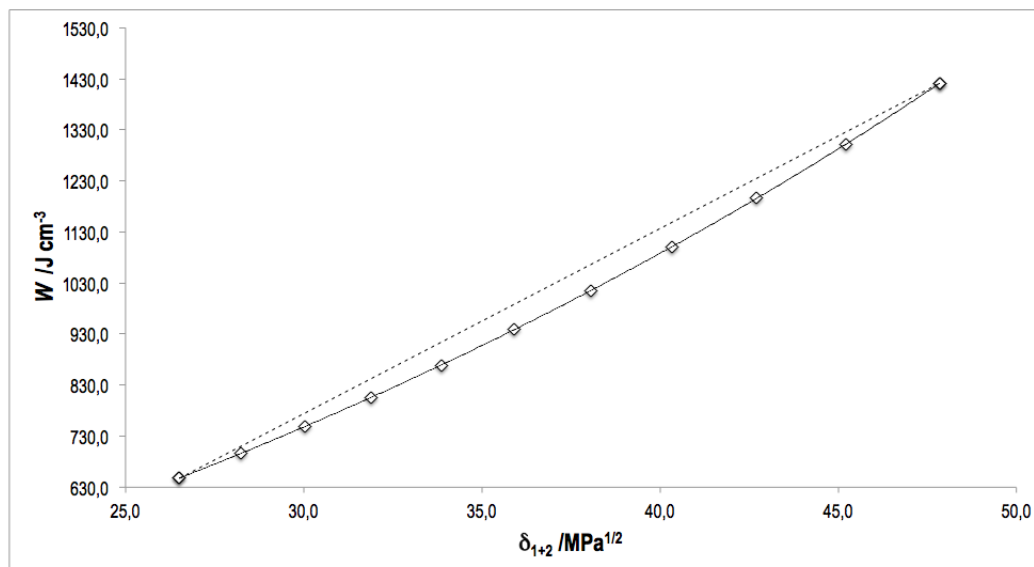


Figura 5-126.: Variación del factor W de la SMT en función del parámetro de solubilidad (δ_{1+2}) en mezclas cosolventes $n\text{-PrOH}+W$ a 298,15 K.

Tabla 5-47.: Solubilidad experimental y calculada de SD ($10^5 x_3$), SMR ($10^4 x_3$) y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas MeOH+W a 298,15 K según el MESH

Sulf.	w_1^a	x_1^b	f_1^c	δ_{1+2}^d	x_3^{Exp}	x_3^{Cal}				% dif.			
						1	2	3	4	1	2	3	4
SD	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,487	0,020	0,403	0,476	0,488	95,86	17,18	2,239	0,151
	0,10	0,0588	0,1234	45,57	0,737	0,326	0,803	0,749	0,725	55,73	8,920	1,667	1,671
	0,20	0,1232	0,2406	43,39	1,185	2,549	1,468	1,274	1,247	115,2	23,89	7,538	5,242
	0,30	0,1942	0,3519	41,33	2,350	10,585	2,487	2,213	2,228	350,5	5,857	5,807	5,189
	0,40	0,2726	0,4579	39,36	3,885	25,385	3,942	3,772	3,866	553,4	1,457	2,912	0,486
	0,50	0,3599	0,5589	37,49	6,047	37,796	5,886	6,119	6,270	525,0	2,663	1,187	3,676
	0,60	0,4575	0,6552	35,70	9,347	37,192	8,340	9,247	9,323	297,9	10,78	1,073	0,256
	0,70	0,5675	0,7472	33,99	12,860	25,534	11,270	12,811	12,635	98,55	12,37	0,382	1,748
	0,80	0,6922	0,8352	32,36	15,542	12,819	14,598	16,105	15,659	17,59	6,073	3,627	0,753
	0,90	0,8350	0,9194	30,80	17,953	4,904	18,212	18,261	17,911	72,69	1,441	1,715	0,233
	1,00	1,0000	1,0000	29,30	19,119	1,481	21,968	18,610	19,144	92,26	14,90	2,664	0,133
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										206,8	9,594	2,801	1,776
SMR	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,165	0,002	0,130	0,169	0,170	98,58	21,27	2,187	2,872
	0,10	0,0588	0,1234	45,57	0,209	0,067	0,222	0,200	0,198	68,15	6,528	4,410	5,287
	0,20	0,1232	0,2406	43,39	0,309	0,776	0,370	0,296	0,295	150,9	19,63	4,236	4,806
	0,30	0,1942	0,3519	41,33	0,462	4,193	0,601	0,501	0,501	807,9	30,22	8,386	8,582
	0,40	0,2726	0,4578	39,36	0,787	11,609	0,956	0,892	0,898	1374	21,43	13,31	14,09
	0,50	0,3599	0,5589	37,49	1,810	17,999	1,493	1,586	1,597	894,5	17,53	12,36	11,76
	0,60	0,4575	0,6552	35,70	2,902	16,855	2,281	2,682	2,688	480,9	21,38	7,571	7,361
	0,70	0,5675	0,7472	33,99	4,144	10,201	3,419	4,180	4,164	146,2	17,48	0,873	0,490
	0,80	0,6922	0,8352	32,36	5,540	4,231	5,033	5,870	5,824	23,62	9,148	5,957	5,140
	0,90	0,8350	0,9194	30,80	6,916	1,264	7,279	7,310	7,271	81,72	5,258	5,703	5,142
	1,00	1,0000	1,0000	29,30	8,407	0,284	10,363	7,996	8,058	96,62	23,27	4,887	4,144
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										383,9	17,56	6,352	6,334
SMT	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,281	0,002	0,242	0,281	0,282	99,16	13,97	0,030	0,181
	0,10	0,0588	0,1234	45,57	0,431	0,114	0,458	0,430	0,429	73,62	6,178	0,241	0,532
	0,20	0,1232	0,2406	43,39	0,727	1,931	0,822	0,723	0,722	165,4	13,02	0,563	0,751
	0,30	0,1942	0,3519	41,33	1,224	13,228	1,412	1,270	1,271	980,4	15,29	3,744	3,803
	0,40	0,2726	0,4579	39,36	2,298	41,241	2,331	2,240	2,245	1694	1,431	2,519	2,308
	0,50	0,3599	0,5589	37,49	3,955	64,911	3,711	3,843	3,851	1541	6,185	2,851	2,645
	0,60	0,4575	0,6552	35,70	6,177	56,602	5,705	6,259	6,263	816,3	7,645	1,323	1,396
	0,70	0,5675	0,7472	33,99	9,296	29,700	8,500	9,533	9,522	219,5	8,561	2,549	2,427
	0,80	0,6922	0,8352	32,36	13,375	10,088	12,297	13,422	13,390	24,57	8,061	0,354	0,111
	0,90	0,8350	0,9194	30,80	17,753	2,356	17,275	17,317	17,288	86,73	2,690	2,457	2,618
	1,00	1,0000	1,0000	29,30	20,147	0,393	23,557	20,331	20,380	98,05	16,93	0,913	1,159
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										527,2	9,087	1,595	1,630

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c f_1 es la fracción volumétrica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^d δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

Tabla 5-48.: Solubilidad experimental y calculada de SD ($10^5 x_3$), SMR ($10^4 x_3$) y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas EtOH+W a 298,15 K según el MESH

Sulf.	w_1^a	x_1^b	f_1^c	δ_{1+2}	x_3^{Exp}	x_3^{Cal}				% dif.			
						1	2	3	4	1	2	3	4
SD	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,048	0,001	0,035	0,046	0,048	97,86	26,84	3,373	1,022
	0,10	0,0416	0,1236	45,22	0,079	0,032	0,093	0,083	0,080	59,13	17,85	4,930	1,495
	0,20	0,0891	0,2409	42,72	0,150	0,389	0,202	0,159	0,156	158,4	34,22	5,821	3,577
	0,30	0,1435	0,3524	40,34	0,322	2,050	0,370	0,305	0,307	536,0	14,94	5,484	4,859
	0,40	0,2068	0,4584	38,07	0,575	5,281	0,587	0,545	0,559	817,8	1,939	5,268	2,907
	0,50	0,2811	0,5594	35,92	0,888	7,308	0,816	0,871	0,893	722,8	8,110	1,882	0,517
	0,60	0,3697	0,6557	33,86	1,135	5,901	1,014	1,206	1,216	419,8	10,66	6,259	7,123
	0,70	0,4771	0,7476	31,90	1,386	2,987	1,142	1,415	1,396	115,5	17,62	2,144	0,743
	0,80	0,6100	0,8355	30,02	1,425	1,008	1,178	1,389	1,351	29,24	17,28	2,485	5,179
	0,90	0,7787	0,9195	28,23	1,114	0,239	1,127	1,132	1,110	78,53	1,188	1,608	0,325
	1,00	1,0000	1,0000	26,51	0,774	0,042	1,009	0,764	0,786	94,59	30,34	1,350	1,477
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										284,5	16,45	3,691	2,657
SMR	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,165	0,001	0,112	0,155	0,163	99,34	32,43	6,020	1,461
	0,10	0,0416	0,1236	45,22	0,225	0,071	0,283	0,247	0,231	68,46	26,14	9,913	2,934
	0,20	0,0891	0,2409	42,72	0,428	1,428	0,606	0,457	0,438	233,6	41,60	6,825	2,407
	0,30	0,1435	0,3524	40,34	0,945	10,482	1,119	0,887	0,899	1008	18,31	6,164	4,937
	0,40	0,2068	0,4584	38,07	1,800	32,060	1,814	1,664	1,746	1681	0,831	7,554	2,965
	0,50	0,2811	0,5594	35,92	2,940	45,947	2,626	2,838	2,976	1462	10,67	3,466	1,230
	0,60	0,3697	0,6557	33,86	4,076	34,191	3,437	4,219	4,286	738,8	15,69	3,493	5,153
	0,70	0,4771	0,7478	31,90	4,986	14,427	4,116	5,306	5,164	189,3	17,46	6,407	3,560
	0,80	0,6100	0,8355	30,02	5,553	3,720	4,560	5,539	5,243	33,01	17,87	0,243	5,582
	0,90	0,7787	0,9195	28,23	4,656	0,623	4,712	4,735	4,560	86,63	1,215	1,712	2,058
	1,00	1,0000	1,0000	26,51	3,409	0,072	4,591	3,301	3,490	97,90	34,69	3,158	2,378
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										518,2	19,719	4,996	3,151
SMT	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,281	0,001	0,218	0,277	0,280	99,72	22,57	1,564	0,586
	0,10	0,0416	0,12436	45,22	0,495	0,105	0,562	0,509	0,502	78,86	13,68	2,851	1,454
	0,20	0,0891	0,2409	42,72	0,994	3,475	1,229	1,002	0,993	249,8	23,71	0,804	0,080
	0,30	0,1435	0,3524	40,34	2,000	35,001	2,327	1,967	1,972	1650	16,34	1,671	1,405
	0,40	0,2068	0,4584	38,07	3,659	125,243	3,880	3,643	3,680	3323	6,043	0,425	0,583
	0,50	0,2811	0,5594	35,92	6,314	183,320	5,791	6,126	6,186	2803	8,280	2,987	2,027
	0,60	0,3697	0,6557	33,86	8,882	124,461	7,805	9,050	9,080	1301	12,12	1,899	2,235
	0,70	0,4771	0,7476	31,90	11,202	43,581	9,623	11,559	11,494	289,0	14,09	3,185	2,608
	0,80	0,6100	0,8355	30,02	12,830	8,585	10,972	12,624	12,481	33,08	14,48	1,602	2,716
	0,90	0,7787	0,9195	28,23	11,696	1,014	11,641	11,682	11,591	91,33	0,471	0,118	0,897
	1,00	1,0000	1,0000	26,51	9,184	0,076	11,642	9,168	9,274	99,17	26,75	0,181	0,978
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										910,792	14,41	1,572	1,415

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c f_1 es la fracción volumétrica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

Tabla 5-49.: Solubilidad experimental y calculada de SD ($10^5 x_3$), SMR ($10^4 x_3$) y SMT ($10^4 x_3$) en mezclas *n*-PrOH+W a 298,15 K según el MESH

Sulf.	w_1^a	x_1^b	f_1^c	δ_{1+2}	x_3^{Exp}	x_3^{Cal}				% dif.			
						1	2	3	4	1	2	3	4
SD	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,048	0,001	0,042	0,051	0,047	98,76	12,30	5,222	2,124
	0,10	0,0322	0,1217	45,00	0,115	0,031	0,114	0,106	0,117	73,18	0,646	7,624	1,884
	0,20	0,0697	0,2377	42,28	0,200	0,523	0,247	0,212	0,226	162,1	23,70	6,034	13,212
	0,30	0,1139	0,3483	39,69	0,459	3,398	0,444	0,390	0,383	639,9	3,393	15,107	16,553
	0,40	0,1666	0,4540	37,21	0,609	9,471	0,674	0,640	0,595	1455	10,63	5,128	2,207
	0,50	0,2306	0,5550	34,84	0,808	12,596	0,883	0,919	0,854	1458	9,224	13,657	5,643
	0,60	0,3102	0,6516	32,57	1,050	8,762	1,016	1,136	1,107	734,3	3,235	8,202	5,376
	0,70	0,4116	0,7442	30,40	1,192	3,455	1,044	1,201	1,250	189,8	12,46	0,787	4,837
	0,80	0,5453	0,8330	28,32	1,233	0,828	0,969	1,081	1,176	32,84	21,44	12,325	4,677
	0,90	0,7296	0,9182	26,32	0,946	0,128	0,823	0,827	0,877	86,44	13,00	12,555	7,242
1,00	1,0000	1,0000	24,40	0,471	0,014	0,647	0,539	0,495	97,12	37,29	14,408	5,187	
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										457,1	13,39	9,186	6,268
SMR	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,165	0,001	0,141	0,168	0,156	99,64	14,58	1,262	5,417
	0,10	0,0322	0,1217	45,00	0,340	0,072	0,387	0,362	0,397	78,74	13,810	6,325	16,610
	0,20	0,0697	0,2377	42,28	0,835	2,249	0,860	0,745	0,792	169,2	2,945	10,85	5,176
	0,30	0,1139	0,3483	39,69	1,538	21,439	1,585	1,405	1,382	1293	3,049	8,657	10,122
	0,40	0,1666	0,4540	37,21	2,240	72,729	2,477	2,362	2,206	3147	10,58	5,45	1,490
	0,50	0,2306	0,5550	34,84	3,127	100,054	3,350	3,477	3,246	3099	7,122	11,17	3,783
	0,60	0,3102	0,6516	32,57	3,966	62,531	3,989	4,426	4,318	1476	0,589	11,62	8,879
	0,70	0,4116	0,7442	30,40	4,872	19,591	4,246	4,842	5,025	302,2	12,83	0,605	3,144
	0,80	0,5453	0,8330	28,32	5,111	3,347	4,090	4,530	4,901	34,52	19,98	11,369	4,120
	0,90	0,7296	0,9182	26,32	4,225	0,335	3,605	3,622	3,829	92,08	14,68	14,274	9,381
1,00	1,0000	1,0000	24,40	2,148	0,021	2,940	2,480	2,291	99,03	36,86	15,432	6,646	
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										899,4	12,46	8,819	6,797
SMT	0,00	0,0000	0,0000	47,86	0,281	0,00038	0,262	0,286	0,268	99,86	6,894	1,771	4,843
	0,10	0,0322	0,1217	45,00	0,737	0,107	0,799	0,771	0,844	85,47	8,348	4,563	14,51
	0,20	0,0697	0,2377	42,28	2,006	6,132	1,942	1,802	1,914	205,7	3,162	10,165	4,550
	0,30	0,1139	0,3483	39,69	3,887	86,194	3,850	3,616	3,559	2117	0,946	6,974	8,438
	0,40	0,1666	0,4540	37,21	5,881	356,583	6,359	6,204	5,804	5963	8,127	5,487	1,311
	0,50	0,2306	0,5550	34,84	8,415	509,554	8,970	9,145	8,550	5955	6,600	8,671	1,610
	0,60	0,3102	0,6516	32,57	10,549	289,272	10,986	11,595	11,317	2642,2	4,144	9,918	7,281
	0,70	0,4116	0,7442	30,40	12,453	73,232	11,899	12,737	13,206	488,1	4,449	2,282	6,048
	0,80	0,5453	0,8330	28,32	13,725	9,108	11,559	12,189	13,162	33,64	15,78	11,19	4,103
	0,90	0,7296	0,9182	26,32	11,980	0,598	10,162	10,187	10,756	95,01	15,17	14,96	10,216
1,00	1,0000	1,0000	24,40	6,477	0,022	8,180	7,485	6,925	99,66	26,29	15,56	6,908	
Promedio % de dif. entre la solubilidad experimental y la calculada										1616	9,083	8,322	6,347

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c f_1 es la fracción volumétrica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$).

5.3.3. Aplicación del modelo de Jouyban-Acree para la estimación de la solubilidad de SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas

En la tabla 5-50 se presentan los valores de solubilidad en fracción molar, calculados mediante el modelo de Jouyban-Acree en función de la composición cosolvente (expresada en fracción másica, molar y volumétrica, y el parámetro de solubilidad de cada mezcla cosolvente libre de soluto) y la temperatura para la SD, SMR y SMT, respectivamente, junto con los correspondientes porcentajes de desviación obtenidos respecto a los valores experimentales.

Comparando globalmente los resultados obtenidos con el modelo de Jouyban-Acree, para cada uno de los fármacos se tiene que en algunos casos el porcentaje de diferencia es significativo entre los valores experimentales y los calculados, sin embargo en otros casos los valores calculados son muy cercanos a los experimentales, dados los valores de % de diferencia obtenidos, esto es, en el caso de la SD, entre el 1,7 y 36 %, en cuanto a la SMR, los % de diferencia se encuentran entre 20,7 y 68,2 %, y finalmente para la SMT, entre 7,4 y 50,4 %

Para observar más claramente estos efectos, en la figura 5-127 se presentan las diferencias logarítmicas obtenidas entre las solubilidades experimentales y las calculadas mediante el modelo de Jouyban-Acree para las tres sulfonamidas a 298,15 K. Como se puede observar en esta figura, las desviaciones respecto al modelo son mayores para la SMR y SMT comparado con la SD, lo cual ya se había visto con base en los porcentajes globales de diferencia (tabla 5-50); de otro lado, se tiene que las diferencias obtenidas entre el modelo y los valores experimentales son dependientes de la composición cosolvente, esto es, para la SD, en las fracciones volumétricas de EtOH intermedias, el modelo de Jouyban-Acree arroja resultados menos distantes a los experimentales, mientras que a fracción cercana a los solventes puros las desviaciones obtenidas son mayores. La SMR por su parte presenta menores diferencias en mezclas ricas en agua, y mayores diferencias en mezclas ricas en EtOH; finalmente para la SMT, esta presenta un comportamiento contrario a la SMR, en donde las mayores diferencias se presentan en mezclas cosolventes más polares y las menores en mezclas menos polares. En la figura 5-128 se observa el denominado factor de exceso de Jouyban-Acree o constante del modelo (factor $J-A$), el cual es empleado en la ecuación 2-62 y se calculó directamente de acuerdo a la expresión 5-34 [194]; puede observarse que es equivalente a la diferencia logarítmica entre las solubilidades calculadas, o sea, el valor Jouyban-Acree menos el valor Yalkowsky-Roseman.

$$J - A = f_1 f_2 \left[\frac{724,21}{T} + \frac{485,17(f_1 - f_2)}{T} + \frac{194,41(f_1 - f_2)^2}{T} \right] \quad (5-34)$$

Tabla 5-50.: Solubilidad experimental y calculada de SD ($10^5 x_3$), SMR ($10^5 x_3$) y SMT ($10^5 x_3$) en mezclas EtOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K mediante el modelo de Jouyban-Acree

Sulfa	w_1^a	x_1^b	δ_{1+2}^c	Temperaturas /K					% diferencia				
				293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
SD	0,00	0,0000	47,86	0,380	0,481	0,710	0,911	1,141	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,10	0,0416	45,22	0,799	1,004	1,442	1,830	2,262	34,4	27,4	33,8	31,5	22,5
	0,20	0,0891	42,72	1,580	1,972	2,759	3,466	4,230	34,3	31,1	36,5	22,2	11,5
	0,30	0,1435	40,34	2,963	3,673	5,009	6,235	7,523	25,0	13,9	16,2	11,7	1,7
	0,40	0,2068	38,07	5,197	6,395	8,512	10,509	12,549	17,3	11,1	20,0	13,1	7,1
	0,50	0,2811	35,92	8,287	10,134	13,181	16,165	19,134	17,0	14,1	21,9	18,0	12,3
	0,60	0,3697	33,86	11,622	14,139	18,013	21,987	25,850	27,5	24,6	27,9	28,2	20,6
	0,70	0,4771	31,90	13,832	16,784	21,005	25,584	29,954	25,0	21,1	23,5	17,5	17,7
	0,80	0,6100	30,02	13,498	16,393	20,238	24,673	28,856	20,0	15,1	16,8	15,9	9,5
	0,90	0,7787	28,23	10,463	12,780	15,646	19,160	22,464	14,8	14,7	9,4	11,2	8,6
1,00	1,0000	26,51	6,264	7,743	9,461	11,685	13,787	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
SMR	0,00	0,0000	47,86	1,295	1,654	2,015	2,491	3,054	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,10	0,0416	45,22	2,808	3,561	4,314	5,262	6,449	60,2	58,6	43,2	34,3	33,7
	0,20	0,0891	42,72	5,717	7,198	8,670	10,450	12,807	72,6	68,2	55,3	34,2	32,7
	0,30	0,1435	40,34	11,027	13,781	16,501	19,667	24,113	46,6	45,8	37,4	21,6	20,7
	0,40	0,2068	38,07	19,853	24,632	29,322	34,600	42,460	41,3	36,9	28,9	21,0	20,6
	0,50	0,2811	35,92	32,468	40,016	47,380	55,440	68,168	34,5	36,1	30,1	19,7	20,4
	0,60	0,3697	33,86	46,639	57,178	67,425	78,395	96,733	39,8	40,3	34,3	25,3	30,5
	0,70	0,4771	31,90	56,797	69,428	81,722	94,666	117,468	37,4	39,2	38,0	27,8	31,2
	0,80	0,6100	30,02	56,657	69,299	81,698	94,586	118,34	27,8	24,8	26,6	21,0	29,8
	0,90	0,7787	28,23	44,852	55,158	65,429	75,983	96,154	17,5	18,5	17,0	12,9	22,6
1,00	1,0000	26,51	27,400	34,088	40,925	47,865	61,481	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
SMT	0,00	0,0000	47,86	2,221	2,814	3,669	4,333	5,551	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,10	0,0416	45,22	5,098	6,411	8,230	9,672	12,278	23,5	29,6	29,8	15,8	15,9
	0,20	0,0891	42,72	10,959	13,679	17,292	20,239	25,476	42,4	37,7	44,4	19,6	15,1
	0,30	0,1435	40,34	22,255	27,566	34,327	40,031	50,006	42,1	37,8	28,3	16,8	7,4
	0,40	0,2068	38,07	42,088	51,734	63,488	73,827	91,610	49,6	41,4	31,1	22,3	11,0
	0,50	0,2811	35,92	72,131	88,040	106,573	123,728	152,720	50,4	39,4	36,7	23,1	15,8
	0,60	0,3697	33,86	108,348	131,493	157,267	182,610	224,632	49,1	48,0	37,3	25,8	19,3
	0,70	0,4771	31,90	137,704	166,560	197,331	229,701	282,281	45,1	48,7	34,3	27,5	23,1
	0,80	0,6100	30,02	143,091	173,107	203,906	238,631	293,827	31,3	34,9	22,7	22,0	18,9
	0,90	0,7787	28,23	117,792	143,214	168,546	198,977	246,314	17,6	22,5	19,0	11,4	14,7
1,00	1,0000	26,51	74,706	91,845	108,661	129,894	162,274	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	

^a w_1 es la fracción másica del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetros de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de soluto ($\text{MPa}^{1/2}$)

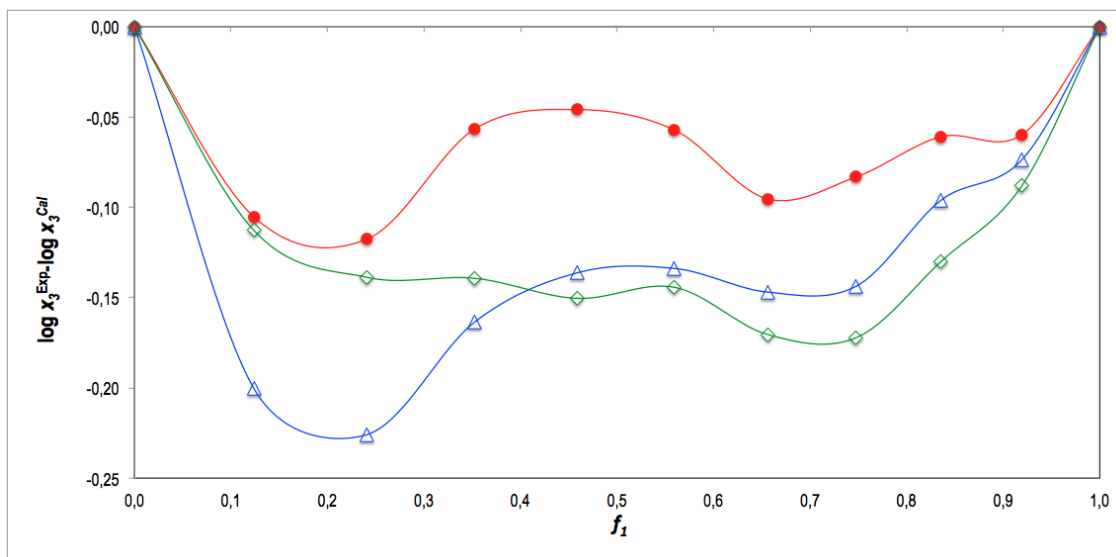


Figura 5-127.: Diferencia logarítmica de solubilidades [Valor experimental - Valor según el modelo Jouyban-Acree] para SD (●), SMR(◇) y SMT (△), en función de la fracción volumétrica de EtOH en mezclas cosolventes EtOH+W a 298,15 K.

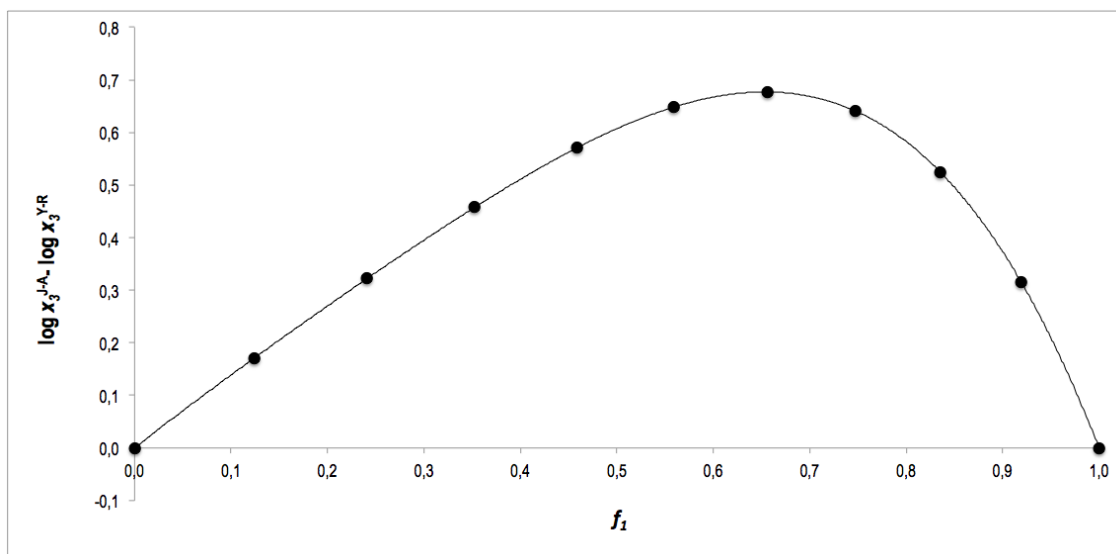


Figura 5-128.: Diferencia logarítmica de solubilidades calculadas [Valor Jouyban-Acree - Valor Yalkowsky-Roseman].

En las figuras 5-129, 5-130 y 5-131, se corrobora lo expuesto en la figura 5-127, en donde se puede observar que el modelo no predice con exactitud la solubilidad de las sulfonamidas estudiadas en el sistema cosolvente EtOH+W; en todos los casos el modelo de Jouyban-Acree presenta desviaciones positivas con respecto a la solubilidad experimental, es decir que los datos calculados mediante el modelo son mayores a los determinados experimentalmente.

Además de presentar las desviaciones del modelo de Jouyban-Acree, también se presentan las correspondientes al modelo de Yalkowsky-Roseman, con respecto a la solubilidad experimental; en todos los casos se presentan desviaciones negativas, sin embargo es importante aclarar que este modelo solo debe ser empleado en sistemas en donde la máxima solubilidad del fármaco se alcanza en un solvente puro.

Finalmente, si bien el modelo no se ajusta con exactitud a los datos experimentales, en algunos casos permite obtener datos con un grado de aproximación muy buena, más aún cuando los datos de solubilidad que involucren a nuevos fármacos o nuevos sistemas de vehiculización, con frecuencia no están disponibles en la literatura. Por tanto modelos empíricos como el de Jouyban-Acree, pueden ser utilizados para predecir la solubilidad de un fármaco, aunque la disponibilidad de los datos experimentales es todavía fundamental para el desarrollo de un modelo mucho más apropiado [33, 195, 196].

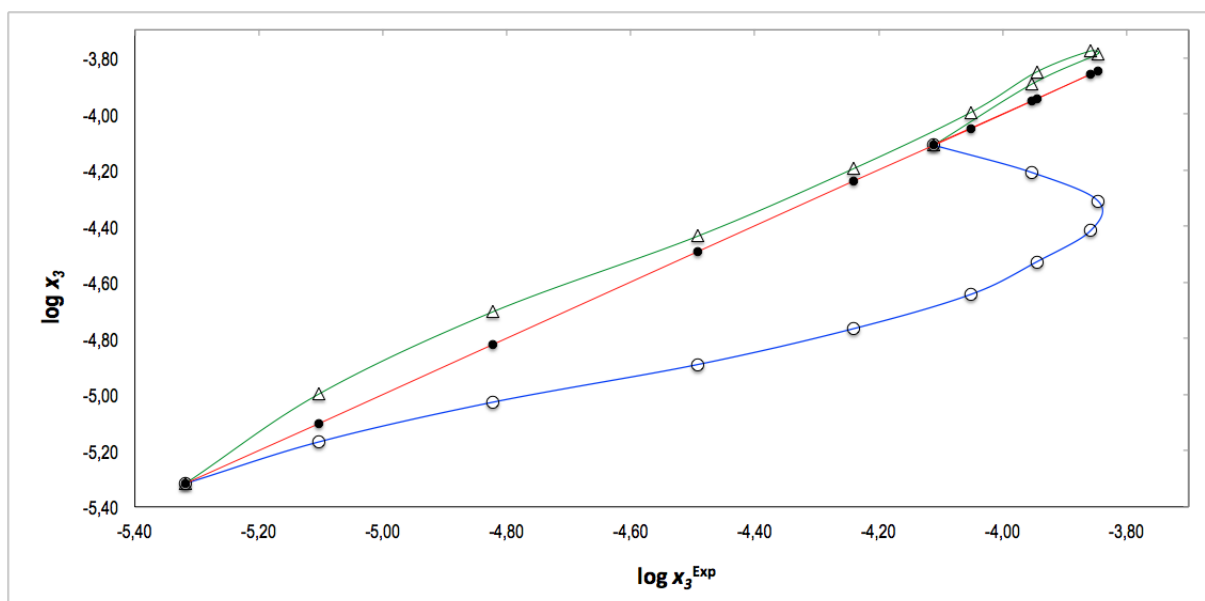
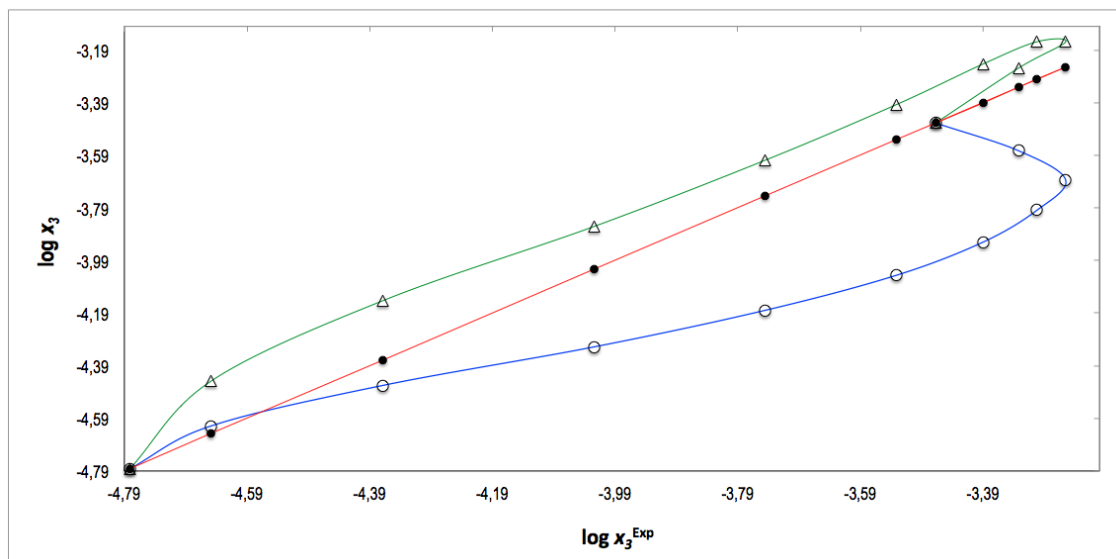


Figura 5-129.: Solubilidad logarítmica calculada de la SD usando el modelo de Jouyban-Acree (Δ) y el de Yalkowsky-Roseman (\circ), en función de la solubilidad logarítmica experimental del fármaco (\bullet) a 298,15 K



6. Conclusiones

De acuerdo a los datos de la solubilidad experimental de SD, SMR y SMT en las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W, a las cinco temperaturas de estudio (293,15, 298,15, 303,15, 308,15, 313,15 K con temperatura armónica media 303,0 K), y después del debido tratamiento de los datos para el cálculo de las funciones termodinámicas, el desafío de algunos modelos matemáticos y el cálculo de los parámetros de solvatación preferencial de cada fármaco en estudio, se puede llegar a la siguientes conclusiones:

La solubilidad de la Sulfadiazina, Sulfamerazina y Sulfametazina en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W es termodependiente y endotérmica. La magnitud de la solubilidad depende esencialmente de las interacciones soluto-soluto, siendo la SMT la más soluble (temperatura de fusión más baja) y la SD la menos soluble (temperatura de fusión más alta) de las tres sulfonamidas estudiadas; sin embargo, considerando el mismo sistema cosolvente el perfil de las isotermas de solubilidad depende de la polaridad de cada sulfonamida, alcanzando su máxima solubilidad en solventes o mezclas cosolventes cuya polaridad es similar a la de cada fármaco; en este sentido, la cosolvencia tiene un efecto positivo en la solubilidad de las tres sulfonamidas estudiadas en mezclas cuya polaridad es mayor a la de los fármacos, y a partir de mezclas cuya polaridad es menor a las sulfonamidas, la cosolvencia tiene un efecto negativo, puesto que al continuar incrementando la concentración de alcohol en la mezcla, se promueve la disminución de la solubilidad, por tanto la efectividad de la cosolvencia es dependiente de la polaridad del fármaco.

La energía Gibbs estándar de solución es positiva en todos los casos. En mezclas cosolventes MeOH+W esta propiedad disminuye con el incremento de alcohol, debido al aumento de la solubilidad de las sulfonamidas. En las mezclas cosolventes EtOH+W y *n*-PrOH+W esta propiedad disminuye hasta mezclas cosolventes con una polaridad similar a la del fármaco para luego aumentar hasta el *n*-alcohol puro. En cuanto a la entalpía y entropía de solución estas también son positivas, lo cual es un indicativo de procesos endotérmicos, con favorecimiento entrópico. Esta última propiedad disminuye con el aumento de la solubilidad en mezclas ricas en cosolvente, lo que sugiere una relación solubilidad-entropía, y por tanto, la forma en que las moléculas de sulfonamidas-*n*-alcohol “encajan” a nivel molecular. En cuanto a la contribución de la entalpía y la entropía a la energía Gibbs de solución, el componente energético (entálpico) prima sobre el organizacional (entrópico).

Partiendo del hipotético proceso de transferencia de las sulfonamidas desde un medio de mayor polaridad hasta uno de menor polaridad, el cambio de energía de Gibbs estándar es negativo en los casos en que las mezclas cosolventes tienen una polaridad mayor a la de las sulfonamidas, y toma un valor positivo en mezclas cosolventes cuya polaridad es menor a las mismas, evidenciado una relación entre afinidad soluto-solvente en función de la similitud de polaridades entre las sulfonamidas y el sistema cosolvente considerado.

De acuerdo a los gráficos de compensación entálpica-entrópica, en el sistema MeOH+W, el proceso de solución es conducido por la entropía en mezclas ricas en agua, evento relacionado posiblemente con la desestructuración del agua por parte del MeOH, y en mezclas ricas en MeOH, el proceso es conducido por la entalpía, lo que sugiere un aumento de interacciones, que de acuerdo al incremento de la solubilidad podría ser de tipo soluto-solvente.

