Acta Farm. Bonaerense **21** (2): 107-18 (2002)
Recibido el 5 de junio de 2001
Aceptado el 9 de marzo de 2002

Volúmenes Molales Parciales de Transferencia de Algunas Sulfonamidas desde el Agua hasta la Mezcla Agua-Etanol (X = 0.5)

Fleming MARTÍNEZ [1]*, Alfredo GÓMEZ [2] y Carolina M. ÁVILA[1]

[1] * *Área de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia. A.A. 14490. Bogotá, D.C., Colombia.*
[2] *Área de Fisicoquímica. Departamento de Química. Universidad Nacional de Colombia. A.A. 14490. Bogotá, D.C., Colombia.*

RESUMEN. A partir de valores de densidad de soluciones de diferentes concentraciones, determinados a 25,00 °C, se calcularon los volúmenes molales parciales de transferencia a dilución infinita de algunas sulfonamidas estructuralmente relacionadas, como especies moleculares y como sales sódicas, desde el agua hasta la mezcla agua-etanol de composición 0.5 en fracción molar; adicionalmente se calcularon los volúmenes de los grupos sustituyentes. Los resultados se discuten en términos de interacciones entre los solutos y los solventes.

SUMMARY. "Partial Molal Volumes of Transfer of Some Sulfonamides from Water to the (X = 0.5) Ethanol-Water Mixture". The partial molal volumes of transfer at infinite dilution of some molecular and sodium sulfonamides between water and 0.5 in mole fraction ethanol-water mixture were calculated from the solution density values at 25,00 °C at several concentrations. In addition the volumes of substituent groups were calculated. The results are discussed in terms of solute-solvent interactions.

INTRODUCCIÓN

Volúmenes molales en sistemas de interés farmacéutico y medicinal

El estudio de volúmenes molares de solutos de interés farmacéutico se ha adelantado básicamente con fines de facilitar el diseño de medicamentos por una parte, y como ayuda para proponer mecanismos del proceso de transferencia de fármacos a través de membranas biológicas.

Dentro del primer grupo se han realizado estudios enfocados a la generación de información útil en el diseño de sistemas de entrega de fármacos y como ejemplo se tiene la determinación de volúmenes específicos parciales y las concentraciones micelares críticas de tensioactivos a partir de medidas de densidad de las soluciones acuosas [1], además del planteamiento de métodos para el cálculo de volúmenes molares parciales de surfactantes dispersos en estado micelar, dada la dificultad de la determinación experimental de esta propiedad en estas condiciones [2].

Por otro lado, los volúmenes molares se han correlacionado con el parámetro de solubilidad de Hildebrand, de uso en la estimación de la solubilidad de compuestos orgánicos [3, 4] y se han estudiado volúmenes molares parciales y parámetros de solubilidad de compuestos de interés farmacéutico tales como algunos ésteres [5]. En relación con la penetración de membranas biológicas se ha estudiado la solubilidad y el volumen molar parcial de la fisostigmina, un fármaco de uso oftalmológico, en mezclas binarias isopropanol-miristato de isopropilo como ayuda al esclarecimiento de los mecanismos involucrados en el transporte de este fármaco [6].

La teoría extendida de soluciones regulares ha sido aplicada para la explicación y estimación de la absorción percutánea de diferentes solutos, estudiando la solubilidad y los volúme-

PALABRAS CLAVE: Sulfonamidas, Volumen de transferencia, Volumen molal parcial.
KEY WORDS: Sulfonamides, Volume of transfer, Partial molal volume.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: fmartine@ciencias.unal.edu.co

nes molares parciales en determinados solventes, algunos de estos solutos corresponden a ciertos ácidos alcanóicos, teofilina, adenosina, entre otros [7-9], con el objetivo de encontrar aplicación en el diseño de sistemas de liberación controlada.

En el campo de investigación relacionado con el mecanismo de acción de principios activos, el efecto de esta propiedad también ha sido estudiado, como ejemplo se tiene el caso de los anestésicos volátiles tales como el halotano, a los cuales se les ha evaluado la compresibilidad, el volumen molar y volumen molar parcial en diferentes solventes [10,11]. En un estudio más reciente se evaluaron los volúmenes molares parciales en agua y etanol de algunos anestésicos locales, como la lidocaína, y a partir de estos valores se hallaron los correspondientes volúmenes de transferencia e hicieron la interpretación en términos de interacciones soluto-solvente, resaltando el papel de la hidrofobicidad de los compuestos en la unión a la membrana celular [12].

Otros ejemplos de aplicación en la explicación de mecanismos de acción están basados en la propuesta referente a la variación del parámetro de solubilidad aparente en diferentes puntos de las membranas biológicas, aplicado a interacciones fármaco-receptor colinérgico, con fármacos tales como atropina e hioscina [13-15].

