

EFFECTO DE LA MISCIBILIDAD PARCIAL ENTRE OCTANOL Y AGUA SOBRE LA SOLUBILIDAD Y EL REPARTO DE ALGUNAS SULFONAMIDAS

Fleming Martínez^{1}, Jaime Rojas¹, Jairo Perilla², Alfredo Gómez³*

Recibido: febrero de 2001 – Aceptado: octubre de 2001

Palabras clave: miscibilidad parcial, coeficientes de actividad, solubilidad, coeficientes de reparto, termodinámica de soluciones, sulfonamidas.

Keywords: partial miscibility, activity coefficients, solubility, partition coefficients, solution thermodynamics, sulfonamides.

RESUMEN

Se determinaron los coeficientes de reparto octanol/agua y la solubilidad de algunas sulfonamidas en octanol, agua y los solventes mutuamente saturados a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. A partir de los datos de solubilidad y de las temperaturas y entalpías de fusión se calcularon los coeficientes de actividad de los solutos en las fases acuosas y orgánicas. Con base en estos resultados se estimaron las interacciones intermoleculares entre los solutos y solventes. Se encontró que la saturación mutua de las fases juega un papel importante en el reparto de las sulfonamidas estudiadas, lo cual se ha demostrado para otras sustan-

cias semipolares tales como algunos derivados de la guanina.

ABSTRACT

The partition coefficients and solubilities in octanol, water and mutually saturated octanol – water phases were determined for some sulfonamides at $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Using the solubility data, enthalpies of fusion and melting temperatures, the activity coefficients of the solutes in the aqueous and organic phases were calculated. From these results the intermolecular interactions among the solute and solvent molecules were estimated. As in other studies made with guanine derivatives, it has been shown that the mutual saturation of the octanol and aqueous phases plays an important role in the partitioning of the evaluated sulfonamides.

INTRODUCCIÓN

El coeficiente de reparto octanol/agua, P , es un parámetro fisicoquímico muy utilizado para modelar el compor-

1 Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.
*E-mail: fmartine@ciencias.unal.edu.co

2 Departamento de Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.

3 Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.

tamiento de membranas biológicas y para estimar el transporte, la distribución y el destino de fármacos en el organismo; juega, además, un papel fundamental en el planteamiento de correlaciones cuantitativas entre la estructura y la actividad biológica de sustancias, QSAR (1-3). Las ventajas del octanol como solvente orgánico modelo para estudios de reparto se deben, principalmente, a su balance hidrófilo-lipófilo, a su capacidad de formación de enlaces de hidrógeno y a su contenido relativamente alto de agua de saturación, que ha sido reportado hasta en un 27,5% y expresado en composición molar $X = 0,275$ (1, 2, 4); además, consideraciones termodinámicas y teóricas indican que el octanol saturado de agua posee una estructura microheterogénea (5). Por estas razones se ha encontrado que las correlaciones entre la actividad biológica y el coeficiente de reparto son mucho más adecuadas en este sistema que en otros, tales como hidrocarburo/agua (6).

Algunos autores han asumido que la saturación mutua de los dos solventes no tiene efecto sobre el reparto de solutos semipolares o no polares, es decir que el coeficiente de reparto es igual al cociente de la solubilidad en octanol y en agua como solventes puros, $P_C = S_o / S_w$ (7). De otra parte, Yalkowsky *et al* (8) mostraron que, en el caso de solutos polares, el cociente de solubilidades en octanol y agua difiere bastante del correspondiente valor de P , explicando tales desviaciones como consecuencia de la autoasociación que presentan estos solutos a altas concentraciones en octanol. Sin embargo, otros autores han encontrado que la miscibilidad parcial mutua de los solventes sí tiene influencia sobre los valores de solubilidad y de reparto, y afirman que los

coeficientes de actividad de los solutos, γ , son distintos en los solventes puros que cuando éstos están saturados (9).

Kristl y Vesnaver (10) realizaron una evaluación termodinámica del efecto de la miscibilidad mutua del octanol y el agua sobre el reparto y la solubilidad de algunos derivados de la guanina con posible actividad antiviral, encontrando que los coeficientes de actividad de estas sustancias son diferentes en los solventes puros y en los saturados. Además, demostraron que el coeficiente de reparto calculado como el cociente de las solubilidades del soluto en octanol y en agua como solventes puros se aleja bastante del valor experimental, mientras que el valor calculado es mucho más acorde cuando se usan los correspondientes valores de solubilidad en los solventes mutuamente saturados. En un trabajo posterior, Kristl (11) encontró el mismo comportamiento utilizando como fases orgánicas el heptanol y el nonanol.