En cuanto al sistema cosolvente EtOH+W, en donde la máxima solubilidad se alcanza en una mezcla cosolvente, se presenta una conducción entrópica en mezclas ricas en agua, posiblemente relacionada con la desestructuración de agua, por parte del EtOH, respecto al proceso de solución de SD y SMT en mezclas ricas en EtOH, también se presenta una conducción entrópica relacionada posiblemente a la disminución de la solubilidad, lo que implicaría menor número de interacciones soluto-solvente; aquí la SMR, presenta un comportamiento similar al presentado en mezclas cosolventes MeOH+W. Finalmente en el sistema cosolvente *n*-PrOH, la SD y la SMT presentan una conducción entálpica en mezclas ricas en agua y en mezclas intermedias, y entrópica en mezclas ricas en *n*-PrOH, mientras que la SMR vuelve a presentar un comportamiento similar al presentado en los sistemas cosolventes MeOH+W y EtOH+W.

De acuerdo al modelo Yalkowsky-Roseman, en el sistema cosolvente MeOH+W, las tres sulfonamidas presentan desviaciones negativas en mezclas ricas en agua, siendo la SMR la que presenta la mayor desviación y la SD la menor, posiblemente debido a que el mayor número de grupos metilo de la SMT, propende a una mayor estructuración del agua en comparación con la SMR y SD. En mezclas ricas en MeOH se presentan desviaciones positivas, pero el orden de magnitud de las mismas se invierte en comparación de las desviaciones negativas, evidenciando una mejor afinidad soluto-solvente por el incremento de grupos de metilo en las sulfonamidas. De otro lado el poder de disolución del MeOH, es mayor para la SMT y menor para la SD, demostrando que este se encuentra relacionado con la polaridad del fármaco.

Al comparar los datos experimentales de solubilidad de las sulfonamidas en mezclas MeOH+W, las cuales muestran un máximo en MeOH puro, y en los sistemas cosolventes EtOH+W y *n*-PrOH+W, en mezclas cosolventes con parámetros de solubilidad entre 28 y 30,0 MPa^{1/2}, que son similares a las de las sulfonamidas, con los datos calculados de acuerdo a la teoría de soluciones regulares de Hildebrand, estos presentan desviaciones considerables, pero aun

así se demuestra la utilidad cualitativa en sistemas de tres componentes, puesto que predice con gran fiabilidad el punto de máxima solubilidad; sin embargo, el Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand (MESH), tiene una buena capacidad de predicción utilizando un modelo polinómico de cuarto orden del parámetro de interacción W en función del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes.

El modelo Jouyban-Acree, empleado en el análisis del sistema cosolvente EtOH+W, presenta desviaciones positivas en todos los casos, que pueden, en principio ser atribuidas a efectos de interacción solvente-solvente en las diferentes mezclas solventes evaluadas, así como a las diferencias en la hidratación hidrofóbica de los compuestos debidas a la variación en la proporción de agua disponible en el sistema.

De manera general, aunque los modelos matemáticos pueden ser una herramienta muy importante en la industria farmacéutica, para el caso de la solubilidad de las tres sulfonamidas en los sistemas cosolventes evaluados, los resultados presentan desviaciones importantes, o son necesarios muchos datos experimentales de partida, por lo que no resulta muy adecuado el uso de estos tres modelos semiempíricos para la estimación de dicha propiedad fisicoquímica, lo que conduciría necesariamente a la determinación experimental de la solubilidad en equilibrio de los fármacos a las condiciones experimentales requeridas en el proceso de diseño de formulaciones líquidas homogéneas.

En cuanto a la solvatación preferencial de estos fármacos, el modelo IKBI propone que las sulfonamidas son hidratadas preferencialmente en mezcla ricas en agua y en mezclas ricas en alcohol, cuando la polaridad del medio cosolvente es menor que la de la sulfonamida, como es el caso que se presenta en mezclas EtOH+W y PrOH+W, cuya concentración de n -alcohol es alta, mientras que en mezclas intermedias y ricas en alcohol, cuya polaridad es mayor que la del fármaco, este es solvatado preferencialmente por el cosolvente; por tanto, la composición de la esfera de solvatación depende de la polaridad de cada sulfonamida, ya que esta tiende a alcanzar una polaridad similar.

En última instancia, se puede decir que los datos presentados en esta investigación amplían significativamente la información fisicoquímica sobre fármacos en mezclas cosolventes acuosas.

Anexos

A. Validación de la metodología analítica UV.

La validación del método analítico por espectrofotometría ultravioleta se realizó teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en la ICH (International Conference on Harmonisation) [142, 143] y la farmacopea USP [144].

A.1. Parámetros evaluados

A.1.1. Selectividad.

Se validó la capacidad del método analítico para cuantificar cada una de las tres sulfonamidas de forma inequívoca.

Es importante recalcar, que no se evaluó la especificidad del método ya que para el procedimiento analítico se empleó instrumentación no específica (espectrofotómetro UV/VIS), por tanto se evaluó la selectividad [197–199].

Inicialmente se determinó el espectro ultravioleta de cada sulfonamida en etanol, para obtener la longitud de onda de máxima absorbancia (λ_{max}) (figura **A-2**). Por otro lado, se realizó un análisis por CLAE-DAD de los solventes puros empleados en el estudio de solubilidad (MeOH, EtOH y *n*-PrOH) a la longitud de onda de máxima absorbancia de los analitos para determinar si éstos absorben en estas condiciones, encontrándose que los cromatogramas obtenidos no muestran ningún pico en esa longitud de onda (figuras **A-3** y **A-9**).

Adicionalmente, con el ánimo de garantizar que al momento de realizar la cuantificación no hubiera presencia de productos de degradación que pudieran interferir en la medida, arrojando datos inexactos, cada fármaco se sometió a condiciones de estrés: exposición a la luz solar directa (solamente en agua) y temperatura de 50 °C en los cuatro solventes empleados en el estudio de solubilidad (W, MeOH, EtOH y *n*-PrOH) durante cinco días. Las condiciones de estrés, referidas a la hidrólisis ácida y básica de los analitos, no se realizaron en esta investigación puesto que el objetivo global del presente estudio no consistió en determinar productos de degradación de las sulfonamidas en condiciones extremas de pH, la cuales no se

consideran en esta clase de estudios. Las muestras fueron analizadas por CLAE-DAD, con el fin de establecer la presencia o ausencia de sustancias de degradación que pudieran interferir de manera directa en las lecturas espectrofotométricas (figura **A-9**).

El criterio de aceptación de este parámetro es demostrar que la lectura del espectrofotómetro es consecuencia únicamente de la concentración del fármaco en la dilución correspondiente y no debida a la presencia de los solventes utilizados o posibles productos de degradación que se pudieran generar bajo las condiciones del estudio de solubilidad, durante el tiempo de equilibrio de saturación.

A.1.2. Linealidad y rango

Para evaluar la linealidad, se establecieron cinco niveles de concentración (1,5; 4,5; 7,5; 10,5 y 13,5 $\mu\text{g/g}$ para la SD y (2,0; 5,0; 8,0; 11,0 y 14,0 $\mu\text{g/g}$ para la SMR y la SMT) utilizando etanol absoluto como solvente, realizando tres réplicas (niveles de concentración $k=5$, número de réplicas $n=3$) para un total de 15 determinaciones por cada sulfonamida. Las muestras se analizaron de manera aleatoria y no de manera creciente para ofrecer un análisis estadístico válido. La evaluación de la linealidad se obtuvo a través del análisis de varianza (**ANOVA**) para la regresión, y el estadístico t de Student se usó para evaluar la pendiente y el intercepto, con un grado de significancia α de 0,05.

Para la evaluación estadística de la linealidad se aplicaron las siguientes expresiones:

1. Ecuación de la recta

$$y = bx + a \quad (\text{A-1})$$

2. Valor estimado para x_i

$$\hat{y} = bx_i + a \quad (\text{A-2})$$

3. Valor residual

$$e_i = \hat{y}_i - y_i \quad (\text{A-3})$$

4. Término independiente

$$a = \frac{\sum y - b \sum x}{n} \quad (\text{A-4})$$

5. Término independiente

$$b = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} \quad (\text{A-5})$$

6. Coeficiente de correlación

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}} \quad (\text{A-6})$$

7. Coeficiente de determinación

$$r^2 = SC_{REG}/SC_T \quad (\text{A-7})$$

8. Cálculo de la varianza residual

$$S_{y,x}^2 = \frac{\sum y^2 - a \sum y - b \sum xy}{n - 2} \quad (\text{A-8})$$

9. Cálculo de la varianza de la pendiente

$$S^2b = \frac{S_{y,x}^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} \quad (\text{A-9})$$

10. Cálculo de la varianza del término independiente

$$S^2a = S^2b \frac{\sum x^2}{n} \quad (\text{A-10})$$

11. Análisis de varianza:ANOVA

	Suma de Cuadrados (SC)	Grados de libertad (gl)	varianza (V)	
Regresión	$SC_{REG} = \sum n_i (\hat{y}_i - \bar{y})^2$	1	V_{REG}	$F_1 = \frac{V_{REG}}{V_{RES}}$
Falta de ajuste	$SC_{RES} = \sum n_i (\hat{y}_i - \bar{y})$	k-2	V_{FA}	$F_2 = \frac{V_{FA}}{V_{EXP}}$
Error experimental	$SC_{EXP} = \sum_i \sum_j (y_{ij} - \bar{y}_i)^2$	$\sum_i n_1 - k$	V_{EXP}	
Total	$SC_T = \sum_i \sum_j (y_{ij} - \bar{y})^2$	$\sum_i n_1 - 1$		

donde:

i =Grupos

j =Series

\bar{x} =Media de x

\bar{y} =Media de y

SC_{REG} =Suma de cuadrados debido a la regresión

V_{REG} =Varianza de la regresión

SC_{RES} =Variación residual debida al error experimental dentro de los grupos mas la variación debida a la falta de ajuste

V_{RES} =Varianza residual

SC_{EXP} =Cálculo de error experimental (suma de cuadrados debido a las réplicas dentro de las series)

V_{EXP} =Varianza del error experimental

SC_{FA} =Cálculo del error de regresión o de falta de ajuste (se debe a la dispersión de resultados entre los valores de la recta de regresión y las medias de cada grupo)

SC_T =Suma de cuadrados total

V_T =Varianza total entre series

- Relación entre suma de cuadrados:

$$SC_T = SC_{RES} + SC_{REG} \quad (A-11)$$

$$SC_{RES} = SC_{EXP} + SC_{FA} \quad (A-12)$$

$$\sum \sum (y_{ij} - \bar{y}) = \sum \sum (y_{ij} - \hat{y}_i)^2 + \sum n_i (\bar{y}_i - \hat{y}_i)^2 + \sum n_i (\hat{y}_i - \bar{y}) \quad (A-13)$$

- Relación entre suma de cuadrados y varianzas:

$$V = SC/gl \quad (\text{A-14})$$

12. Homegeneidad de varianzas

$$G_{EXP} = \frac{S_{max}^2}{\sum S_i^2} = \frac{S_{max}^2}{S_1^2 + S_2^2 + S_3^2 + S_4^2 + S_5^2} \quad (\text{A-15})$$

donde:

S_{max}^2 = Varianza máxima de los **K** grupos

S_i^2 = Varianza de cada grupo **K**

13. Factor de respuesta

$$f = \frac{y_i}{x_i} \quad (\text{A-16})$$

14. Significación estadística de la desviación estándar de la pendiente

$$t_{exp} = \frac{|b|}{S_b} \quad (\text{A-17})$$

15. Test de proporcionalidad

$$t_{exp} = \frac{|a|}{S_a} \quad (\text{A-18})$$

Los resultados del estudio de linealidad se tabularon relacionando las concentraciones y su respuesta instrumental (absorbancia), expresando su relación matemáticamente como una recta de regresión lineal de la forma $y = a + bx$, obtenida mediante el método de ajuste de mínimos cuadrados.

A.1.3. Precisión

La ICH Q2B [143], define como ámbito de aplicación de la precisión, la determinación cuantitativa de principios activos, por lo que se hace necesario evaluar la precisión mediante el estudio de la repetibilidad instrumental y del método además de la precisión intermedia.

Para evaluar la repetibilidad del equipo, se preparó una solución de SD con una concentración cerca de la concentración nominal (7,5 $\mu\text{g/g}$) a la cual se le determinó 12 veces su absorbancia. El criterio de aceptación de este parámetro es que el coeficiente de variación de las medidas fuera menor al 1,0% [197].

En cuanto a la repetibilidad del método, ésta se analizó a partir de una solución a la concentración nominal de la recta de calibración, realizando 7 réplicas para cada sulfonamida. El criterio de aceptación de este parámetro es que el coeficiente de variación de las medidas fuera menor al 1,0 % [197].

Finalmente la precisión intermedia, se evaluó considerando dos analistas y realizando las mediciones durante tres días diferentes mediante tres replicas, lo que implica la preparación de cada muestra desde la pesada. El criterio de aceptación para este parámetro es que el coeficiente de variación de las medidas fuera menor que el doble del coeficiente de variación correspondiente a la repetibilidad del método [197].

Además se realizó un análisis de varianza a doble vía o con dos factores o variables explicativas de evaluación (diseños factoriales) (figura **A-1** y tabla **A-1**). En este sentido se analizaron los factores: analista con dos niveles (dos analistas) y el día del ensayo con tres niveles (tres días distintos) y se dispusieron en un cuadro de doble entrada, para comprobar en qué grado, las diferencias que se encuentran en la variable dependiente (absorbancia) se explican por las diferencias entre los analistas, o por las diferencias entre los días, o por alguna combinación analista-día y por tanto, se analizan tres posibles fuentes de diferencias:

1. El resultado puede depender del analista pero es independiente del día en que se realice el ensayo.
2. El resultado puede depender del día en que se realice, independientemente de que analista lo realice.
3. El resultado depende del analista pero si se cambia el día de su realización.

		Factor B			
		B ₁	B ₂	⋯	B _r
Factor A	A ₁	$\begin{bmatrix} x_{111} \\ \vdots \\ x_{11t} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} x_{121} \\ \vdots \\ x_{11t} \end{bmatrix}$	⋯	$\begin{bmatrix} x_{1r1} \\ \vdots \\ x_{1rt} \end{bmatrix}$
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	A _q	$\begin{bmatrix} x_{q11} \\ \vdots \\ x_{q1t} \end{bmatrix}$	$\begin{bmatrix} x_{q21} \\ \vdots \\ x_{q2t} \end{bmatrix}$	⋯	$\begin{bmatrix} x_{qr1} \\ \vdots \\ x_{qrt} \end{bmatrix}$

Figura A-1.: Experimento factorial con dos factores de variación y el mismo número de observaciones por casilla

Tabla A-1.: Análisis estadístico: Análisis de la varianza de dos vías

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Varianza	F_{exp}
Factor A	$SC_A = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t S_{MA}^2$	q-1	$S_A^2 = \frac{SC_A}{q-1}$	$\frac{S_A^2}{S_{Dentro}^2}$
Factor B	$SC_B = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t S_{MB}^2$	r-1	$S_B^2 = \frac{SC_B}{r-1}$	$\frac{S_B^2}{S_{Dentro}^2}$
Interac.	$SC_{AB} = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t S_{MAB}^2 - (SC_A + SC_B)$	(r-1)(q-1)	$S_{AB}^2 = \frac{SC_{AB}}{(r-1)(q-1)}$	$\frac{S_{AB}^2}{S_{Dentro}^2}$
Dentro	$SC_{Dentro} = \sum_{k=1}^t \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^r S_{Dentro}^2$	rq(t-1)	$S_{Dentro}^2 = \frac{SC_{Dentro}}{rq(t-1)}$	
Total	$SC_T = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t S_T^2$	rq(t-1)		

donde:

$$N = \sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^r \sum_{k=1}^t = \text{Número total de datos}$$

$$n = \sum_{k=1}^t = \text{Número de sujetos en cada grupo.}$$

S_{MA}^2 = Varianza de las medias del factor A (medias de las filas)

S_{MB}^2 = Varianza de las medias del factor B (medias de las columnas)

S_{MAxB}^2 = Varianza de las medias de todos los subgrupos

S_{Dentro}^2 = Suma de las varianzas de todos los subgrupos

S_T^2 = Varianza de los totales (de todas las medidas como si se tratara de un solo grupo)

SC_A = Suma de cuadrados debido al factor A

SC_B = Suma de cuadrados debido al factor B

SC_{AB} = Suma de cuadrados debido a la relación entre grupos.

SC_{Dentro} = Suma de cuadrados debido al error experimental dentro de los grupos.

SC_T = Suma de cuadrados total

S_A^2 = Varianza del factor A

S_B^2 = Varianza del factor B

S_{AB}^2 = Varianza debida a la interacción de los factores A y B

S_{Dentro}^2 = Varianza debida a los residuales

A.1.4. Limite de cuantificación (LC) y limite de detección (LD)

Los límites de cuantificación se determinaron a partir de la pendiente y la desviación estándar del intercepto de la curvas de calibración [143, 197, 200] para cada una de las sulfonamidas.

$$LD = \frac{3,3\sigma}{S} \quad (\text{A-19})$$

$$LC = \frac{10\sigma}{S} \quad (\text{A-20})$$

A.1.5. Estabilidad

Con el fin de determinar la estabilidad de las tres sulfonamidas en aquellas condiciones a las que estarían expuestas durante el ensayo de solubilidad, se prepararon un total de 15 muestras (tres de cada sulfonamida en cada alcohol, y seis en agua, de las cuales tres se expusieron a luz solar directa, garantizando el equilibrio termodinámico de saturación (o sea la presencia de dos fases: sólido y líquido) y se termostataron las muestras a 50 °C durante 120 h (5 días). Las áreas obtenidas por CLAE-DAD de SD, SMR y SMT determinadas al comienzo de cada ensayo se compararon con las obtenidas al final del ensayo con el fin de identificar su posible degradación.

A.2. Resultados y discusión

La determinación de las medidas espectrofotométricas se realizó en etanol absoluto, puesto que la solubilidad de las tres sulfonamidas (SD, SMR y SMT) en este solvente es alta, con lo que se reduce el riesgo de precipitación; por esta razón, las diluciones de cada una de las muestras se hicieron con este alcohol, a pesar de que la matriz inicial puede ser un solvente o mezcla de solventes diferentes al etanol. Se evaluó además, la influencia de todos los solventes empleados en la respuesta analítica, como los efectos batocrómicos, hipsocrómicos, hipercrómicos o hipocrómicos además de verificar si estos solventes absorbían o no a la longitud de onda de máxima absorbancia de cada fármaco (Figuras **A-2A-3**).

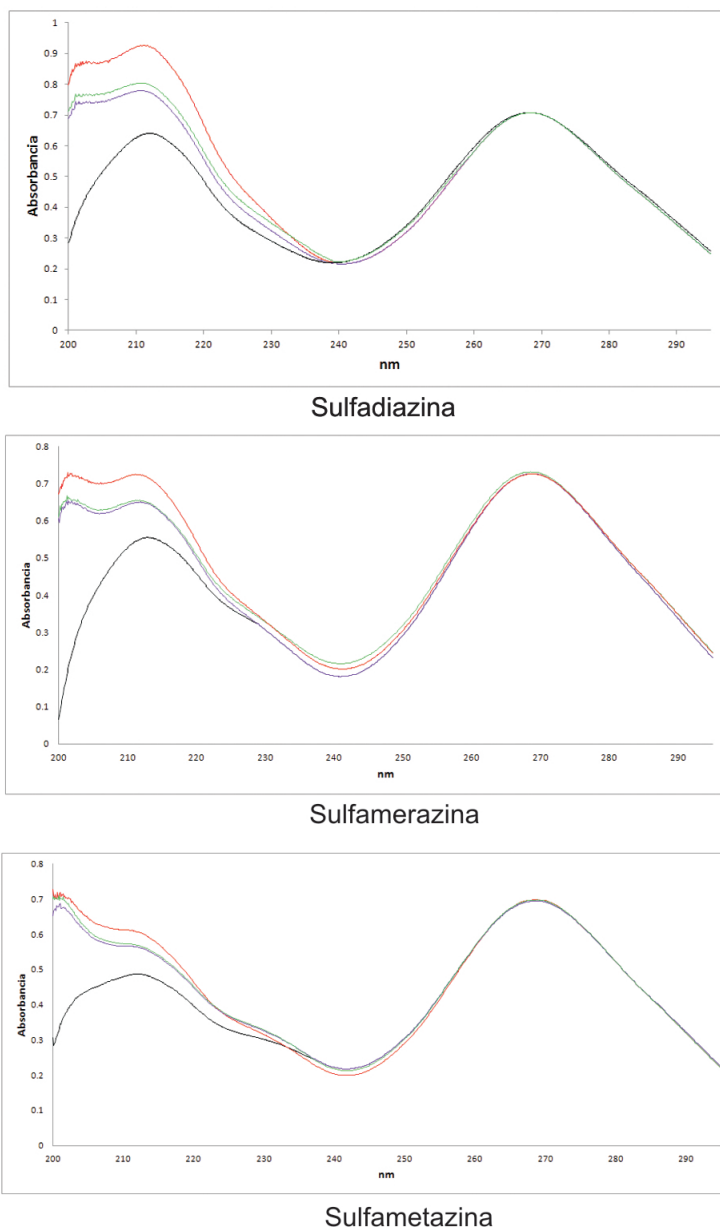


Figura A-2.: Espectros de absorción ultravioleta de SD, SMR y SMT en mezclas W+EtOH 1:4 (línea negra), MeOH+EtOH 1:4 (línea morada), etanol puro (línea verde) y EtOH+n-PrOH 1:4 (línea roja), obtenidos mediante un espectrofotómetro UV/VIS Biomate 3 Electron Corporation.

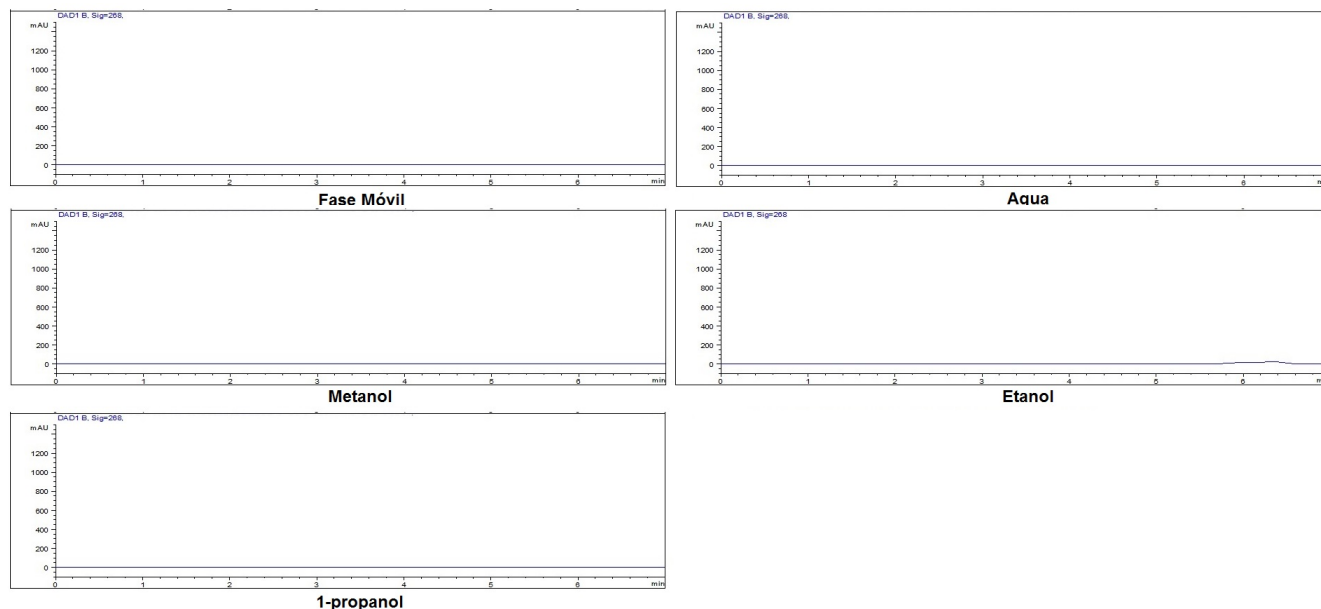


Figura A-3.: Cromatogramas de los solventes empleados en el estudio de solubilidad de SD, SMR y SMT y la fase móvil, a una longitud de onda de 268 nm, obtenidos mediante un equipo CLAE-DAD

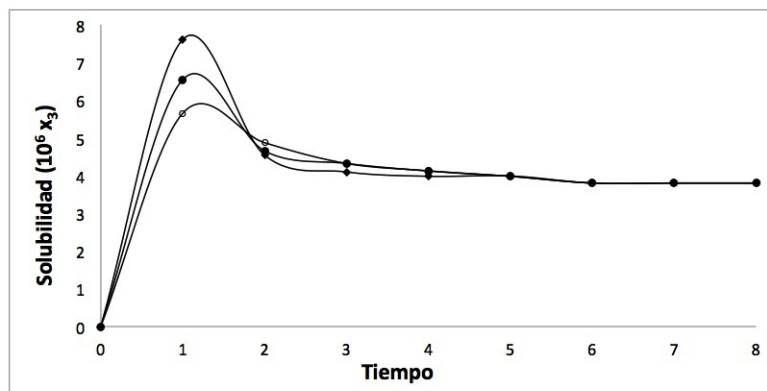
Para determinar la longitud de onda de máxima absorción, se realizó un barrido en la región ultravioleta, en el rango de 200 a 300 nm, definiéndose que el λ_{max} para las sulfonamidas en estudio es de 268 nm (Figura A-2). De otro lado, para evaluar el efecto de la presencia de solventes diferentes al etanol (W, MeOH y *n*-PrOH), sobre la longitud de onda de máxima absorción, se prepararon tres soluciones de cada sulfonamida a una concentración aproximada de 10 $\mu\text{g/g}$ en mezclas cosolventes con una fracción másica de 0,20 de agua, metanol o propanol en etanol, en donde se observa un punto isobéptico a 268 nm (λ_{max}) (Figura A-2), demostrándose que los solventes en una relación 1:4 no afectan la cuantificación de las sulfonamidas a la longitud de onda de estudio, teniendo presente que la mínima dilución se realiza para la cuantificación de la SD en agua en una relación 1:4 de etanol y agua.

Adicionalmente, se evaluó si los solventes empleados en el estudio de solubilidad absorbían a la longitud de onda de máxima absorción mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia, demostrándose que su incidencia en la cuantificación de las tres sulfonamidas es despreciable (Figuras A-3, A-9).

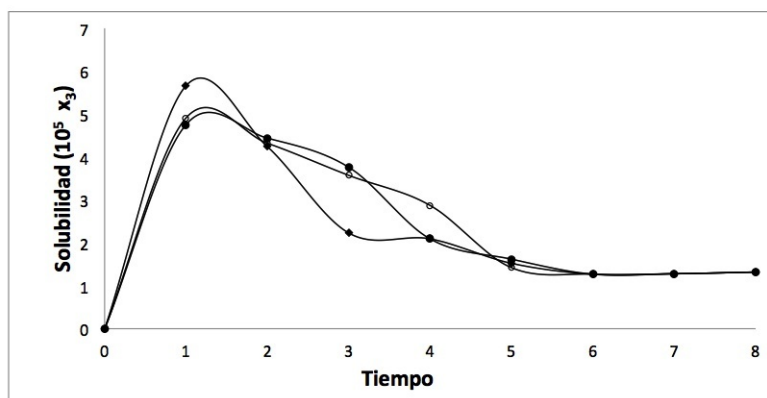
En el estudio de solubilidad de las sulfonamidas se evaluaron cuatro factores que pueden afectar la estabilidad de los fármacos, esto es, la luz solar (los estudios de solubilidad se

llevan a cabo en frascos ámbar para reducir el efecto de la luz), la temperatura, los solventes y el tiempo de equilibrio termodinámico, el cual se estableció en 72 horas (momento en el cual se realiza la cuantificación de cada una de las sulfonamidas), de acuerdo a la Figura **A-4**, en la cual se evidencia un aumento significativo en la concentración de las soluciones después de ser sometidas a ultrasonido durante los 30 minutos; este aumento vertiginoso en la concentración es posiblemente debido a la reducción del tamaño de partícula y, por ende, en el aumento del área superficial, lo que implica un aumento en la velocidad de disolución; además, se presenta un aumento en la temperatura del sistema por lo que la concentración determinada a los 30 minutos corresponde a una solubilidad transitoria o temporal, la cual es mayor que la solubilidad termodinámica del fármaco en las condiciones de equilibrio (25 °C) [201].

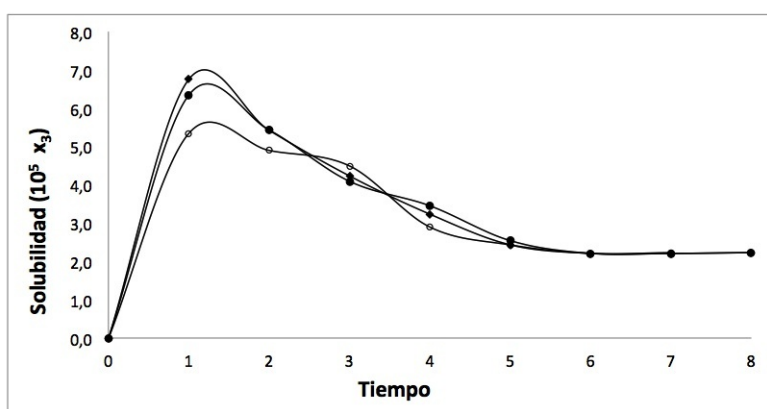
Puesto que la mayor temperatura de los estudios de solubilidad es 40 °C, y el tiempo de equilibrio termodinámico es de 3 días, en la presente validación las muestras fueron termotatadas durante 5 días a 50 °C con el ánimo de garantizar que en condiciones más drásticas a las del estudio de solubilidad las sulfonamidas no presenten degradación. Inicialmente, se determinó que el tiempo de retención para cada sulfonamida es, SD: 2,0 min, SMR: 2,7 min y SMT: 3,5 min (Figura **A-5**), y posteriormente se realizaron cromatografías de las muestras, determinándose las áreas correspondientes a cada fármaco al final del ensayo y fueron comparadas con el área del estándar de cada fármaco control (SD, SMR y SMT) (Figuras **A-6**, **A-7**, **A-8** y **A-9**).



Sulfadiazina



Sulfamerazina



Sulfametazina

Figura A-4.: Concentración de las sulfonamidas en función del tiempo (las unidades del eje x corresponden a: 1=30 min, 2= 60 min, 3=120 min, 4=240 min, 5=1 día, 6=2 días, 7=3 días y 8=4 días).

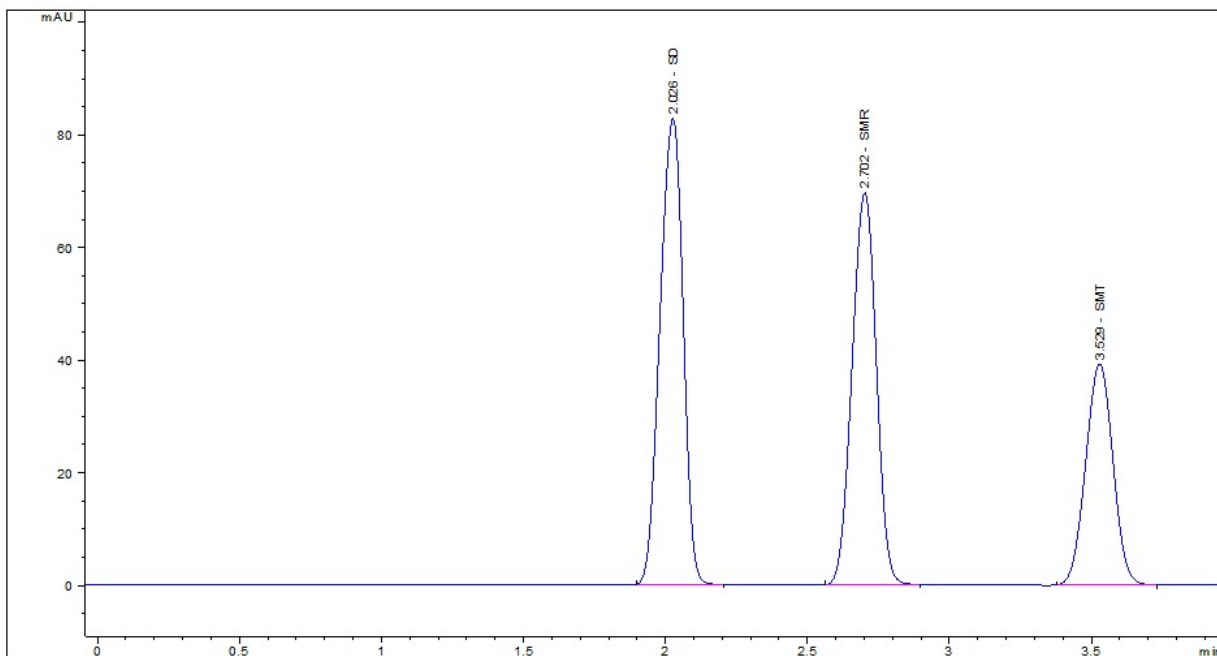


Figura A-5.: Cromatograma de una mezcla de sulfonamidas (SD, SMR y SMT), obtenidos mediante un equipo CLAE-DAD.

De acuerdo a la tabla **A-2** se observa que no hay una variación significativa en las áreas de cada uno de los picos de los analitos (porcentajes de coeficientes de variación para SD, SMR y SMT: 1,44, 0,86, y 1,08 % respectivamente) con respecto al estándar de cada sulfonamida; además, los tiempos de retención son muy similares, los cuales presentan porcentajes de coeficiente de variación menores al 0,15 % y el factor de pureza de pico indica una alta probabilidad de que la señal corresponda al analito respectivo ($> 999,81 \pm 0,05$), demostrándose así que las tres sulfonamidas son estables en las condiciones del estudio de solubilidad puesto que no se evidencia degradación de las mismas a 50 °C (temperatura 10 °C superior a la máxima temperatura de estudios de solubilidad) durante 5 días (siendo el tiempo de equilibrio termodinámico: 3 días).

Tabla A-2.: Áreas, tiempo de retención (TR) y factor de similitud o de pureza de pico del estándar de cada sulfonamida (SD, SMR y SMT) y de las muestras expuestas a condiciones de estrés.

Fármaco	Factor	Área /mAU	Tiempo de retención /min	Factor de pureza de pico
SD	Patrón	739±7	2,030±0,001	999,98±0,01
	Agua	734±10	2,039±0,001	999,99±0,01
	Metanol	745±11	2,027±0,002	999,93±0,04
	Etanol	750±11	2,027±0,003	999,92±0,02
	1-propanol	734±6	2,029±0,002	999,93±0,03
	Luz solar	730±14	2,037±0,003	999,97±0,04
SMR	Patrón	516±6	2,702±0,001	999,99±0,01
	Agua	513±7	2,706±0,002	999,91±0,03
	Metanol	520±6	2,700±0,002	999,93±0,03
	Etanol	517±9	2,701±0,002	999,90±0,04
	1-propanol	520±8	2,701±0,001	999,98±0,03
	Luz solar	519±10	2,710±0,002	999,81±0,05
SMT	Patrón	157,5±2,1	3,533±0,001	999,99±0,01
	Agua	158,4±2,3	3,532±0,002	999,98±0,05
	Metanol	156,6±2,5	3,538±0,003	999,91±0,02
	Etanol	157,9±2,7	3,529±0,003	999,89±0,10
	1-propanol	156,6±2,2	3,527±0,001	999,92±0,02
	Luz solar	156±4	3,528±0,003	999,95±0,05

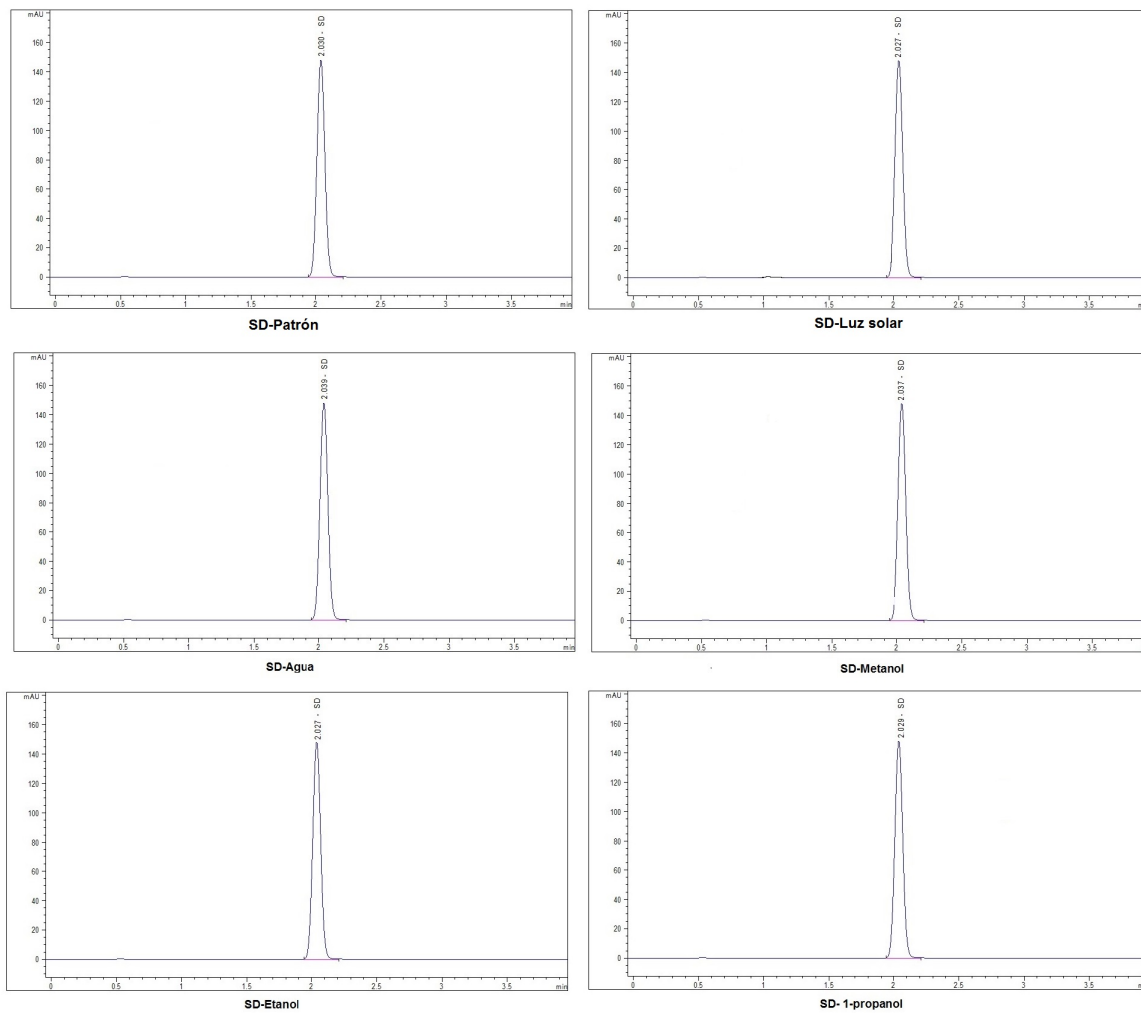


Figura A-6.: Cromatogramas del estándar de SD y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar su estabilidad a una longitud de onda de 268 nm obtenido con un equipo CLAE-DAD.