Otros compuestos de interés farmacéutico estudiados [16] han sido: salicilato sódico, naranja de metilo, triptófano, fenol y los clorhidratos de propranolol, procaína, pilocarpeno y efedrina, a cuyos compuestos se les han determinado los volúmenes y las compresibilidades molales aparentes, como aporte al esclarecimiento de interacciones soluto-solvente en estudios QSAR.

Una investigación similar fue adelantada por Pandey *et al.* [17] con clorhidrato de tetraciclina y clortetraciclina, determinando volúmenes y compresibilidades molales parciales, coeficientes de interacción y algunos parámetros termodinámicos de activación, a partir de determinaciones de velocidad ultrasónica, densidad y viscosidad. Los volúmenes molales parciales a dilución infinita de diferentes fenil alquilaminas han sido presentados por Shahidi [18].

Volúmenes molales y relaciones estructura-actividad

La contribución del profesor Corwin Hansch al desarrollo de las relaciones estructura-actividad (SAR), es conocida por prácticamente la totalidad de los químicos medicinales y farmacólogos. Sin embargo, lo anterior no es válido para la contribución del profesor Joel H. Hildebrand, quien es más conocido por su teoría de las soluciones regulares; de hecho, Hildebrand no se relacionó con SAR en el sentido medicinal del término. Sin embargo, su teoría de soluciones ha sido extendida para abarcar diferentes tópicos en las ciencias farmacéuticas y biológicas [4, 19].

Los dos planteamientos expuestos, el de Hansch y el de Hildebrand comparten una hipótesis común de trabajo, independientemente de sus objetivos originales, esto es, la transferencia de un soluto desde una fase hasta otra, es conducida por su exceso de energía libre en una fase respecto a la otra. Este argumento se hace evidente a partir de la comparación del denominador termodinámico central de *actividad* en cada uno de los dos planteamientos [19].

La entidad termodinámica central en la aproximación de Hansch es el coeficiente de reparto entre octanol y agua $P\ (K_{o/w})$, de un compuesto particular en una serie dada de sustancias que comparten un efecto biológico común. En el planteamiento de Hildebrand la entidad termodinámica básica es el parámetro de solubilidad o de cohesión δ, definido como la raíz cuadrada de la densidad de energía cohesiva de un compuesto en estado líquido,

$$\delta = (E / V_m)^{1/2} = [(\Delta H_v - RT) / V_m]^{1/2}$$

expresado en $cal^{1/2}\ cm^{-3/2}$ (**1**)

donde E es la energía interna del líquido expresada como la energía molar de vaporización a presión cero, V_m es el volumen molar del líquido y ΔH_v es la entalpía de vaporización a baja presión de vapor.

Asumiendo que el sistema sigue un comportamiento de solución regular, la energía libre de exceso de un soluto *2* en un solvente *x* a dilución infinita, se expresa como:

$$\Delta G = RT \ln \gamma_{2x} = V_2 (\delta_x - \delta_2)^2 \qquad (\mathbf{2})$$

donde γ es el coeficiente de actividad, V es el volumen molar y los subíndices *2* y *x* corresponden a soluto y solvente respectivamente. Puede demostrarse que el coeficiente de reparto del soluto *2* entre dos solventes *x* y *y* $(K_{y/x})$ puede expresarse como:

$$\ln K_{y/x} = \ln (\gamma_{2x} / \gamma_{2y}) = (V_2 / RT)$$
$$[(\delta_x - \delta_2)^2 - (\delta_y - \delta_2)^2] + \ln (V_x / V_y) \quad (\mathbf{3})$$

Debido a la dependencia que presenta la actividad biológica con respecto al coeficiente de reparto (Hipótesis de Hansch), el cual a su vez

es función del parámetro de solubilidad, entonces es de esperar que la actividad biológica sea función del parámetro de cohesión (δ), o de un término que combine los parámetros δ y V_2. Este término corresponde a la constante de atracción molar F, o δ*V*, propuesta por Ostrenga [20] como un posible índice de actividad biológica.

Con el objetivo básico de presentar información fisicoquímica más completa y sistemática relacionada con las propiedades de transferencia de sulfonamidas y que esta información sea conducente al entendimiento del papel que juega la estructura molecular sobre fenómenos tales como la disolución y la absorción *in vivo* de estos compuestos, en la presente investigación se reportan los volúmenes molales de transferencia de sulfanilamida (SA) y sulfacetamida (SCM) como especies moleculares y las sales sódicas de sulfanilamida (SA-Na), sulfacetamida (SCM-Na), sulfapiridina (SP-Na), sulfadiazina (SD-Na), sulfamerazina (SMR-Na), sulfametazina (SMT-Na), sulfatiazol (STL-Na) y sulfametoxazol (SMX-Na), desde el agua hasta la mezcla agua-etanol de fracción molar 0.5 a 25.00 ± 0.05 °C.