La termodinámica de soluciones de algunas sulfonamidas (agentes quimioterapéuticos) en alcoholes puros ha sido estudiada por Mauger *et al* mediante la determinación de la solubilidad en función de la temperatura y el correspondiente tratamiento de van't Hoff para el cálculo de la entalpía de solución (12 - 14). Mientras que los aspectos cinéticos y termodinámicos de la transferencia de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina entre agua y algunos alcoholes, entre ellos el octanol, han sido evaluados por Schumacher y Nagwekar (15, 16).

Con el objetivo básico de presentar información fisicoquímica más completa y sistemática relacionada con las propieda-

des de transferencia de sulfonamidas y, además, para que esta información conduzca al entendimiento de la función que juega la estructura molecular sobre fenómenos tales como la disolución y la absorción *in vivo* de estos compuestos, en el presente trabajo se reportan los valores de solubilidad de algunas sulfonamidas estructuralmente relacionadas, en agua, octanol y los solventes mutuamente saturados; además, se presentan los correspondientes valores de coeficiente de reparto a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. A partir de los datos de solubilidad y de las entalpías y temperaturas de fusión, las cuales fueron determinadas por calorimetría diferencial de barrido (DSC), se calcularon los coeficientes de actividad de los solutos en las fases acuosas y orgánicas.

ASPECTOS TEÓRICOS

La solubilidad de un soluto sólido puro no solvatado, expresada en fracción molar X_2 (10, 11, 17, 18), en un solvente, se puede definir de la siguiente manera:

$$X_2 = f_2 / \gamma_2 \cdot f_2^\circ \quad (\text{Ec } 1)$$

donde f_2 y f_2° son las fugacidades del soluto sólido puro (igual a la fugacidad del soluto en la solución líquida) y de su líquido sobreenfriado a la temperatura T de la solución - respectivamente, y γ_2 es el coeficiente de actividad del soluto en el solvente. El cociente f_2° / f_2 puede calcularse a partir de

$$\ln (f_2^\circ / f_2) = \Delta H_f (T_i - T) / R T_i T - \Delta C_p (T_i - T) / R T + (\Delta C_p / R) \ln (T_i / T) \quad (\text{Ec } 2)$$

donde T_i es la temperatura absoluta del punto triple, ΔH_f la entalpía de fusión determinada experimentalmente, ΔC_p es la

diferencia $C_{p(\text{líquido})} - C_{p(\text{sólido})}$ y R la constante de los gases.

Combinando las ecuaciones 1 y 2, la solubilidad X_2 puede expresarse como

$$\ln X_2 = -\Delta H_f (T_i - T) / R T_i T - \Delta C_p (T_i - T) / R T + (\Delta C_p / R) \ln (T_i / T) - \ln \gamma_2 \quad (\text{Ec } 3)$$

Asumiendo que la temperatura de fusión, T_m , es aproximadamente igual a T_i , y que ΔC_p es pequeño, se obtiene

$$\ln X_2 = -\Delta H_f (T_m - T) / R T_m T - \ln \gamma_2 \quad (\text{Ec } 4)$$

El término $-\Delta H_f (T_m - T) / R T_m T$, en la ecuación 4, corresponde al logaritmo natural de la solubilidad ideal del soluto (X_2^i), la cual es independiente de la naturaleza del solvente.

El coeficiente de actividad γ_2 (donde el estado estándar es el soluto líquido sobreenfriado) puede calcularse usando la ecuación 1, asumiendo que para valores bajos de solubilidad (por lo tanto, concentraciones muy bajas del soluto) se puede escribir $S_2 = X_2 / V_1$, donde S_2 es la solubilidad molar del soluto (molaridad) y V_1 es el volumen molar del solvente; entonces

$$\gamma_2 = (f / f^\circ) / S_2 \cdot V_1 \quad (\text{Ec } 5)$$

También puede obtenerse el valor de γ_2 como el cociente entre la solubilidad ideal y la solubilidad real, con lo cual

$$\gamma_2 = X_2^i / X_2 \quad (\text{Ec } 6)$$

Usualmente los valores del coeficiente de reparto, P , se presentan usando la escala de concentración molar $P_c = C_{ow} / C_{wo}$, donde C_{ow} y C_{wo} son, respectivamente, las concentraciones del soluto en las