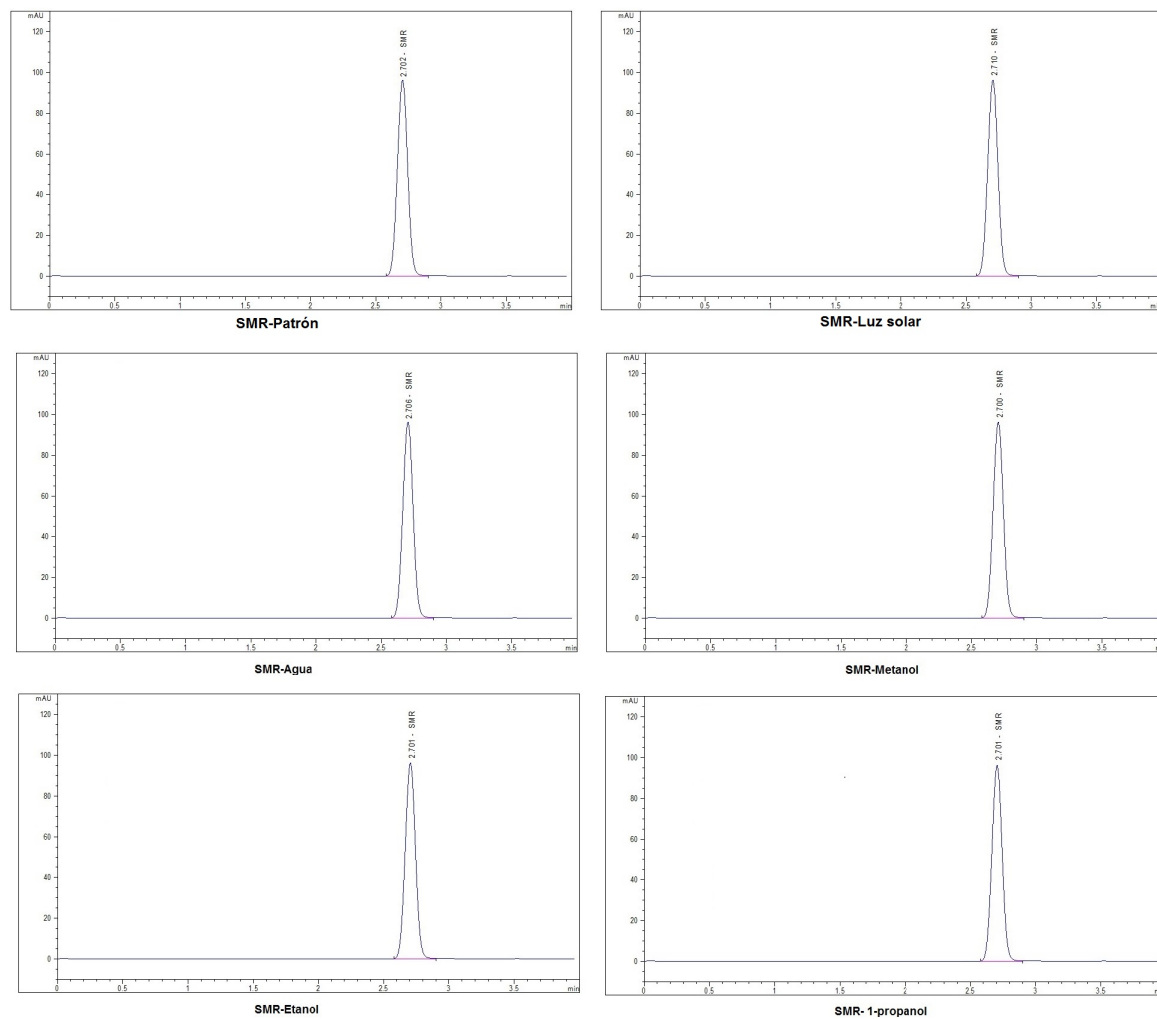


Figura A-7.: Cromatogramas del estándar de SMR y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar su estabilidad a una longitud de onda de 268 nm obtenido con un equipo CLAE-DAD..

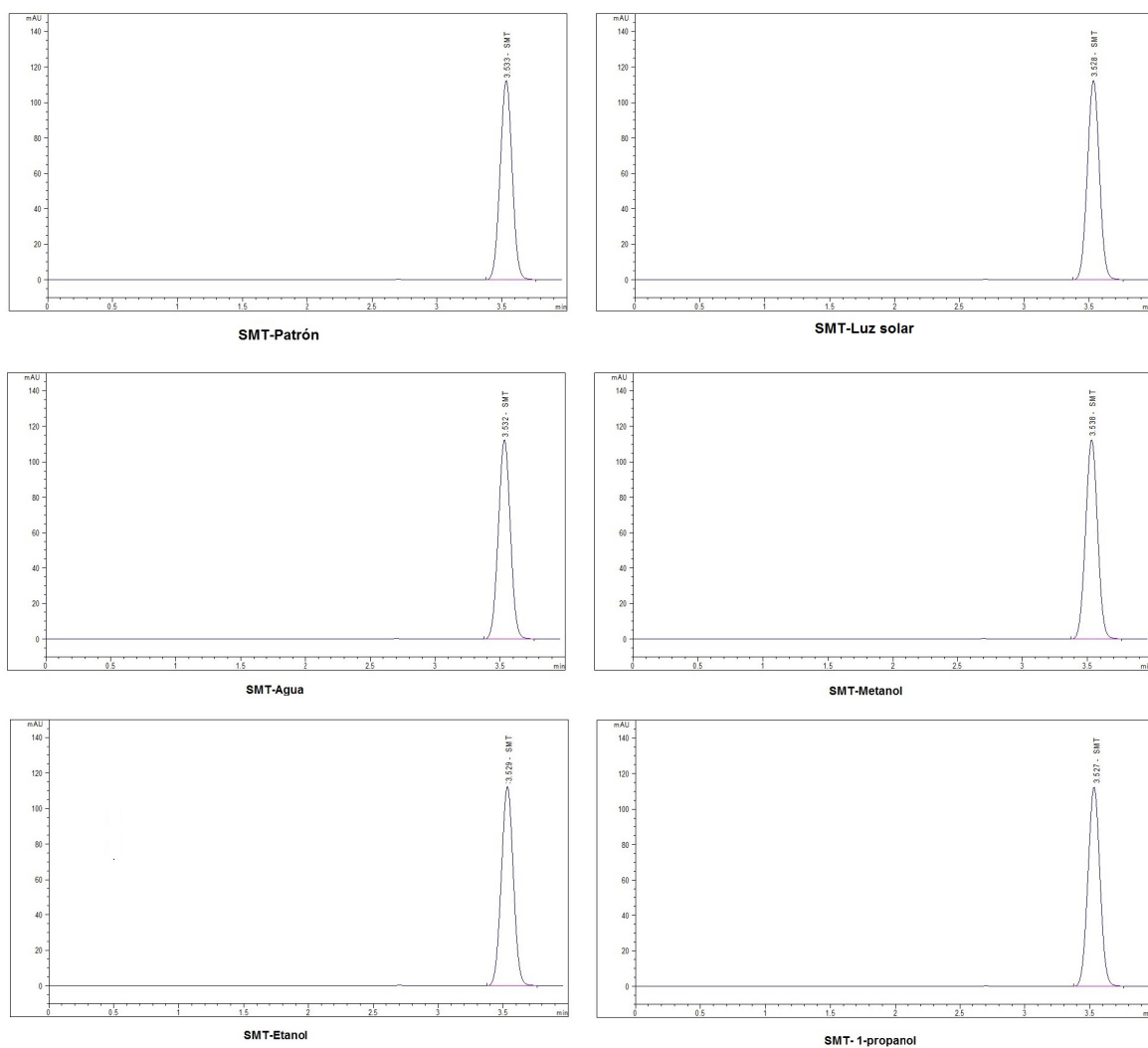


Figura A-8.: Cromatogramas del estándar de SMT y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar su estabilidad a una longitud de onda de 268 nm obtenido con un equipo CLAE-DAD.

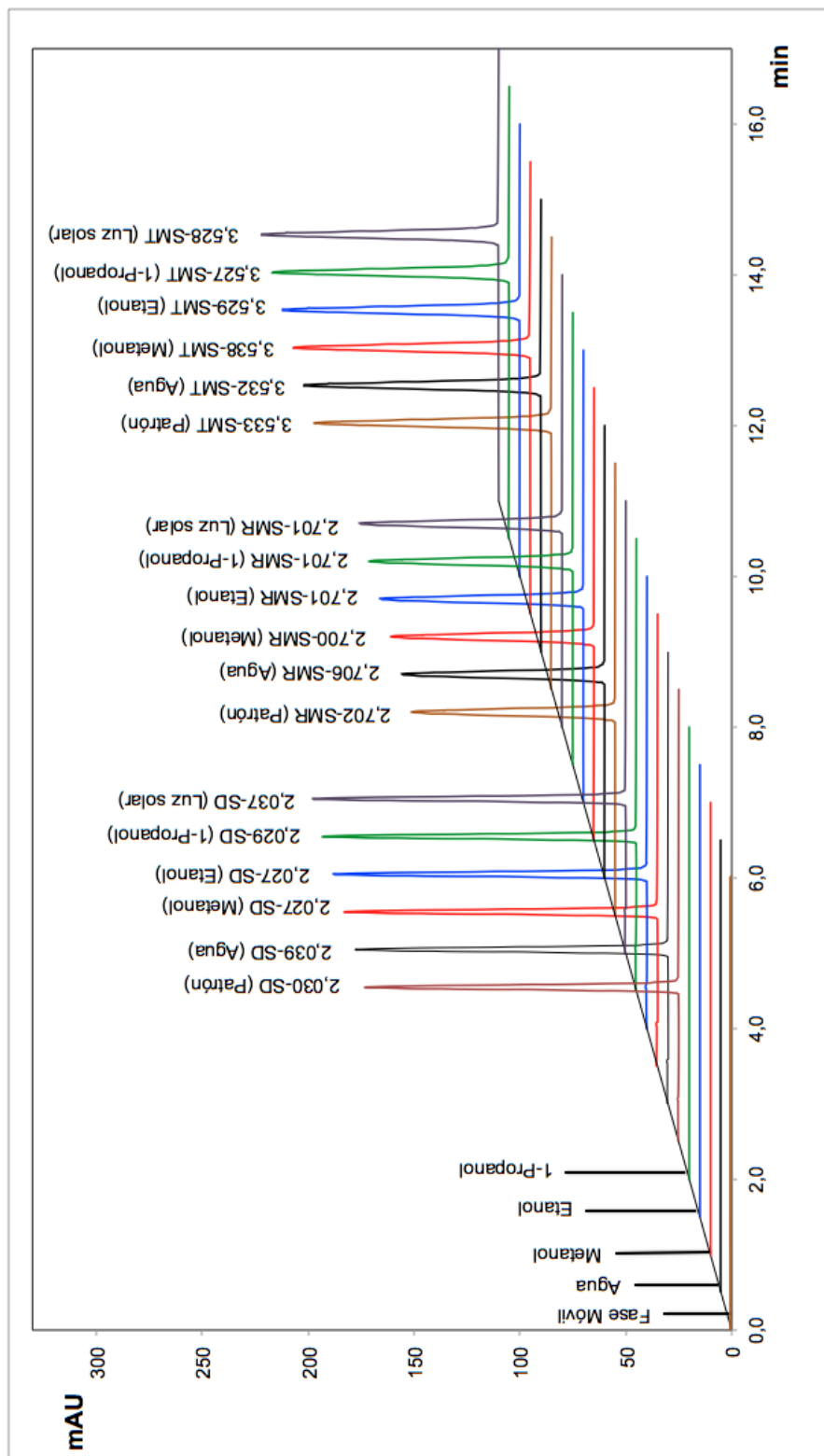


Figura A-9: Cromatogramas del estándar de cada sulfonamida (SD, SMR y SMT) y de muestras expuestas a condiciones que pueden afectar la estabilidad de los analitos a una longitud de onda de 268 nm obtenidos con un equipo CLAE-DAD.

De acuerdo a lo anterior, se demuestra que existe una alta probabilidad de que en el momento de hacer la determinación de la solubilidad de las tres sulfonamidas a cualquier temperatura de estudio (20, 25, 30, 35 y 40 °C) y en cualquier mezcla cosolvente (MeOH + W, EtOH + W y *n*-PrOH + W) a los tres días de equilibrio termodinámico, la lectura de la absorbancia sea consecuencia únicamente de la concentración de cada uno de los analitos y no a productos de degradación de los mismos ni a la presencia de los solventes diferentes al etanol.

Las curvas de calibración se elaboraron en etanol (Figuras A-10, A-11 y A-12) para cada una de las sulfonamidas con el fin de establecer la regresión entre la relación de la concentración de las soluciones de cada sulfonamida (eje “x” expresado en $\mu\text{g/g}$) y su respuesta instrumental (eje “y” expresado en unidades de absorbancia)

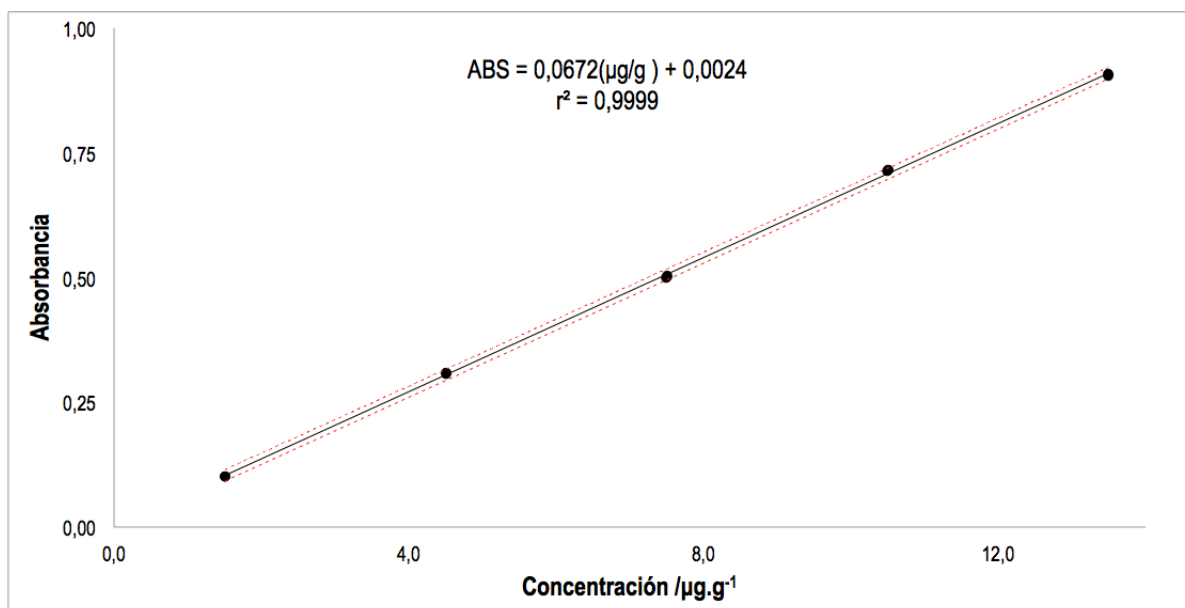


Figura A-10.: Curva de calibración de SD en EtOH (las líneas punteadas corresponden a las hipérbolas de confianza calculadas con un $\alpha=0,05$).

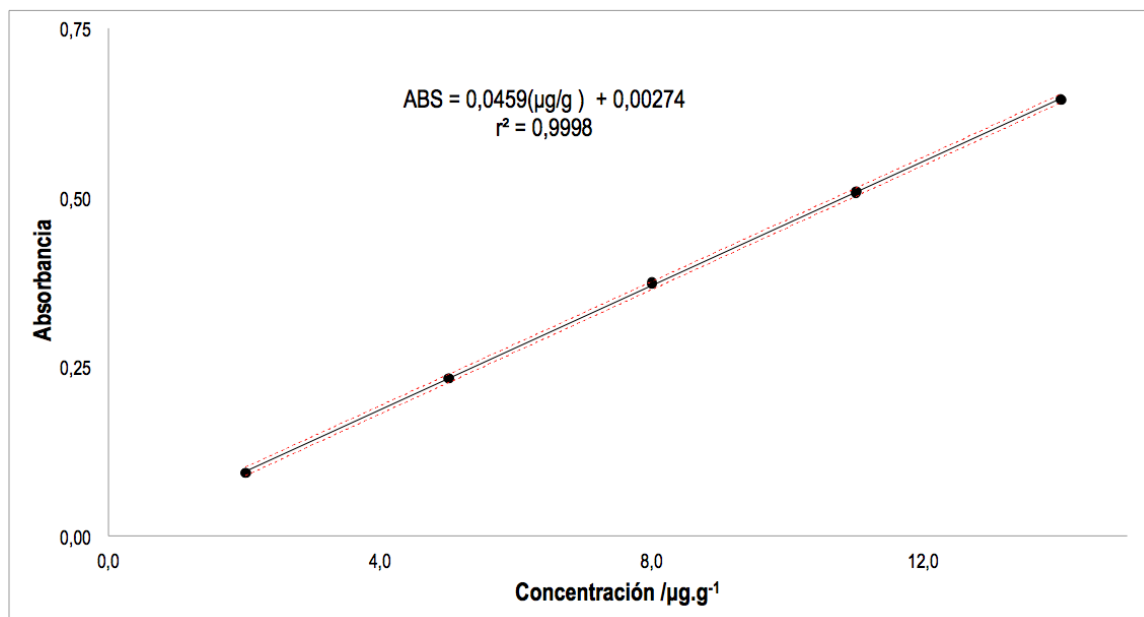


Figura A-11.: Curva de calibración de SMR en EtOH (las líneas punteadas corresponden a las hipérbolas de confianza calculadas con un $\alpha=0,05$).

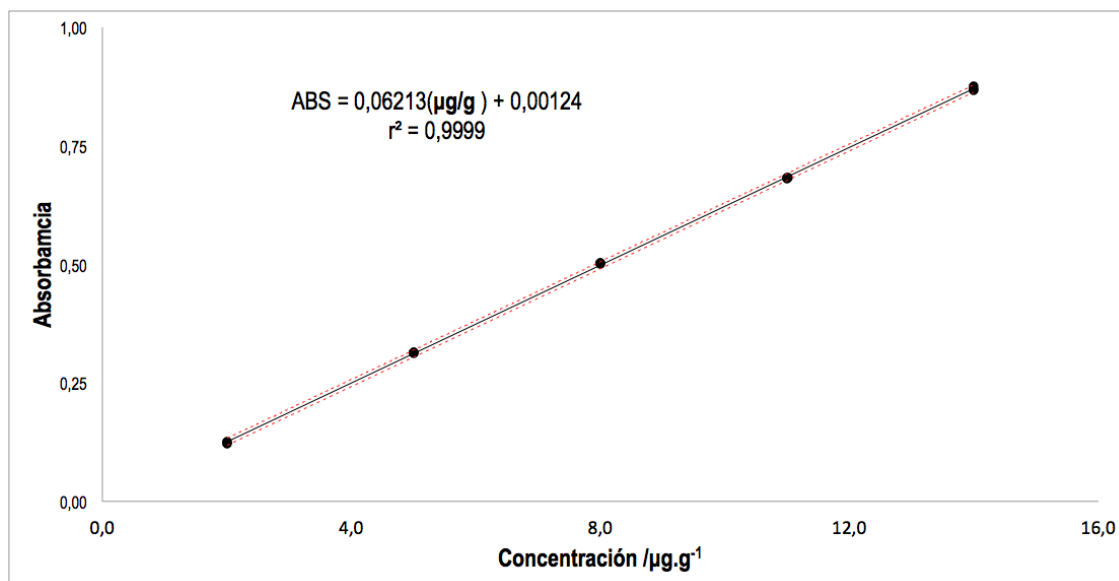


Figura A-12.: Curva de calibración de SMT en EtOH (las líneas punteadas corresponden a las hipérbolas de confianza calculadas con un $\alpha=0,05$).

Los resultados del análisis de la linealidad se muestran en las Tablas **A-3**, **A-4**, **A-5**, **A-6**, **A-7**, **A-8**, **A-9**, **A-10**. Con el ánimo de verificar la aplicación del ANOVA, inicialmente se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk [202], en donde w_{exp} (SD=1,0326; SMR=0,9063 y SMT=0,9097) $< w_{tab}=8810$, lo que demuestra que los datos presentan normalidad; la prueba G del test de Cochran [203] para homocedasticidad donde G_{exp} (SD=0,44; SMR=0,45 y SMT=0,15) es menor al G_{tab} ($\alpha=0,05$, K=5, n=3)=0,68, lo que significa que las varianzas para los diferentes niveles de concentración son homogéneas, mostrando así que el nivel de concentración no influye en la variabilidad de los resultados para los rangos de concentración definidos; por lo tanto, no se presenta una relación estadísticamente significativa entre la variable explicativa (concentración) y el error experimental; finalmente la prueba de Durbin-Watson [204–206] para independencia (errores no están correlacionados) d_{exp} (SD=1,29060; SMR=0,73962 y SMT=0,83194) $> w_{tab}=0,68519$, por tanto se presenta una independencia de los errores [147].

Una vez se verificó el cumplimiento de cada una de las pruebas anteriores se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Este análisis de varianza para la regresión mediante el test F, el F_{exp} es mayor a $F_{tab}=4,667$ con 1 grado de libertad en el numerador correspondiente a la regresión y con 13 grados de libertad en el denominador correspondientes al error residual, indicando que la pendiente es significativamente distinta de cero; y para la falta de ajuste debido a que F_{exp} es menor a $F_{tab}=3,708$ con 3 grados de libertad en el numerador y con 10 grados de libertad en el denominador correspondientes al error experimental; con esto, se demuestra linealidad entre los resultados obtenidos de la relación entre la concentración y la respuesta instrumental (absorbancia) para cada sulfonamida con un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Tabla A-3.: Análisis de Varianza de la SD

	Suma de Cuadrados (SC)	Grados de libertad (gl)	Varianza (V)	
Regresión	$SC_{REG} = 1,2104$	1	$V_{REG} = 1,21806$	$F_1 = 51840,06$
Residual	$SC_{REG} = 3,08 \times 10^{-4}$	13	$V_{REG} = 2,35 \times 10^{-5}$	
Falta de ajuste	$SC_{REG} = 2,94 \times 10^{-4}$	$k - 2 = 3$	$V_{FA} = 9,66 \times 10^{-5}$	$F_2 = 3,27 \times 10^{-3}$
Error exp.	$SC_{EXP} = 0,29563$	$\sum_i n_i - k = 10$	$V_{EXP} = 2,96 \times 10^{-2}$	$G_{Exp} = 0,44$
Total	$SC_T = 1,2184$	$\sum_i n_i - 1 = 14$	$V_T = 0,08703$	

Tabla A-4.: Análisis de Varianza de la SMR

	Suma de Cuadrados (SC)	Grados de libertad (gl)	Varianza (V)	
Regresión	$SC_{REG} = 0,5694$	1	$V_{REG} = 0,569$	$F_1 = 79736,41$
Residual	$SC_{REG} =$	13	$V_{REG} = 7,14 \times 10^{-6}$	
Falta de ajuste	$SC_{REG} =$	$k - 2 = 3$	$V_{FA} = 2,72 \times 10^{-5}$	$F_2 = 1,86 \times 10^{-5}$
Error exp.	$SC_{EXP} = 0,14633$	$\sum_i n_1 - k = 10$	$V_{EXP} = 1,46 \times 10^{-2}$	$G_{Exp} = 0,45$
Total	$SC_T = 0,5695$	$\sum_i n_1 - 1 = 14$	$V_T = 4,07 \times 10^{-2}$	

Tabla A-5.: Análisis de Varianza de la SMT

	Suma de Cuadrados (SC)	Grados de libertad (gl)	Varianza (V)	
Regresión	$SC_{REG} = 1,0412$	1	$V_{REG} = 1,0412$	$F_1 = 97554,05$
Residual	$SC_{REG} = 1,39 \times 10^{-4}$	13	$V_{REG} = 1,07 \times 10^{-5}$	
Falta de ajuste	$SC_{REG} = 9,38 \times 10^{-5}$	$k - 2 = 3$	$V_{FA} = 3,13 \times 10^{-5}$	$F_2 = 1,16 \times 10^{-3}$
Error exp.	$SC_{EXP} = 0,2685$	$\sum_i n_1 - k = 10$	$V_{EXP} = 2,69 \times 10^{-2}$	$G_{Exp} = 0,15$
Total	$SC_T = 1,0414$	$\sum_i n_1 - 1 = 14$	$V_T = 0,07438$	

En cuanto al test de linealidad (Tabla A-6), inicialmente se calcularon los coeficientes de variación de los factores de respuesta (f).

Tabla A-6.: Coeficientes de de variación de los factores de respuesta (f).

Sulfonamida	\bar{f}	S_f	C.V (%)
SD	0,068	0,00072	1,06
SMR	0,046	0,00034	0,73
SMT	0,062	0,00057	0,91

En todos los casos, los promedios de f son aproximados a las pendientes, y los coeficientes de variación son menores al 2%, lo que indica que la calibración es lineal. En cuanto a la prueba t de Student para la pendiente, se confirma lo establecido con el análisis de Varianza, además la pendiente es significativamente diferente de cero para todas las sulfonamidas para un grado de significación $\alpha=0,05$ (Tablas **A-7**, **A-8** y **A-9**) puesto que $t_{exp} > t_{tab} = 2,16$ para la pendiente.

Tabla A-7.: Parámetros estadísticos para la linealidad de la SD

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alterna	t_{Exp}	t_{Tab} (15;0,05)
Intercepto (a)	0,0024	$2,554 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	0,938	2,160
Pendiente (b)	0,0672	$2,963 \times 10^{-4}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	226,801	2,160
Correlación (r)	0,9999	$4,868 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	205,371	2,160

Tabla A-8.: Parámetros estadísticos para la linealidad de la SMR

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alterna	t_{Exp}	t_{Tab} (15;0,05)
Intercepto (a)	0,00274	$1,472 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	1,859	2,160
Pendiente (b)	0,0459	$1,472 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	282,376	2,160
Correlación (r)	0,9998	$2,672 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	374,163	2,160

Tabla A-9.: Parámetros estadísticos para la linealidad de la SMT

Parámetro	Valor	Desviación estándar	Hipótesis nula	Hipótesis alterna	t_{Exp}	t_{Tab} (15;0,05)
Intercepto (a)	0,00124	$1,801 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	0,689	2,160
Pendiente (b)	0,06213	$1,989 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	312,336	2,160
Correlación (r)	0,9999	$3,267 \times 10^{-3}$	$H_0 : \alpha = 0$	$H_1 : \alpha \neq 0$	306,049	2,160

El test de proporcionalidad indica que el intercepto no es significativamente diferente de cero puesto que $t_{exp} < t_{tab} = 2,16$ para este término. Finalmente, los coeficientes de correlación

para SD, SMR y SMT son 0,9999, 0,9998 y 0,9999, respectivamente; de otro lado, $t_{exp} > t_{tab} = 2,16$ para el coeficiente de correlación, indicando que éste es significativamente diferente de cero, mostrando que los datos experimentales se ajustan al modelo de regresión lineal. De acuerdo a las pruebas t de Student, se rechaza la hipótesis nula para la pendiente y el parámetro de correlación y se acepta para el intercepto.

Para evaluar la precisión del método se evaluó la repetibilidad del instrumento y del método mismo, obteniendo para el primer caso, que el coeficiente de variación de las 12 lecturas de una solución de SD de concentración $7,512 \mu\text{g/g}$ en etanol fue de $0,170\%$, el cual es menor al porcentaje establecido como máximo en la literatura, siendo este generalmente del $1,0\%$ (**A-10**) [207].

Tabla A-10.: Repetibilidad del sistema instrumental

Solución de SD ($\mu\text{g/g}$)	Número de lecturas	Absorbancia
7,376	1	0,497
	2	0,498
	3	0,498
	4	0,498
	5	0,498
	6	0,499
	7	0,499
	8	0,499
	9	0,499
	10	0,500
	11	0,497
	12	0,498
	\bar{x}	0,499
	σ	0,001
	C.V (%)	0,170

Con respecto a la repetibilidad del método, los coeficientes de variación para las 7 soluciones de SD, SMR y SMT en etanol fueron de $0,32\%$, $0,53\%$ y $0,47\%$, respectivamente, los cuales se encuentran dentro de los intervalos máximos permitidos y que oscilan entre el $2,0$ y el

3,0% (**A-11**) [208]. De acuerdo con estos resultados se puede afirmar que la metodología cumple con el parámetro de repetibilidad. Ahora bien, la ICH Q2B recomienda introducir los intervalos de confianza en los estudios de precisión, calculados como $x \pm ts/n^{1/2}$ [143], en donde x es la media de la serie de resultados obtenidos en un mismo nivel de concentración, t es el valor de la t Student de las tablas para $n - 1$ grados de libertad y $\alpha=0,05$, n es el número de análisis y s es la desviación estándar. [197].

Tabla A-11.: Repetibilidad del método (7 replicados)

Nº de análisis	A	$\mu\text{g/g}$ (Calc)	A	$\mu\text{g/g}$ (Calc)	A	$\mu\text{g/g}$ (Calc)
1	0,505	7,48	0,370	8,00	0,500	8,03
2	0,508	7,52	0,372	8,05	0,495	7,95
3	0,506	7,49	0,367	7,94	0,498	8,00
4	0,507	7,51	0,371	8,02	0,499	8,02
5	0,509	7,54	0,372	8,05	0,496	7,97
6	0,505	7,48	0,372	8,05	0,501	8,05
7	0,505	7,48	0,370	8,00	0,500	8,03
	\bar{x}	7,50		8,02		8,00
	σ	0,02		0,04		0,04
	C.V (%)	0,32		0,53		0,47
	Intervalo de confianza	0,02		0,04		0,04

Para el análisis de la precisión intermedia se evaluó una concentración de 8,00 $\mu\text{g/g}$ para cada una de las sulfonamidas, para lo cual se desarrolló un diseño experimental variando los factores analista y día del análisis. El coeficiente de variación global de las respuestas obtenidas para SD, SMR y SMT fue 0,494, 0,337 y 0,314, respectivamente (Tablas **A-12**, **A-13**, **A-14**). La prueba de Cochran demuestra que los factores: analista y día del ensayo, no contribuyen a que se presente una diferencia estadísticamente significativa entre varianzas de las respuestas (absorbancias) de los ensayos, puesto que G_{exp} (SD=0,043; SMR=0,200 y SMT=0,057) es menor al G_{tab} ($\alpha=0,05$, $K=6$, $n=3$)=0,6161, indicando homogeneidad de varianzas; de otro lado las pruebas de Shapiro-Wilk (w_{exp} (SD=0,905; SMR=0,919 y SMT=0,953) $>$ w_{tab} ($\alpha=0,05$, $n=18$)=0,897) y Durbin-Whatson (w_{exp} (SD=29,0322; SMR=11,0078 y SMT=15,4242) $>$ w_{tab} ($\alpha=0,05$ $n=18$)=0,68519) demuestran que los datos presentan normalidad e independencia, por lo que es posible realizar un ANOVA.

El análisis de varianza (ANOVA), usando un modelo de efectos o categorías fijas para el cálculo de F [209], mostró que los valores de F_{exp} son mayores a los F_{tab} (Tablas **A-15**, **A-16** y **A-17**), indicando que los resultados no presentan una diferencia estadísticamente significativa, cuando el ensayo es realizado por un analista en particular, o cuando se varía el día en que este se realiza; además, la variabilidad de los resultados no se debe a los momentos en que los analistas realizan el análisis.

Tabla A-12.: Variables explicativas (Analista y Día del ensayo) para la evaluación de la precisión intermedia de la SD

Sulfadiazina				
Analista (Factor A)	Día (Factor B)			Promedio de A
	Día 1	Día 2	Día 3	
A_1	0,542	0,551	0,543	$\bar{x}_{A_1}=0,544$
	0,544	0,545	0,545	
	0,542	0,546	0,542	
\bar{x}	$\bar{x}_{A_1B_1}=0,543$	$\bar{x}_{A_1B_2}=0,547$	$\bar{x}_{A_1B_3}=0,543$	
σ	$9,428 \times 10^{-4}$	$2,625 \times 10^{-3}$	$1,247 \times 10^{-3}$	
C.V(%)	0,213	0,587	0,281	
A_2	0,544	0,548	0,543	$\bar{x}_{A_2}=0,543$
	0,542	0,542	0,541	
	0,540	0,542	0,542	
\bar{x}	$\bar{x}_{A_2B_1}=0,542$	$\bar{x}_{A_2B_2}=0,544$	$\bar{x}_{A_2B_3}=0,542$	
σ	$1,633 \times 10^{-3}$	$2,828 \times 10^{-3}$	$8,165 \times 10^{-4}$	
C.V(%)	0,369	0,637	0,185	
\bar{x}_B	$\bar{x}_{B_1}=0,542$	$\bar{x}_{B_1}=0,546$	$\bar{x}_{B_1}=0,543$	
\bar{x}_T	0,544			
σ_T	$2,608 \times 10^{-3}$			
C.V(%) $_T$	0,494			

Tabla A-13.: Variables explicativas (Analista y Día del ensayo) para la evaluación de la precisión intermedia de la SMR

Sulfamerazina				
Analista (Factor A)	Día (Factor B)			Promedio de A
	Día 1	Día 2	Día 3	
	0,373	0,376	0,373	
A_1	0,374	0,374	0,376	$\bar{x}_{A_1}=0,375$
	0,376	0,374	0,375	
\bar{x}	$\bar{x}_{A_1B_1}=0,374$	$\bar{x}_{A_1B_2}=0,375$	$\bar{x}_{A_1B_3}=0,375$	
σ	$1,247 \times 10^{-3}$	$9,428 \times 10^{-4}$	$1,247 \times 10^{-3}$	
C.V(%)	0,308	0,408	0,408	
	0,374	0,375	0,375	
A_2	0,376	0,373	0,372	$\bar{x}_{A_2}=0,374$
	0,373	0,374	0,373	
\bar{x}	$\bar{x}_{A_2B_1}=0,374$	$\bar{x}_{A_2B_2}=0,374$	$\bar{x}_{A_2B_3}=0,373$	
σ	$1,247 \times 10^{-3}$	$8,165 \times 10^{-4}$	$1,247 \times 10^{-3}$	
C.V(%)	0,267	0,409	0,408	
\bar{x}_B	$\bar{x}_{B_1}=0,374$	$\bar{x}_{B_2}=0,374$	$\bar{x}_{B_3}=0,374$	
\bar{x}_T	0,374			
σ_T	$1,227 \times 10^{-3}$			
C.V(%) _T	0,337			

Tabla A-14.: Variables explicativas (Analista y Día del ensayo) para la evaluación de la precisión intermedia de la SMT

Sulfametazina				
Analista (Factor A)	Día (Factor B)			Promedio de A
	Día 1	Día 2	Día 3	
A_1	0,501	0,502	0,501	\bar{x}_{A_1} 0,502
	0,502	0,500	0,503	
	0,503	0,502	0,504	
\bar{x}	$\bar{x}_{A_1B_1}=0,502$	$\bar{x}_{A_1B_2}=0,501$	$\bar{x}_{A_1B_3}=0,503$	
σ	$8,165 \times 10^{-4}$	$9,428 \times 10^{-4}$	$1,247 \times 10^{-3}$	
C.V(%)	0,230	0,304	0,199	
A_2	0,503	0,506	0,505	\bar{x}_{A_2} 0,503
	0,502	0,503	0,500	
	0,502	0,501	0,503	
\bar{x}	$\bar{x}_{A_2B_1}=0,502$	$\bar{x}_{A_2B_2}=0,503$	$\bar{x}_{A_2B_3}=0,503$	
σ	$4,714 \times 10^{-4}$	$2,055 \times 10^{-3}$	$2,055 \times 10^{-3}$	
C.V(%)	0,500	0,501	0,115	
\bar{x}_B	$\bar{x}_{B_1}=0,502$	$\bar{x}_{B_2}=0,502$	$\bar{x}_{B_3}=0,503$	
\bar{x}_T	0,502			
σ_T	$1,533 \times 10^{-3}$			
C.V(%) $_T$	0,314			

Tabla A-15.: Análisis de varianza para la precisión intermedia de la SD

Parámetro	Grados de libertad (gl)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F_{exp}	F_{tab}
Analistas	$An - 1 = 1$	$1,422 \times 10^{-5}$	$1,422 \times 10^{-5}$	2,753	3,493 (1, 12, 0,05)
Días	$D - 1 = 2$	$4,044 \times 10^{-5}$	$2,022 \times 10^{-5}$	3,914	4,351 (2, 12, 0,05)
Interacción	$(An - 1)(D - 1) = 2$	$5,778 \times 10^{-6}$	$2,889 \times 10^{-6}$	0,559	3,493 (2, 12, 0,05)
Error exp	$\sum_{i=1} n_j - k = 12$	$6,200 \times 10^{-5}$	$5,167 \times 10^{-6}$		
Total	$\sum_{i=1} n_j - 1 = 17$	$1,224 \times 10^{-4}$	$7,203 \times 10^{-6}$		

Tabla A-16.: Análisis de varianza para la precisión intermedia de la SMR

Parámetro	Grados de libertad (gl)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F_{exp}	F_{tab}
Analistas	$An - 1 = 1$	$2,000 \times 10^{-6}$	$2,000 \times 10^{-6}$	1,029	3,493 (1, 12, 0,05)
Días	$D - 1 = 2$	$4,444 \times 10^{-7}$	$2,222 \times 10^{-7}$	0,114	4,351 (2, 12, 0,05)
Interacción	$(An - 1)(D - 1) = 2$	$1,333 \times 10^{-6}$	$6,667 \times 10^{-7}$	0,343	3,493 (2, 12, 0,05)
Error exp	$\sum_{i=1} n_j - k = 12$	$2,333 \times 10^{-5}$	$1,944 \times 10^{-6}$		
Total	$\sum_{i=1} n_j - 1 = 17$	$2,711 \times 10^{-5}$	$1,595 \times 10^{-6}$		

Tabla A-17.: Análisis de varianza para la precisión intermedia de la SMT

Parámetro	Grados de libertad (gl)	Suma de cuadrados (SC)	Cuadrado medio (CM)	F_{exp}	F_{tab}
Analistas	$An - 1 = 1$	$2,722 \times 10^{-6}$	$2,722 \times 10^{-6}$	0,925	3,493 (1, 12, 0,05)
Días	$D - 1 = 2$	$7,778 \times 10^{-7}$	$3,889 \times 10^{-7}$	0,132	4,351 (2, 12, 0,05)
Interacción	$(An - 1)(D - 1) = 2$	$3,444 \times 10^{-6}$	$1,722 \times 10^{-6}$	0,585	3,493 (2, 12, 0,05)
Error exp	$\sum_{i=1} n_j - k = 12$	$3,533 \times 10^{-5}$	$2,944 \times 10^{-6}$		
Total	$\sum_{i=1} n_j - 1 = 17$	$4,228 \times 10^{-5}$	$2,487 \times 10^{-6}$		

B. Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes y las sulfonamidas

Tabla B-1.: Parámetros de solubilidad de Hildebrand de las mezclas cosolventes

w_1^a	Cosolvente								
	Metanol			Etanol			1-propanol		
	x_1^b	ϕ_1^c	δ_{1+2}^d	x_1^b	ϕ_1^c	δ_{1+2}^d	x_1^b	ϕ_1^c	δ_{1+2}^d
0,000	0,000	0,000	47,86	0,000	0,000	47,86	0,000	0,000	47,86
0,100	0,059	0,123	45,57	0,042	0,124	45,22	0,032	0,122	45,00
0,200	0,123	0,241	43,40	0,089	0,241	42,72	0,070	0,238	42,28
0,300	0,194	0,352	41,33	0,144	0,352	40,34	0,114	0,348	39,69
0,400	0,273	0,458	39,36	0,207	0,458	38,07	0,167	0,454	37,21
0,500	0,360	0,559	37,49	0,281	0,559	35,92	0,231	0,555	34,84
0,600	0,458	0,655	35,70	0,370	0,656	33,86	0,310	0,652	32,57
0,700	0,567	0,747	33,99	0,477	0,748	31,90	0,412	0,744	30,40
0,800	0,692	0,835	32,36	0,610	0,835	30,02	0,545	0,833	28,32
0,900	0,835	0,919	30,80	0,779	0,920	28,23	0,730	0,918	26,32
1,000	1,000	1,000	29,30	1,000	1,000	26,51	1,000	1,000	24,40

^a w_1 es la fracción másica del alcohol en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b x_1 es la fracción molar del alcohol en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^b ϕ_1 es la fracción volumétrica del alcohol en las mezclas cosolventes libres de soluto.