Las sulfonamidas estudiadas en el presente trabajo son derivadas de la sulfanilamida y todas están clasificadas como agentes antibacterianos. Las ocho sulfonamidas aparecen en USP XXIII [21] (la sulfanilamida como reactivo y las otras sulfonamidas con monografía particular) y si bien la sulfamerazina ya no es oficial en USP XXIV [22], farmacopea oficial vigente actualmente, este compuesto resulta ser muy interesante por la analogía de su estructura molecular con las correspondientes a sulfadiazina y sulfametazina.

ASPECTOS TEÓRICOS

Volumen de transferencia, $\Delta V_{w\rightarrow o}$

El volumen molal de transferencia se obtiene como la diferencia de los volúmenes molales parciales a dilución infinita del soluto considerado en cada uno de los solventes. De acuerdo a lo anterior, se tiene:

$$\Delta V^\circ_{w\rightarrow o} = V^\circ_o - V^\circ_w \qquad (\mathbf{4})$$

donde $V^\circ o$ y $V^\circ w$ corresponden al volumen molal parcial del soluto a dilución infinita en el solvente orgánico y en el agua, respectivamente. El volumen molal parcial para soluciones binarias está dado por la relación:

$$V_2 = (\delta V / \delta n_2)_{T, P, n1} \qquad (\mathbf{5})$$

donde *V* es el volumen de la solución y n_2 es el número de moles del soluto.

El volumen molal aparente se define como:

$$\phi_V = (V - n_1 V^\circ_1) / n_2 \qquad (\mathbf{6})$$

donde V°_1 es el volumen molal del solvente. El volumen molal parcial del componente *2* (soluto) y del componente *1* (solvente), expresados en términos del volumen molal aparente, están dados por las relaciones:

$$V_2 = (\delta V / \delta n_2)_{T, P, n1} = \phi^\circ V + n_2 (\delta\phi_V / \delta n_2)_{T, P, n1} \qquad (\mathbf{7})$$

$$V_1 = (V - n_2 V_2) / n_1 = (1 / n_1) [n_1 V^\circ_1 - n_2 (\delta\phi_V / \delta n_2)]_{T, P, n1} \qquad (\mathbf{8})$$

donde $\phi^\circ V$ es el volumen molal aparente a concentración cero, esto es, el volumen molal aparente a dilución infinita. Expresando el volumen molal aparente en términos de la densidad de la solución, la cual puede ser evaluada experimentalmente, se tiene que:

$$\phi_V = (1 / n_2) [(n_1 M_1 + n_2 M_2) / \rho - n_1 V^\circ_1] \qquad (\mathbf{9})$$

donde ρ es la densidad y M_1 y M_2 las masas molares del solvente y del soluto, respectivamente.

Usando la escala de concentración molal, la ecuación (9) toma la forma:

$$\phi_2 = M_2 / \rho + 1000 (\rho_0 - \rho) / (\rho \rho_0 m) \qquad (\mathbf{10})$$

donde, M_2 es la masa molar del soluto, ρ_0 y ρ son las densidades del solvente y de la solución, respectivamente y *m* es la concentración del soluto en molalidad [16].

Puesto que la molalidad *m* se calcula a partir de la molaridad *C*, mediante la expresión [23]:

$$m = (1000C) / (1000\rho - M_2 C) \qquad (\mathbf{11})$$

Si se dispone de valores de densidad de soluciones en concentración expresada en molaridad, la ecuación (10) se transforma en:

$$\phi_2 = M_2 / \rho + [(\rho_0 - \rho)(1000\rho - M_2 C)] / (\rho \rho_0 C) \qquad (\mathbf{12})$$

A partir de la ecuación (7) se puede concluir que en el límite cuando la concentración de soluto tiende a cero, el volumen molal aparente se hace igual al volumen molal parcial (volumen molal parcial a dilución infinita: V°_2), es decir que $\phi^\circ_V = V^\circ_2$ [16].

MATERIALES Y MÉTODOS

Preparación de las sales sódicas de las sulfonamidas

Algunas sulfonamidas sódicas fueron adquiridas comercialmente, SD-Na y SMT-Na de uso farmacéutico, SCM-Na y STL-Na fueron adquiri-

dos de Sigma Chemical Co. Las sales sódicas no disponibles comercialmente se prepararon a partir de SA Merck, SP y SMR Sigma y SMX Calidad USP [21]. Se adicionó exceso de sulfonamida libre (molecular) a una solución acuosa de hidróxido de sodio Merck, agitando para disolver el compuesto. Posteriormente se filtró la solución, aplicando vacío, utilizando papel filtro cuantitativo. Al filtrado obtenido, se le removió el agua por liofilización y se realizó un tratamiento adicional de secado secundario a presión reducida a 70°C, por diez horas en liofilizador Virtis Model No 10–145. Las sales se mantuvieron en desecador con cloruro de calcio Merck. Los compuestos fueron evaluados mediante espectrofotometría UV en un equipo Unicam UV/Vis UV2–100 V 4.00.