fases orgánica y acuosa mutuamente saturadas; aunque estos valores también pueden presentarse usando la escala de fracción molar, con lo que se tiene $P_X = X_{ow} / X_{wo}$, donde X_{ow} y X_{wo} son, análogo al caso anterior, las concentraciones del soluto en las fases orgánica y acuosa mutuamente saturadas. Empleando esta escala de concentración, en el equilibrio se tiene:

$$X_{ow} \gamma_{ow} = X_{wo} \gamma_{wo} \quad (\text{Ec } 7)$$

donde γ_{ow} y γ_{wo} son los coeficientes de actividad del soluto en las fases orgánica y acuosa respectivamente. Asumiendo concentraciones bajas, se obtiene:

$$P_C = X_{ow} V_{wo} / X_{wo} \cdot V_{ow} = \gamma_{wo} V_{wo} / \gamma_{ow} \cdot V_{ow} \quad (\text{Ec } 8)$$

Si no se presenta asociación o disociación del soluto en ninguna de las fases, se puede introducir la ecuación 5 en la ecuación 8 para obtener:

$$P_C = (f_2 / f_2^\circ) / S_{wo} \cdot V_{ow} \cdot \gamma_{ow} \quad (\text{Ec } 9)$$

según lo cual se tiene que el coeficiente de reparto entre octanol y agua en la escala de molaridad se puede calcular a partir de la solubilidad molar en agua saturada de octanol, la solubilidad ideal del soluto, el volumen molar del octanol saturado de agua y el coeficiente de actividad del soluto en la fase orgánica.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Sulfanilamida (SA) Merck; sulfapiridina (SP), sulfadiazina (SD), sulfamerazina (SMR), sulfametazina (SMT) Sigma Chemical Co.; sulfacetamida (SCM), sulfatiazol (STL); sulfametoxazol (SMX)

Calidad USP (19); octanol extra puro Merck (ROH); agua destilada (W), Laboratorio de Farmacia Industrial; alcohol absoluto R.A. Merck; cloruro de potasio R.A. Merck, fosfatos mono y disódico R.A. Merck, ácido cítrico e hidróxido de sodio R.A. Merck, ácido acético y acetato de sodio R.A. Merck; indio, estándar para DSC; soportes para filtración Swinnex®-13 Millipore Corp.

Equipos

Baños termostatados Magni Whirl Blue M. Electric Company; agitador mecánico Wrist Action, Burrel, model 75; balanzas analíticas digitales, Mettler AE 160 sensibilidad 0.1 mg, Sartorius K200D sensibilidad 0.01 mg; densímetro digital DMA 35 Anton Paar; espectrofotómetro Unicam UV/Vis UV2 - 100 v 4.00; centrífuga Biofuge 15R Heraeus Instruments; calorímetro diferencial de barrido 2910 Modulated DSC, TA Instruments; micropipetas graduables.

Metodología

Elaboración de termogramas DSC

Se realizó utilizando muestras de aproximadamente 4 mg con una rampa de calentamiento de 10°C por minuto en atmósfera de nitrógeno, según procedimiento reportado en literatura (20, 21) para la evaluación de la pureza, y por otro lado, para la determinación de la temperatura y de la entalpía de fusión de las sulfonamidas; el equipo fue calibrado con estándar de indio.

Ensayos preliminares

Para todos los solutos, se evaluó el efecto de los solventes utilizados sobre la longitud de onda de máxima absorción (λ_{\max}) de las sulfonamidas, y se determinó el tiempo de equilibrio de disolución, según procedimientos reportados (22).

Determinación de la solubilidad

Se adicionaron aproximadamente 100 mg de sulfonamida (lo cual corresponde a un exceso de fármaco) a 20 mL de solvente en frascos de vidrio con tapa de polipropileno. Luego, las muestras se sometieron a agitación mecánica durante 1 hora y, posteriormente, se dejaron en reposo en un baño termostataado a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ durante, al menos, 72 horas hasta alcanzar el equilibrio; transcurrido este tiempo se filtraron para asegurar la ausencia de sólido no disuelto. Para la valoración se utilizó la técnica espectrofotométrica UV; las soluciones fueron diluidas con buffer en el caso de soluciones acuosas y acuosas saturadas con octanol, o con alcohol para las soluciones octanólicas y en octanol saturado con agua, para obtener lecturas de absorbancia dentro de la zona de linealidad (22).

Determinación de la densidad de las soluciones

Se realizó para poder convertir molaridades a fracciones molares, utilizando un densímetro digital que permite visualizar el valor de esta propiedad en la pantalla con tres decimales, siguiendo un procedimiento presentado previamente (23).