^c δ_{1+2} es el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (MPa^{1/2}).

Tabla B-2.: Aplicación del método de Fedors para estimar la energía interna, el volumen molar y el parámetro de solubilidad de Hildebrand para la sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina.

Grupo	Sulfadiazina			Sulfamerazina			Sulfametazina		
	No grupos	E /kJmol ⁻¹	V /cm ³ mol ⁻¹	No grupos	E /kJmol ⁻¹	V /cm ³ mol ⁻¹	No grupos	E /kJmol ⁻¹	V /cm ³ mol ⁻¹
-NH ₂	1	12,6	19,1	1	12,6	19,1	1	12,6	19,1
-NH-	1	8,4	4,5	1	8,4	4,5	1	8,4	4,5
=N-	2	2×11,7	2×5,0	2	2×11,7	2×5,0	1	8,4	4,5
-SO ₂ -	1	25,5	19,5	1	25,5	19,5	2	2×11,7	2×5,0
-CH ₃	0			1	4,71	33,5	1	25,5	19,5
>C=	1	4,3	-5,5	2	2×4,3	2×-5,5	2	2×4,71	2×33,5
-CH=	3	3×4,3	3×13,5	2	2×4,3	2×13,5	3	3×4,3	3×-5,5
Anillo fenileno	1	31,9	52,4	1	31,9	52,4	1	4,3	13,5
Cierre de anillo	1	1,05	16,0	1	1,05	16,0	1	1,05	16,0
Enlaces conjugados	3	3×1,67	3×-2,2	3	3×1,67	3×-2,2	3	3×1,67	3×-2,2
		$E_{total}=125,1$			$E_{total}=129,91$			$E_{total}=134,62$	
		$V_{total}=150,0$			$V_{total}=164,5$			$V_{total}=179,0$	
		$\delta_{total}=28,89$ MPa ^{1/2}			$\delta_{total}=28,10$ MPa ^{1/2}			$\delta_{total}=27,42$ MPa ^{1/2}	

C. Gráficas de solubilidad de SD, SMR y SMT en función de la temperatura (K) y el parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes libres de soluto (δ_{1+2})

A partir de la dependencia de la solubilidad de las tres sulfonamidas, con respecto a la polaridad de las mezclas cosolventes y a la temperatura, se pudo obtener ecuaciones que permiten la estimación de la solubilidad de cada fármaco a temperaturas y polaridades diferentes a las estudiadas experimentalmente.

Dichas ecuaciones presentan una gran importancia en labores de diseño y desarrollo de medicamentos a nivel industrial, al reducir el número de ensayos experimentales, permitiendo al farmacéutico calcular solubilidades en cosolventes con composiciones de su interés a temperaturas específicas, diferentes a las estudiadas en el presente trabajo.

Por tanto se presentan los gráficos de la solubilidad de SD, SMR y SMT en función de la temperatura y la polaridad de la mezcla cosolvente (δ_{1+2}), así como las correspondientes ecuaciones con sus respectivos parámetros estadísticos, calculados mediante programa TableCurve 3D v4.0.01, en donde “z” es la solubilidad de la sulfonamida expresada en fracción molar (x_3) o molaridad (C_3), “x” es la polaridad de la mezcla cosolvente libre de soluto en MPa^{1/2} y “y” la temperatura en K.

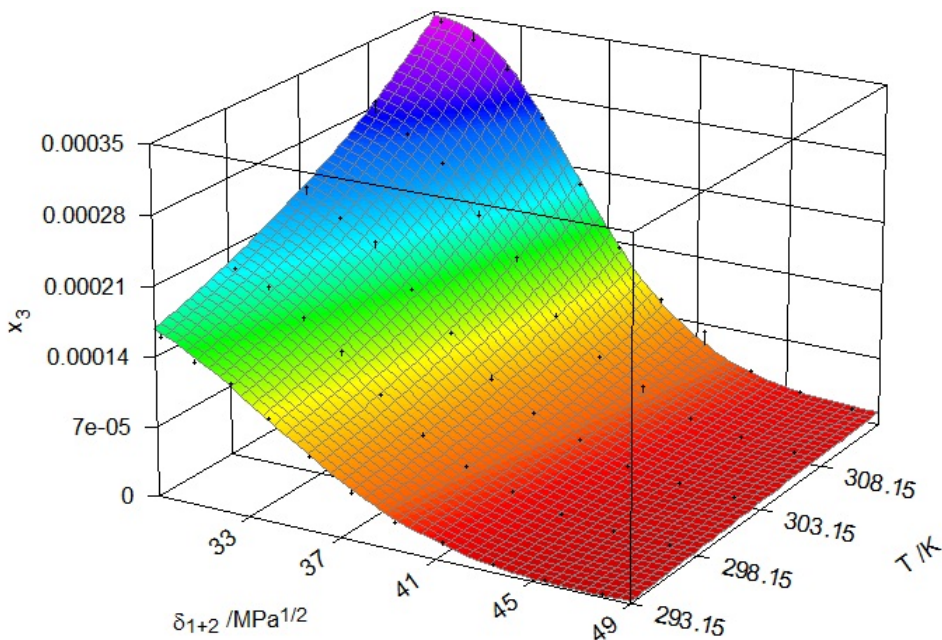


Figura C-1.: Gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-1.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dy + ey^2 + fy^3)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $4,31 \times 10^{-6}$; Estadístico F= 3355,11; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,998	
a	$2,02 \times 10^{-3}$	$7,64 \times 10^{-2}$
b	$-3,42 \times 10^{-6}$	$5,07 \times 10^{-6}$
c	$3,65 \times 10^{-8}$	$6,00 \times 10^{-8}$
d	$-1,97 \times 10^{-5}$	$7,57 \times 10^{-4}$
e	$6,65 \times 10^{-8}$	$2,50 \times 10^{-6}$
f	$-7,45 \times 10^{-11}$	$2,75 \times 10^{-9}$
g	$-2,68 \times 10^{-2}$	$3,78 \times 10^{-2}$
h	$3,97 \times 10^{-4}$	$6,39 \times 10^{-4}$
i	$-1,66 \times 10^{-3}$	$1,76 \times 10^{-3}$

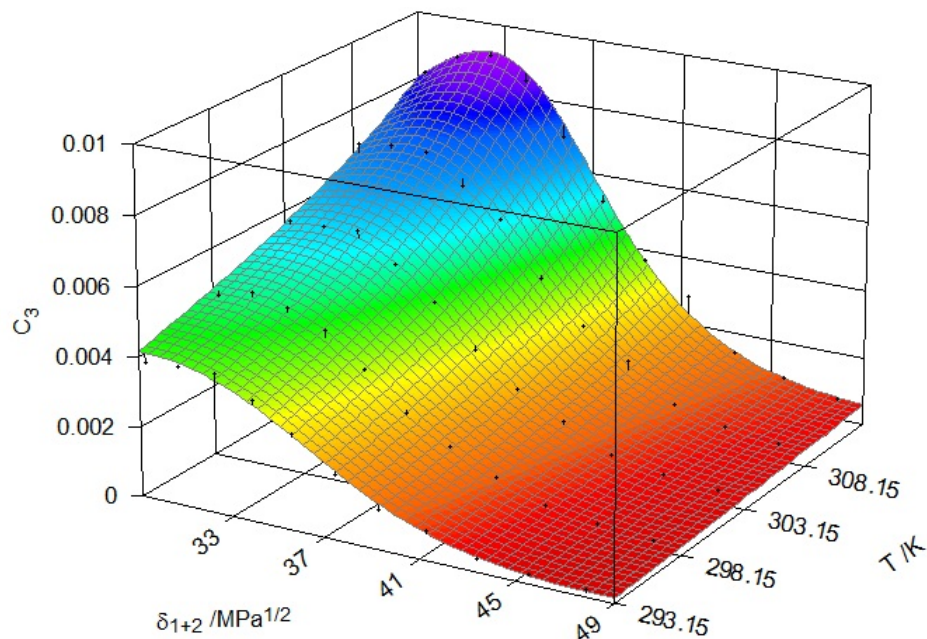


Figura C-2.: Gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD (δ_{1+2} / $\text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-2.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SD (δ_{1+2} / $\text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey)/(1 + fx + gx^2 + hy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T /K$		
Error estándar ajustado= $1,58 \times 10^{-4}$; Estadístico F= 2044,23; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,997	
a	$2,27 \times 10^{-4}$	$1,84 \times 10^{-2}$
b	$-1,71 \times 10^{-5}$	$1,43 \times 10^{-3}$
c	$-5,30 \times 10^{-7}$	$3,73 \times 10^{-5}$
d	$9,88 \times 10^{-9}$	$3,17 \times 10^{-7}$
e	$2,54 \times 10^{-6}$	$8,15 \times 10^{-6}$
f	$-3,39 \times 10^{-2}$	$4,39 \times 10^{-2}$
g	$4,89 \times 10^{-4}$	$6,67 \times 10^{-4}$
h	$-1,24 \times 10^{-3}$	$2,27 \times 10^{-3}$

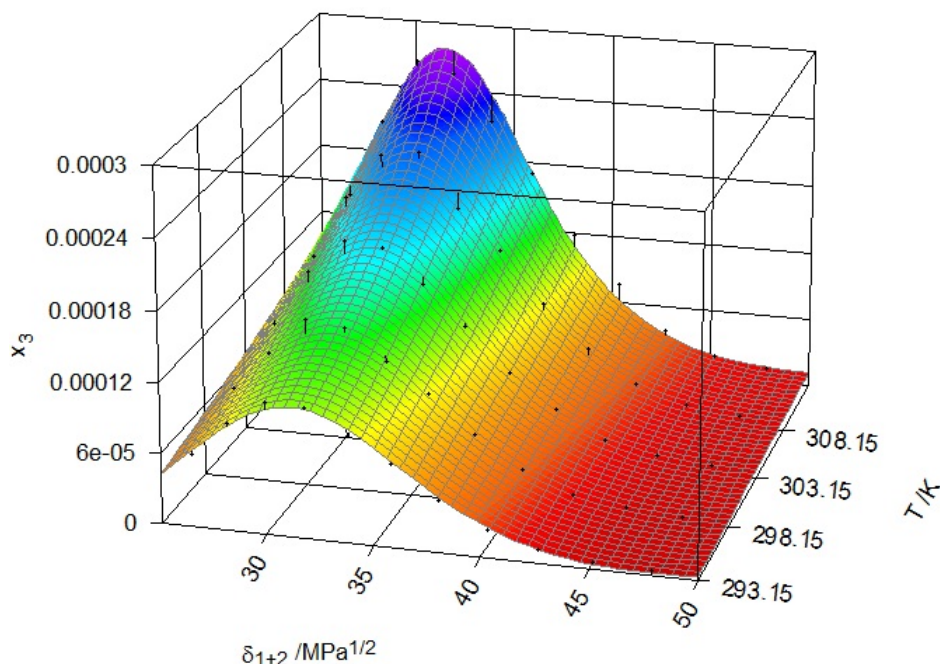


Figura C-3.: Gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-3.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $7,30 \times 10^{-6}$; Estadístico F=636,24; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,991	
a	$-1,74 \times 10^{-4}$	$2,64 \times 10^{-3}$
b	$9,58 \times 10^{-6}$	$5,60 \times 10^{-5}$
c	$-2,56 \times 10^{-7}$	$1,49 \times 10^{-6}$
d	$2,17 \times 10^{-9}$	$1,29 \times 10^{-8}$
e	$3,28 \times 10^{-7}$	$1,61 \times 10^{-5}$
f	$-3,76 \times 10^{-10}$	$2,67 \times 10^{-8}$
g	$-3,83 \times 10^{-2}$	$6,84 \times 10^{-2}$
h	$6,03 \times 10^{-4}$	$1,05 \times 10^{-3}$
i	$-1,17 \times 10^{-3}$	$3,52 \times 10^{-3}$

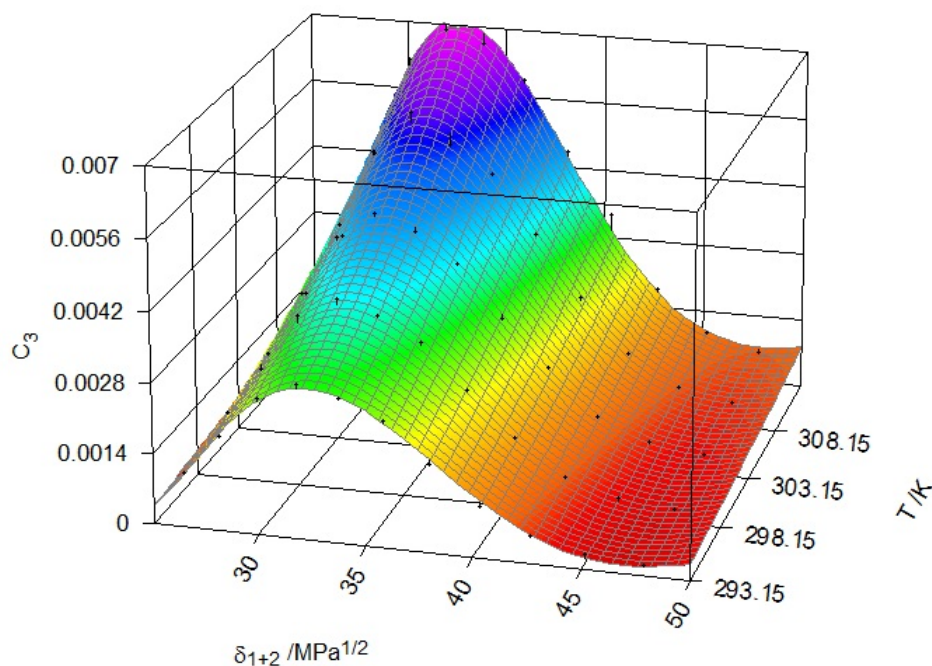


Figura C-4.: Gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-4.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $1,75 \times 10^{-4}$; Estadístico F=730,17; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,992	
a	$-1,21 \times 10^{-2}$	$6,96 \times 10^{-2}$
b	$5,68 \times 10^{-4}$	$1,45 \times 10^{-3}$
c	$-1,49 \times 10^{-5}$	$3,83 \times 10^{-5}$
d	$1,26 \times 10^{-7}$	$3,28 \times 10^{-7}$
e	$3,23 \times 10^{-5}$	$4,12 \times 10^{-4}$
f	$-4,92 \times 10^{-8}$	$6,88 \times 10^{-7}$
g	$-2,65 \times 10^{-2}$	$7,09 \times 10^{-2}$
h	$3,94 \times 10^{-4}$	$1,07 \times 10^{-3}$
i	$-1,66 \times 10^{-3}$	$3,69 \times 10^{-3}$

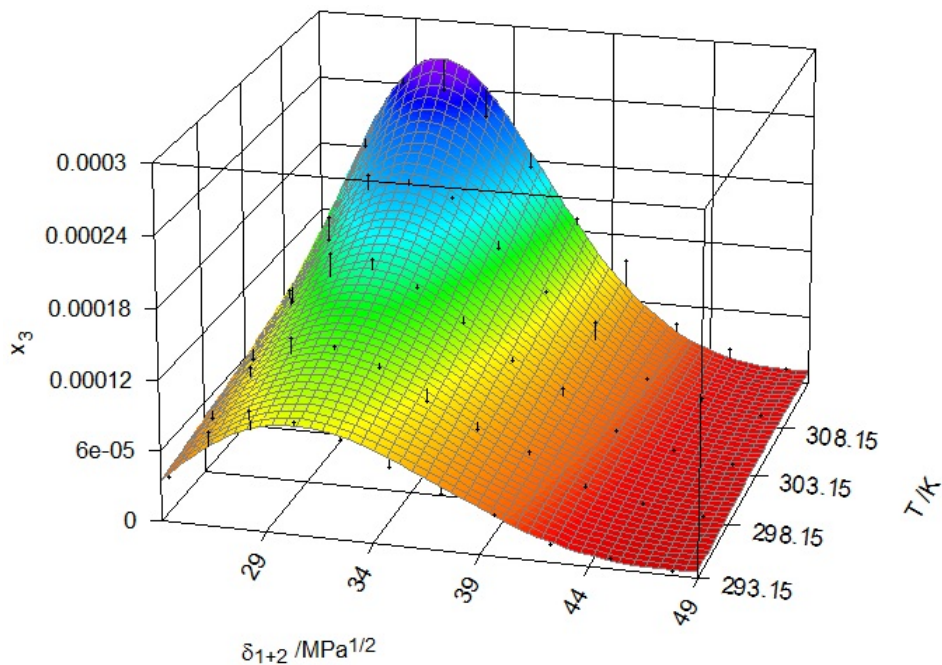


Figura C-5.: Gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes *n*-PrOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa^{1/2})

Tabla C-5.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes *n*-PrOH+W libres de SD (δ_{1+2} /MPa^{1/2})

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T /K$		
Error estándar ajustado= $1,08 \times 10^{-5}$; Estadístico F=234,23; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,976	
a	$-5,69 \times 10^{-4}$	$3,93 \times 10^{-3}$
b	$1,29 \times 10^{-5}$	$6,40 \times 10^{-5}$
c	$-3,47 \times 10^{-7}$	$1,76 \times 10^{-6}$
d	$2,97 \times 10^{-9}$	$1,56 \times 10^{-8}$
e	$2,76 \times 10^{-6}$	$2,42 \times 10^{-5}$
f	$-4,51 \times 10^{-9}$	$4,03 \times 10^{-8}$
g	$-1,49 \times 10^{-2}$	$1,20 \times 10^{-1}$
h	$2,51 \times 10^{-4}$	$1,90 \times 10^{-3}$
i	$-2,40 \times 10^{-3}$	$5,95 \times 10^{-3}$

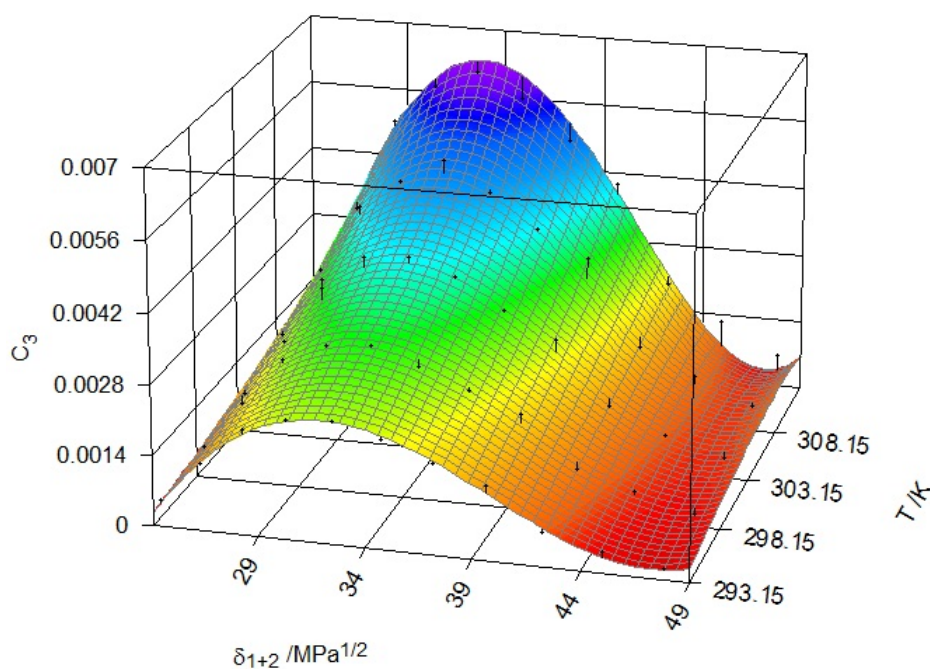


Figura C-6.: Gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} /MPa^{1/2}$)

Tabla C-6.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SD expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SD ($\delta_{1+2} /MPa^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T /K$		
Error estándar ajustado= $1,93 \times 10^{-4}$; Estadístico F=444,41; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,987	
a	$-2,18 \times 10^{-2}$	$6,71 \times 10^{-2}$
b	$4,96 \times 10^{-4}$	$8,95 \times 10^{-4}$
c	$-1,31 \times 10^{-5}$	$2,44 \times 10^{-5}$
d	$1,11 \times 10^{-7}$	$2,15 \times 10^{-7}$
e	$1,06 \times 10^{-4}$	$4,26 \times 10^{-4}$
f	$-1,75 \times 10^{-7}$	$7,09 \times 10^{-7}$
g	$-2,60 \times 10^{-3}$	$6,44 \times 10^{-2}$
h	$2,51 \times 10^{-5}$	$1,00 \times 10^{-3}$
i	$-2,90 \times 10^{-3}$	$3,28 \times 10^{-3}$

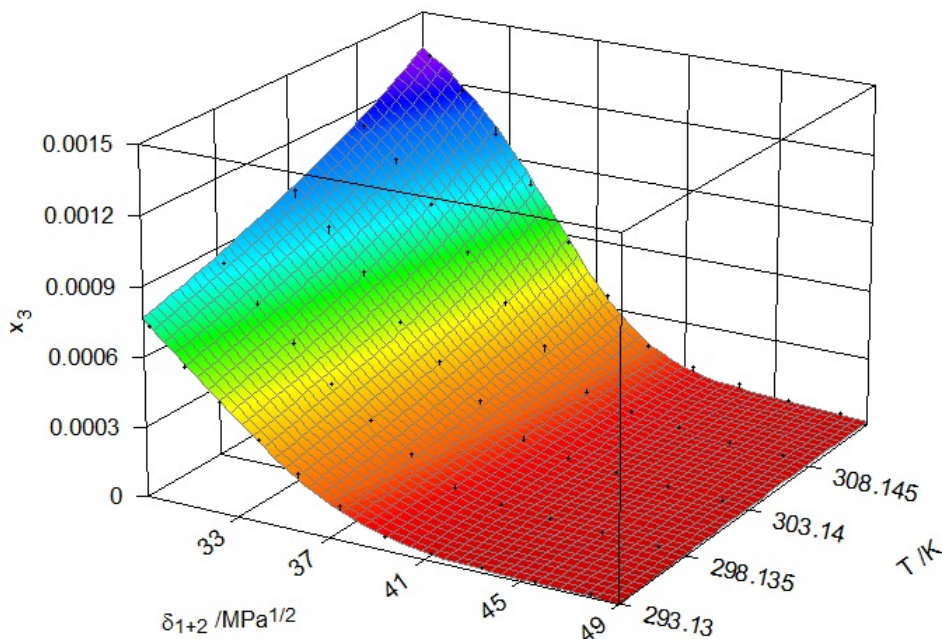


Figura C-7.: Gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-7.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2) / (1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $1,66 \times 10^{-5}$; Estadístico F=3369,05; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,998	
a	$3,98 \times 10^{-4}$	$5,20 \times 10^{-3}$
b	$-8,27 \times 10^{-5}$	$1,61 \times 10^{-4}$
c	$1,84 \times 10^{-6}$	$3,94 \times 10^{-6}$
d	$-1,37 \times 10^{-8}$	$3,20 \times 10^{-8}$
e	$5,51 \times 10^{-6}$	$3,56 \times 10^{-5}$
f	$-9,03 \times 10^{-9}$	$5,91 \times 10^{-8}$
g	$-2,74 \times 10^{-2}$	$4,93 \times 10^{-2}$
h	$3,76 \times 10^{-4}$	$8,66 \times 10^{-4}$
i	$-1,53 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$

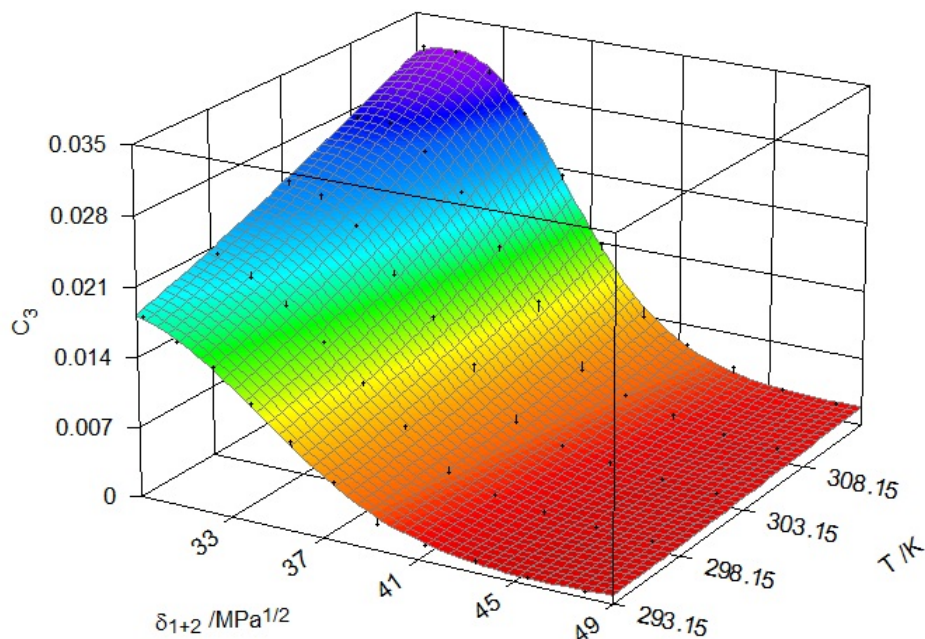


Figura C-8.: Gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} /MPa^{1/2}$)

Tabla C-8.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} /MPa^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T /K$		
Error estándar ajustado= $5,83 \times 10^{-4}$; Estadístico F=1866,15; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,997	
a	$5,72 \times 10^{-3}$	$1,90 \times 10^{-1}$
b	$-1,19 \times 10^{-3}$	$4,66 \times 10^{-3}$
c	$2,52 \times 10^{-5}$	$1,20 \times 10^{-4}$
d	$-1,76 \times 10^{-7}$	$1,01 \times 10^{-6}$
e	$8,37 \times 10^{-5}$	$1,25 \times 10^{-3}$
f	$-1,32 \times 10^{-7}$	$2,08 \times 10^{-6}$
g	$-3,70 \times 10^{-2}$	$4,77 \times 10^{-2}$
h	$5,25 \times 10^{-4}$	$8,05 \times 10^{-4}$
i	$-1,05 \times 10^{-3}$	$2,24 \times 10^{-3}$

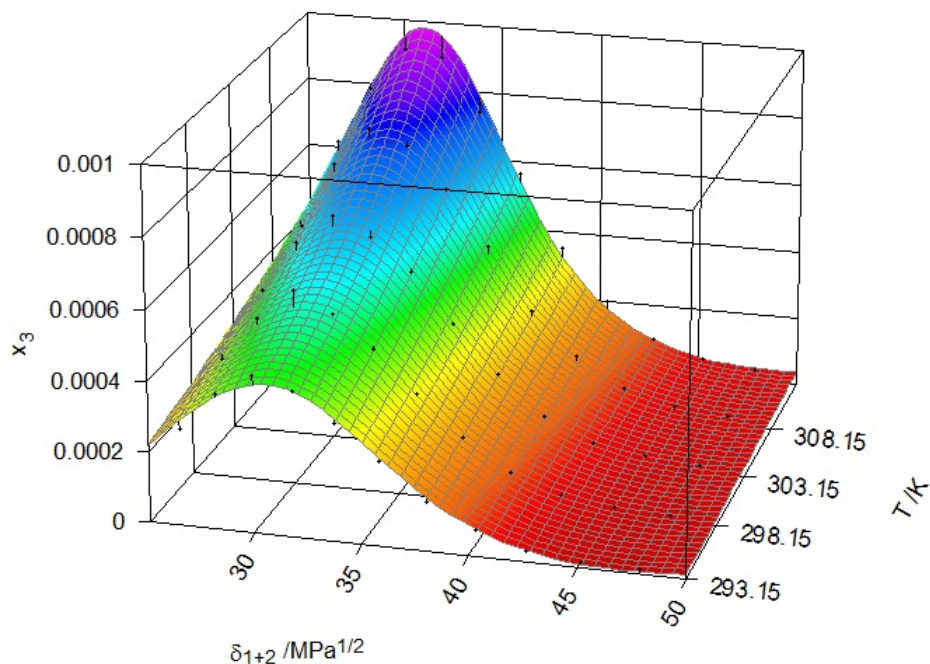


Figura C-9.: Gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-9.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $2,09 \times 10^{-5}$; Estadístico F=1067,52; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,995	
a	$-6,66 \times 10^{-4}$	$7,05 \times 10^{-3}$
b	$3,26 \times 10^{-5}$	$1,53 \times 10^{-4}$
c	$-8,99 \times 10^{-7}$	$4,09 \times 10^{-6}$
d	$7,83 \times 10^{-9}$	$3,55 \times 10^{-8}$
e	$1,76 \times 10^{-6}$	$4,37 \times 10^{-5}$
f	$-2,44 \times 10^{-9}$	$7,25 \times 10^{-8}$
g	$-3,91 \times 10^{-2}$	$4,56 \times 10^{-2}$
h	$6,21 \times 10^{-4}$	$7,04 \times 10^{-4}$
i	$-1,14 \times 10^{-3}$	$2,33 \times 10^{-3}$

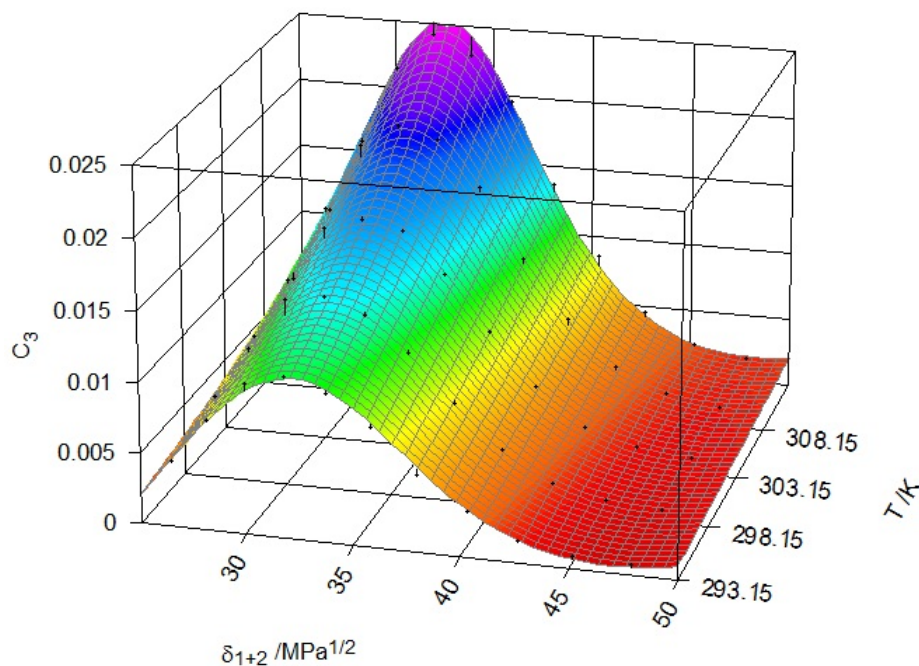


Figura C-10.: Gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-10.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2) / (1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $4,34 \times 10^{-4}$; Estadístico F=1498,36; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,996	
a	$-2,77 \times 10^{-2}$	$1,60 \times 10^{-1}$
b	$1,59 \times 10^{-3}$	$3,62 \times 10^{-3}$
c	$-4,22 \times 10^{-5}$	$9,63 \times 10^{-5}$
d	$3,60 \times 10^{-7}$	$8,29 \times 10^{-7}$
e	$4,96 \times 10^{-5}$	$9,56 \times 10^{-4}$
f	$-6,67 \times 10^{-8}$	$1,59 \times 10^{-6}$
g	$-3,54 \times 10^{-2}$	$4,58 \times 10^{-2}$
h	$5,36 \times 10^{-4}$	$6,99 \times 10^{-4}$
i	$-1,22 \times 10^{-3}$	$2,36 \times 10^{-3}$

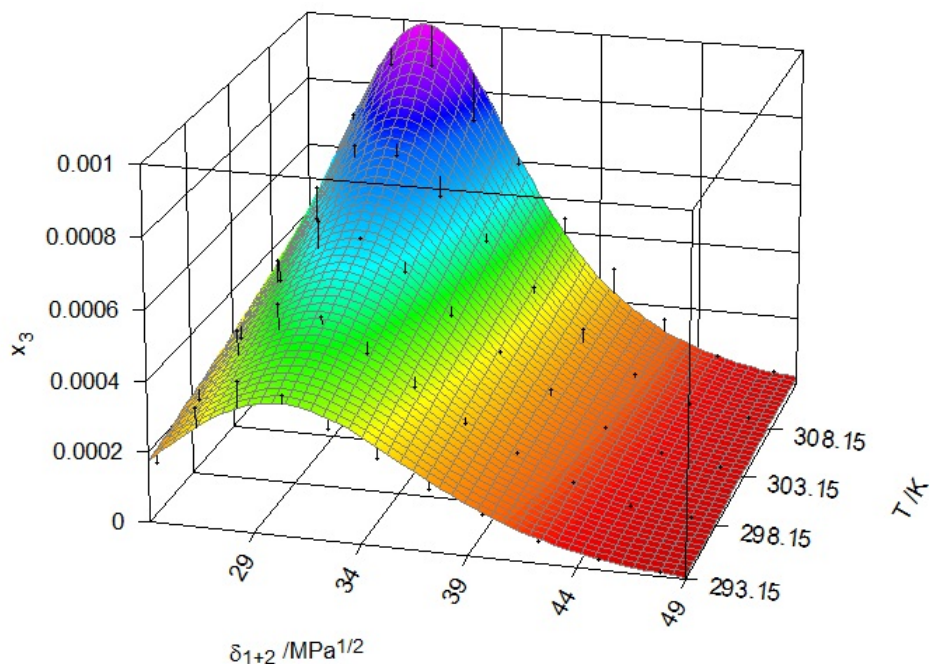


Figura C-11.: Gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-11.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $4,75 \times 10^{-5}$; Estadístico F=162,82; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,996	
a	$-1,39 \times 10^{-3}$	$1,66 \times 10^{-2}$
b	$2,44 \times 10^{-5}$	$2,91 \times 10^{-4}$
c	$-6,33 \times 10^{-7}$	$7,97 \times 10^{-6}$
d	$5,13 \times 10^{-9}$	$7,05 \times 10^{-8}$
e	$7,17 \times 10^{-6}$	$1,02 \times 10^{-4}$
f	$-1,16 \times 10^{-8}$	$1,69 \times 10^{-7}$
g	$-2,96 \times 10^{-2}$	$1,29 \times 10^{-1}$
h	$4,96 \times 10^{-4}$	$2,03 \times 10^{-3}$
i	$-1,70 \times 10^{-3}$	$6,36 \times 10^{-3}$