Condiciones de disolución e intervalo de concentraciones estudiadas

Se establecieron las mejores condiciones para lograr la total disolución de las sales sódicas y los compuestos moleculares SA y SCM y adicionalmente se establecieron las correspondientes diluciones requeridas según los intervalos de concentración permitidos por la solubilidad, encontrando en la mayoría de los casos, concentraciones entre 0.010 y 0.100 molar, intervalo considerado como de dilución media. Sin embargo para algunos compuestos, la baja solubilidad (menor de 0.100 M), condicionó el trabajo a concentraciones máximas de 0.070 M (SMR-Na en la mezcla agua-etanol), 0.040 M (SA en agua), 0.030 M (SCM en agua) y 0.020 M (SA-Na en la mezcla agua-etanol). El agua destilada de conductividad < 2 µS fue obtenida del Laboratorio de Farmacia Industrial y el etanol absoluto fue adquirido de Merck.

Determinación de la densidad de las soluciones

El densímetro digital Anton Paar DMA 45 se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo [24], registrando los valores numéricos para el agua y el aire, a partir de los cuales se calculan los parámetros de operación de acuerdo a la temperatura de trabajo. Se prepararon las soluciones a las diferentes concentraciones en volumen de 10 mL y se colocaron en baño termostatado Magni Whirl Blue M. Electric Co, a temperatura controlada de 25.00 ± 0.05 °C durante media hora. Utilizando una jeringa plástica se introdujo aproximadamente 2 mL de solución en el tubo de vibración del equipo y se esperó hasta la estabilización de la lectura de densidad ($\pm$ 1 x 10^{-4} g cm^{-3}), en la pantalla LED (diodo emisor de luz).

Cálculo de los volúmenes molales parciales de transferencia

A partir de los valores de densidad de las soluciones y de las respectivas concentraciones, se calcularon mediante la ecuación (12), los volúmenes molales aparentes en función de la concentración en cada solvente (acuoso y acuoso-etanólico). Con los valores anteriores, se calculó por extrapolación el volumen molal aparente a dilución infinita, el cual es coincidente con el volumen molal parcial. Los volúmenes de transferencia se calcularon como la diferencia entre los respectivos volúmenes molales parciales a dilución infinita en los dos solventes, por medio de la ecuación (4).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Densidad de las soluciones

En la Tabla 1 se presentan los valores experimentales de la densidad a 25.00 ± 0,05 °C, junto con sus correspondientes desviaciones estándar, para las soluciones acuosas de SA y SCM moleculares y las ocho sulfonamidas sódicas, en función de la concentración. Las concentraciones estudiadas variaron de 0,004 M hasta 0,040 M para SA y entre 0,003 M y 0,030 M para SCM, por razones de solubilidad. El intervalo de concentración estudiado para las sales sódicas, en todos los casos estuvo entre 0,010 y 0,100 M, el cual es considerado de dilución intermedia y en el cual se presentan básicamente interacciones soluto-solvente. Los valores de densidad se presentan con cinco decimales aproximando el quinto, ya que el equipo sólo muestra cuatro decimales en la pantalla LED; lo anterior se realiza para facilitar el cálculo de los volúmenes molales aparentes.

En la Tabla 2 se presentan los valores experimentales de densidad a 25,00 ± 0,05 °C, en función de la concentración de SA y SCM moleculares y las sulfonamidas sódicas, en solución acuoso-etanólica de composición 0,5 en fracción molar (71,89% p/p de etanol), el cual es considerado como solvente de carácter orgánico para estudios de transferencia. Las concentraciones estudiadas en este medio solvente variaron entre 0,010 y 0,100 M (con excepción de SA-Na que se estudió entre 0,002 y 0,020 M y SMR-Na entre 0,007 y 0,070 M, por razones de solubilidad), este intervalo de concentración es considerado también de dilución intermedia.