Determinación de los coeficientes de reparto

Las fases líquidas se saturaron previamente con el otro solvente. Se prepararon

soluciones de concentración conocida cercana a $5 \cdot 10^{-5}$ M de sulfonamida en soluciones buffer saturadas con octanol y con valor de pH isoelectrico (pI) y de fuerza iónica $\mu = 0.15$ mol/L. En frascos de vidrio de 25 mL se colocaron 10.0 mL de solución acuosa de la sulfonamida y se adicionaron 10.0 mL de octanol saturado con agua. Las mezclas se agitaron mecánicamente por una hora y se termostataron como mínimo por 72 horas, a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Posteriormente, se permitió la separación de las dos fases líquidas y se leyeron directamente las absorbancias en las fases acuosas utilizando los correspondientes valores de λ_{\max} en UV, para determinar la concentración de la sulfonamida en las dos fases por balance de material (1).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las estructuras moleculares de las sulfonamidas estudiadas, sus abreviaturas y algunas de sus propiedades fisicoquímicas se presentan en la tabla 1. El punto de fusión, la entalpía y entropía de fusión fueron determinados a partir de los termogramas DSC obtenidos; los valores de pK_{a1} y pK_{a2} fueron corregidos a fuerza iónica, $\mu = 0.15$ mol/L, similar a la del tracto gastrointestinal (24), usando la ecuación de Debye - Hückel (18) a partir de los datos reportados por Bell y Roblin (25) y, en el caso de la sulfacetamida, por Budavari *et al* (26) y Moffat *et al* (27). En el caso del sulfametoxazol, ya que sólo se dispone en la literatura del valor de pK_{a2} (27), se usó un valor promedio de pK_{a1} respecto a otras sulfonamidas, lo cual se puede justificar si se considera que Foernzler y Martin (28) demostraron mediante cálculos cuánticos de orbitales mo-

leculares que la densidad de carga sobre el nitrógeno 4 (N4) es casi constante en los derivados de sulfanilamida con un sustituyente aromático sobre el nitrógeno 1 (N1).

Puesto que la solubilidad de estos compuestos en agua depende del pH, esta propiedad se determinó a pH isoelectrico (pI), donde $pI = (pK_{a1} + pK_{a2})/2$ (término análogo al punto isoelectrico de los aminoácidos); en el pI se presenta la menor solubilidad y el mayor valor de coeficiente de reparto de las sulfonamidas, ya que predomina la especie molecular sin disociar (29). El pH se ajustó a los valores de pI, usando, según cada caso, soluciones amortiguadoras de acetatos, fosfatos o citratos, con valores de capacidad reguladora, β , entre 0.01 y 0.02, y corrigiendo los valores de pK_a a $\mu = 0.15$ mol/L. Las longitudes de onda de máxima absorción en UV se determinaron en las correspondientes soluciones reguladoras a fuerza iónica constante, y se observa que en algunas de éstas se presenta corrimiento significativo respecto a los valores reportados en literatura para soluciones acuosas de carácter ácido; además, se determinaron en etanol absoluto para la cuantificación de las soluciones en octanol puro y octanol saturado, encontrándose también desplazamientos respecto a los valores hallados en agua a pH isoelectrico y a los de literatura (27).

Solubilidad de las sulfonamidas

La solubilidad de las sulfonamidas en los solventes puros y mutuamente saturados, en escala de molaridad se presenta en la tabla 2, y en fracción molar se presenta en la tabla 3, junto con las solubilidades

ideales calculadas a partir de los valores de ΔH_f y T_f presentados en la tabla 1. Para los cálculos de conversión de escalas de concentración, se tomaron los datos del equilibrio líquido-líquido entre octanol y agua presentados por Dallos y Liszi (4).

En la tabla 4 se presentan los coeficientes de actividad de las sulfonamidas en los cuatro medios solventes, los cuales fueron calculados por medio de la ecuación 6 con los datos de solubilidad de la tabla 3. A partir de los valores de coeficiente de actividad, se puede hacer una estimación de las interacciones intermoleculares entre el soluto y los solventes por medio de la ecuación 10 (30)

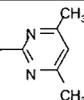
$$\ln \gamma_2 = (w_{11} + w_{22} - 2w_{12}) V_2 \Phi_1^2 / RT \quad (\text{Ec } 10)$$

en la cual w_{11} , w_{22} y w_{12} representan las energías de interacción solvente-solvente, soluto-soluto y solvente-soluto, respectivamente; V_2 es el volumen molar del soluto como líquido sobreenfriado, y Φ_1 es la fracción volumétrica del solvente. El término $(V_2 \Phi_1^2 / RT)$ puede considerarse como constante para el mismo soluto a la misma temperatura y, por lo tanto, el valor de γ va a depender casi exclusivamente de los términos de interacción w_{11} , w_{22} y w_{12} (10).