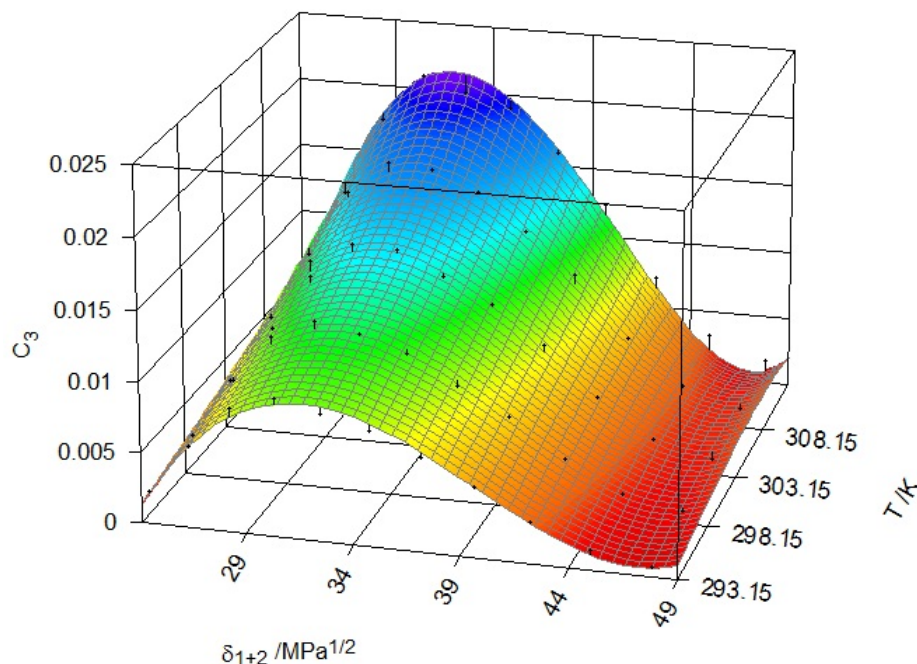


Figura C-12.: Gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-12.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMR expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMR ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2) / (1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $5,19 \times 10^{-4}$; Estadístico F= $764,32$; Valor P= 0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,992	
a	$-8,97 \times 10^{-2}$	$1,81 \times 10^{-1}$
b	$2,26 \times 10^{-3}$	$3,09 \times 10^{-3}$
c	$-5,98 \times 10^{-5}$	$8,42 \times 10^{-5}$
d	$5,06 \times 10^{-7}$	$7,40 \times 10^{-7}$
e	$4,18 \times 10^{-4}$	$1,12 \times 10^{-3}$
f	$-6,92 \times 10^{-7}$	$1,86 \times 10^{-6}$
g	$9,29 \times 10^{-4}$	$5,25 \times 10^{-2}$
h	$-2,19 \times 10^{-5}$	$8,24 \times 10^{-4}$
i	$-3,07 \times 10^{-3}$	$2,61 \times 10^{-3}$

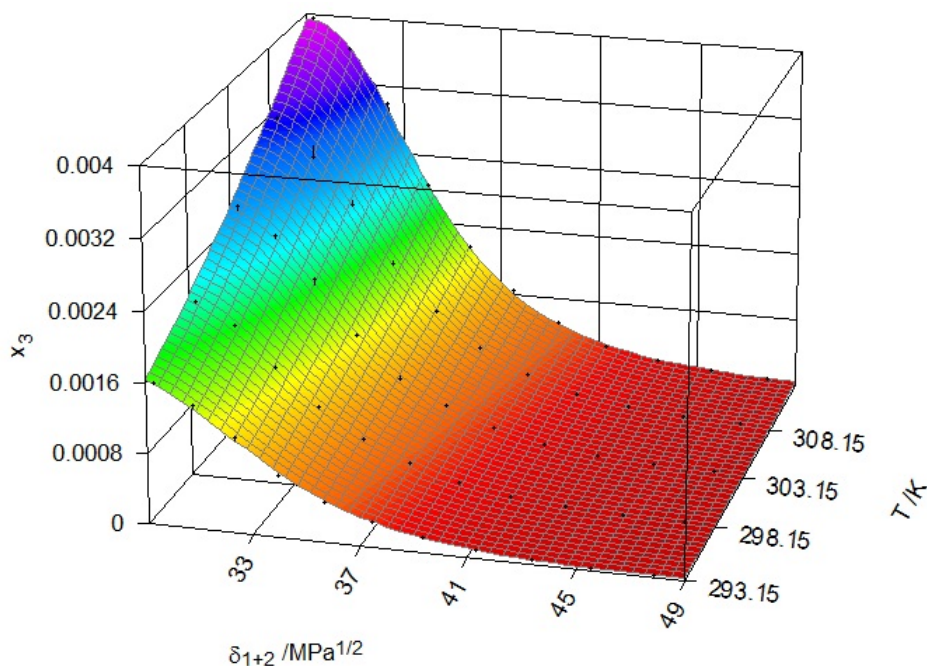


Figura C-13.: Gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-13.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $5,79 \times 10^{-5}$; Estadístico F=2176,54; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,998	
a	$3,30 \times 10^{-4}$	$7,04 \times 10^{-3}$
b	$-2,23 \times 10^{-5}$	$5,04 \times 10^{-4}$
c	$4,97 \times 10^{-7}$	$1,22 \times 10^{-5}$
d	$-3,70 \times 10^{-9}$	$9,84 \times 10^{-8}$
e	$2,31 \times 10^{-8}$	$2,75 \times 10^{-6}$
f	$-4,16 \times 10^{-3}$	$1,32 \times 10^{-1}$
g	$6,25 \times 10^{-5}$	$2,12 \times 10^{-3}$
h	$-5,82 \times 10^{-3}$	$1,65 \times 10^{-2}$
i	$9,14 \times 10^{-6}$	$3,19 \times 10^{-5}$

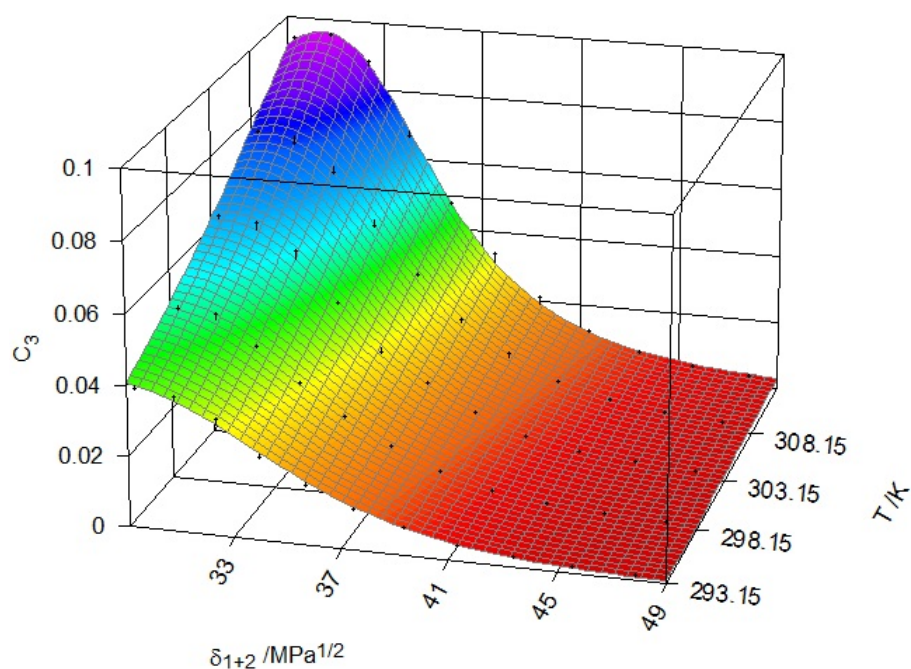


Figura C-14.: Gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-14.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes MeOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $1,60 \times 10^{-3}$; Estadístico F=1881,14; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,997	
a	$-1,81 \times 10^{-2}$	$5,42 \times 10^{-1}$
b	$-1,75 \times 10^{-3}$	$1,20 \times 10^{-2}$
c	$3,73 \times 10^{-5}$	$3,06 \times 10^{-4}$
d	$-2,70 \times 10^{-7}$	$2,57 \times 10^{-6}$
e	$2,88 \times 10^{-4}$	$3,58 \times 10^{-3}$
f	$-4,47 \times 10^{-7}$	$5,95 \times 10^{-6}$
g	$-3,82 \times 10^{-2}$	$5,11 \times 10^{-2}$
h	$5,85 \times 10^{-4}$	$8,57 \times 10^{-4}$
i	$-1,14 \times 10^{-3}$	$2,45 \times 10^{-3}$

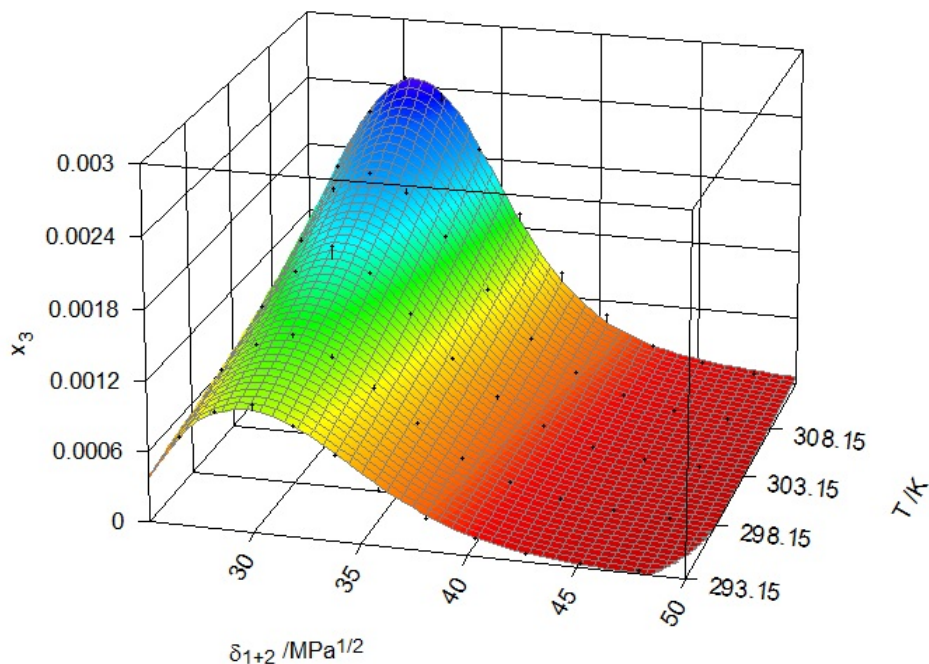


Figura C-15.: Gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-15.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $6,34 \times 10^{-5}$; Estadístico F=781,62; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,993	
a	$-6,90 \times 10^{-5}$	$2,10 \times 10^{-2}$
b	$2,59 \times 10^{-5}$	$3,82 \times 10^{-4}$
c	$-7,72 \times 10^{-7}$	$1,03 \times 10^{-5}$
d	$6,91 \times 10^{-9}$	$8,94 \times 10^{-8}$
e	$-1,62 \times 10^{-6}$	$1,34 \times 10^{-4}$
f	$3,72 \times 10^{-9}$	$2,23 \times 10^{-7}$
g	$-4,16 \times 10^{-2}$	$5,33 \times 10^{-2}$
h	$6,59 \times 10^{-4}$	$8,45 \times 10^{-4}$
i	$-1,03 \times 10^{-3}$	$2,69 \times 10^{-3}$

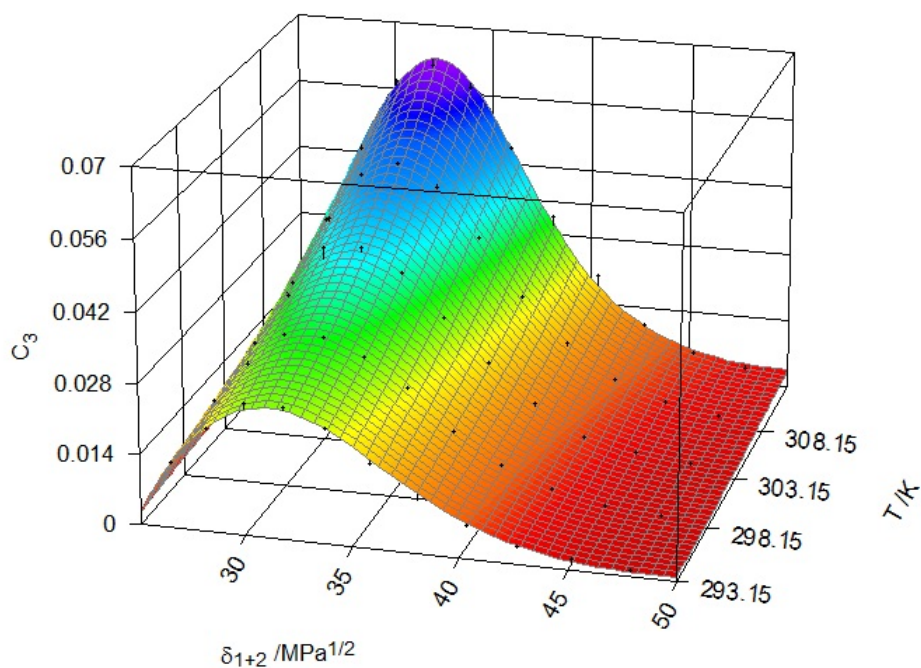


Figura C-16.: Gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-16.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes EtOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2) / (1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z = C_3$, $x = \delta_{1+2}$ y $y = T / K$		
Error estándar ajustado = $1,57 \times 10^{-3}$; Estadístico F = 723,53; Valor P = 0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,992	
a	$-1,55 \times 10^{-2}$	$5,79 \times 10^{-1}$
b	$2,04 \times 10^{-3}$	$1,20 \times 10^{-2}$
c	$-5,41 \times 10^{-5}$	$3,20 \times 10^{-4}$
d	$4,57 \times 10^{-7}$	$2,78 \times 10^{-6}$
e	$-7,26 \times 10^{-5}$	$3,51 \times 10^{-3}$
f	$1,53 \times 10^{-7}$	$5,85 \times 10^{-6}$
g	$-3,82 \times 10^{-2}$	$6,89 \times 10^{-2}$
h	$5,87 \times 10^{-4}$	$1,06 \times 10^{-3}$
i	$-1,13 \times 10^{-3}$	$3,54 \times 10^{-3}$

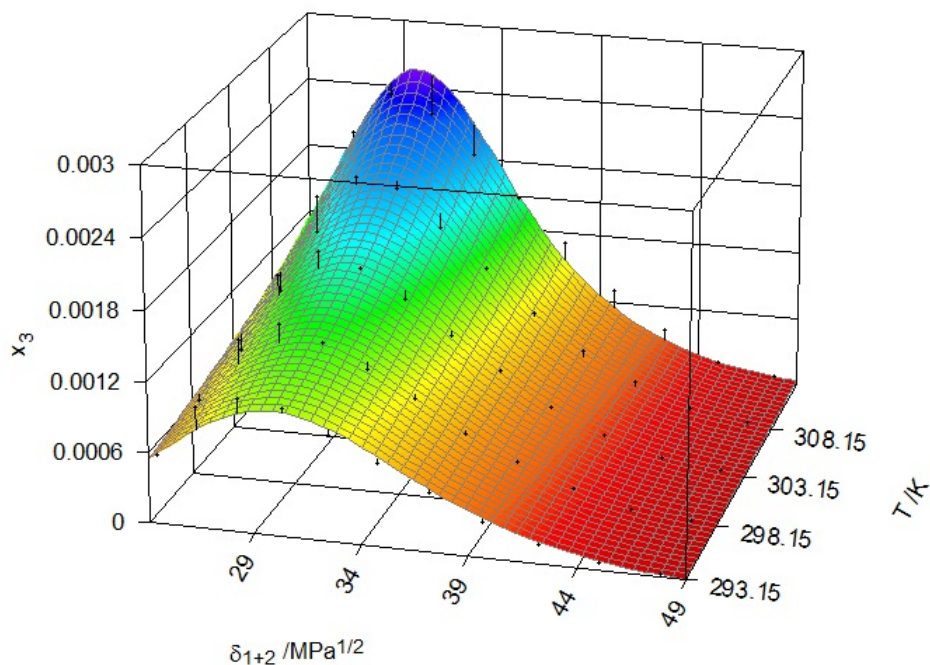


Figura C-17.: Gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-17.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en fracción molar (x_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=x_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T / K$		
Error estándar ajustado= $1,21 \times 10^{-4}$; Estadístico F=176,89; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,968	
a	$-1,37 \times 10^{-3}$	$4,04 \times 10^{-2}$
b	$6,21 \times 10^{-5}$	$8,12 \times 10^{-4}$
c	$-1,59 \times 10^{-6}$	$2,22 \times 10^{-5}$
d	$1,26 \times 10^{-8}$	$1,96 \times 10^{-7}$
e	$4,05 \times 10^{-6}$	$2,53 \times 10^{-4}$
f	$-6,08 \times 10^{-9}$	$4,20 \times 10^{-7}$
g	$-3,13 \times 10^{-2}$	$1,26 \times 10^{-1}$
h	$5,33 \times 10^{-4}$	$1,96 \times 10^{-3}$
i	$-1,64 \times 10^{-3}$	$6,20 \times 10^{-3}$

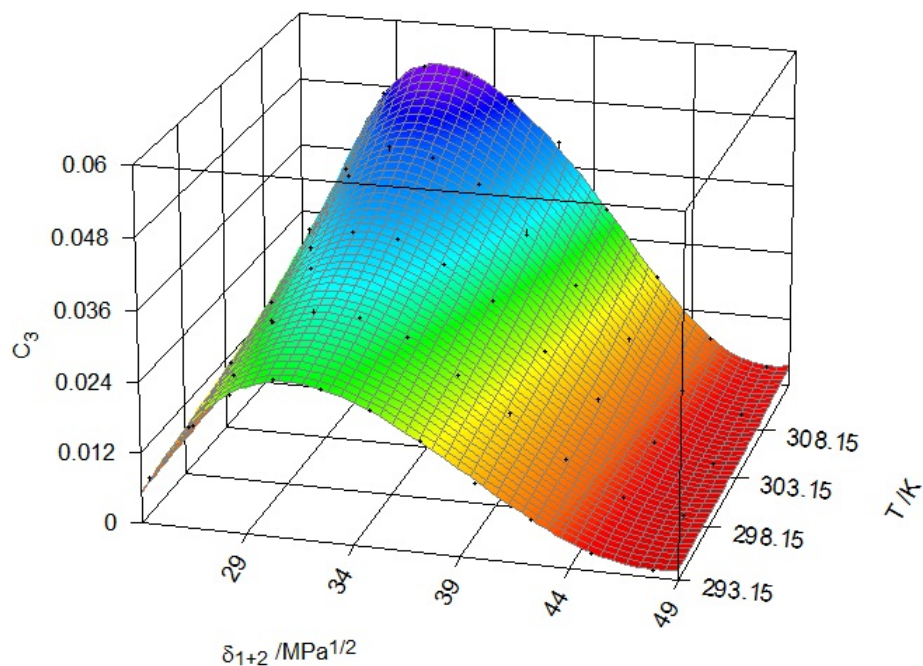


Figura C-18.: Gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Tabla C-18.: Parámetros estadísticos de la gráfica de solubilidad de SMT expresada en molaridad (C_3) en función de la temperatura (K) y del parámetro de solubilidad de las mezclas cosolventes n -PrOH+W libres de SMT ($\delta_{1+2} / \text{MPa}^{1/2}$)

Formula: $z = (a + bx + cx^2 + dx^3 + ey + fy^2)/(1 + gx + hx^2 + iy)$, donde $z=C_3$, $x=\delta_{1+2}$ y $y=T/K$		
Error estándar ajustado= $8,39 \times 10^{-4}$; Estadístico F=1940,97; Valor P=0		
Parámetro	Valor	Error estándar
r^2	0,997	
a	$-1,69 \times 10^{-1}$	$2,86 \times 10^{-1}$
b	$7,32 \times 10^{-3}$	$5,94 \times 10^{-3}$
c	$-1,94 \times 10^{-4}$	$1,62 \times 10^{-4}$
d	$1,65 \times 10^{-6}$	$1,42 \times 10^{-6}$
e	$5,49 \times 10^{-4}$	$1,77 \times 10^{-3}$
f	$-9,11 \times 10^{-7}$	$2,94 \times 10^{-6}$
g	$5,31 \times 10^{-3}$	$3,51 \times 10^{-2}$
h	$-8,56 \times 10^{-5}$	$5,56 \times 10^{-4}$
i	$-3,26 \times 10^{-3}$	$1,71 \times 10^{-3}$

D. Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff

Los siguientes coeficientes a , b y r^2 fueron obtenidos a partir de las gráficas que relacionando el logaritmo natural de las concentraciones expresadas en fracción molar (con su respectiva desviación estándar), en función de $1/T - 1/T_{hm}$. Se asume que la ecuación es del tipo $y = a + bx$.

$$y = a + bx = \ln x_3 = a + b(T^{-1} - T_{hm}^{-1}) \quad (\text{D-1})$$

De acuerdo al método de van't Hoff

$$\frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1} - T_{hm}^{-1})} = -\frac{\Delta H_{soln}^0}{R} \quad (\text{D-2})$$

Entonces

$$b = \frac{\partial \ln x_3}{\partial(T^{-1} - T_{hm}^{-1})} \quad (\text{D-3})$$

Por tanto ΔH_{soln}^0 se calcula como

$$\Delta H_{soln}^0 = -Rb \quad (\text{D-4})$$

De otro lado cuando $T = T_{hm}$

$$T^{-1} - T_{hm}^{-1} = 0 \quad (\text{D-5})$$

Entonces la ecuación D-1

$$\ln x_3 = a \quad (\text{D-6})$$

Por lo tanto

$$\Delta G_{soln}^0 = -RT \times a \quad (\text{D-7})$$

Tabla D-1.: Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para la SD en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W

w_1^a	Metanol+Agua			Etanol+Agua			n -Propanol+Agua		
	a	b	r^2	a	b	r^2	a	b	r^2
0,00	-5211±132	-11,914±0,010	0,992	-5214±131	-11,914±0,010	0,992	-5215±132	-11,914±0,010	0,992
0,10	-5450±56	-11,527±0,004	0,999	-5208±50	-11,461±0,004	0,999	-4895±70	-11,122±0,005	0,997
0,20	-5632±62	-11,060±0,005	0,998	-5458±106	-10,783±0,008	0,995	-4758±78	-10,577±0,006	0,997
0,30	-5556±150	-10,312±0,012	0,991	-5312±64	-10,063±0,005	0,998	-4633±67	-9,731±0,005	0,997
0,40	-5274±64	-9,899±0,005	0,998	-4453±58	-9,536±0,004	0,998	-4594±42	-9,444±0,003	0,999
0,50	-4755±85	-9,453±0,007	0,996	-4017±50	-9,118±0,004	0,998	-4518±84	-9,146±0,006	0,996
0,60	-4398±91	-9,035±0,007	0,994	-3896±39	-8,875±0,003	0,999	-4422±70	-8,901±0,005	0,997
0,70	-4039±135	-8,751±0,010	0,986	-3887±71	-8,676±0,005	0,996	-4160±62	-8,796±0,005	0,997
0,80	-3847±79	-8,543±0,006	0,994	-3865±38	-8,661±0,003	0,999	-3982±63	-8,768±0,005	0,997
0,90	-3707±77	-8,442±0,006	0,994	-3813±60	-8,882±0,005	0,997	-3858±77	-9,024±0,006	0,995
1,00	-349±56	-8,355±0,004	0,997	-3653±46	-9,271±0,004	0,998	-3926±64	-9,740±0,005	0,997
Ideal	-3030±17	-5,641±0,001	1,000	-3029±17	-5,641±0,001	1,000	-3030±17	-5,641±0,001	1,000

^a w_1 es la fracción másica de alcohol en las mezclas cosolventes libre de SD.

Tabla D-2.: Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para la SMR en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W

w_1^a	Metanol+Agua			Etanol+Agua			n -Propanol+Agua		
	a	b	r^2	a	b	r^2	a	b	r^2
0,00	-3903±47	-10,815±0,004	0,998	-3903±47	-10,815±0,004	0,998	-3903±47	-10,815±0,004	0,998
0,10	-4362±98	-10,586±0,008	0,993	-4738±82	-10,431±0,006	0,996	-3922±47	-10,077±0,004	0,998
0,20	-4973±63	-10,103±0,005	0,998	-5022±115	-9,775±0,009	0,993	-4086±62	-9,191±0,005	0,997
0,30	-4853±89	-9,704±0,007	0,996	-4570±86	-9,007±0,007	0,995	-4215±38	-8,551±0,003	0,999
0,40	-4449±66	-9,225±0,005	0,997	-4225±42	-8,399±0,003	0,999	-4147,±61	-8,169±0,005	0,997
0,50	-4120±74	-8,372±0,006	0,996	-3961±60	-7,907±0,005	0,997	-3989±36	-7,860±0,003	0,999
0,60	-3933±76	-7,907±0,006	0,995	-3719±46	-7,598±0,004	0,998	-3769±61	-7,630±0,005	0,997
0,70	-3798±102	-7,560±0,008	0,991	-3562±60	-7,411±0,005	0,996	-3562±36	-7,439±0,003	0,999
0,80	-3445±69	-7,281±0,005	0,995	-3277±71	-7,344±0,005	0,994	-3257±38	-7,400±0,003	0,998
0,90	-3179±61	-7,081±0,005	0,995	-3323±56	-7,498±0,004	0,996	-3304±47	-7,609±0,004	0,997
1,00	-2630±39	-6,924±0,003	0,997	-3590±99	-7,805±0,008	0,990	-3530±56	-8,265±0,004	0,997
Ideal	-2959±17	-5,056±0,001	1,000	-2959±17	-5,056±0,001	1,000	-2959±17	-5,056±0,001	1,000

^a w_1 es la fracción másica de alcohol en las mezclas cosolventes libre de SMR.

Tabla D-3.: Coeficientes a , b y r^2 de las ecuaciones de van't Hoff para la SMT en los sistemas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W

w_1^a	Metanol+Agua			Etanol+Agua			n -Propanol+Agua		
	a	b	r^2	a	b	r^2	a	b	r^2
0,00	-4158±68	-10,250±0,005	0,996	-4158±68	-10,250±0,005	0,996	-4158±68	-10,250±0,005	0,996
0,10	-4379±43	-9,812±0,003	0,999	-4420±110	-9,644±0,009	0,992	-3897±36	-9,307±0,003	0,999
0,20	-4505±52	-9,291±0,004	0,998	-4852±194	-8,965±0,015	0,980	-3882±72	-8,298±0,006	0,996
0,30	-4636±105	-8,720±0,008	0,993	-4988±116	-8,232±0,009	0,993	-3721±105	-7,684±0,008	0,990
0,40	-4732±80	-8,095±0,006	0,996	-4868±82	-7,647±0,006	0,996	-3518±120	-7,230±0,009	0,985
0,50	-4857±40	-7,588±0,003	0,999	-4566±72	-7,140±0,006	0,997	-3356±60	-6,899±0,005	0,996
0,60	-4887±74	-7,143±0,006	0,997	-4395±78	-6,767±0,006	0,996	-3275±57	-6,662±0,004	0,996
0,70	-4904±76	-6,716±0,006	0,997	-4108±97	-6,535±0,007	0,993	-3263±69	-6,488±0,005	0,994
0,80	-4666±108	-6,330±0,008	0,993	-3781±86	-6,424±0,007	0,993	-3248±40	-6,425±0,003	0,998
0,90	-4314±74	-6,099±0,006	0,996	-3574±95	-6,538±0,007	0,991	-3022±110	-6,563±0,009	0,983
1,00	-4140±50	-5,972±0,004	0,998	-3483±65	-6,817±0,005	0,995	-2447±162	-7,204±0,012	0,946
Ideal	-3045±17	-4,390±0,001	1,000	-3045±17	-4,390±0,001	1,000	-3045±17	-4,390±0,001	1,000

^a w_1 es la fracción másica de alcohol en las mezclas cosolventes libre de SMT.

E. Relación gráfica entre los términos entrópico y entálpico

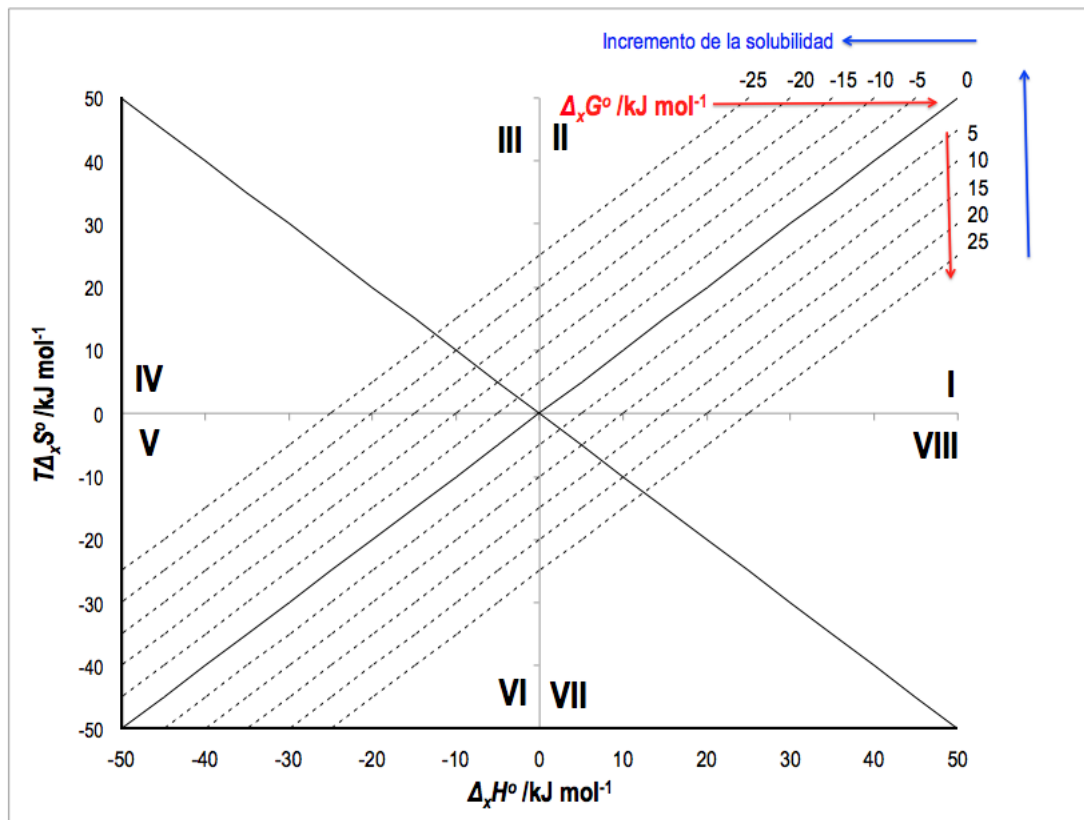


Figura E-1.: Relación entre los términos entálpico $\Delta_x H^0$ y entrópico $T\Delta_x S^0$. Las curvas isoenergéticas de $\Delta_x G^0$ son representadas por las líneas punteadas. En donde el subíndice x representa el tipo de proceso (de solución, de transferencia, de mezcla, etc.)

Perlovich y colaboradores desarrollaron un método gráfico que permite definir el predominio entálpico o entrópico sobre el respectivo proceso. Los autores grafican las funciones termo-

dinámicas $T\Delta_x S^0$ vs $\Delta_x H^0$ en donde x indica el tipo de proceso, dividiendo el gráfico en ocho sectores triangulares (figura **E-1**) I, II, III, IV, V, VI, VII y VIII. [2, 210, 211]

En los sectores I, IV, V y VIII, se presenta un predominio entálpico sobre el proceso, así: (sector I $\Delta_x H^0 > T\Delta_x S^0$); Sector IV ($\Delta_x H^0 < 0$ y $T\Delta_x S^0 > 0$; $|T\Delta_x S^0| < |\Delta_x H^0|$); sector V ($\Delta_x H^0 < 0$ y $T\Delta_x S^0 < 0$; $|T\Delta_x S^0| < |\Delta_x H^0|$) y sector VIII ($\Delta_x H^0 > 0$ y $T\Delta_x S^0 < 0$; $|T\Delta_x S^0| < |\Delta_x H^0|$).

En cuanto a los sectores II, III, VI y VII, en estos se presenta un predominio entrópico sobre el proceso, (Sector II ($\Delta_x H^0 < T\Delta_x S^0$; $|T\Delta_x S^0| > |\Delta_x H^0|$); sector III ($\Delta_x H^0 < 0$ y $T\Delta_x S^0 > 0$; $|T\Delta_x S^0| > |\Delta_x H^0|$); sector VI ($\Delta_x H^0 < 0$ y $T\Delta_x S^0 < 0$; $|T\Delta_x S^0| > |\Delta_x H^0|$ y $\Delta_x H^0 > 0$) y sector VII ($T\Delta_x S^0 < 0$ y $\Delta_x H^0 > 0$; $|T\Delta_x S^0| > |\Delta_x H^0|$).

F. Propiedades volumétricas de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W.

A continuación se presentan las densidades [176,182,183], volúmenes molares de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W y los volúmenes molares parciales de los solventes en cada una de las mezclas a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K, magnitudes que son necesarias para calcular las integrales inversas de Kirkwood-Buff, G_{13} y G_{23} .