Sulfa [MM]	Concentración (Molaridad)						
	0,010	0,020	0,030	0,040	0,060	0,080	0,100
SA (a) [172,21]	0,99722 (0,00008)	0,99742 (0,00008)	0,99760 (0,00003)	0,99783 (0,00006)	0,99823 (0,00006)	0,99863 (0,00006)	0,99895 (0,00007)
SCM (b) [214,24]	0,99720 (0,00010)	0,99738 (0,00010)	0,99759 (0,00012)	0,99773 (0,00006)	0,99813 (0,00006)	0,99850 (0,00003)	0,99890 (0,00008)
SA-Na [194,20]	0,99793 (0,00006)	0,99880 (0,00010)	0,99970 (0,00010)	1,00057 (0,00006)	1,00232 (0,00003)	1,00410 (0,00009)	1,00580 (0,00003)
SCM-Na [236,23]	0,99788 (0,00003)	0,99873 (0,00006)	0,99967 (0,00006)	1,00058 (0,00003)	1,00233 (0,00012)	1,00410 (0,00017)	1,00593 (0,00012)
SP-Na [271,28]	0,99810 (0,00003)	0,99910 (0,00003)	1,00017 (0,00006)	1,00120 (0,00003)	1,00330 (0,00010)	1,00547 (0,00012)	1,00770 (0,00020)
SD-Na [272,27]	0,99810 (0,00003)	0,99937 (0,00006)	1,00047 (0,00006)	1,00163 (0,00006)	1,00393 (0,00006)	1,00627 (0,00008)	1,00863 (0,00012)
SMR-Na [286,29]	0,99810 (0,00003)	0,99925 (0,00005)	1,00040 (0,00003)	1,00150 (0,00003)	1,00377 (0,00006)	1,00603 (0,00006)	1,00833 (0,00006)
SMT-Na [300,31]	0,99807 (0,00006)	0,99910 (0,00003)	1,00017 (0,00006)	1,00120 (0,00010)	1,00337 (0,00012)	1,00547 (0,00012)	1,00773 (0,00015)
STL-Na [277,31]	0,99813 (0,00006)	0,99920 (0,00010)	1,00037 (0,00006)	1,00142 (0,00003)	1,00370 (0,00003)	1,00593 (0,00006)	1,00827 (0,00006)
SMX-Na [275,30]	0,99807 (0,00006)	0,99915 (0,00013)	1,00025 (0,00005)	1,00133 (0,00012)	1,00347 (0,00006)	1,00567 (0,00006)	1,00793 (0,00006)

(a) Concentraciones: 0,004, 0,008, 0,012, 0,016, 0,024, 0,032 y 0,040 M.
(b) Concentraciones: 0,003, 0,006, 0,009, 0,012, 0,018, 0,024 y 0,030 M.

Tabla 1. Densidad experimental de las soluciones (g cm^{-3}) de SA, SCM y las sulfonamidas sódicas en agua a 25,00 ± 0,05 °C (± desv, estándar) y masas molares de las sulfonamidas (g mol^{-1}).

Sulfa	Concentración (Molaridad)						
	0,010	0,020	0,030	0,040	0,060	0,080	0,100
SA	0,86023 (0,00021)	0,86123 (0,00019)	0,86185 (0,00006)	0,86268 (0,00005)	0,86418 (0,00010)	0,86560 (0,00017)	0,86718 (0,00022)
SCM	0,86073 (0,00032)	0,86183 (0,00035)	0,86250 (0,00026)	0,86363 (0,00046)	0,86582 (0,00068)	0,86742 (0,00073)	0,86862 (0,00046)
SA-Na (a)	0,85930 (0,00003)	0,85960 (0,00010)	0,85970 (0,00005)	0,85997 (0,00006)	0,86038 (0,00010)	0,86092 (0,00008)	0,86128 (0,00010)
SCM-Na	0,86123 (0,00015)	0,86235 (0,00021)	0,86360 (0,00046)	0,86477 (0,00040)	0,86697 (0,00050)	0,86973 (0,00122)	0,87118 (0,00088)
SP-Na	0,86117 (0,00057)	0,86213 (0,00031)	0,86360 (0,00035)	0,86510 (0,00066)	0,86743 (0,00040)	0,87043 (0,00059)	0,87233 (0,00015)
SD-Na	0,86105 (0,00030)	0,86263 (0,00055)	0,86402 (0,00050)	0,86567 (0,00096)	0,86843 (0,00064)	0,87070 (0,00009)	0,87327 (0,00023)
SMR-Na (b)	0,86125 (0,00035)	0,86193 (0,00032)	0,86293 (0,00075)	0,86397 (0,00058)	0,86580 (0,00070)	0,86790 (0,00053)	0,86995 (0,00043)
SMT-Na	0,86110 (0,00044)	0,86248 (0,00051)	0,86390 (0,00060)	0,86505 (0,00033)	0,86765 (0,00035)	0,87038 (0,00025)	0,87293 (0,00025)
STL-Na	0,86143 (0,00025)	0,86310 (0,00057)	0,86470 (0,00062)	0,86633 (0,00075)	0,86827 (0,00031)	0,87135 (0,00021)	0,87360 (0,00053)
SMX-Na	0,86127 (0,00012)	0,86247 (0,00031)	0,86373 (0,00055)	0,86507 (0,00031)	0,86762 (0,00010)	0,87033 (0,00032)	0,87287 (0,00012)

(a) Concentraciones de SA-Na: 0,002, 0,004, 0,006, 0,008, 0,012, 0,016 y 0,020 M.
(b) Concentraciones de SMR-Na: 0,007, 0,014, 0,021, 0,028, 0,042, 0,056 y 0,070 M.

Tabla 2. Densidad experimental de las soluciones (g cm^{-3}) de SA, SCM y las sulfonamidas sódicas en la mezcla agua-etanol (0,5-0,5) a 25,00 ± 0,05 °C (± desv. estándar).