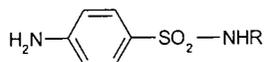
En las sulfonamidas estudiadas, se pueden observar básicamente tres tipos de comportamiento, de acuerdo con la variación de γ según el solvente; éstos son:

- a) SA, donde $\gamma_o > \gamma_{wo} \approx \gamma_{ow} \approx \gamma_w$
- b) SCM, SP, SD, SMR, SMT y STL, donde $\gamma_{wo} \approx \gamma_w > \gamma_o > \gamma_{ow}$
- c) SMX, en el cual $\gamma_w \approx \gamma_{wo} > \gamma_o \approx \gamma_{ow}$

Tabla 1. Sulfonamidas, abreviaturas, sustituyente, masa molar (g/mol), punto de fusión (°C), ΔH_f (kJ/mol) (\pm desv. estánd.), ΔS_f (J/mol.K) (\pm desv. estánd.), pK_{a1} , pK_{a2} , pI y λ_{max} (nm).

Sulfa	Abrev.	R ^(a)	PM	PF	ΔH_f	ΔS_f	$pK_{a1}^{(b)}$	$pK_{a2}^{(b)}$	$pI^{(c)}$	$\lambda_{max}^{(d)}$
Sulfanilamida	SA	—H	172.2	162.2	23.28 (0.79)	53.47 (1.82)	2.54	10.28	6.41	258 263
Sulfacetamida	SCM	—CO—CH ₃	214.2	182.0	29.76 (0.41)	65.40 (0.90)	1.94	5.26	3.60	269 270
Sulfapiridina	SP		249.3	189.5	40.47 (0.14)	87.48 (0.30)	2.74	8.29	5.52	261 270
Sulfadiazina	SD		250.3	259.5	44.25 (0.38)	83.08 (0.70)	2.14	6.34	4.24	264 270
Sulfamerazina	SMR		264.3	235.3	41.27 (0.98)	81.15 (1.92)	2.24	6.92	4.58	263 270
Sulfametazina	SMT		278.3	195.8	39.22 (0.71)	83.63 (1.51)	2.54	7.22	4.88	262 270
Sulfatiazol	STL		255.3	199.8	30.25 (0.97)	63.96 (2.05)	2.54	6.98	4.76	283 290
Sulfametoxazol	SMX		253.3	167.5	33.76 (0.25)	76.63 (0.57)	2.5	5.45	4.0	267 269

(a): sustituyente sobre la estructura básica de la sulfanilamida:



(b): corregido a $\mu = 0.15$ mol/L mediante la ecuación de Debye-Hückel (18).

(c): $pI = (pK_{a1} + pK_{a2}) / 2$.

(d): primer valor en agua a pH isoelectrico y segundo en etanol absoluto.

donde el símbolo \approx significa cercano pero mayor que... Se puede analizar a partir de la ecuación 10 que la contribución w_{22} es una constante, puesto que es la

energía requerida para pasar una molécula de soluto al estado de vapor. En el caso de SA, comparando los valores de γ en agua y en octanol, se observa que la con-

Tabla 2. Solubilidad experimental en molaridad (10^5) (\pm desv. estándar.) de las sulfonamidas en agua (w), agua saturada con octanol (wo), octanol (o) y octanol saturado con agua (ow) a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Sulfa	S_w	S_{wo}	S_{ow}	S_o
SA	4274 (159)	4050 (114)	649.5 (20.6)	321.3 (7.9)
SCM	3871 (35)	3616 (61)	1733 (22)	932.8 (8.1)
SP	104.9 (2.7)	97.65 (1.37)	90.65 (3.13)	50.37 (2.33)
SD	26.82 (0.31)	24.61 (0.75)	20.32 (0.07)	8.801 (0.209)
SMR	80.12 (1.52)	75.37 (2.59)	94.58 (3.23)	43.52 (1.91)
SMT	160.0 (6.6)	157.3 (5.5)	276.0 (13.4)	159.6 (2.3)
STL	179.6 (7.3)	174.0 (9.7)	152.8 (5.5)	59.87 (3.04)
SMX	147.0 (2.6)	152.2 (5.7)	808.3 (14.2)	611.9 (29.2)

tribución de w_{II} es mayor en agua que en octanol debido principalmente a los enlaces de hidrógeno y, por lo tanto, puede indicarse que los altos valores de γ_o son debidos a interacciones débiles entre SA y

octanol, mientras que los valores bajos de γ_w son debidos a una fuerte interacción entre SA y agua, por lo que se puede concluir que este compuesto es de naturaleza altamente hidrofílica.