Tabla F-1.: Densidades (g cm^{-3}) de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y *n*-PrOH+W a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K

x_1^a	Metanol+Agua					Etanol+Agua					<i>n</i> -Propanol+Agua				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,9982	0,9971	0,9957	0,9941	0,9923	0,9982	0,9970	0,9957	0,9940	0,9920	0,9982	0,9971	0,9957	0,9941	0,9923
0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9896	0,9890	0,9875	0,9857	0,9836
0,10	0,9816	0,9802	0,9786	0,9768	0,9747	0,9818	0,9802	0,9787	0,9787	0,9747	0,9829	0,9824	0,9804	0,9783	0,9761
0,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9686	0,9755	0,9732	0,9708	0,9673
0,20	0,9666	0,9647	0,9628	0,9606	0,9582	0,9686	0,9666	0,9639	0,9639	0,9585	-	0,9672	0,9642	0,9613	0,9582
0,30	0,9514	0,9492	0,9467	0,9440	0,9410	0,9538	0,9509	0,9474	0,9474	0,9407	0,9288	0,9473	0,9437	0,9404	0,9370
0,40	0,9347	0,9315	0,9285	0,9254	0,9220	0,9352	0,9321	0,9277	0,9277	0,9202	-	0,9263	0,9225	0,9192	0,9157
0,50	0,9156	0,9119	0,9096	0,9060	0,9022	0,9138	0,9100	0,9059	0,9059	0,8977	0,8875	0,9051	0,9014	0,8973	0,8936
0,60	0,8944	0,8904	0,8870	0,8835	0,8795	0,8911	0,8872	0,8829	0,8829	0,8744	-	0,8845	0,8806	0,8766	0,8726
0,70	0,8715	0,8673	0,8637	0,8595	0,8553	0,8677	0,8637	0,8592	0,8592	0,8505	0,8470	0,8640	0,8600	0,8558	0,8517
0,80	0,8468	0,8426	0,8381	0,8333	0,8291	0,8435	0,8392	0,8347	0,8347	0,8261	-	0,8434	0,8392	0,8350	0,8310
0,90	0,8204	0,8152	0,8110	0,8057	0,8014	0,8180	0,8132	0,8094	0,8094	0,8007	0,8034	0,8224	0,8183	0,8140	0,8097
0,95	-	0,8006	0,7962	0,7911	0,7864	-	-	-	-	-	-	0,8117	0,8075	0,8031	0,7990
1,00	0,7917	0,7869	0,7819	0,7771	0,7723	0,7895	0,7853	0,7811	0,7811	0,7720	0,7995	0,7955	0,7914	0,7873	

^a x_1 es la fracción molar de alcohol en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla F-2.: Volúmenes molares ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes MeOH+W y volúmenes molares parciales ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de cada solvente a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K

x_1^a	Volumen molar de la mezcla					Volumen molar parcial del MeOH					Volumen molar parcial del Agua				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	18,05	18,07	18,09	18,12	18,16	36,40	36,60	36,78	37,01	37,22	18,05	18,07	18,09	18,12	18,16
0,05	19,02	19,05	19,08	19,11	19,15	36,84	37,05	37,23	37,46	37,67	18,08	18,10	18,12	18,15	18,18
0,10	19,98	20,02	20,05	20,10	20,14	37,23	37,44	37,63	37,86	38,08	18,06	18,08	18,10	18,12	18,15
0,15	20,94	20,98	21,03	21,09	21,15	37,57	37,79	37,99	38,23	38,45	18,01	18,02	18,04	18,06	18,09
0,20	21,91	21,97	22,03	22,09	22,16	37,89	38,12	38,32	38,57	38,79	17,92	17,93	17,95	17,98	18,01
0,25	22,91	22,98	23,04	23,12	23,20	38,19	38,43	38,63	38,88	39,11	17,81	17,83	17,85	17,87	17,90
0,30	23,93	24,01	24,08	24,17	24,26	38,48	38,73	38,93	39,18	39,41	17,69	17,71	17,72	17,74	17,77
0,35	24,97	25,08	25,15	25,25	25,35	38,75	39,01	39,21	39,46	39,70	17,56	17,57	17,58	17,59	17,63
0,40	26,05	26,16	26,25	26,35	26,47	39,01	39,27	39,47	39,73	39,96	17,41	17,42	17,43	17,43	17,47
0,45	27,15	27,27	27,36	27,48	27,61	39,25	39,52	39,72	39,98	40,21	17,24	17,26	17,25	17,26	17,29
0,50	28,27	28,40	28,51	28,64	28,77	39,48	39,74	39,95	40,21	40,45	17,06	17,06	17,06	17,06	17,09
0,55	29,41	29,55	29,67	29,81	29,95	39,68	39,94	40,16	40,42	40,66	16,85	16,85	16,85	16,85	16,87
0,60	30,56	30,71	30,85	31,01	31,16	39,85	40,11	40,34	40,61	40,85	16,62	16,61	16,61	16,61	16,63
0,65	31,73	31,89	32,05	32,23	32,39	40,01	40,26	40,50	40,78	41,01	16,37	16,34	16,35	16,35	16,37
0,70	32,92	33,09	33,27	33,47	33,63	40,13	40,39	40,64	40,92	41,16	16,09	16,06	16,07	16,07	16,09
0,75	34,13	34,32	34,50	34,72	34,90	40,24	40,50	40,75	41,04	41,28	15,79	15,76	15,76	15,77	15,78
0,80	35,36	35,57	35,76	36,00	36,19	40,33	40,60	40,84	41,14	41,37	15,47	15,44	15,44	15,44	15,45
0,85	36,61	36,86	37,04	37,29	37,49	40,40	40,69	40,92	41,21	41,45	15,14	15,12	15,09	15,09	15,09
0,90	37,89	38,16	38,35	38,60	38,82	40,46	40,76	40,97	41,26	41,50	14,79	14,78	14,72	14,71	14,71
0,95	39,18	39,47	39,66	39,92	40,15	40,49	40,79	41,00	41,27	41,52	14,41	14,39	14,33	14,29	14,30
1,00	40,47	40,72	40,98	41,23	41,49	40,47	40,72	40,98	41,23	41,49	13,99	13,91	13,83	13,83	13,85

^a x_1 es la fracción molar de MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla F-3.: Volúmenes molares ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes EtOH+W y volúmenes molares parciales ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de cada solvente a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15, 313,15 y 313,15 K

x_1^a	Volumen molar de la mezcla					Volumen molar parcial del EtOH					Volumen molar parcial del agua				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	18,05	18,07	18,09	18,12	18,16	52,49	52,77	53,38	53,95	54,30	18,05	18,07	18,09	18,11	18,14
0,05	19,81	19,84	19,88	19,93	19,97	53,31	53,61	54,16	54,66	55,02	18,03	18,05	18,07	18,09	18,12
0,10	21,57	21,62	21,69	21,75	21,81	54,05	54,37	54,86	55,30	55,68	17,97	17,99	18,01	18,04	18,07
0,15	23,37	23,44	23,53	23,60	23,69	54,71	55,05	55,49	55,88	56,27	17,88	17,89	17,92	17,96	17,99
0,20	25,21	25,30	25,41	25,51	25,62	55,31	55,65	56,06	56,40	56,79	17,75	17,77	17,80	17,85	17,88
0,25	27,11	27,22	27,35	27,46	27,59	55,83	56,18	56,56	56,87	57,27	17,60	17,61	17,66	17,71	17,74
0,30	29,06	29,18	29,33	29,46	29,60	56,29	56,65	56,99	57,28	57,68	17,42	17,44	17,49	17,55	17,58
0,35	31,06	31,19	31,35	31,49	31,65	56,69	57,05	57,38	57,65	58,05	17,23	17,24	17,31	17,38	17,41
0,40	33,08	33,23	33,39	33,55	33,72	57,03	57,40	57,70	57,96	58,37	17,03	17,04	17,11	17,19	17,21
0,45	35,11	35,27	35,45	35,62	35,80	57,33	57,69	57,98	58,24	58,64	16,81	16,82	16,90	16,99	17,01
0,50	37,15	37,32	37,52	37,69	37,89	57,57	57,93	58,22	58,47	58,87	16,59	16,60	16,69	16,77	16,80
0,55	39,18	39,37	39,58	39,76	39,99	57,77	58,13	58,41	58,67	59,07	16,37	16,38	16,48	16,56	16,59
0,60	41,22	41,42	41,65	41,84	42,09	57,94	58,28	58,57	58,83	59,23	16,15	16,17	16,27	16,34	16,37
0,65	43,26	43,49	43,74	43,93	44,20	58,06	58,41	58,69	58,97	59,35	15,93	15,97	16,06	16,11	16,16
0,70	45,34	45,59	45,84	46,04	46,34	58,16	58,50	58,79	59,07	59,45	15,73	15,78	15,86	15,90	15,95
0,75	47,48	47,75	47,99	48,20	48,52	58,23	58,56	58,86	59,15	59,53	15,55	15,61	15,68	15,69	15,75
0,80	49,68	49,98	50,20	50,42	50,74	58,28	58,61	58,91	59,21	59,58	15,38	15,46	15,52	15,48	15,56
0,85	51,96	52,27	52,46	52,69	53,01	58,31	58,63	58,94	59,25	59,62	15,24	15,34	15,37	15,29	15,39
0,90	54,25	54,57	54,74	54,99	55,31	58,33	58,65	58,95	59,28	59,64	15,12	15,25	15,25	15,12	15,24
0,95	56,46	56,77	56,96	57,25	57,57	58,33	58,65	58,96	59,29	59,65	15,04	15,19	15,17	14,96	15,11
1,00	58,35	58,66	58,98	59,31	59,68	58,34	58,65	58,96	59,29	59,66	14,99	15,18	15,11	14,83	15,00

^a x_1 es la fracción molar de EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla F-4.: Volúmenes molares ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de las mezclas cosolventes $n\text{-PrOH}+\text{W}$ y volúmenes molares parciales ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) de cada solvente a 293,15, 298,15, 303,15, 308,15 y 313,15 K

x_1^a	Volumen molar de la mezcla					Volumen molar parcial del $n\text{-PrOH}$					Volumen molar parcial del agua				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	18,05	18,07	18,09	18,12	18,16	71,05	71,56	72,04	72,57	72,94	18,05	18,07	18,10	18,13	18,16
0,05	19,81	19,84	19,88	19,93	19,97	71,57	72,05	72,53	73,03	73,44	17,96	17,99	18,01	18,04	18,07
0,10	21,57	21,62	21,69	21,75	21,81	72,10	72,55	73,02	73,52	73,94	17,92	17,95	17,97	18,00	18,03
0,15	23,37	23,44	23,53	23,60	23,69	72,59	72,99	73,46	73,94	74,37	17,85	17,88	17,91	17,94	17,97
0,20	25,21	25,30	25,41	25,51	25,62	73,02	73,38	73,84	74,31	74,75	17,75	17,80	17,83	17,86	17,89
0,25	27,11	27,22	27,35	27,46	27,59	73,41	73,72	74,17	74,62	75,08	17,63	17,70	17,73	17,77	17,80
0,30	29,06	29,18	29,33	29,46	29,60	73,75	74,01	74,45	74,89	75,35	17,49	17,59	17,63	17,67	17,69
0,35	31,06	31,19	31,35	31,49	31,65	74,04	74,25	74,69	75,12	75,58	17,33	17,48	17,51	17,56	17,58
0,40	33,08	33,23	33,39	33,55	33,72	74,29	74,45	74,88	75,31	75,76	17,15	17,35	17,40	17,45	17,47
0,45	35,11	35,27	35,45	35,62	35,80	74,50	74,62	75,04	75,46	75,91	16,95	17,23	17,28	17,34	17,37
0,50	37,15	37,32	37,52	37,69	37,89	74,68	74,75	75,17	75,58	76,02	16,75	17,11	17,17	17,23	17,27
0,55	39,18	39,37	39,58	39,76	39,99	74,81	74,86	75,26	75,67	76,10	16,52	17,00	17,06	17,13	17,18
0,60	41,22	41,42	41,65	41,84	42,09	74,91	74,93	75,33	75,74	76,16	16,29	16,89	16,97	17,04	17,10
0,65	43,26	43,49	43,74	43,93	44,20	74,97	74,99	75,38	75,78	76,19	16,05	16,80	16,89	16,97	17,04
0,70	45,34	45,59	45,84	46,04	46,34	75,01	75,02	75,41	75,81	76,21	15,81	16,73	16,83	16,91	17,01
0,75	47,48	47,75	47,99	48,20	48,52	75,01	75,04	75,43	75,82	76,21	15,56	16,68	16,79	16,88	17,01
0,80	49,68	49,98	50,20	50,42	50,74	74,99	75,05	75,43	75,82	76,20	15,30	16,65	16,78	16,87	17,03
0,85	51,96	52,27	52,46	52,69	53,01	74,94	75,05	75,43	75,82	76,19	15,05	16,65	16,80	16,90	17,09
0,90	54,25	54,57	54,74	54,99	55,31	74,87	75,05	75,42	75,81	76,18	14,80	16,68	16,85	16,95	17,19
0,95	56,46	56,77	56,96	57,25	57,57	74,77	75,04	75,41	75,80	76,16	14,55	16,75	16,94	17,05	17,34
1,00	58,35	58,66	58,98	59,31	59,67	74,71	75,09	75,45	75,85	76,21	14,36	16,91	17,11	17,23	17,58

^a x_1 es la fracción molar de $n\text{-PrOH}$ en las mezclas cosolventes libres de soluto

G. Valores de H^E , G^E , Q de las mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W libres de soluto y D de SD, SMR y SMT en los tres sistemas cosolventes

Tabla G-1.: Valores de H^E (a 298,15 K), G^E y Q de las mezclas cosolventes MeOH+W

x_1^a	H^E /J mol ⁻¹	G^E /J mol ⁻¹					Q /kJ mol ⁻¹				
		Temperatura /K					Temperatura /K				
		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,437	2,479	2,521	2,562	2,604
0,050	-145,28	37,47	40,58	43,70	46,82	49,93	2,476	2,508	2,541	2,573	2,605
0,100	-259,77	76,98	82,73	88,47	94,22	99,96	2,441	2,469	2,497	2,525	2,553
0,150	-351,69	116,63	124,62	132,61	140,59	148,58	2,356	2,383	2,409	2,436	2,463
0,200	-427,95	154,70	164,64	174,58	184,52	194,45	2,240	2,268	2,295	2,322	2,349
0,250	-494,11	189,71	201,38	213,04	224,70	236,36	2,111	2,140	2,168	2,197	2,226
0,300	-554,42	220,39	233,60	246,82	260,03	273,25	1,983	2,013	2,043	2,073	2,103
0,350	-611,79	245,68	260,31	274,93	289,56	304,18	1,869	1,899	1,930	1,959	1,989
0,400	-667,80	264,75	280,66	296,56	312,47	328,37	1,779	1,808	1,836	1,865	1,894
0,450	-722,73	276,98	294,03	311,08	328,13	345,18	1,718	1,744	1,770	1,796	1,822
0,500	-775,50	281,96	300,00	318,04	336,07	354,11	1,693	1,714	1,735	1,757	1,778
0,550	-823,71	279,52	298,34	317,15	335,97	354,79	1,703	1,718	1,734	1,749	1,764
0,600	-863,64	269,68	289,01	308,34	327,67	347,00	1,749	1,757	1,766	1,774	1,782
0,650	-890,25	252,69	272,18	291,67	311,17	330,66	1,827	1,828	1,829	1,830	1,831
0,700	-897,14	229,01	248,22	267,43	286,64	305,84	1,932	1,926	1,919	1,913	1,907
0,750	-876,61	199,34	217,69	236,04	254,39	272,74	2,053	2,042	2,030	2,019	2,007
0,800	-819,63	164,56	181,34	198,13	214,92	231,70	2,181	2,167	2,154	2,140	2,126
0,850	-715,83	125,79	140,15	154,50	168,86	183,21	2,301	2,290	2,278	2,267	2,255
0,900	-553,53	84,38	95,26	106,14	117,02	127,90	2,397	2,394	2,391	2,388	2,385
0,950	-319,70	41,86	48,02	54,19	60,36	66,52	2,450	2,464	2,478	2,492	2,506
1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,437	2,479	2,521	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar de MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla G-2.: Valores de parámetro D (kJ mol^{-1}) de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W a varias temperaturas

x_1^a	Sulfadiazina					Sulfamerazina					Sulfametazina				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	-18,55	-21,04	-20,21	-22,28	-25,24	-1,82	-3,06	-5,23	-8,00	-11,64	-21,28	-20,40	-20,57	-23,36	-23,08
0,05	-19,09	-20,63	-19,95	-21,42	-23,34	-9,57	-10,14	-11,56	-13,32	-15,18	-20,41	-20,18	-20,40	-22,61	-22,54
0,10	-19,10	-19,90	-19,33	-20,29	-21,40	-14,79	-14,86	-15,72	-16,76	-17,45	-19,45	-19,70	-19,96	-21,66	-21,77
0,15	-18,66	-18,89	-18,40	-18,94	-19,43	-17,90	-17,64	-18,09	-18,64	-18,64	-18,42	-18,98	-19,29	-20,53	-20,79
0,20	-17,81	-17,64	-17,21	-17,41	-17,47	-19,32	-18,85	-19,02	-19,25	-18,92	-17,32	-18,07	-18,41	-19,25	-19,63
0,25	-16,64	-16,20	-15,81	-15,75	-15,52	-19,40	-18,83	-18,83	-18,88	-18,45	-16,17	-16,99	-17,36	-17,85	-18,33
0,30	-15,21	-14,62	-14,25	-14,00	-13,61	-18,49	-17,90	-17,82	-17,76	-17,39	-14,98	-15,78	-16,16	-16,36	-16,91
0,35	-13,58	-12,94	-12,58	-12,21	-11,76	-16,88	-16,32	-16,23	-16,11	-15,88	-13,76	-14,46	-14,86	-14,81	-15,40
0,40	-11,82	-11,22	-10,86	-10,41	-9,98	-14,83	-14,35	-14,30	-14,15	-14,05	-12,53	-13,07	-13,48	-13,23	-13,83
0,45	-9,99	-9,48	-9,13	-8,64	-8,29	-12,57	-12,20	-12,21	-12,02	-12,03	-11,31	-11,65	-12,05	-11,65	-12,24
0,50	-8,16	-7,79	-7,44	-6,96	-6,73	-10,30	-10,04	-10,13	-9,89	-9,94	-10,09	-10,22	-10,60	-10,10	-10,65
0,55	-6,41	-6,18	-5,85	-5,41	-5,29	-8,17	-8,02	-8,18	-7,88	-7,89	-8,91	-8,82	-9,17	-8,61	-9,09
0,60	-4,78	-4,71	-4,40	-4,02	-4,01	-6,32	-6,25	-6,48	-6,08	-5,97	-7,77	-7,48	-7,78	-7,21	-7,60
0,65	-3,35	-3,41	-3,15	-2,84	-2,91	-4,81	-4,82	-5,07	-4,56	-4,27	-6,68	-6,23	-6,47	-5,94	-6,20
0,70	-2,19	-2,34	-2,15	-1,92	-1,99	-3,72	-3,77	-4,00	-3,37	-2,88	-5,66	-5,11	-5,28	-4,81	-4,92
0,75	-1,36	-1,54	-1,44	-1,30	-1,29	-3,06	-3,11	-3,26	-2,54	-1,86	-4,72	-4,15	-4,22	-3,86	-3,79
0,80	-0,92	-1,05	-1,08	-1,02	-0,82	-2,82	-2,83	-2,83	-2,06	-1,29	-3,87	-3,37	-3,33	-3,13	-2,85
0,85	-0,95	-0,92	-1,13	-1,12	-0,60	-2,93	-2,87	-2,65	-1,91	-1,20	-3,14	-2,82	-2,65	-2,63	-2,12
0,90	-1,50	-1,20	-1,61	-1,65	-0,65	-3,33	-3,15	-2,61	-2,03	-1,65	-2,52	-2,53	-2,20	-2,40	-1,63
0,95	-2,65	-1,93	-2,60	-2,65	-0,99	-3,88	-3,56	-2,61	-2,34	-2,67	-2,04	-2,52	-2,02	-2,48	-1,42
1,00	-4,46	-3,16	-4,14	-4,16	-1,64	-4,44	-3,94	-2,47	-2,75	-4,29	-1,71	-2,83	-2,13	-2,88	-1,51

^a x_1 es la fracción molar de MeOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla G-3.: Valores de H^E (a 298,15 K), G^E y Q de las mezclas cosolventes EtOH+W

x_1^a	H^E /J mol^{-1}	$G^E/\text{J mol}^{-1}$					$Q/\text{kJ mol}^{-1}$				
		Temperatura /K					Temperatura /K				
		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,437	2,479	2,521	2,562	2,604
0,05	-405,50	114,99	123,87	132,75	141,63	150,51	2,232	2,221	2,210	2,199	2,189
0,10	-660,15	219,14	234,14	249,14	264,14	279,13	2,077	2,039	2,001	1,962	1,924
0,15	-794,67	313,26	332,16	351,05	369,95	388,85	1,956	1,909	1,863	1,816	1,769
0,20	-836,76	397,92	418,98	440,04	461,10	482,16	1,855	1,813	1,771	1,729	1,687
0,25	-811,17	473,46	495,38	517,29	539,20	561,11	1,762	1,733	1,705	1,676	1,648
0,30	-739,65	539,97	561,80	583,63	605,45	627,28	1,668	1,658	1,648	1,638	1,628
0,35	-640,98	597,31	618,43	639,55	660,67	681,79	1,568	1,578	1,587	1,597	1,606
0,40	-530,94	645,07	665,13	685,18	705,24	725,30	1,460	1,488	1,515	1,543	1,571
0,45	-422,34	682,63	701,47	720,32	739,17	758,01	1,343	1,385	1,428	1,470	1,512
0,50	-325,00	709,11	726,75	744,39	762,03	779,66	1,220	1,272	1,325	1,377	1,429
0,55	-245,77	723,41	739,94	756,47	773,00	789,53	1,098	1,154	1,211	1,267	1,323
0,60	-188,51	724,15	739,72	755,28	770,85	786,42	0,985	1,040	1,095	1,149	1,204
0,65	-154,08	709,75	724,49	739,22	753,95	768,69	0,894	0,941	0,989	1,037	1,085
0,70	-140,40	678,37	692,34	706,30	720,27	734,23	0,838	0,875	0,912	0,949	0,986
0,75	-142,36	627,92	641,06	654,20	667,34	680,48	0,835	0,859	0,883	0,908	0,932
0,80	-151,90	556,09	568,17	580,24	592,32	604,39	0,906	0,918	0,930	0,942	0,954
0,85	-157,96	460,31	470,85	481,40	491,94	502,49	1,074	1,077	1,080	1,084	1,087
0,90	-146,51	337,77	346,03	354,29	362,55	370,81	1,365	1,367	1,370	1,372	1,374
0,95	-100,52	185,43	190,31	195,18	200,06	204,94	1,809	1,822	1,836	1,849	1,862
1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,437	2,479	2,521	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar de EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla G-4.: Valores de parámetro D (kJ mol^{-1}) de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes EtOH+W a varias temperaturas

x_1^a	Sulfadiazina					Sulfamerazina					Sulfametazina				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	-41,36	-42,96	-41,06	-42,60	-45,30	-38,28	-38,91	-41,19	-43,95	-44,85	-41,47	-43,91	-43,80	-47,84	-50,26
0,05	-35,02	-36,07	-34,48	-35,44	-36,96	-33,61	-33,99	-35,34	-37,06	-37,76	-35,49	-37,17	-37,39	-39,86	-41,64
0,10	-29,26	-29,86	-28,57	-29,07	-29,69	-29,13	-29,33	-29,96	-30,84	-31,35	-30,07	-31,12	-31,55	-32,81	-34,04
0,15	-24,04	-24,30	-23,30	-23,44	-23,40	-24,87	-24,93	-25,01	-25,28	-25,61	-25,18	-25,71	-26,27	-26,62	-27,38
0,20	-19,36	-19,37	-18,63	-18,50	-18,02	-20,84	-20,80	-20,51	-20,33	-20,50	-20,79	-20,91	-21,52	-21,25	-21,62
0,25	-15,18	-15,02	-14,52	-14,21	-13,47	-17,05	-16,95	-16,42	-15,96	-15,98	-16,87	-16,69	-17,26	-16,62	-16,67
0,30	-11,48	-11,21	-10,94	-10,52	-9,68	-13,51	-13,40	-12,75	-12,13	-12,02	-13,40	-13,00	-13,49	-12,67	-12,47
0,35	-8,24	-7,93	-7,85	-7,38	-6,56	-10,25	-10,14	-9,48	-8,82	-8,60	-10,35	-9,80	-10,17	-9,35	-8,96
0,40	-5,43	-5,12	-5,21	-4,74	-4,04	-7,28	-7,20	-6,60	-5,98	-5,69	-7,70	-7,08	-7,29	-6,58	-6,07
0,45	-3,04	-2,77	-2,98	-2,56	-2,05	-4,62	-4,57	-4,10	-3,59	-3,24	-5,41	-4,78	-4,81	-4,32	-3,74
0,50	-1,03	-0,82	-1,13	-0,78	-0,51	-2,27	-2,27	-1,97	-1,60	-1,24	-3,46	-2,87	-2,71	-2,50	-1,89
0,55	0,62	0,75	0,39	0,64	0,67	-0,26	-0,31	-0,20	0,01	0,35	-1,82	-1,32	-0,98	-1,05	-0,46
0,60	1,92	1,97	1,59	1,74	1,55	1,40	1,30	1,23	1,28	1,56	-0,46	-0,09	0,42	0,08	0,62
0,65	2,91	2,89	2,54	2,59	2,22	2,70	2,56	2,33	2,24	2,42	0,64	0,86	1,51	0,95	1,41
0,70	3,60	3,53	3,25	3,22	2,75	3,61	3,45	3,10	2,93	2,97	1,51	1,57	2,30	1,63	1,97
0,75	4,03	3,94	3,78	3,68	3,23	4,13	3,96	3,55	3,39	3,23	2,18	2,06	2,84	2,18	2,38
0,80	4,20	4,14	4,14	4,02	3,72	4,24	4,09	3,71	3,64	3,23	2,67	2,37	3,13	2,65	2,70
0,85	4,16	4,17	4,40	4,28	4,30	3,92	3,83	3,57	3,72	3,01	3,02	2,55	3,20	3,12	3,00
0,90	3,91	4,06	4,57	4,53	5,05	3,15	3,16	3,16	3,67	2,59	3,24	2,63	3,08	3,64	3,34
0,95	3,49	3,85	4,70	4,79	6,06	1,93	2,08	2,48	3,52	2,01	3,37	2,64	2,80	4,26	3,79
1,00	2,92	3,58	4,82	5,13	7,39	0,24	0,57	1,54	3,30	1,30	3,44	2,61	2,37	5,07	4,41

^a x_1 es la fracción molar de EtOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla G-5.: Valores de H^E (a 298,15 K), G^E y Q de las mezclas cosolventes n -PrOH+W

x_1^a	H^E /J mol ⁻¹	G^E /J mol ⁻¹					Q /kJ mol ⁻¹				
		Temperatura /K					Temperatura /K				
		293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,437	2,479	2,521	2,562	2,604
0,05	-347,27	138,16	146,44	154,72	163,00	171,28	2,829	2,840	2,851	2,862	2,872
0,10	-343,09	273,99	284,51	295,04	305,56	316,09	2,709	2,708	2,706	2,705	2,703
0,15	-284,51	406,61	418,40	430,19	441,98	453,76	2,312	2,310	2,308	2,307	2,305
0,20	-217,57	539,38	552,29	565,20	578,11	591,02	1,811	1,816	1,820	1,825	1,830
0,25	-146,02	666,05	679,90	693,75	707,60	721,45	1,325	1,338	1,352	1,366	1,380
0,30	-82,42	767,90	782,41	796,91	811,41	825,92	0,924	0,948	0,971	0,994	1,017
0,35	-22,18	875,87	891,19	906,51	921,83	937,14	0,644	0,675	0,705	0,736	0,766
0,40	33,05	975,53	991,61	1007,68	1023,76	1039,83	0,487	0,522	0,557	0,592	0,626
0,45	83,68	1029,86	1046,00	1062,14	1078,28	1094,41	0,433	0,469	0,504	0,540	0,576
0,50	129,29	1071,76	1087,84	1103,92	1119,99	1136,07	0,447	0,481	0,515	0,549	0,583
0,55	162,34	1088,77	1104,58	1120,38	1136,18	1151,98	0,490	0,520	0,549	0,579	0,608
0,60	187,02	1089,19	1104,58	1119,96	1135,35	1150,74	0,522	0,546	0,569	0,593	0,616
0,65	199,16	1056,48	1071,10	1085,73	1100,35	1114,97	0,513	0,530	0,548	0,565	0,583
0,70	192,46	998,78	1012,53	1026,28	1040,03	1053,79	0,450	0,462	0,474	0,487	0,499
0,75	176,15	928,57	941,40	954,23	967,07	979,90	0,345	0,355	0,364	0,373	0,382
0,80	153,97	833,58	845,17	856,76	868,35	879,94	0,246	0,256	0,265	0,274	0,283
0,85	126,78	713,82	723,83	733,84	743,86	753,87	0,240	0,252	0,265	0,278	0,290
0,90	87,86	569,18	577,39	585,60	593,81	602,02	0,463	0,482	0,502	0,522	0,541
0,95	43,93	346,30	351,46	356,61	361,77	366,93	1,109	1,138	1,168	1,198	1,228
1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,437	2,479	2,521	2,562	2,604

^a x_1 es la fracción molar de n -PrOH+W en las mezclas cosolventes libres de soluto

Tabla G-6.: Valores de parámetro D (kJ mol^{-1}) de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes n -PrOH+W a varias temperaturas

x_1^a	Sulfadiazina					Sulfamerazina					Sulfametazina				
	Temperatura /K					Temperatura /K					Temperatura /K				
	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15	293,15	298,15	303,15	308,15	313,15
0,00	-90,32	-93,22	-89,02	-91,13	-92,25	-93,73	-97,09	-101,98	-103,84	-106,40	-118,73	-120,33	-116,87	-121,19	-123,72
0,05	-44,21	-44,90	-43,79	-44,46	-45,28	-45,80	-46,76	-48,57	-49,33	-50,34	-54,76	-54,86	-54,11	-55,37	-56,19
0,10	-29,08	-29,14	-28,88	-29,11	-29,72	-30,16	-30,45	-31,30	-31,70	-32,20	-34,41	-34,20	-34,15	-34,59	-34,88
0,15	-19,65	-19,40	-19,54	-19,52	-19,94	-20,47	-20,42	-20,71	-20,89	-21,09	-22,16	-21,85	-22,12	-22,18	-22,14
0,20	-13,24	-12,84	-13,16	-12,99	-13,24	-13,93	-13,71	-13,65	-13,68	-13,69	-14,17	-13,88	-14,27	-14,16	-13,92
0,25	-8,73	-8,27	-8,64	-8,38	-8,49	-9,36	-9,07	-8,81	-8,74	-8,63	-8,87	-8,64	-9,03	-8,88	-8,52
0,30	-5,52	-5,06	-5,39	-5,09	-5,06	-6,12	-5,84	-5,46	-5,33	-5,14	-5,35	-5,22	-5,53	-5,42	-4,99
0,35	-3,21	-2,79	-3,04	-2,72	-2,59	-3,82	-3,58	-3,16	-2,98	-2,75	-3,08	-3,04	-3,24	-3,19	-2,74
0,40	-1,55	-1,19	-1,32	-1,02	-0,80	-2,18	-2,01	-1,59	-1,38	-1,14	-1,66	-1,72	-1,76	-1,82	-1,37
0,45	-0,34	-0,06	-0,05	0,22	0,50	-1,00	-0,90	-0,51	-0,30	-0,06	-0,82	-0,95	-0,84	-0,99	-0,57
0,50	0,57	0,76	0,91	1,15	1,46	-0,11	-0,09	0,24	0,46	0,66	-0,34	-0,52	-0,24	-0,48	-0,11
0,55	1,29	1,40	1,67	1,87	2,20	0,60	0,54	0,80	1,02	1,18	-0,05	-0,24	0,18	-0,12	0,18
0,60	1,91	1,96	2,33	2,48	2,80	1,23	1,12	1,29	1,50	1,62	0,20	0,03	0,58	0,24	0,47
0,65	2,52	2,51	2,97	3,07	3,35	1,87	1,71	1,80	2,01	2,07	0,51	0,40	1,06	0,73	0,87
0,70	3,18	3,14	3,64	3,70	3,91	2,58	2,40	2,41	2,61	2,61	0,98	0,99	1,72	1,44	1,50
0,75	3,94	3,89	4,41	4,43	4,54	3,43	3,25	3,19	3,38	3,31	1,70	1,88	2,64	2,46	2,43
0,80	4,87	4,83	5,32	5,30	5,28	4,46	4,32	4,20	4,38	4,25	2,74	3,14	3,90	3,88	3,75
0,85	5,99	6,00	6,41	6,36	6,19	5,72	5,66	5,48	5,66	5,46	4,17	4,84	5,56	5,75	5,53
0,90	7,36	7,43	7,73	7,65	7,29	7,26	7,30	7,09	7,27	7,01	6,04	7,05	7,67	8,14	7,83
0,95	8,99	9,18	9,29	9,21	8,63	9,11	9,29	9,06	9,25	8,93	8,41	9,81	10,29	11,10	10,71
1,00	10,93	11,26	11,14	11,06	10,23	11,29	11,66	11,44	11,64	11,26	11,31	13,17	13,46	14,69	14,20

^a x_1 es la fracción molar de n -PrOH en las mezclas cosolventes libres de soluto

H. Polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 para calcular el factor W de la SD, SMR y SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n-PrOH+W

A continuación se presentan los coeficientes de las ecuaciones empleadas para el cálculo del factor W y el error estándar de ajuste de cada una de ellas, obtenidas mediante regresión utilizando el software TableCurve 2D, para cada una de las sulfonamidas (Tablas **H-1**, **H-2** y **H-3**). En todos los casos se presentan el coeficiente de correlación y los parámetros a , b , c , d y e de acuerdo al orden del polinomio (ecuaciones H-1 H-2, H-3 y H-4) con sus respectivas incertidumbres α , β , γ , δ , ϵ .

$$W = a(\pm\alpha) + b(\pm\beta)x \quad (\text{H-1})$$

$$W = a(\pm\alpha) + b(\pm\beta)x + c(\pm\gamma)x^2 \quad (\text{H-2})$$

$$W = a(\pm\alpha) + b(\pm\beta)x + c(\pm\gamma)x^2 + d(\pm\delta)x^3 \quad (\text{H-3})$$

$$W = a(\pm\alpha) + b(\pm\beta)x + c(\pm\gamma)x^2 + d(\pm\delta)x^3 + e(\pm\epsilon)x^4 \quad (\text{H-4})$$

El error estándar de ajuste, que se trata de una estimación de la desviación estándar del componente aleatorio de los datos, disminuye con el aumento del orden del polinomio. Sin embargo en el caso de la SMR y SMT en el sistema MeOH+W, el mejor modelo de acuerdo a error estándar de ajuste es el de orden tres, puesto es que es el que presenta el valor de error más bajo, lo que concuerda con los promedios de los porcentajes de diferencia entre la solubilidad experimental y la calculada.

Tabla H-1.: Coeficientes a , b , c , d y e para los polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 empleados para calcular el factor W de la SD en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W a 298,15 K

Alcohol	Parámetro	Polinomio			
		Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4
MeOH	r^2	1,00	1,00	1,00	1,00
	a	-271,85±30,40	386,92±16,17	56,63±39,38	595,56±254,90
	b	36,67±0,79	1,57±0,86	28,02±3,14	-29,60±27,16
	c		0,46±0,01	-0,24±0,08	2,05±1,08
	d			$6,02 \times 10^{-3} \pm 0,71 \times 10^{-3}$	$-3,39 \times 10^{-2} \pm 1,88 \times 10^{-2}$
	e				$2,59 \times 10^{-4} \pm 1,22 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		15,39	1,12	0,36	0,29
EtOH	r^2	1,00	1,00	1,00	1,00
	a	-233,42±30,16	305,70±18,48	-14,07±27,04	243,48±160,94
	b	35,75±0,81	5,62±1,02	32,53±2,26	3,57±18,00
	c		0,41±0,01	-0,33±0,06	0,87±0,75
	d			$6,64 \times 10^{-3} \pm 5,54 \times 10^{-4}$	$-1,53 \times 10^{-2} \pm 1,35 \times 10^{-2}$
	e				$1,47 \times 10^{-4} \pm 0,91 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		18,20	1,84	0,42	0,38
n -PrOH	r^2	0,99	1,00	1,00	1,00
	a	-203,42±32,26	300,84±12,06	158,92±46,66	-299,14±221,81
	b	35,03±0,89	5,73±0,69	18,17±4,05	71,85±25,82
	c		0,41±0,01	5,35,E-02±1,15,E-01	-2,26±1,11
	d			$3,27 \times 10^{-3} \pm 1,06 \times 10^{-3}$	$4,68 \times 10^{-2} \pm 2,08 \times 10^{-2}$
	e				$-3,02 \times 10^{-4} \pm 1,44 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		21,94	1,54	1,07	0,88

Tabla H-2.: Coeficientes a , b , c , d y e para los polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 empleados para calcular el factor W de la SMR en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W a 298,15 K

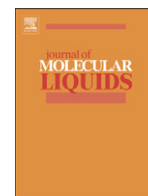
Alcohol	Parámetro	Polinomio			
		Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4
MeOH	r^2	1,00	1,00	1,00	1,00
	a	-332,14±33,37	390,25±21,54	-34,32±68,57	87,47±586,18
	b	36,85±0,87	-1,64±1,14	32,36±5,47	19,34±62,45
	c		0,50±0,01	-0,39±0,14	0,12±2,47
	d			$7,74 \times 10^{-3} \pm 1,24 \times 10^{-3}$	$-0,13 \times 10^{-2} \pm 4,31 \times 10^{-2}$
	e				$0,59 \times 10^{-4} \pm 2,80 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		16,90	1,49	0,62	0,67
EtOH	r^2	0,99	1,00	1,00	1,00
	a	-290,31±32,25	286,69±18,06	-23,36±30,53	391,69±134,39
	b	35,87±0,87	3,61±1,00	29,71±2,55	-16,95±15,03
	c		0,44±0,01	-0,28±0,07	1,66±0,62
	d			$6,44 \times 10^{-3} \pm 0,63 \times 10^{-3}$	$-2,88 \times 10^{-2} \pm 1,13 \times 10^{-2}$
	e				$2,37 \times 10^{-4} \pm 0,76 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		19,46	1,80	0,48	0,32
n -PrOH	r^2	0,99	1,00	1,00	1,00
	a	-258,25±33,76	270,06±9,36	161,64±37,00	-191,43±179,40
	b	35,11±0,93	4,42±0,54	13,92±3,21	55,30±20,88
	c		0,43±0,01	0,16±0,09	-1,63±0,90
	d			$2,50 \times 10^{-3} \pm 0,84 \times 10^{-3}$	$3,60 \times 10^{-2} \pm 1,68 \times 10^{-2}$
	e				$-2,32 \times 10^{-4} \pm 1,16 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		22,96	1,20	0,85	0,71

Tabla H-3.: Coeficientes a , b , c , d y e para los polinomios de orden 1, 2, 3 y 4 empleados para calcular el factor W de la SMT en mezclas cosolventes MeOH+W, EtOH+W y n -PrOH+W a 298,15 K

Alcohol	Parámetro	Polinomio			
		Orden 1	Orden 2	Orden 3	Orden 4
MeOH	r^2	1,00	1,00	1,00	1,00 0,16
	a	-378,44±32,48	326,61±9,86	119,83±15,91	152,46±135,84
	b	37,04±0,85	-0,53±0,52	16,03±1,27	12,55±14,47
	c		0,49±0,01	$5,28 \times 10^{-2} \pm 3,33 \times 10^{-2}$	0,19±0,57
	d			$3,77 \times 10^{-3} \pm 0,29 \times 10^{-3}$	$1,35 \times 10^{-3} \pm 9,99 \times 10^{-3}$
	e				$1,57 \times 10^{-5} \pm 6,48 \times 10^{-5}$
Error estándar de ajuste		16,45	0,68	0,14	0,16
EtOH	r^2	0,99	1,00	1,00	1,00
	a	-333,69±33,03	258,77±10,84	68,02±8,71	141,25±54,26
	b	35,97±0,89	2,86±0,60	18,91±0,73	10,68±6,07
	c		0,45±0,01	$0,62 \times 10^{-2} \pm 1,99 \times 10^{-2}$	0,35±0,25
	d			$3,96 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$	$-2,27 \times 10^{-3} \pm 4,56 \times 10^{-3}$
	e				$4,19 \times 10^{-5} \pm 3,07 \times 10^{-5}$
Error estándar de ajuste		19,93	1,08	0,14	0,13
n -PrOH	r^2	0,99	1,00	1,00	1,00
	a	-298,29±34,21	237,36±5,90	189,40±29,88	-104,78±141,73
	b	35,15±0,95	4,03±0,34	8,23±2,60	42,70±16,50
	c		$43,30 \times 10^{-2} \pm 0,47 \times 10^{-2}$	0,31±0,07	-1,17±0,71
	d			$1,10 \times 10^{-3} \pm 0,68 \times 10^{-3}$	$2,91 \times 10^{-2} \pm 1,33 \times 10^{-2}$
	e				$-1,94 \times 10^{-4} \pm 0,92 \times 10^{-4}$
Error estándar de ajuste		23,26	0,75	0,69	0,56

I. Artículos publicados derivados del desarrollo de esta tesis

1. Daniel R. Delgado, Fleming Martínez. Solution thermodynamics of sulfadiazine in some ethanol + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*. **187**, 99-105 (2013) URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2013.06.011>
2. Daniel R. Delgado, Fleming Martínez. Solubility and solution thermodynamics of sulfamerazine and sulfamethazine in some ethanol + water mixtures. *Fluid Phase Equilibria*. **360**, 88-96 (2013) URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2013.09.018>
3. Daniel R. Delgado, Fleming Martínez. Preferential solvation of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in ethanol + water solvent mixtures according to the IKBI method. *Journal of Molecular Liquids*. **193**, 152-159 (2014) URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2013.12.021>
4. Daniel R. Delgado, Fleming Martínez. Solubility and Solution Thermodynamics of Some Sulfonamides in 1-Propanol + Water Mixtures. *Journal of Solution Chemistry*. **43**, 836-852 (2014) URL:<http://link.springer.com/article/10.1007/s10953-014-0169-0>
5. Daniel R. Delgado, Fleming Martínez. Solubility and preferential solvation of sulfadiazine in methanol + water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilibria*. **379**, 128-138(2014) URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fluid.2014.07.013>
6. Daniel R. Delgado, Fleming Martínez. Preferential solvation of some structurally related sulfonamides in 1-propanol + water co-solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids: An International Journal*. DOI:10.1080/00319104.2014.961191 (2014) URL:<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00319104.2014.915755>
7. Daniel R. Delgado, Gerson A. Rodríguez, Jorge A. Martínez, Jaime H. Rojas, Fleming Martínez, Validación de una metodología analítica empleando espectrofotometría ultravioleta para el estudio de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas co-solventes. *Revista Colombiana de Química*. **42**:3, 387-412 (2013) URL:<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcolquim/article/view/45906>



Solution thermodynamics of sulfadiazine in some ethanol + water mixtures

Daniel R. Delgado, Fleming Martínez *

Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia



ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 May 2013

Received in revised form 14 June 2013

Accepted 21 June 2013

Available online 6 July 2013

Keywords:

Sulfadiazine

Ethanol + water mixtures

Solubility

Solution thermodynamics

Activity coefficient

ABSTRACT

The solubility of sulfadiazine (SD) in several cosolvent mixtures was measured at temperatures from 293.15 to 313.15 K in all the polarity range provided by aqueous mixtures conformed by ethanol and water. The solubility was maximal in the mixture 0.80 in mass fraction of ethanol ($\delta = 30.0 \text{ MPa}^{1/2}$) and minimum in pure water ($\delta = 47.8 \text{ MPa}^{1/2}$) at all the temperatures. The thermodynamic functions Gibbs energy, enthalpy, and entropy of solution were obtained from these solubility data by using the van't Hoff and Gibbs equations. Thermodynamic quantities of mixing were also calculated by using calorimetric values related to a drug fusion process reported in the literature. A nonlinear enthalpy–entropy relationship was observed in a plot of enthalpy vs. Gibbs energy of mixing. The plot of $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ shows two different trends according to the slope obtained; that is, i) one with a negative slope from pure water up to 0.20 in mass fraction of ethanol and another one from the mixture 0.80 in mass fraction of ethanol up to pure ethanol; and ii) one with a positive slope from the mixture 0.20 in mass fraction of ethanol up to the mixture 0.80 in mass fraction of ethanol. Accordingly, the driving mechanism for SD solubility in water-rich and ethanol-rich mixtures is the entropy, whereas, between 0.20 and 0.80 mass fraction of ethanol the driving mechanism is the enthalpy. This behavior is similar to the one exhibited by the similar drug sulfapyridine.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The behavior of drugs in different solvent mixtures as a function of temperature is commonly evaluated for the purposes of substance purification and homogeneous liquid pharmaceutical dosage form design [1]. Solubility is a very important physicochemical property for pharmaceutical product design because it affects drug efficacy, influencing biopharmaceutical and pharmacokinetic properties, such as drug release, transport and degree of absorption by the organism [2]. On the other hand, the temperature dependence of solubility allows a thermodynamic analysis that permits insight into the molecular mechanisms involved in drug dissolution processes [3].