Volúmenes molales aparentes

Los volúmenes molales aparentes de los solutos (ϕ), en las soluciones acuosas y acuoso-etanólicas se calcularon mediante la ecuación (12) utilizando los valores de densidad de las soluciones (Tablas 1 y 2), las densidades de los solventes, esto es, 0,99704 g cm^{-3} para el agua y 0,85920 g cm^{-3} para la mezcla agua-etanol (X = 0,5), respectivamente, y las correspondientes masas molares de los diferentes compuestos.

En la Tabla 3 se presentan los volúmenes molales aparentes de SA y SCM moleculares y de las sulfonamidas sódicas en función de la concentración en solución acuosa a 25,00 °C. En todos los casos los resultados se ajustaron a funciones lineales, si bien para algunas regresiones no se consideraron algunos puntos, debido al desajuste que ocasionan, lo cual ocurre a concentraciones bajas, generalmente menores de 0,020 M. Asumiendo que los valores de ϕ varían linealmente en función de la concentración, entonces éstos pueden ser ajustados a un modelo de regresión del tipo:

$$\phi = \phi_0 + S\, m^x \qquad (\mathbf{13})$$

en la cual ϕ_0, el primer coeficiente (intercepto), es el volumen molal aparente a dilución infinita; en las regresiones de SA y SCM se utilizó como valor para x la unidad, puesto que estas dos sulfonamidas se encuentran en estas condiciones (medio acuoso), principalmente como especies moleculares; mientras que x como 1/2 es utilizada frecuentemente para especies disociadas.

Puede observarse que en agua, los valores de ϕ para las dos sulfonamidas moleculares (SA y SCM), disminuyen al aumentar la concentración en solución. En el caso de las sales sódicas se utilizaron para el exponente x los valores de 1 y 1/2, puesto que las sulfonamidas sódicas presentan carácter de electrolitos en medios acuosos, este tratamiento se ha realizado en otras investigaciones con sales orgánicas [12]. Por análisis de regresión se encuentra que no hay diferencias significativas entre los dos tratamientos (x 1 y 1/2), por lo que se decide trabajar la extrapolación utilizando x = 1. Debe considerarse que los valores de concentración de soluto utilizados son correspondientes a una dilución media: entre 0,010 y 0,100 mol L^{-1}, intervalo en el cual se ven disminuidos los efectos electrostáticos entre los iones presentes. El valor de ϕ para todas las sulfonamidas sódicas (con excep-

Sulfa	Concentración (Molaridad)						
	0,010	0,020	0,030	0,040	0,060	0,080	0,100
SA (a)	127,59 (0,04)	125,08 (0,04)	125,92 (0,01)	123,20 (0,03)	122,99 (0,03)	122,89 (0,03)	124,83 (0,03)
SCM (b)	161,38 (0,06)	158,04 (0,06)	153,58 (0,07)	157,21 (0,04)	154,14 (0,04)	153,86 (0,02)	152,69 (0,05)
SA-Na	105,51 (0,03)	106,52* (0,04)	105,85 (0,04)	106,26 (0,03)	106,52 (0,01)	106,26* (0,04)	106,92 (0,01)
SCM-Na	152,65 (0,02)	152,15 (0,04)	148,97 (0,04)	148,14 (0,02)	148,47 (0,07)	148,39 (0,08)	147,74 (0,07)
SP-Na	165,69* (0,02)	168,70 (0,02)	167,36 (0,04)	167,70 (0,02)	167,36 (0,07)	166,32 (0,08)	165,09 (0,13)
SD-Na	166,79* (0,02)	156,26* (0,04)	158,44 (0,04)	158,02 (0,04)	157,93 (0,04)	157,39 (0,05)	156,86 (0,08)
SMR-Na	180,84* (0,02)	176,32 (0,03)	174,82 (0,02)	175,32 (0,02)	174,65 (0,04)	174,44 (0,04)	173,91 (0,04)
SMT-Na	197,89 (0,05)	197,89 (0,02)	196,55 (0,05)	196,88 (0,08)	195,38 (0,09)	195,50 (0,09)	193,97 (0,12)
STL-Na	168,80 (0,04)	169,80 (0,07)	166,79 (0,04)	168,30 (0,02)	166,79 (0,02)	166,67 (0,04)	165,49 (0,04)
SMX-Na	172,81* (0,04)	170,30 (0,09)	168,80 (0,03)	168,55 (0,08)	168,63 (0,04)	167,92 (0,04)	166,89 (0,04)

(a) Concentraciones: 0,004, 0,008, 0,012, 0,016, 0,024, 0,032 y 0,040 M.
(b) Concentraciones: 0,003, 0,006, 0,009, 0,012, 0,018, 0,024 y 0,030 M.