Tabla 3. Solubilidad ideal y experimental en fracción molar (10^5) de las sulfonamidas en los solventes puros y mutuamente saturados a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Sulfa	$X_{1/2}$	X_w	X_{wo}	X_{ow}	X_o
SA	5186	77.65	73.66	77.71	50.79
SCM	1591	70.51	65.86	208.0	147.6
SP	300.9	1.901	1.770	10.88	7.981
SD	38.62	0.487	0.446	2.439	1.394
SMR	102.1	1.450	1.364	11.35	6.895
SMT	314.0	2.896	2.851	33.14	25.29
STL	1098	3.251	3.154	18.34	9.486
SMX	1223	2.664	2.762	97.04	96.91

Tabla 4. Coeficientes de actividad en los cuatro solventes a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Sulfa	γ_w	γ_{wo}	γ_{ow}	γ_o
SA	66.80	70.42	66.75	102.13
SCM	22.56	24.16	7.65	10.78
SP	158.29	170.00	27.66	37.70
SD	79.37	86.59	15.84	27.71
SMR	70.41	74.85	9.00	14.81
SMT	108.39	110.10	9.47	12.41
STL	338.05	348.45	59.92	115.85
SMX	459.08	442.80	12.60	12.62

En el segundo grupo se tiene que los coeficientes de actividad son mayores en los medios acuosos que en los orgánicos, por lo que puede interpretarse que las interacciones de estas sulfonamidas con el agua son débiles, mientras que en octanol es más difícil proponer el grado de interacción debido a que el término w_{11} es pequeño, lo que podría justificar los valores pequeños de γ_o en este medio. En este grupo de sulfonamidas, igual que en el caso de la SA, los valores de γ en agua saturada con octanol son mayores que en agua pura, si bien la diferencia no es marcada; mientras que en los medios orgánicos los coeficientes son mayores en octanol puro que en octanol saturado con agua, siendo más pronunciadas las diferencias en estos medios.

El SMX presenta un comportamiento muy particular, ya que el coeficiente es mayor en agua pura que en agua saturada con octanol, siendo este el valor más alto de todas las sulfonamidas estudiadas; además, los coeficientes en los dos me-

dios orgánicos son muy similares, a diferencia de las sulfonamidas de los grupos anteriores.

Coeficientes de reparto octanol/agua de las sulfonamidas

En la tabla 5 se presentan los valores de coeficiente de reparto de las sulfonamidas en la escala de molaridad, los cuales se calcularon mediante balance de masa a partir de las concentraciones inicial y final del soluto en la fase acuosa. Los valores son concordantes con los presentados en la literatura, considerando en algunos casos el efecto del pH sobre el reparto, lo cual es reportado sólo en muy pocos casos (2, 27).

En la tabla 6 se presentan los valores de coeficientes de reparto de las sulfonamidas, expresados en la escala de fracción molar. Puede observarse que todos los valores son superiores a 1, a diferencia de lo obtenido en la escala de molaridad (tabla 5) donde se observan valores

Tabla 5. Coeficientes de reparto experimentales (\pm desv. estándar.) y calculados como los cocientes de solubilidad en las respectivas fases, expresados en molaridad a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Sulfa	P_c	S_o / S_w	S_{ow} / S_{wo}	$\log P_c$	$\log (S_o/S_w)$	$\log (S_{ow}/S_{wo})$
SA	0.192 (0.001)	0.075	0.160	- 0.717	- 1.125	- 0.796
SCM	0.643 (0.008)	0.247	0.479	- 0.192	- 0.607	- 0.320
SP	0.995 (0.002)	0.480	0.928	- 0.002	- 0.319	- 0.032
SD	0.826 (0.016)	0.328	0.826	- 0.083	- 0.484	- 0.083
SMR	1.406 (0.010)	0.543	1.255	0.148	- 0.265	0.099
SMT	1.811 (0.015)	0.998	1.755	0.258	- 0.001	0.244
STL	1.101 (0.010)	0.333	0.878	0.042	- 0.478	- 0.057
SMX	8.222 (0.026)	4.163	5.311	0.915	0.619	0.725