Sulfadiazine (SD, molar mass $250.28 \text{ g mol}^{-1}$, Fig. 1) is an extensively employed sulfonamide drug indicated as an effective antimicrobial agent for the prevention and cure of several kinds of bacterial infections [4].

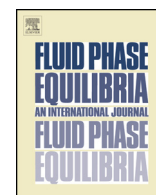
Although SD has been widely used in therapeutics, the solubility data of this drug is still scarce in the literature [5]. Although some thermodynamic models can be used to predict drug solubility, the availability of experimental data is still fundamental for the pharmaceutical industry in activities like the discovery of new therapeutic

compounds or to improve the existing ones [6]. Because it is well known that the solubility of sulfonamides in neat water is too low [7,8], some co-solvent + water mixtures have been evaluated in order to increase the solubility of SD and also to permit the molecular understanding of solution phenomena and/or development of homogeneous liquid pharmaceutical products [9,10].

According to the literature, ethanol has been studied in particular as a possible co-solvent in the design of several medicines intended for oral and parenteral administration [1,11]. Moreover, ethanol has also been used as antimicrobial agent in several liquid formulations [12]. This co-solvent is a hydrogen-donor and hydrogen-acceptor compound because of its hydroxyl group, and thus, it is miscible with water in all proportions [13].

For all these reasons, the main goal of this work is thus to extend the database on experimental solubility for SD, and also to evaluate the effect of the co-solvent composition on solubility and solution thermodynamics of SD in binary mixtures conformed by ethanol and water, based on the van't Hoff method, including the respective contributions by the mixing of this compound toward the solution processes, as has been made with other sulfonamides in other co-solvent systems [14,15]. This thermodynamic study is very similar to the one reported previously about the solubility of sulfapyridine in ethanol + water [16] and propylene glycol + water mixtures [17]. Sulfapyridine differs from SD in one nitrogen atom in the heterocyclic ring as can be seen in Fig. 2.

* Corresponding author. Tel.: +57 1 3165000x14608; fax: +57 1 3165060.
E-mail address: fmartinez@unal.edu.co (F. Martínez).



Solubility and solution thermodynamics of sulfamerazine and sulfamethazine in some ethanol + water mixtures

Daniel R. Delgado, Fleming Martínez*

Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490 Bogotá D.C., Colombia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 July 2013

Received in revised form 3 August 2013

Accepted 11 September 2013

Available online 19 September 2013

Keywords:

Sulfamerazine

Sulfamethazine

Ethanol + water mixtures

Solubility

Solution thermodynamics

ABSTRACT

The solubility of sulfamerazine (SMR) and sulfamethazine (SMT) in some ethanol + water cosolvent mixtures was measured at five temperatures from 293.15 to 313.15 K in all the polarity range provided by the aqueous mixtures. The mole fraction solubility of both drugs was maximal in the mixture 0.80 in mass fraction of ethanol ($\delta = 30.0 \text{ MPa}^{1/2}$) and minimum in pure water ($\delta = 47.8 \text{ MPa}^{1/2}$) at all the temperatures studied. The thermodynamic functions Gibbs energy, enthalpy, and entropy of solution were obtained from these solubility data by using the van't Hoff and Gibbs equations. Thermodynamic quantities of mixing were also calculated by using some calorimetric values related to the drugs fusion process reported in the literature. Non-linear enthalpy–entropy relationships were observed for both drugs in the plot of enthalpy vs. Gibbs energy of mixing. The plot of $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ shows three different trends according to the slopes obtained when the mixtures composition changes. Accordingly, the driving mechanism for SMR solution process in water-rich is the entropy; whereas, from 0.20 mass fraction of ethanol to neat ethanol the process is enthalpy-driven. For SMT the process is driving by entropy in water-rich and ethanol-rich mixtures but driven by enthalpy in mixtures from 0.30 to 0.80 mass fraction of ethanol. The behavior of SMT is similar to the ones exhibited by the similar drugs sulfapyridine and sulfadiazine in the same co-solvent mixtures.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The behavior of drugs in several co-solvent mixtures as a function of temperature is mainly evaluated for the purposes of substances purification, liquid medicines design, and understanding of the mechanisms involved in the physical and chemical stability of pharmaceutical dissolutions [1]. Therefore, solubility is a very important physicochemical property for pharmaceutical product design because it affects the drug efficacy, influencing several biopharmaceutical and pharmacokinetic properties [2]. On the other hand, temperature-dependence of the solubility allows performing a thermodynamic analysis in order to insight into the molecular mechanisms involved in the drug dissolution processes [3].

Sulfamerazine (SMR, molar mass $264.31 \text{ g mol}^{-1}$, Fig. 1) and sulfamethazine (SMT, molar mass $278.33 \text{ g mol}^{-1}$, Fig. 1) are two sulfonamide drugs used as effective antimicrobial agents for the prevention and cure of several kinds of bacterial infections in human and veterinary therapies [4].

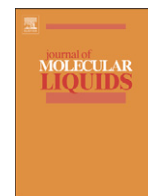
Although SMR and SMT have been widely used in therapeutics, the solubility data of these drugs in co-solvent mixtures is

still scarce in the literature [5]. Although some theoretical and semiempirical models can be used to predict drug solubilities, the availability of experimental data is still fundamental for the pharmaceutical scientists [6]. Because the solubility of sulfonamides in neat water is too low [7,8], some co-solvent + water mixtures have been evaluated in order to increase the solubility of several of these compounds [9,10]. This has also been made with the purpose to understand the molecular mechanisms involved in the drug dissolution processes.

According to the literature, ethanol has been studied in particular as possible co-solvent in the design of several medicines intended for oral and parenteral administration [1,11]. Moreover, ethanol has also been used as antimicrobial and/or flavoring agent in several liquids formulations [12]. This co-solvent is a hydrogen-donor and hydrogen-acceptor compound due to its hydroxyl group, and thus, it is miscible with water in all proportions [13].

For all these reasons, the main goal of this work is thus to extend the database on experimental solubility for SMR and SMT, and also to evaluate the effect of the co-solvent composition on solubility and solution thermodynamics of these drugs in binary mixtures conformed by ethanol and water, based on the van't Hoff method, including the respective contributions by mixing of this compound toward the solution processes, as has been made with other sulfonamides in other co-solvent systems [14–16]. This thermodynamic study is very similar to the ones reported previously about the

* Corresponding author. Tel.: +571 3165000x14608; fax: +571 3165060.
E-mail address: fmartinezr@unal.edu.co (F. Martínez).



Preferential solvation of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in ethanol + water solvent mixtures according to the IKBI method



Daniel Ricardo Delgado, Fleming Martínez*

Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C. Colombia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 September 2013

Received in revised form 19 November 2013

Accepted 14 December 2013

Available online 27 December 2013

Keywords:

Sulfonamides

Solubility

Ethanol + Water mixtures

Inverse Kirkwood–Buff integrals

IKBI

Preferential solvation

ABSTRACT

The preferential solvation parameters of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in ethanol + water binary mixtures were derived from their thermodynamic properties by means of the inverse Kirkwood–Buff integrals (IKBI) method. From solvent effect studies, it is found that these sulfonamides are sensitive to solvation effects, so the preferential solvation parameter by ethanol $\delta x_{E,S}$, is negative in water-rich and ethanol-rich mixtures but positive in compositions from 0.24 to 0.54–0.58 in mole fraction of ethanol according to the sulfonamide. It is conjecturable that in water-rich mixtures the hydrophobic hydration around aromatic rings and/or methyl groups plays a relevant role in the solvation. The more solvation by ethanol in mixtures of similar co-solvent compositions could be due mainly to polarity effects. Finally, the preference of these drugs for water in ethanol-rich mixtures could be explained in terms of the bigger acidic behavior of water interacting with hydrogen-acceptor groups in the sulfonamides.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Solubility determination of drugs in all possible co-solvent mixtures is very important for pharmaceutical and chemical scientists involved in several development stages such as drug purification and design of liquid medicines [1]. Although co-solvency has been employed in pharmacy for centuries it has been recently that the mechanisms involved in the processes to increase or decrease drugs solubility started to be approached from a physicochemical point of view [2].

Sulfonamides are drugs extensively used for the treatment of several infections caused by gram-positive and gram-negative microorganisms, some fungi, and certain protozoa. Although the advent of the antibiotics has diminished the clinical use of sulfonamides, these drugs still occupy an important place in the therapeutic resources of physicians and veterinarians [3,4].

Several thermodynamic works have been published about the enthalpic and entropic contributions to the Gibbs energy of solution of some sulfonamides in binary mixtures conformed by ethanol or propylene glycol and water [5–9]. Nevertheless, the drug preferential solvation, i.e. the co-solvent specific composition around the drug molecules has not been studied for sulfonamides. Therefore, the main goal of this paper is to evaluate the preferential solvation of some structurally related sulfonamides in ethanol + water co-solvent mixtures, based on well-established thermodynamic definitions. Sulfonamides under study were sulfadiazine (SD, Fig. 1, CAS RN: [68-35-9], 4-

amino-*N*-2-pyrimidinyl-benzenesulfonamide), sulfamerazine (SMR, Fig. 1, CAS RN: [127-79-7], 4-amino-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl) benzenesulfonamide), and sulfamethazine (SMT, Fig. 1, CAS RN [57-68-1], 4-amino-*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide). Thus, this work is similar to the ones presented previously in the literature for some analgesic drugs in co-solvent mixtures [10–13].

The use of inverse Kirkwood–Buff integral (IKBI) is a powerful tool for evaluating the preferential solvation of non-electrolytes in solvent mixtures, describing the local compositions around a solute with respect to the different components present in the solvent mixture [14–16].

In the present case, this treatment depends on the values of the standard molar Gibbs energies of transfer of the sulfonamides from neat water to the ethanol + water solvent mixtures and the excess molar Gibbs energy of mixing for the co-solvent binary mixtures. As has been indicated previously, this treatment is very important in pharmaceutical sciences to understand the molecular interactions of solute–solvent because most of the solubility studies developed have been directed towards correlating or modeling the solubilities and possibly predicting them from the solubilities in the neat solvents, but not to analyzing the local environment around the drug molecules describing the local fraction of the solvent components in the surrounding of solute (S) [17]. As was indicated earlier, in this paper the IKBI approach is applied to evaluate the preferential solvation of the structurally related sulfonamides sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in the binary mixtures conformed by ethanol (E or EtOH) and water (W). The results are expressed in terms of the preferential solvation parameter $\delta x_{E,S}$ of the solute by the co-solvent ethanol.

* Corresponding author. Tel.: +57 1 3165000x14608; fax: +57 1 3165060.

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

Solubility and Solution Thermodynamics of Some Sulfonamides in 1-Propanol + Water Mixtures

Daniel R. Delgado · Fleming Martínez

Received: 28 October 2013 / Accepted: 23 January 2014 / Published online: 10 May 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

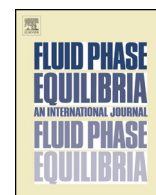
Abstract The solubilities of sulfadiazine (SD), sulfamerazine (SMR) and sulfamethazine (SMT) in some 1-propanol + water co-solvent mixtures were measured at five temperatures from 293.15 to 313.15 K over the polarity range provided by the aqueous solvent mixtures. The mole fraction solubility of all these sulfonamides was maximal in the 0.80 mass fraction of 1-propanol solvent mixture ($\delta_{\text{solv}} = 28.3 \text{ MPa}^{1/2}$) and minimal in water ($\delta = 47.8 \text{ MPa}^{1/2}$) at all temperatures studied. The apparent thermodynamic functions Gibbs energy, enthalpy, and entropy of solution were obtained from these solubility data by using the van't Hoff and Gibbs equations. Apparent thermodynamic quantities of mixing were also calculated by using the ideal solubilities reported in the literature. Nonlinear enthalpy–entropy relationships were observed for these drugs in the plots of enthalpy versus Gibbs energy of mixing. The plot of $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ versus $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ shows different trends according to the slopes obtained when the mixture compositions change. Accordingly, the mechanism for the solution process of SD and SMT in water-rich mixtures is enthalpy driven, whereas it is entropy driven for SMR. In a different way, in 1-propanol-rich mixtures the mechanism is enthalpy driven for SD and SMR and entropy driven for SMT. Ultimately, in almost all of the intermediate compositions, the mechanism is enthalpy driven. Nevertheless, the molecular events involved in the solution processes remain unclear.

Keywords Sulfonamides · 1-Propanol + water mixtures · Solubility · Solution thermodynamics · Activity coefficient

1 Introduction

The behavior of drugs in different co-solvent mixtures as function of temperature and composition is studied for the main purposes of substances purification, design of liquid

D. R. Delgado · F. Martínez (✉)
Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Fisicoquímicas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490 Bogotá D.C., Colombia
e-mail: fmartinezzr@unal.edu.co



Solubility and preferential solvation of sulfadiazine in methanol + water mixtures at several temperatures

Daniel R. Delgado, Fleming Martínez*

Grupo de Investigaciones Farmacéutico-Físicoquímicas, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490 Bogotá D.C., Colombia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 April 2014

Received in revised form 13 July 2014

Accepted 14 July 2014

Available online 22 July 2014

Keywords:

Sulfadiazine

Methanol + water mixtures

Solubility

Solution thermodynamics

Preferential solvation

ABSTRACT

The solubility of sulfadiazine (SD) in some methanol + water cosolvent mixtures was measured at five temperatures from 293.15 to 313.15 K in all the polarity range. The mole fraction solubility of this drug was maximal in neat methanol ($\delta = 29.6 \text{ MPa}^{1/2}$) and minimum in pure water ($\delta = 47.8 \text{ MPa}^{1/2}$) at all the temperatures studied. The thermodynamic functions Gibbs energy, enthalpy, and entropy of solution were obtained from these solubility data by using the van't Hoff and Gibbs equations. Thermodynamic quantities of mixing were also calculated by using ideal solubility values reported in the literature. Non-linear enthalpy–entropy relationship was observed for SD in the plot of enthalpy vs. Gibbs energy of mixing, thus, $\Delta_{\text{mix}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{mix}}G^\circ$ plot shows two different trends according to the slopes obtained when the mixtures composition changes. Accordingly, the driving mechanism for SD solution process in water-rich is the entropy; whereas, from 0.20 in mass fraction of methanol to neat methanol the process is enthalpy-driven. Additionally, the preferential solvation of this drug by the solvents was analyzed by means of the inverse Kirkwood–Buff integrals observing that it is preferentially solvated by water in water-rich mixtures but preferentially solvated by methanol in methanol-rich mixtures.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The behavior of drugs in co-solvent mixtures as a function of composition and temperature is evaluated mainly for the purposes of material raw purification, design of liquid dosage forms, and understanding of the mechanisms involved in the physical and chemical stability of pharmaceutical dissolutions [1,2]. Therefore, the solubility of active ingredients is a crucial physicochemical property to be considered in pharmaceutical design because it affects the drug efficacy, influencing several biopharmaceutical and pharmacokinetic properties [3,4]. On the other hand, temperature-dependence of the solubility allows performing a thermodynamic analysis in order to insight into the molecular mechanisms involved in the drug dissolution processes [5]. Moreover, drug solubility in co-solvent systems is used to estimate the preferential solvation of the solute by the solvent components in the mixtures. This information provides a powerful tool in the understanding of molecular interactions involved in the drug dissolution processes [6,7].

Sulfadiazine (SD, molar mass $250.28 \text{ g mol}^{-1}$, Fig. 1) is an extensively employed sulfonamide drug indicated as an effective antimicrobial agent for the prevention and cure of several kinds of bacterial infections [8].

Although SD has been widely used in therapeutics, its solubility data in co-solvent mixtures is not yet complete [2]. Although some theoretical and semiempirical models can be used to predict drug solubilities in solvent mixtures, the availability of experimental data is still fundamental for the pharmaceutical scientists [9]. Because the solubility of sulfonamides in neat water is too low [10,11], some co-solvent + water mixtures have been evaluated in order to increase the solubility of several of these compounds [12,13]. These researches have also been developed to understand the molecular mechanisms involved in the drug dissolution processes.

According to the literature, despite of its toxicity, methanol has been studied as possible co-solvent agent in drug purification procedures [14], as well as solvent in some drug microencapsulation techniques [15]. Moreover, methanol is widely used as mobile phase in high performance liquid chromatography [16]. This co-solvent is a hydrogen-donor and hydrogen-acceptor compound due to its hydroxyl group, and thus, it is miscible with water in all proportions [17].

* Corresponding author. Tel.: +571 3165000x14608; fax: +571 3165060.
E-mail address: fmartinezr@unal.edu.co (F. Martínez).

Preferential solvation of some structurally related sulfonamides in 1-propanol + water co-solvent mixtures

Daniel Ricardo Delgado and Fleming Martínez*

Grupo de Investigaciones Farmacéutico Fisicoquímicas, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia

(Received 9 June 2014; final version received 4 August 2014)

The preferential solvation parameters by 1-propanol of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in 1-propanol + water mixtures were derived from their solution thermodynamic properties by means of the inverse Kirkwood–Buff integrals method. These sulfonamides are sensitive to solvation effects, so the preferential solvation parameter $\delta x_{1,3}$ is negative in water-rich and 1-propanol-rich mixtures but positive in intermediate compositions. It is possible that the hydrophobic hydration around aromatic rings and/or other non-polar groups plays a relevant role in the solvation in water-rich mixtures. The more solvation by 1-propanol in mixtures of similar composition could be due mainly to polarity effects and acidic behaviour of the sulfonamides in front to the more basic solvent 1-propanol. Otherwise, the more solvation by water in 1-propanol-rich mixtures could be due to basic behaviour of the sulfonamides in front to water, which is the more acidic solvent.

Keywords: sulfonamides; 1-propanol; inverse Kirkwood–Buff integrals; preferential solvation

1. Introduction

Sulfonamides are drugs extensively used for the treatment of several infections caused by gram-positive and gram-negative microorganisms, some fungi, and certain protozoa, that still occupy an important place in the therapeutic resources of physicians and veterinarians.[1,2]

Solubility determination of drugs in all possible co-solvent mixtures is very important for pharmaceutical and chemical scientists involved in several development stages such as drug purification and design of liquid medicines.[3] Co-solvency has been employed in pharmacy to increase solubility of drugs to develop pharmaceutical homogeneous liquid dosage forms long time ago.[3–5] In this way, several thermodynamic works have been published based about the enthalpic and entropic contributions to the Gibbs energy of solution of some sulfonamides in binary mixtures conformed by ethanol or propylene glycol and water.[6–11] Moreover, a thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in 1-propanol + water mixtures has been recently published.[12] Nevertheless, the drug preferential solvation by the solvents, *i.e.* the co-solvent specific composition around the drug molecules has not been widely studied for sulfonamides. Only two research studies dealing with this subject in ethanol + water and propylene glycol + water mixtures have been reported.[13,14]

*Corresponding author. Email: fmartinezz@unal.edu.co



INICIO

SEDES UN

BOGOTÁ

Octubre 12, 2014 15:32:25

Mapa del sitio

INICIO ACERCA DE INICIAR SESIÓN REGISTRARSE BUSCAR ACTUAL ARCHIVOS AVISOS

Inicio > [Open Journal Systems](#)

Open Journal Systems

Validación de una metodología analítica empleando espectrofotometría ultravioleta para el estudio de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes

Daniel R. Delgado, Gerson A. Rodríguez, Jorge A. Martínez, Jaime H. Rojas, Fleming Martínez

Resumen

En este trabajo se propone y se valida una metodología analítica ultravioleta para estudiar la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas cosolventes. Los parámetros evaluados fueron: especificidad, linealidad, precisión, exactitud y límites de detección y cuantificación, así como la estabilidad de los fármacos bajos las condiciones de análisis de solubilidad. El método propuesto es útil para determinar la solubilidad de estas sulfonamidas en función de la temperatura y la composición cosolvente.

Palabras clave

Validación; espectrofotometría UV-vis; sulfonamidas; solubilidad

Texto completo:

PDF

Enlaces reback

» [Repositorio Institucional UN](#)

IDIOMA

Español

HERRAMIENTAS DEL ARTÍCULO



Imprimir este artículo



Metadatos de indexación



Cómo citar un elemento



Enviar este artículo por correo electrónico (Inicie sesión)



Enviar un correo electrónico al autor (Inicie sesión)

sinab SISTEMA NACIONAL DE BIBLIOTECAS

Ayuda de la revista

NÚMERO ACTUAL

ATOM 1.0

RSS 2.0

RSS 1.0

USUARIO

Nombre de usuario

Contraseña

No cerrar sesión

Iniciar sesión

SJR

Índice alfabético

- 4-amino-*N*-(4,6-dimetilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida, 42
- 4-amino-*N*-(4-metilpirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida, 41
- 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il) benceno-1-sulfonamida, 40
- Coefficiente de actividad, 11
 - cálculo, 12
- Compensación entálpica-entrópica, 13
 - acción cosolvente, 13
 - conducción entálpica, 14
 - conducción entrópica, 14
- Compresibilidad isotérmica, 18
 - de la mezcla cosolvente, 18
 - estándar, 18
- Cosolvenencia, 5
 - definición, 5
 - elíxir, 5
 - definición, 5
- Densidad
 - n*-PrOH, 275
 - agua, 275
 - etanol, 275
 - metanol, 275
 - mezclas cosolventes *n*-PrOH+W, 275
 - mezclas cosolventes EtOH+W, 275
 - mezclas cosolventes MeOH+W, 275
- Disolución de fármacos, 4
- Ecuación de Gibbs-Helmholtz, 7
- Ecuación de van't Hoff, 7
- Energía Gibbs de exceso, 11
- Energía Gibbs estándar de solución, 6
 - cálculo, 6
- Entalpía de mezcla, 11
- Entalpía estándar de solución, 11
 - cálculo, 7
 - contribución, 9
 - influencia a la energía Gibbs, 10
 - Krug, 9
- Entropía de mezcla, 11
- Entropía estándar de solución, 9, 11
 - contribución, 9
 - grado de ordenamiento, 9
- Estructura de alcoholes líquidos, 30
 - dímeros, 31
- Estructura del agua líquida, 28
 - agua densa, 29
 - agua voluminosa, 29
 - hidratación hidrofóbica, 29
 - modelo continuo, 28
 - modelos de mezcla, 29
- Fracción molar local, 14, 16
- Funciones de exceso, 11
- Funciones termodinámicas de mezcla, 10
- Funciones termodinámicas de solución, 6
- Gráfica de Perlovich, 272
- Hidratación hidrofóbica, 10
 - Wen y Saito, 10

- Hildebrand, *véase* Modelo extendido de Hildebrand
- ICH, 45
 Q2A, 45
 Q2B, 45
- Integrales Inversas de Kirkwood y Buff, 14
 Newman, 17
 región de correlación, 16
 volumen de correlación, 16
- Integrales Inversas de Kirkwood-Buff, 16
- Interacciones energéticas, 13
 soluto-soluto, 13
 solvente-soluto, 13
 solvente-solvente, 13
- Kirkwood y Buff, 14
- Método de agitación de frasco, 45, 47
 Higuchi y Connors, 47
- Método QLQC, 19
 Marcus, 19
 parámetro de red, 19
- Mezclas cosolventes alcohol+agua, 32
 despolimerización, 36
 parámetros acidez, 33
 parámetros basicidad, 33
 propiedades termodinámicas, 32
 energía Gibbs de exceso, 32
- Modelo de Jouyban-Acree, 25
 constantes del modelo, 26
 limitaciones, 27
 parámetros de ajuste de curvas, 26
 Redlich-Kister, 25
- Modelo extendido de Hildebrand, 23
 parámetro W , 24, 25
 parámetro de Walker, 25
- Modelo Log-Lineal de Yalkowsky, 21
 aproximaciones, 22
- coeficiente de reparto, 23
 poder de disolución, 23
- Modelos matemáticos, 20
 de naturaleza empírica, 21
 ecuaciones correlativas, 21
 predictivos, 21
 semiteóricos, 21
- NIBS/Redlich-Kister, 25
- PABA, *véase* ácido p-aminobenzoico
- Parámetro de solubilidad, 23
 definición, 23
- Penicilina, 3
- Quasi-Lattice-Quasi-Chemical, 14
- Redlich-Kister, 25
- Solubilidad, 4
 definición, 4
- Solubilidad ideal, 11
 ecuación, 11
- Soluciones regulares, 23, 25
- Solvatación preferencial, 14
 Ben Naim, 14, 18
 constante de solvatación preferencial, 15
 parámetro de acidez de Kamlet-Taft, 179
 parámetro de basicidad de Kamlet-Taft, 179
 parámetro de solvatación preferencial, 15
 cálculo, 18
 significado, 15
 volumen de correlación, 19
 cálculo, 19
- Sulfadiazina, 40
 λ_{max} , 224
 $\log P$, 40
 coeficientes de actividad
 en mezclas n -PrOH+W, 145

- en mezclas EtOH+W, 106
 - en mezclas MeOH+W, 62
 - compensación entálpica-entrópica
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 160
 - en mezclas EtOH+W, 121
 - en mezclas MeOH+W, 77
 - entalpía de fusión, 40
 - entropía de fusión, 40
 - espectro de absorción ultravioleta, 223
 - fórmula química, 40
 - funciones termodinámicas
 - de mezcla en mezclas *n*-PrOH+W, 154
 - de mezcla en mezclas EtOH+W, 115
 - de mezcla en mezclas MeOH+W, 71
 - de solución en mezclas *n*-PrOH+W, 150
 - de solución en mezclas EtOH+W, 111
 - de solución en mezclas MeOH+W, 67
 - de transferencia en mezclas *n*-PrOH+W, 159
 - de transferencia en mezclas EtOH+W, 120
 - de transferencia en mezclas MeOH+W, 76
 - Hildebrand
 - factor *A* (*n*-PrOH+W), 197
 - factor *A* (EtOH+W), 196
 - factor *A* (MeOH+W), 195
 - factor *W*, 286
 - Jouyban Acree, 206
 - método de cuantificación, 222
 - ANOVA-linealidad, 235
 - ANOVA-Precisión intermedia, 243
 - Curvas de calibración, 233
 - linealidad, 237
 - precisión intermedia, 240
 - repetibilidad del método, 239
 - repetibilidad del sistema instrumental, 238
 - método de Hildebrand, 186
 - método de soluciones regulares, 188
 - masa molar, 40
 - MESH, 203–205
 - número CAS, 40
 - nombre de la IUPAC, 40
 - parámetro de solubilidad de Hildebrand, 246
 - solubilidad
 - agua, 38, 40, 52, 55, 58, 100, 103, 139, 142
 - en *n*-PrOH, 139, 142, 144
 - en DIOX, 38
 - en DMF, 38
 - en EtOH, 100, 103, 104
 - en MeOH, 52, 55, 60
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 139, 142
 - en mezclas DIOX+W, 38
 - en mezclas EtOH+W, 100, 103
 - en mezclas MeOH+W, 52, 55, 183
 - en mezclas W+DMF, 38
 - ideal, 52, 100, 139
 - solvatación preferencial
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 163, 178
 - en mezclas EtOH+W, 127, 178
 - en mezclas MeOH+W, 83, 87
 - temperatura fusión, 40
 - volumen molar, 246
 - Yalkowsky-Roseman, 182
- Sulfamerazina, 41
- λ_{max} , 224
 - log *P*, 41
 - coeficientes de actividad
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 145
 - en mezclas EtOH+W, 106
 - en mezclas MeOH+W, 62
 - compensación entálpica-entrópica
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 160

- en mezclas EtOH+W, 121
 - en mezclas MeOH+W, 77
- entalpía de fusión, 41
- entropía de fusión, 41
- espectro de absorción ultravioleta, 223
- fórmula química, 41
- funciones termodinámicas
 - de mezcla en mezclas *n*-PrOH+W, 154
 - de mezcla en mezclas EtOH+W, 115
 - de mezcla en mezclas MeOH+W, 71
 - de solución en mezclas *n*-PrOH+W, 150
 - de solución en mezclas EtOH+W, 111
 - de solución en mezclas MeOH+W, 67
 - de transferencia en mezclas *n*-PrOH+W, 159
 - de transferencia en mezclas EtOH+W, 120
 - de transferencia en mezclas MeOH+W, 76
- Hildebrand
 - factor *A* (*n*-PrOH+W), 197
 - factor *A* (EtOH+W), 196
 - factor *A* (MeOH+W), 195
 - factor *W*, 287
- Jouyban Acree, 206
- método de cuantificación, 222
 - ANOVA-linealidad, 236
 - ANOVA-Precisión intermedia, 243
 - Curvas de calibración, 234
 - linealidad, 237
 - precisión intermedia, 241
- método de Hildebrand, 186
- método de soluciones regulares, 188
- masa molar, 41
- MESH, 203–205
- número CAS, 41
- nombre de la IUPAC, 41
- parámetro de solubilidad de Hildebrand, 246
- solubilidad
 - agua, 41, 52, 55, 58, 100, 103, 139, 142
 - en *n*-PrOH, 139, 142, 144
 - en EtOH, 100, 103, 104
 - en MeOH, 52, 55
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 139, 142
 - en mezclas EtOH+W, 100, 103
 - en mezclas MeOH+W, 52, 55, 183
 - ideal, 52, 100, 139
- solvatación preferencial
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 163, 178
 - en mezclas EtOH+W, 127, 178
 - en mezclas MeOH+W, 83, 87
- temperatura fusión, 41
- volumen molar, 246
- Yalkowsky-Roseman, 182
- Sulfametazina, 41
- λ_{max} , 224
- log *P*, 42
- coeficientes de actividad
 - en mezclas EtOH+W, 106
 - en mezclas MeOH+W, 62
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 145
- compensación entálpica-entrópica
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 160
 - en mezclas EtOH+W, 121
 - en mezclas MeOH+W, 77
- entalpía de fusión, 42
- entropía de fusión, 42
- espectro de absorción ultravioleta, 223
- fórmula química, 42
- funciones termodinámica
 - de transferencia en mezclas *n*-PrOH+W, 159
- funciones termodinámicas
 - de mezcla en mezclas *n*-PrOH+W, 154
 - de mezcla en mezclas EtOH+W, 115

- de mezcla en mezclas MeOH+W, 71
- de solución en mezclas *n*-PrOH+W, 150
- de solución en mezclas EtOH+W, 111
- de solución en mezclas MeOH+W, 67
- de transferencia en mezclas EtOH+W, 120
- de transferencia en mezclas MeOH+W, 76
- Hildebrand
 - factor *A* (*n*-PrOH+W), 197
 - factor *A* (EtOH+W), 196
 - factor *A* (MeOH+W), 195
 - factor *W*, 288
- Jouyban Acree, 206
- método de cuantificación, 222
 - ANOVA-linealidad, 236
 - ANOVA-Precisión intermedia, 244
 - Curvas de calibración, 234
 - linealidad, 237
 - precisión intermedia, 242
- método de Hildebrand, 186
- método de soluciones regulares, 188
- masa molar, 42
- MESH, 203–205
- número CAS, 42
- nombre de la IUPAC, 42
- parámetro de solubilidad de Hildebrand, 246
- solubilidad
 - agua, 38, 42, 52, 55, 58, 100, 103, 139, 142
 - en *n*-PrOH, 139, 142, 144
 - en DIOX, 38
 - en EtOH, 38, 100, 103, 104
 - en MeOH, 52, 55, 60
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 139, 142
 - en mezclas DIOX+W, 38
 - en mezclas EtOH+W, 38, 100, 103
 - en mezclas MeOH+W, 52, 55, 183
 - ideal, 52, 100, 139
 - solvatación preferencial
 - en mezclas *n*-PrOH, 163
 - en mezclas *n*-PrOH+W, 178
 - en mezclas EtOH+W, 127, 178
 - en mezclas MeOH+W, 83, 87
 - temperatura fusión, 42
 - volumen molar, 246
 - Yalkowsky-Roseman, 182
- Sulfanilamida, 3
- Sulfonamidas
 - Ácido fólico, 4
 - Ácido *p*-aminobenzoico, 4
 - acción, 4
 - Gelmo, 3
 - Gerhard Domagk, 3
 - septicemia estafilocócica, 3
- Temperatura media armónica, 9
- Trimetoprima, 3
- trimetoprima
 - sinergismo de potenciación, 3
- Validación de la metodología analítica, 45, 215
 - análisis de la varianza de dos vías, 221
 - análisis de varianza: ANOVA, 217, 220
 - especificidad, 215
 - estabilidad, 222
 - limite de cuantificación, 222
 - limite de detección, 222
 - linealidad y rango, 216
 - análisis de varianza, 217
 - coeficiente de correlación, 217
 - coeficiente de determinación, 217
 - desviación estándar de la pendiente, 219
 - ecuación de a recta, 216
 - homeogeneidad de varianzas, 219

- relación entre suma de cuadrados, 218
- término independiente, 216, 217
- test de proporcionalidad, 219
- valor estimado para x_i , 216
- valor residual, 216
- varianza de la pendiente, 217
- varianza del término independiente, 217
- varianza residual, 217
- precisión, 219
- prueba de Durbin-Watson, 235
 - independencia, 235
- prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, 235
 - normalidad, 235
- selectividad, 215
- test de Cochran, 235
 - homocedasticidad, 235
- van't Hoff
 - ecuación, 8
- Volumenes molares
 - mezclas cosolventes n -PrOH+W, 278
 - mezclas cosolventes EtOH+W, 277
 - mezclas cosolventes MeOH+W, 276

Bibliografía

- [1] I.M. Tomislav Cvitas, K. H. Nikola Kallay, and K. Kuchitsu. *Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry*. International Union of Pure and Applied Chemistry and published for them by Blackwell Science Ltd, Paris, France, second edition, 1993.
- [2] G.L. Perlovich, A.M. Ryzhakov, N.N. Strakhova, V.P. Kazachenko, K-J. Schaper, and O.A. Raevsky. Thermodynamic aspects of solubility and partitioning processes of some sulfonamides in the solvents modeling biological media. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 69:56–65, 2014.
- [3] F. Carta, A. Scozzafava, and C.T. Supuran. Sulfonamides: A patent review (2008 – 2012). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 22(7):747–758, 2012.
- [4] J. Drews. Drug discovery: A historical perspective. *Science*, 287:1960–1964, 2000.
- [5] A. Casinia, A. Scozzafava, A. Mastrolorenzo, and C.T. Supuran. Sulfonamides and sulfonylated derivatives as anticancer agents. *Current Cancer Drug Targets*, 2:55–75, 2002.
- [6] M. Krátký, J. Vinsová, M. Volková, V. Buchta, F. Trejtnar, and J. Stolaríková. Antimicrobial activity of sulfonamides containing 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde and 5-chloro-2-hydroxybenzoic acid scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 50:433–440, 2012.
- [7] C.T. Supuran, A. Scozzafava, and A. Casini. Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 23(2):146–187, 2002.
- [8] A.E. Boid III. Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies. *Perspectives in Diabetes*, 37:847–850, 1988.
- [9] C.T. Supuran, A. Scozzafava, and B.W. Clare. Bacterial protease inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 22(4):329–372, 2002.
- [10] X.L. Wang, K. Wan, and C.H. Zhou. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(10):4631–4639, 2010.