Tabla 3. Volumen molal aparente ($cm^3\ mol^{-1}$) de SA, SCM y las sulfonamidas sódicas en agua a 25,00 ± 0,05 °C (± desv. estándar). * Valores no considerados para la regresión.

ción de SA-Na), disminuye al aumentar la concentración, igual a lo que ocurre con SA y SCM moleculares.

El volumen molal aparente de SA y SCM moleculares y de las sulfonamidas sódicas en función de la concentración a 25,00 ± 0,05 °C en la mezcla agua-etanol (X = 0,5) se presenta en la Tabla 4. Los valores de ϕ fueron evaluados mediante la ecuación (13) en función de la concentración, utilizando igualmente, un valor de 1 para el exponente *x* en el caso de SA y SCM, mientras que se estudiaron valores 1 y 1/2 para las sulfonamidas sódicas. En este medios solvente, al realizar los dos tipos de análisis de regresión, en la mayoría de sulfonamidas sódicas, se encontraron mejores coeficientes de determinación al usar raíz cuadrada de la concentración (x 1/2), sin embargo, los valores de los interceptos resultaron mucho más pequeños que el caso de utilizar la concentración lineal, por lo que se recomienda aumentar el intervalo de concentración para dar mayor peso estadístico a las regresiones; por lo anterior se decidió hacer la extrapolación utilizando valor unitario para *x*, como se hizo con las soluciones acuosas.

En todos los casos estudiados al relacionar el volumen molal aparente de las sulfonamidas con la concentración en la mezcla agua-etanol, se encuentra que la pendiente es positiva (con excepción de SA-Na), por lo que se considera que todos los solutos considerados actúan como disruptores de la estructura de este solvente mixto, mientras que resultan formadores de la estructura del agua, puesto que de acuerdo a la ecuación (14) se tiene que sí el término $(\delta\phi_V/\delta m^{1/2})$ es positivo, entonces el volumen molal parcial del solvente en la solución, es menor que el volumen molar del solvente puro,

$$V_1 = V°_1 - [(M_1\ m^{3/2})\ /\ 2000]\ (\delta\phi_V/\delta m^{1/2}) \quad \textbf{(14)}$$

en la cual V_1 es el volumen molar parcial del solvente, $V°_1$ es el volumen molar del solvente puro, M_1 es la masa molar del solvente y m es la concentración del soluto en molalidad [25].

Volúmenes molales parciales de transferencia desde el agua hasta la mezcla agua-etanol

En la Tabla 5 se presentan los valores de ϕ a dilución infinita para SA y SCM moleculares y

Sulfa	Concentración (Molaridad)						
	0,010	0,020	0,030	0,040	0,060	0,080	0,100
SA	80,55* (0,09)	82,30* (0,09)	97,62 (0,03)	99,17 (0,02)	103,83 (0,05)	107,32 (0,08)	107,55 (0,11)
SCM	71,28* (0,15)	96,30* (0,18)	121,32 (0,14)	120,45 (0,25)	120,93 (0,39)	129,76 (0,45)	139,71 (0,30)
SA-Na (a)	167,83* (0,06)	109,64 (0,06)	129,03 (0,04)	114,49 (0,03)	111,25 (0,02)	101,15 (0,05)	104,79 (0,03)
SCM-Na	38,64* (0,07)	91,60 (0,10)	104,21 (0,24)	112,84 (0,21)	124,19 (0,29)	121,71 (0,74)	135,47 (0,57)
SP-Na	86,36* (0,37)	145,14 (0,21)	144,94 (0,24)	143,97 (0,45)	156,00 (0,29)	152,26 (0,44)	162,94 (0,11)
SD-Na	101,61 (0,17)	117,32 (0,32)	129,93 (0,30)	128,67 (0,59)	137,88 (0,42)	149,62 (0,06)	153,17 (0,17)
SMR-Na (b)	-7,63* (0,23)	106,26* (0,22)	126,49 (0,51)	134,94 (0,40)	150,32 (0,50)	152,40 (0,39)	154,48 (0,33)
SMT-Na	128,38* (0,36)	158,64 (0,42)	167,17 (0,50)	179,29 (0,28)	185,60 (0,30)	186,86 (0,22)	189,71 (0,23)
STL-Na	63,20* (0,13)	95,79 (0,32)	109,37 (0,36)	115,28 (0,46)	146,80 (0,20)	145,98 (0,15)	155,14 (0,40)
SMX,Na	79,49* (0,08)	130,12* (0,22)	144,67 (0,39)	149,62 (0,22)	157,08 (0,07)	158,49 (0,24)	161,31 (0,09)

(a) Concentraciones de SA-Na: 0,002, 0,004, 0,006, 0,008, 0,012, 0,016 y 0,020 M.
(b) Concentraciones de SMR-Na: 0,007, 0,014, 0,021, 0,028, 0,042, 0,056 y 0,070 M.* Valores no considerados para la regresión

Tabla 4. Volumen molal aparente ($cm^3\ mol^{-1}$) de SA, SCM y las sulfonamidas sódicas en la mezcla agua-etanol (0,5-0,5) a 25,00 ± 0,05 °C (± desv. estándar).

las sulfonamidas sódicas, los cuales se obtuvieron a partir de los modelos de regresión por extrapolación a concentración cero, en agua y en la mezcla agua-etanol. Por definición, a dilución infinita el volumen molal aparente es coincidente con el volumen molal parcial [12, 26].