Tabla 6. Coeficientes de reparto experimentales y calculados como los cocientes de solubilidad expresados en fracción molar a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Sulfa	P_x	X_o / X_w	X_{ow} / X_{wo}	$\log P_x$	$\log (X_o / X_w)$	$\log (X_{ow} / X_{wo})$
SA	1.271	0.654	1.055	0.104	- 0.184	0.023
SCM	4.250	2.093	3.158	0.628	0.321	0.499
SP	6.588	4.198	6.147	0.819	0.623	0.789
SD	5.468	2.864	5.467	0.738	0.457	0.738
SMR	9.313	4.755	8.321	0.769	0.677	0.920
SMT	11.994	8.733	11.624	1.079	0.941	1.065
STL	7.292	2.918	5.815	0.863	0.465	0.765
SMX	54.38	36.38	35.13	1.735	1.561	1.546

mayores o menores que 1. Lo anterior conduce a que en la escala de fracción molar la energía libre de transferencia de todas las sulfonamidas, desde el agua hasta el octanol ($\Delta G_{w \rightarrow o}^x = -RT \ln P_x$), sea siempre negativa, indicando que el proceso es espontáneo.

Relación entre solubilidades y coeficiente de reparto

Para evaluar la validez de la estimación del coeficiente de reparto como el cociente de las solubilidades de las sulfonamidas en las respectivas fases líquidas

orgánica y acuosa (7, 8), en las tablas 5 y 6 se presentan, junto con los valores experimentales de los coeficientes de reparto a 25°C , los valores calculados como los cocientes de solubilidad de las sulfonamidas en los solventes puros y mutuamente saturados. Adicionalmente, se presentan los respectivos valores en logaritmo decimal (forma más usada en estudios QSAR).

En la tabla 7 se presentan los porcentajes de desviación entre los cocientes de solubilidad y los coeficientes de reparto experimentales. Se puede observar que no hay diferencia significativa entre los valo-

Tabla 7. Porcentaje de desviación en coeficientes de reparto calculados como cocientes de solubilidad expresados en molaridad y en fracción molar a $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

Sulfa	S_o / S_w	S_{ow} / S_{wo}	X_o / X_w	X_{ow} / X_{wo}
SA	60.94	16.67	48.54	16.99
SCM	61.59	25.51	50.75	25.69
SP	51.76	6.73	36.28	6.69
SD	60.29	0.00	47.62	0.02
SMR	61.38	10.74	48.94	10.65
SMT	44.89	3.09	27.19	3.08
STL	69.75	20.25	59.98	20.26
SMX	49.37	35.41	33.10	35.39

res en molaridad y en fracción molar para el cociente de solubilidades en los solventes mutuamente saturados, mientras que con los solventes puros sí se presenta diferencia, siendo mayor el porcentaje de desviación en la escala de molaridad que en fracción molar. Respecto a la magnitud de la desviación en fracción molar, se encuentra que ésta aumenta en el orden $SD < SMT < SP < SMR < SA < STL < SCM < SMX$, además puede observarse que sólo en el caso de SD y SMT el porcentaje de desviación es menor del 5%.

Los valores de solubilidad y de coeficientes de actividad, así como los correspondientes a los coeficientes de reparto y cocientes de solubilidad, indican ampliamente que la saturación mutua del agua y el octanol juega un papel importante en la solubilidad y el reparto de las sulfonamidas estudiadas, de manera similar a lo encontrado con otras sustancias semipolares.

AGRADECIMIENTOS

Formalmente agradecemos a la Fundación para la Promoción de la Investigación y la Tecnología del Banco de la República por el apoyo financiero; a Merck Colombia S.A. por la donación del octanol; y a los Departamentos de Farmacia, Química, e Ingeniería Química por facilitar las instalaciones y los equipos requeridos para el desarrollo de este trabajo. De manera especial agradecemos al profesor Albin Kristl de la Universidad de Ljubljana, Eslovenia, por sus acertadas indicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sangster, J. (1997). *Octanol – Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry*. John Wiley & Sons: Chichester, England.
2. Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. (1971). Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.* **71** 525.