- [11] C. Zhou, L. Gan, Y. Zhang, F. Zhang, G. Wang, L. Jin, and R. Geng. Review on supermolecules as chemical drugs. *Science in China Series B: Chemistry*, 52:415–458, 2009.
- [12] E. Ruckenstein and I. Shulgin. Solubility of drugs in aqueous solutions: Part 1. Ideal mixed solvent approximation. *International Journal of Pharmaceutics*, 258(1-2):193–201, 2003.
- [13] E. Ruckenstein and I. Shulgin. Solubility of drugs in aqueous solutions: Part 2: Binary nonideal mixed solvent. *International Journal of Pharmaceutics*, 260(2):283–291, 2003.
- [14] M.E. Aulton. *Farmacía: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas*. Oxford University department of the University of Oxford, Madrid España, 2004.
- [15] Y. Koga. *Solution Thermodynamics and Its Application to Aqueous Solutions*. Elsevier, New York, 2007.
- [16] F. Martínez and A. Gómez. Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in octanol, water, and the mutually saturated solvents. *Journal of Solution Chemistry*, 30(10):909–923, 2001.
- [17] F. Martínez, C.M. Ávila, and A. Gómez. Thermodynamic study of the solubility of some sulfonamides in cyclohexane. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 14(2):803–808, 2003.
- [18] F. Martínez. *Aspectos termodinámicos de la transferencia de sulfonamidas entre medios acuosos y sistemas orgánicos*. Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2001.
- [19] J. Hanaee, A. Jouyban, S. Dastmalchi, K. Adibkia, A. Mirzazadeh, and M. Barzegar-Jalali. Solubility prediction of sulfonamides at various temperatures using a single determination. *Daru*, 13(2):37–45, 2005.
- [20] A. Regosz, T. Pelplińska, P. Kowalski, and Z. Thiel. Prediction of solubility of sulfonamides in water and organic solvents based on the extended regular solution theory. *International Journal of Pharmaceutics*, 88(1-3):437–442, 1992.
- [21] D.R. Delgado and F. Martínez. Solution thermodynamics of sulfadiazine in some ethanol + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 187(1):99–105, 2013.
- [22] D.R. Delgado, G.A. Rodríguez, A.R. Holguín, F. Martínez, and A. Jouyban. Solubility of sulfapyridine in propylene glycol + water mixtures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilibria*, 341(1):86–95, 2013.

- [23] D.R. Delgado, G.A. Rodríguez, and F. Martínez. Thermodynamic study of the solubility of sulfapyridine in some ethanol + water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 177:156–161, 2013.
- [24] D.R. Delgado, A. Romdhani, and F. Martínez. Solubility of sulfamethizole in some propylene glycol + water mixtures at several temperatures. *Fluid Phase Equilibria*, 322–323:113–119, 2012.
- [25] D.R. Delgado, A. Romdhani, and F. Martínez. Thermodynamics of sulfanilamide solubility in propylene glycol + water mixtures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(10):2024–2030, 2011.
- [26] P. Bustamante and B. Escalera. Enthalpy and entropy contributions to the solubility of sulphamethoxy pyridazine in solvent mixtures showing two solubility maxima. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 47(7):550–555, 1995.
- [27] J. N. Delgado W. Remers. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. J. B. Lippincott Co, Philadelphia, 1991.
- [28] E.L.R. Stokstad and T.H. Jukes. Sulfonamides and folic acid antagonists: A historical review. *The Journal of Nutrition*, 117(7):1335–1341, 1987.
- [29] M.G. Neuman, I.M. Malkiewicz, E.J. Phillips, A.R. Rachlis, D. Ong, E. Yeung, and N.H. Shear. Monitoring adverse drug reactions to sulfonamide antibiotics in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Therapeutic Drug Monitoring*, 24(6):728–736, 2002.
- [30] P. Forgacs, N.L. Wengenack, L. Hall, S.K. Zimmerman, M.L. Silverman, and G.D. Roberts. Tuberculosis and trimethoprim - sulfamethoxazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(11):4789–4793, 2009.
- [31] A. Korolkovas y J.H. Burckhalter. *Compendio Esencial de Química Farmacéutica*. Ed. Reverté, Barcelona, 1983.
- [32] L.H. Sophian, D.L. Piper, and G.H. Schneller. *The Sulfapyrimidines*. The Press of A. Colish, New York, 1952.
- [33] F.L. Mota, A.P. Carneiro, A.J. Queimada, S.P. Pinho, and E.A. Macedo. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4):499–507, 2009.

- [34] A.N. Martin, P. Bustamante, and A.H. C. Chun. *Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. fourth edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.
- [35] Y. Marcus. *The Properties of Solvents*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 1998.
- [36] S.H. Yalkowsky. *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*. American Chemical Society and Oxford University Press, New York, 1999.
- [37] C.J. Oss. *Interfacial Forces in Aqueous Media*. Second Edition, Taylor & Francis, New York, 2010.
- [38] P.H. Stahl and C.G. Wermuth. *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002.
- [39] D.R. Delgado. *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas sódicas en mezclas cosolventes etanol + agua*. Tesis de Maestría, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogota D.C, 2010.
- [40] D R. Delgado and F. Martínez. Thermodynamic study of the solubility of sodium sulfadiazine in some ethanol + water cosolvent mixtures. *Vitae*, 17(2):191–198, 2010.
- [41] A.T. Florence and D. Atwood. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Third Edition, MacMillan Press Ltd., London, 1998.
- [42] Y. Marcus. *Solvent Mixtures Properties and Selective Solvation*. Marcel Dekker, Inc, New York, 2002.
- [43] D.R. Delgado, E.F. Vargas, and F. Martínez. Thermodynamic study of the solubility of procaine-HCl in some ethanol + water cosolvent mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 55(8):2900–2904, 2010.
- [44] D.R. Delgado and F. Martínez. Thermodynamic analysis of the solubility of propranolol-HCl in ethanol + water mixtures. *Latin American Journal of Pharmacy*, 30(1):89–95, 2011.
- [45] D.R. Delgado, M.A. Ruidiaz, S.M. Gómez, M. Gantiva, and F. Martínez. Thermodynamic study of the solubility of sodium naproxen in some ethanol + water mixtures. *Química Nova*, 33(9):1923–1927, 2010.
- [46] F. Jiménez y L.F. Ponce de León M.C. Neira. Influencia de la constante dieléctrica en la solubilidad del diazepam. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 4:37–61, 1980.

- [47] J.T. Rubino. Cosolvents and cosolvency. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 3. J. Swarbrick y J.C. Boylan (Editors), Marcel Dekker, New York, 1988.
- [48] E. Ruckenstein and I. L. Shulgin. *Thermodynamics of Solutions, From Gases to Pharmaceutical to Proteins*. Springer, New York, 2009.
- [49] U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, and L. Zukowski. Modelling, solubility and pKa of five sparingly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1-2):115–122, 2011.
- [50] A. Holguín, D.R. Delgado, F. Martínez, and Y. Marcus. Solution thermodynamics and preferential solvation of meloxicam in propylene glycol + water mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 40:1987–1999, 2011.
- [51] I.N. Levine. *Fisicoquímica*. Quinta Edición, McGraw Hill, Madrid, 2004.
- [52] R.R. Krug, W.G. Hunter, and R.A. Grieger. Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect. *The Journal of Physical Chemistry*, 80(21):2341–2351, 1976.
- [53] R.R. Krug, W.G. Hunter, and R.A. Grieger. Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't Hoff and Arrhenius data. *The Journal of Physical Chemistry*, 80(21):2335–2341, 1976.
- [54] G.W. Castellan. *Physical Chemistry*. Fourth Edition, McGraw Hill, Madrid, 1983.
- [55] G.L. Perlovich, S.V. Kurkov, and A. Bauer-Brandl. Thermodynamics of solutions: II. Flurbiprofen and diflunisal as models for studying solvation of drug substances. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(5):423–432, 2003.
- [56] G.L. Perlovich, N.N. Strakhova, V.P. Kazachenko, T.V. Volkova, V.V. Tkachev, K-J. Schaper, and O.A. Raevsky. Studying thermodynamic aspects of sublimation, solubility and solvation processes and crystal structure analysis of some sulfonamides. *International Journal of Pharmaceutics*, 334:115–124, 2007.
- [57] K.E. Van Holde. *Bioquímica Física*. Alhambra, S. A., Madrid, 1979.
- [58] R. De Lisi, S. Milioto, and R.E. Verrall. Partial molar volumes and compressibilities of alkylmethylammonium bromides. *Journal of Solution Chemistry*, 19:665–692, 1990.
- [59] D.R. Delgado, A.R. Holguín, O.A. Almanza, F. Martínez, and Y. Marcus. Solubility and preferential solvation of meloxicam in ethanol + water mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 305(1):88–95, 2011.

- [60] J.M. Prausnitz, R.N. Lichtenthaler, and E. Gomez. *Termodinámica Molecular de los Equilibrios de Fase*. Tercera Edición, Prentice Hall, Madrid, 2000.
- [61] Y. Marcus. *Introduction to Liquid State Chemistry*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 1977.
- [62] H. Chow, H. Chen, T. Ng, P. Myrdal, and S. H. Yalkowsky. Using back-propagation networks for the estimation of aqueous activity coefficients of aromatic organic compounds. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 35(4):723–728, 1995.
- [63] G.H. Brown. Regular solutions by Joel H. Hildebrand and Robert L. Scott. *Inorganic Chemistry*, 2(2):431–432, 1963.
- [64] A. Kristl and G. Vesnaver. Thermodynamic investigation of the effect of octanol-water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 91:995–998, 1995.
- [65] P. Bustamante, S. Romero, A. Peña, B. Escalera, and A. Reillo. Enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide, and nalidixic acid in dioxane-water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(12):1590–1596, 1998.
- [66] E. Tomlinson. Enthalpy-entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 13(2):115–144, 1983.
- [67] M.A.A. Fakhree, D.R. Delgado, F. Martínez, and A. Jouyban. The importance of dielectric constant for drug solubility prediction in binary solvent mixtures: Electrolytes and zwitterions in water + ethanol. *AAPS PharmSciTech*, 11:1726–1729, 2010.
- [68] G.A. Rodríguez, D.R. Delgado, F. Martínez, A. Jouyban, and W.E. Acree Jr. Solubility of naproxen in ethyl acetate + ethanol mixtures at several temperatures and correlation with the Jouyban-Acree model. *Fluid Phase Equilibria*, 320:49–55, 2012.
- [69] A. Jouyban-Gharamaleki, L. Valaee, M. Barzegar-Jalali, B.J. Clark, and W.E. Acree Jr. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 177(1):93–101, 1999.
- [70] A. Jouyban, M. Khoubnasabjafari, and Jr. W.E. Acree. Predicting solubility of anthracene in non-aqueous solvent mixtures using a combination of Jouyban-Acree and Abraham models. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54(8):1124–1130, 2006.

- [71] W.E. Acree and J.H. Rytting. Solubility in binary solvent systems III: Predictive expressions based on molecular surface areas. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(3):292–296, 1983.
- [72] F. Aage, J. Russell L., and J. M. Prausnitz. Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE Journal*, 21(6):1086–1099, 1975.
- [73] W.E. Acree Jr. and J.H. Rytting. Solubility in binary solvent systems. IV. Prediction of naphthalene solubilities using the UNIFAC group contribution model. *International Journal of Pharmaceutics*, 13(2):197–204, 1983.
- [74] A. Martin, J. Newburger, and A. Adjei. Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(5):487–491, 1980.
- [75] W.E. Acree Jr. and S.A. Tucker. Thermochemical investigations of hydrogen-bonded solutions Part 6. Comparison of mobile order theory versus Kretschmer-Wiebe association model for describing anthracene solubilities in binary hydrocarbon + alcohol solvent mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 102(1):17–29, 1994.
- [76] Y. Marcus. On the preferential solvation of drugs and PAHs in binary solvent mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 140(1-3):61–67, 2008.
- [77] A. Ben-Naim. Theory of preferential solvation of nonelectrolytes. *Cell Biophysics*, 12(1):255–269, 1988.
- [78] A. Ben-Naim. Preferential solvation in two- and in three-component systems. *Pure and Applied Chemistry*, 62(1):25–34, 1990.
- [79] J.A. González, I. García de la Fuente, and J.C. Cobos. Application of the Kirkwood-Buff formalism to $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{n-1}\text{OH}$ + polyether mixtures for $n=1, 2, 3$. *Thermochimica Acta*, 525(1-2):103–113, 2011.
- [80] E. Ruckenstein and I. Shulgin. Effect of a third component on the interactions in a binary mixture determined from the fluctuation theory of solutions. *Fluid Phase Equilibria*, 180(1-2):281–297, 2001.
- [81] J. Zielkiewicz. Kirkwood-Buff integrals in the binary and ternary mixtures containing heptane and aliphatic alcohol. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(10):3357–3364, 1995.
- [82] K.E. Newman. Kirkwood-Buff solution theory: Derivation and applications. *Chemical Society Reviews*, 23:31–40, 1994.

- [83] Y. Marcus. Solubility and solvation in mixed solvent systems. *Pure and Applied Chemistry*, 62(11):2069–2076, 1990.
- [84] G.A. Rodríguez, D.R. Delgado, and F. Martínez. Preferential solvation of indomethacin and naproxen in ethyl acetate + ethanol mixtures according to the IKBI method. *Physics and Chemistry of Liquids*, 52:533–545, 2014.
- [85] M.A. Ruidiaz, D.R. Delgado, F. Martínez, and Y. Marcus. Solubility and preferential solvation of indomethacin in 1,4-dioxane + water solvent mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 299(2):259–265, 2010.
- [86] Y. Marcus. Preferential solvation of ibuprofen and naproxen in aqueous 1,2-propanediol. *Acta Chimica Slovenica*, 56:40–44, 2009.
- [87] P.E. Smith, E. Matteoli, and J.P. O’Connell. *Fluctuation Theory of Solutions: Applications in Chemistry, Chemical Engineering, and Biophysics*. CRC Press, Boca Raton, 2013.
- [88] D. Khossravi and K.A. Connors. Solvent effects on chemical processes. I: Solubility of aromatic and heterocyclic compounds in binary aqueous-organic solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(4):371–379, 1992.
- [89] W.E. Jr Acree. Mathematical representation of thermodynamic properties. Carbazole solubilities in binary alkane + dibutyl ether and alkane + tetrahydropyran solvent mixtures. *Physics and Chemistry of Liquids*, 23(1):27–35, 1991.
- [90] William E. Acree Jr. Mathematical representation of thermodynamic properties: Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model. *Thermochimica Acta*, 198(1):71–79, 1992.
- [91] M.B. Jalali and A. Jouyban-Gharamaleki. Models for calculating solubility in binary solvent systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 140(2):237–246, 1996.
- [92] A.B. Ochsner, R.J. Belloto, and T.D. Sokoloski. Prediction of xanthine solubilities using statistical techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(2):132–135, 1985.
- [93] A. Fredenslund, R.L. Jones, and J.M. Prausnitz. Group contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures. *AIChE Journal*, 21:1086–1099, 1977.
- [94] A. Jouyban-Gharamaleki and W.E. Acree Jr. Comparison of models for describing multiple peaks in solubility profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, 167(1-2):177–182, 1998.

- [95] P. Bustamante, B. Escalera, A. Martin, and E. Selles. 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):253–257, 1993.
- [96] A. Jouyban-Gharamaleki, M. Barzegar-Jalali, and W.E. Acree Jr. Solubility correlation of structurally related drugs in binary solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 166(2):205–209, 1998.
- [97] S.H. Yalkowsky and T.J. Roseman. *Techniques of Solubilization of Drugs, Solubilization of drugs by cosolvents*. Dekker, New York, 1981.
- [98] A. Li and S.H. Yalkowsky. Solubility of organic solutes in ethanol/water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(12):1735–1740, 1994.
- [99] S.C. Valvani, S.H. Yalkowsky, and T.J. Roseman. Solubility and partitioning iv: Aqueous solubility and octanol-water partition coefficients of liquid nonelectrolytes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(5):502–507, 1981.
- [100] J.H. Hildebrand, J.M. Prausnitz, and R.L. Scott. *Regular and Related Solutions*. Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1970.
- [101] A. Adjei, J. Newburger, and A. Martin. Extended Hildebrand approach: Solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(6):659–661, 1980.
- [102] P.L. Wu and A. Martin. Extended Hildebrand solubility approach: p-hydroxybenzoic acid in mixtures of dioxane and water. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(6):587–592, 1983.
- [103] A. Martin and M.J. Miralles. Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of tolbutamide, acetohexamide and sulfisomidine in binary solvent mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4):439–442, 1982.
- [104] A. Martin, P.L. Wu, and T. Velasquez. Extended Hildebrand solubility approach: Sulfonamides in binary and ternary solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(3):277–282, 1985.
- [105] S.H. Yalkowsky, G.L. Amidon, G. Zografi, and G.L. Flynn. Solubility of nonelectrolytes in polar solvents III: Alkyl p-aminobenzoates in polar and mixed solvents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(1):48–52, 1975.
- [106] G.L. Amidon and N.A. Williams. A solubility equation for non-electrolytes in water. *International Journal of Pharmaceutics*, 11(3):249–256, 1982.

- [107] A. Martin and P. Bustamante. El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas. *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 55(2):175–202, 1989.
- [108] Ch.-A. Hwang, J.C. Holste, K.R. Hall, and G. Ali-Mansoori. A simple relation to predict or to correlate the excess functions of multicomponent mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 62(3):173–189, 1991.
- [109] A. Jouyban-Gharamaleki and J. Hanaee. A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R-K equation. *International Journal of Pharmaceutics*, 154(2):245–247, 1997.
- [110] William E. Acree Jr. Comments concerning model for solubility estimation in mixed solvent systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 127:27–30, 1996.
- [111] M. Barzegar Jalali and A. Jouyban-Gharamaleki. A general model from theoretical cosolvency models. *International Journal of Pharmaceutics*, 152(2):247–250, 1997.
- [112] A.I. Zvaigzne and W.E. Acree Jr. Solubility of anthracene in binary alcohol + 2-methyl-1-propanol and alcohol + 3-methyl-1-butanol solvent mixtures. *Journal of Chemical Engineering*, 40:917–919, 1995.
- [113] A. Jouyban, M. Khoubnasabjafari, H.K. Chan, K.D. Altria, and B.J. Clark. Predicting electrophoretic mobility of beta-blockers in a water-methanol based electrolyte system. *Chromatographia*, 57(3-4):191–195, 2003.
- [114] A. Jouyban, S.C. Grosse, H.K. Chan, M.W. Coleman, and B.J. Clark. Mathematical representation of electrophoretic mobility of basic drugs in ternary solvent buffers in capillary zone electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 994(1-2):191–198, 2003.
- [115] A. Jouyban, H.K. Chan, M. Barzegar-Jalali, and W.E. Acree Jr. A model to represent solvent effects on the chemical stability of solutes in mixed solvent systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 243(1-2):167–172, 2002.
- [116] A. Jouyban, H. Chan, B.J. Clark, and W.E. Acree Jr. Mathematical representation of apparent dissociation constants in aqueous-organic solvent mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 246(1-2):135–142, 2002.
- [117] A. Jouyban, M.R. Rashidi, Z. Vaez-Gharamaleki, A.A. Matin, and Dj. Djozan. Mathematical representation of analyte's capacity factor in binary solvent mobile phases using the Jouyban-Acree model. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(11):827–829, 2005.

- [118] A. Jouyban, S. Soltanpour, and H-K. Chan. A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. *International Journal of Pharmaceutics*, 269(2):353–360, 2004.
- [119] A. Jouyban, A. Fathi Azarbayjani, M. Barzegar-Jalali, and W.E. Acree Jr. Correlation of surface tension of mixed solvents with solvent composition. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(12):937–941, 2004.
- [120] A. Jouyban, M. Khoubnasabjafari, Z. Vaez-Gharamaleki, Z. Fekari, and W.E. Acree Jr. Calculation of the viscosity of binary liquids at various temperatures using Jouyban & Acree model. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(5):519–523, 2005.
- [121] A. Jouyban, S. Soltani, M. Khoubnasabjafari, and W.E. Acree Jr. Mathematical representation of the density of liquid mixtures at various temperatures using Jouyban-Acree model. *Asian Journal of Chemistry*, 18:2037–2040, 2006.
- [122] A. Jouyban, M. Khoubnasabjafari, and W.E. Acree Jr. Modeling the solvatochromic parameter of mixed solvents with respect to solvent composition and temperature using the Jouyban-Acree model. *International Journal of Pharmaceutics*, 14(1):22–25, 2006.
- [123] A. Jouyban, A. Fathi-Azarbayjani, M. Khoubnasabjafari, and W.E. Acree Jr. Refractive index correlation of solvent mixtures at various temperatures. *Indian Journal of Chemistry*, 44:1553–1560, 2005.
- [124] M.I. Hasan, D.F. Shirude, A.P. Hiray, A.B. Sawant, and U.B. Kadam. Densities, viscosities and ultrasonic velocities of binary mixtures of methylbenzene with hexan-2-ol, heptan-2-ol and octan-2-ol at $t=298.15$ and 308.15 K. *Fluid Phase Equilibria*, 252(1-2):88–95, 2007.
- [125] F. Franks and D.J.G. Ives. The structural properties of alcohol-water mixtures. *Quarterly Review of the Chemical Society*, 20:1–44, 1966.
- [126] H.S. Frank and W.-Y. Wen. Ion-solvent interaction. Structural aspects of ion-solvent interaction in aqueous solutions: A suggested picture of water structure. *Discussions of the Faraday Society*, 24:133–140, 1957.
- [127] O.Y. Samoilov. *Structure of Aqueous Electrolyte Solutions and the Hydration of Ions*. Elsevier Sequoia S.A., New York, 1965.
- [128] R.J. Podolsky. The structure of water and electrolyte solutions. *Circulation*, 21:818–827, 1960.

- [129] L. Pauling. *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*. Cornell University Press, New York, 1960.
- [130] W. C. Pierce and D. P. MacMillan. X-ray studies on liquids: The inner peak for alcohols and acids. *Journal of the American Chemical Society*, 60(4):779–783, 1938.
- [131] D. Eisenberg and W. Kauzmann. *The Structure and Properties of Water*. Oxford University Press Inc., New York, 1969.
- [132] P.I. Gold and R.L. Perrine. Kirkwood-Frohlich correlation parameter and the structure of alcohol and carbon tetrachloride mixtures. *The Journal of Physical Chemistry*, 71(13):4218–4222, 1967.
- [133] R.F. Lama and B. C.-Y. Lu. Excess thermodynamic properties of aqueous alcohol solutions. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 10(3):216–219, 1965.
- [134] R.W. Taft and M.J. Kamlet. The solvatochromic comparison method. 2. The α -scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) acidities. *Journal of the American Chemical Society*, 98(10):2886–2994, 1976.
- [135] M.J. Kamlet and R.W. Taft. The solvatochromic comparison method. I. The β -scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities. *Journal of the American Chemical Society*, 98:377–383, 1976.
- [136] P.H. Elworthy and H.E.C. Worthington. The solubility of sulphadiazine in water-dimethyl-formamide mixtures. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 20:830–835, 1968.
- [137] P. Bustamante, R. Ochoa, A. Reillo, and Escalera J.B. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 42(5):1129–1133, 1994.
- [138] A. Jouyban. *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals*. Taylor & Francis Group, New York, 2010.
- [139] T. Higuchi and K.A. Connors. Phase-solubility techniques. In *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, volume 4. John Wiley & Sons, Inc, New York, 1965.
- [140] J. Ermer. Validation in pharmaceutical analysis. Part I: An integrated approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 24:755–767, 2001.

- [141] J. Ermer and H.-J. Ploss. Validation in pharmaceutical analysis. Part II: Central importance of precision to establish acceptance criteria and for verifying and improving the quality of analytical data. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37:859–870, 2005.
- [142] International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Q2A: Validation of Analytical Methods (Definitions and Terminology)*. ICH, October 1994.
- [143] ICH. *Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology*. November 1996.
- [144] *US Pharmacopeia. 30th edition*. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 2007.
- [145] A.C. Moffat. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs: In Pharmaceuticals, body fluid, and pos-mortem material*. The Pharmaceutical Press, London, 1986.
- [146] D.P. Shoemaker y C.W. Garland. *Experimentos de Fisicoquímica*. Union Tipográfica Editorial Hispano America, México, 1975.
- [147] W. Navidi. *Statistics for Engineers and Scientists*. McGraw-Hill, New York, 2010.
- [148] J. Manrique. *Aspectos termodinámicos de la solubilidad de ibuprofeno en mezclas cosolventes*. Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2006.
- [149] C.L Zhang, F.A Wang, and Y. Wang. Solubilities of sulfadiazine, sulfamethazine, sulfadimethoxine, sulfamethoxydiazine, sulfamonomethoxine, sulfamethoxazole, and sulfachloropyrazine in water from (298.15 to 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 52(5):1563–1566, 2007.
- [150] C.L. Zhang, F.A. Wang, and Y. Wang. Solubilities of sulfadiazine in methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, acetone, and chloroform from (294.15 to 318.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 55:2338–2339, 2010.
- [151] D. Lehr. Inhibition of drug precipitation in the urinary tract by the use of sulfonamide mixtures. I. Sulfathiazole-sulfadiazine mixture. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 58:11–14, 1945.
- [152] T.C. Corby and P.H. Elworthy. The solubility of some compounds in hexadecylpolyoxyethylene monoethers, polyethylene glycols, water and hexane. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 23:39–48, 1971.

- [153] A.R. Frisk. Sulfanilamide derivatives-chemotherapeutic evaluation of N1-substituted sulfanilamides. *Acta Medica Scandinavica*, 142:1–20, 1943.
- [154] W.G. Clark, E.A. Strakosch, and N.I. Levitan. Solubility and pK data of some of the commonly used sulfonamides. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 28:188–189, 1942.
- [155] F. Martínez and A. Gómez. Estimation of the solubility of sulfonamides in aqueous media from partition coefficients and entropies of fusion. *Physics and Chemistry of Liquids*, 40:411–420, 2002.
- [156] T. Higuchi and J.L. Lach. Investigation of some complexes formed in solution by caffeine IV. Interactions between caffeine and sulfathiazole, sulfadiazine, p-aminobenzoic acid, benzocaine, phenobarbital, and barbital. *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 43:349–354, 1954.
- [157] F. Hawking. The rate of diffusion of sulphonamide compounds. *Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 14:226–233, 1941.
- [158] J.E. Ojile, C.B. Macfarlane, and A.B. Selkirk. Drug distribution during massing and its effect on dose uniformity in granules. *International Journal of Pharmaceutics*, 10:99–107, 1982.
- [159] C.L. Zhang, F. Zhao, and Y. Wang. Thermodynamics of the solubility of sulfamethazine in methanol, ethanol, 1-propanol, acetone, and chloroform from 293.15 to 333.15 K. *Journal of Molecular Liquids*, 159:170–172, 2011.
- [160] J.W. Mauger, A.N. Paruta, and R.J. Gerraughty. Solubilities of sulfadiazine, sulfisomidine, and sulfadimethoxine in several normal alcohols. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(1):94–97, 1972.
- [161] J.W. Mauger. *Thermodynamics of Sulfonamide Solutions*. Thesis of Doctor of Philosophy in Pharmaceutical Sciences, University of Rhode Island, Kingston, 1971.
- [162] F. Kimura, S. Murakami, and R. Fujishiro. Thermodynamics of aqueous solutions of nonelectrolytes. II. Enthalpies of transfer of 1-methyl-2-pyrrolidinone from water to many aqueous alcohols. *Journal of Solution Chemistry*, 4(3):241–247, 1975.
- [163] Y. Matsumoto, H. Touhara, K. Nakanishi, and N. Watanabe. Molar excess enthalpies for water + ethanediol, + 1,2-propanediol, and + 1,3-propanediol at 298.15 K. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 9(8):801–805, 1977.

- [164] H.A. Scheraga. Theory of hydrophobic interactions. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 16(2):447–460, 1998.
- [165] G. Hummer, S. Garde, A.E. García, A. Pohorille, and L.R. Pratt. An information theory model of hydrophobic interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(17):8951–8955, 1996.
- [166] R.B. Hermann. Theory of hydrophobic bonding. II. Correlation of hydrocarbon solubility in water with solvent cavity surface area. *The Journal of Physical Chemistry*, 76(19):2754–2759, 1972.
- [167] S. Muela, M.A. Peña-Fernández, J.B. Escalera-Izquierdo, and P. Bustamante-Martínez. Estudio del mecanismo de acción codisolvente del tiabendazol en mezclas disolventes acuosas. *7mo Congreso Nacional del SEFIG*, Salamanca, 2005.
- [168] E.B. Starikov. Entropy-enthalpy compensation and its significance in particular for nanoscale events. *Open Access Scientific Reports*, 2(2):1–6, 2013.
- [169] M. Meloun and Z. Ferencikova. Enthalpy-entropy compensation for some drugs dissociation in aqueous solutions. *Fluid Phase Equilibria*, 328(0):31–41, 2012.
- [170] R. Lumry and S. Rajender. Enthalpy-entropy compensation phenomena in water solutions of proteins and small molecules: A ubiquitous property of water. *Biopolymers*, 9(10):1125–1227, 1970.
- [171] F. Martínez, M.A. Peña, and P. Bustamante. Thermodynamic analysis and enthalpy-entropy compensation for the solubility of indomethacin in aqueous and non-aqueous mixtures. *Fluid Phase Equilibria*, 308(1):98–06, 2011.
- [172] A. Bosch. *Statistics*. Second Edition, Norton & Company, Inc, Barcelona, 1991.
- [173] J.L. Gómez de la Osa. *Estudio Fisicoquímico de la Solubilidad de la Nimodipina en Mezclas Polietilenglicol 400 + Etanol*. Tesis de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2013.
- [174] E. Grunwald and C. Steel. Solvent reorganization and thermodynamic enthalpy-entropy compensation. *Journal of the American Chemical Society*, 117(21):5687–5692, 1995.
- [175] H.M.J. Boots and P.K. De Bokx. Theory of enthalpy-entropy compensation. *The Journal of Physical Chemistry*, 93(25):8240–8243, 1989.

- [176] S.Z. Mikhail and W.R. Kimel. Densities and viscosities of methanol-water mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 6(4):533–537, 1961.
- [177] D.R. Lide. *Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, New York, 2004.
- [178] R.T. Fedors. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Engineering and Science*, 14(2):147–154, 1974.
- [179] A.F.M. Barton. *Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters*. Second edition, CRC Press, New York, 1991.
- [180] A. Hvidt. Interactions of water with nonpolar solutes. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering*, 12(1):1–20, 1983.
- [181] F. Franks. *Water: A Matrix of Life*. Second Edition, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2000.
- [182] J. Jiménez, J. Manrique, and F. Martínez. Effect of temperature on some volumetric properties for ethanol + water mixtures. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmaceuticas*, 33(2):145–155, 2004.
- [183] S.Z. Mikhail and W.R. Kimel. Densities and viscosities of 1-propanol-water mixtures. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 8(3):323–328, 1963.
- [184] J.H. Hildebrand. Solubility. XII. Regular solutions¹. *Journal of the American Chemical Society*, 51(1):66–80, 1929.
- [185] J.H. Hildebrand. Solubility. *Journal of the American Chemical Society*, 38(8):1452–1473, 1916.
- [186] J.H. Hildebrand. The term Regular solution. *Nature*, 168:868, 1951.
- [187] J.H. Hildebrand and S.E. Wood. The derivation of equations for regular solutions. *The Journal of Chemical Physics*, 1(12):817–822, 1933.
- [188] J.T. Rubino and S.H. Yalkowsky. Cosolvency and cosolvent polarity. *Pharmaceutical Research*, 4(3):220–230, 1987.
- [189] Z. Liron and S. Cohen. Percutaneous absorption of alkanolic acids II: Application of regular solution theory. *Journal Pharmaceutical Sciences*, 73(4):538–542, 1984.
- [190] A. Martin, P.L. Wu, Z. Liron, and S.J. Cohen. Dependence of solute solubility parameters on solvent polarity. *Journal Pharmaceutical Sciences*, 74(6):638–642, 1985.

- [191] A. Reillo, P. Bustamante, B. Escalera, M.M. Jiménez, and E. Sellés. Solubility parameter-based method for predicting the solubility of sulfapyridine in solvent mixtures. *Drug Development and Industry Pharmacy*, 21(18):2073–2084, 1995.
- [192] A. Reillo, M. Cordoba, B. Escalera, E. Selles, and M.Jr Cordoba. Prediction of sulfamethizole solubility in dioxane-water mixtures. *Pharmazie*, 50:472–475, 1995.
- [193] A. Reillo, B. Escalera, and E. Selles. Prediction of sulfanilamide solubility in dioxane-water mixtures. *Pharmazie*, 48:904–907, 1993.
- [194] A. Jouyban and W.E. Acree Jr. In silico prediction of drug solubility in water-ethanol mixtures using Jouyban-Acree model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2):262–269, 2006.
- [195] W.L. Jorgensen and E.M. Duffy. Prediction of drug solubility from structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(3):355–366, 2002.
- [196] J.S. Delaney. Predicting aqueous solubility from structure. *Drug Discovery Today*, 10(4):289–295, 2005.
- [197] L. Aguirre, F.J. Garcia, T. Junca, M. Fontanet, M. Roca, M. Carbó, A. Sanfeliu, M. Pomar, P. Pérez, C. Ochoa, M. Sánchez, M. Forn, M. Serrat y M. Gonfaus. *Validación de Métodos Analíticos*. AEFI, Barcelona, 2001.
- [198] J. Vessman. Selectivity or specificity? Validation of analytical methods from the perspective of an analytical chemist in the pharmaceutical industry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14(8-10):867–869, 1996.
- [199] B.A. Persson and J. Vessman. The use of selectivity in analytical chemistry - Some considerations. *Trends in Analytical Chemistry*, 20(10):526–532, 2001.
- [200] S.M. Gómez, J.A. Martínez y F. Martínez. Validación de un método analítico empleando cromatografía líquida de alta eficiencia para la determinación de ibuprofeno en medios biorrelevantes. *Química Nova*, 33(8):1794–1799, 2010.
- [201] A.A. Noyes and W.R. Whitney. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 19(12):930–934, 1897.
- [202] S.S. Shapiro and M.B. Wilk. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika Trust*, 52(3):591–611, 1965.
- [203] W.G. Cochran. The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika Trust*, 37(3):256–266, 1950.

- [204] J. Durbin and G.S. Watson. Testing for serial correlation in least squares regression I. *Biometrika Trust*, 37(3):409–428, 1950.
- [205] J. Durbin and G.S. Watson. Testing for serial correlation in least squares regression II. *Biometrika Trust*, 38(1):159–177, 1951.
- [206] J. Durbin and G.S. Watson. Testing for serial correlation in least squares regression III. *Biometrika Trust*, 58(1):1–19, 1971.
- [207] C.P. Mora, M.E. Tello y F. Martínez. Validación de una metodología analítica para la cuantificación de naproxeno en estudios de reparto líquido/líquido mediante espectrofotometría ultravioleta. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 35(1):81–105, 2006.
- [208] W.J. Youden and E.H. Steiner. *Statistical Manual of the AOAC*. AOAC International, Washington, 1975.
- [209] P. Morales. *Análisis de varianza con dos criterios de clasificación (diseños factoriales)*. Universidad Pontificia Comillas, España, 2009.
- [210] G.L. Perlovich, N.N. Strakhova, V.P. Kazachenko, T.V. Volkova, V.V. Tkachev, K-J. Schaper, and O.A. Raevsky. Sulfonamides as a subject to study molecular interactions in crystals and solutions: Sublimation, solubility, solvation, distribution and crystal structure. *International Journal of Pharmaceutics*, 349:300–313, 2008.
- [211] G.L. Perlovich, V.V. Tkachev, N.N. Strakhova, V.P. Kazachenko, T.V. Volkova, O.V. Surov, K-J. Schaper, and O.A. Raevsky. Thermodynamic and structural aspects of sulfonamide crystals and solutions. *Journal of Pharmaceutics Sciences*, 98(12):4738–4755, 2009.