3. Hansch, C.; Leo, A. (1995). *Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. ACS: Washington, USA.
4. Dallos, A.; Liszi, J. (1995). (Liquid + liquid) equilibria of (octan-1-ol + water) at temperatures from 288.15 K to 323.15 K. *J. Chem. Thermodynamics*. **27** 447.
5. DeBolt, S.E.; Kollman, P.A. (1995). Investigation of structure, dynamics, and solvation in 1-octanol and its water-saturated solution: molecular dynamics and free-energy perturbation studies. *J. Am. Chem. Soc.* **117** 5316.
6. Flynn, G.L. (1971). Structural approach to partitioning: estimation of steroid partition coefficients based on molecular constitution. *J. Pharm. Sci.* **60** 345.
7. Yalkowsky, S.H.; Valvani, S.C. (1980). Solubility and partitioning I: Solubility of non electrolytes in water. *J. Pharm. Sci.* **69** 912.
8. Yalkowsky, S.H.; Valvani, S.C.; Roseman, T.J. (1983). Solubility and partitioning VI: Octanol solubility and octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* **72** 866.
9. Chiou, C.T.; Schmedding, D.W.; Block, J.H. (1981). Correlation of water solubility with octanol - water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* **70** 1176.
10. Kristl, A.; Vesnaver, G. (1995). Thermodynamic investigation of the effect of octanol - water mutual miscibility on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **91** 995.
11. Kristl, A. (1996). Thermodynamic investigation of the effect of the mutual miscibility of some higher alkanols and water on the partitioning and solubility of some guanine derivatives. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **92** 1721.
12. Mauger, J.W.; Paruta, A.N.; Gerraughty, R.J. (1972). Solubilities of sulfadiazine, sulfisomidine, and sulfadimethoxine in several normal alcohols. *J. Pharm. Sci.* **61** 94.
13. Mauger, J.W.; Petersen, H.; Alexander, K.S.; Paruta, A.N. (1977). Solubility of various sulfonamides in n-alkanols. 1. Effect of polarity and temperature. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **3** 163.
14. Mauger, J.W.; Breon, T.L.; Petersen, H.; Paruta, A.N. (1977). Solubility of various sulfonamides in n-alkanols. 2. Thermodynamic parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **3** 351.
15. Schumacher, G.E.; Nagwekar, J.B. (1974). Kinetic and thermodynamic aspects of in vitro interphase transfer of sulfonamides. I. Influence of methyl group substitution on transfer of unionized sulfonamides. *J. Pharm. Sci.* **63** 240.
16. Schumacher, G.E.; Nagwekar, J.B. (1974). Kinetic and thermodynamic aspects of in vitro interphase transfer of sulfonamides. II. Influence of interface composition on transfer of

- unionized sulfonamides. *J. Pharm. Sci.* **63** 245.
17. Prausnitz, J.M.; Lichthenthaler, R.N.; De Azevedo, E.G. (1986). *Molecular Thermodynamics of Fluid - Phase Equilibria*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs, N.J., USA.
 18. Martin, A.N.; Bustamante, P.; Chun, A.H.C. (1993). *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. 4th edition, Lea & Febiger: Philadelphia, USA.
 19. USP23 - NF18. (1994). *The United States Pharmacopeia*. 23th edition, The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Easton, USA.
 20. McCauley, S.A.; Brittain, H.G. (1995). Thermal methods of analysis. En: *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Editado por Brittain, H.G., Marcel Dekker Inc.: New York, USA.
 21. Sunwoo, C.; Eisen, H. (1971). Solubility parameter of selected sulfonamides. *J. Pharm. Sci.* **60** 238.
 22. Martínez, F. (2001). *Aspectos Termodinámicos de la Transferencia de Sulfonamidas entre Medios Acuosa y Sistemas Orgánicos*. Tesis presentada para optar al título de Doctor en Ciencias Químicas, Departamento de Química. Universidad Nacional de Colombia.
 23. Martínez, F.; Rojas, J.H. (1999). Un método refracto-densimétrico para el análisis de mezclas líquidas ternarias homogéneas. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **28** 45.
 24. Best, C.; Taylor, N. (1961). *The Physiological Basis of Medical Practice*. 7th ed., Williams & Williams: Baltimore, Md., USA.
 25. Bell, P.H.; Roblin, R.O. (1942). Studies in chemotherapy. VIII. A theory of the relation of structure to activity of sulfanilamide type compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **64** 2905.
 26. Budavari, S.; O'Neil, M.J.; Smith, A.; Heckelman, P.E. (1989). *The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 11th edition, Merck & Co., Inc.: Rahway, N.J., USA.
 27. Moffat, A.C.; Jackson, J.V.; Moss, M.S.; Widdop, B. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs, in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*. 2nd edition, The Pharmaceutical Press: London.
 28. Foerzler, E.C.; Martin, A.N. (1967). Molecular orbital calculations on sulfonamide molecules. *J. Pharm. Sci.* **56** 608.
 29. Florence, A.T.; Attwood, D. (1998). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 3rd edition, MacMillan Press Ltd.: London.
 30. Hildebrand, J.H.; Prausnitz, J.M.; Scott, R.L. (1970). *Regular and Related Solutions*. Van Nostrand Reinhold: New York.