Adicionalmente se presenta el volumen molal parcial de transferencia a dilución infinita desde el agua hasta la mezcla agua-etanol, calculado como la diferencia de los respectivos valores de *V* en agua-etanol y en agua (ecuación 4). En todos los casos se encuentra que el volumen de transferencia es negativo (excepto SA-Na), encontrando contracciones de 25,8 y 31,1% para SA y SCM moleculares respectivamente, al pasar del agua a la mezcla agua-etanol. De manera análoga a la transferencia de SA y SCM moleculares, se encuentra que hay contracción del volumen molal parcial a dilución infinita, al transferir las sulfonamidas sódicas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol (excepto SA-Na).

De la Tabla 5 se tiene que ésta propiedad disminuye en el siguiente orden para las sulfonamidas sódicas en los dos medios solventes estudiados: Agua: SMT-Na > SMR-Na > SMX-Na > STL-Na > SP-Na > SD-Na > SCM-Na > SA-Na y Agua-etanol: SMT-Na > SMX-Na > SP-Na > SA-Na > SMR-Na > SD-Na > SCM-Na > STL-Na.

Sulfa	Volumen en agua	Volumen en mezcla agua-etanol	Volumen de transferencia
SA	126,2 (1,1)	93,5 (1,6)	-32,6 (2,0)
SCM	159,5 (1,5)	110,0 (4,7)	-49,5 (4,9)
SA-Na	105,46 (0,13)	123,1 (7,4)	17,6 (7,4)
SCM-Na	151,8 (1,0)	88,9 (5,4)	-63,0 (5,5)
SP-Na	169,17 (0,42)	138,7 (3,3)	-30,5 (3,4)
SD-Na	159,03 (0,20)	105,9 (4,4)	-53,1 (4,4)
SMR-Na	176,20 (0,41)	119,2 (6,6)	-57,0 (6,6)
SMT-Na	198,33 (0,31)	158,0 (5,4)	-40,3 (5,5)
STL-Na	169,4 (0,6)	87,0 (7,9)	-82,4 (7,9)
SMX-Na	170,34 (0,50)	140,1 (2,9)	-30, (3,0

Tabla 5. Volumen molal parcial a dilución infinita ($cm^3\ mol^{-1}$) de SA, SCM y las sulfonamidas sódicas y volumen de transferencia desde el agua hasta la mezcla agua-etanol (0,5-0,5) a 25,00 ± 0,05 °C (± desv. estándar).

Estudios realizados por otros investigadores sobre diferentes compuestos de carácter polar, no polar, anfifílico y otros, han mostrado que los volúmenes parciales de los compuestos solubles en agua son en general, menores en los medios acuosos que en medios orgánicos [27]. Sin embargo, los valores obtenidos en este trabajo muestran una tendencia opuesta (excepto SA-Na), lo que puede implicar un comportamiento similar al de los compuestos insolubles en agua. Debe considerarse que la solubilidad en agua de estos compuestos en su forma molecular es muy baja, comparada con la que presentan en alcohol. Un comportamiento similar al encontrado en este trabajo, fue presentado por Iqbal *et al.* [12], para los volúmenes de transferencia de algunos anestésicos locales.

El menor volumen molal parcial presentado por las sulfonamidas sódicas (excepto SA-Na) y por SA y SCM moleculares, en la mezcla agua-etanol respecto al correspondiente en agua pura, puede interpretarse en términos de una mayor solvatación en el medio orgánico que en el medio estrictamente acuoso. Debe considerarse que la mezcla agua-etanol es equimolecular, sin embargo, este solvente presenta comportamiento semipolar, muy similar al carácter semipolar manifestado por las sulfonamidas, según los perfiles de solubilidad presentados en la literatura [28-35]. El comportamiento volumétrico encontrado en este trabajo, implica que las sulfonamidas presentan un carácter más lipofílico que hidrofílico, lo cual se ha observado con la solubilidad y el reparto de estos compuestos [36, 37].

Volumen molal parcial del ion sodio

De los valores presentados en las Tablas 3 y 4 para SA y SA-Na, de una parte, y para SCM y SCM-Na, se tiene que el volumen molal parcial del ion sodio obtenido por diferencia, es muy variable dependiendo del medio solvente y de la sulfonamida considerada, según se puede apreciar en la Tabla 6.

Puede observarse que de los cuatro valores obtenidos, sólo el correspondiente a SCM en agua (–7.7 $cm^3\ mol^{-1}$), es cercano al presentado por Millero [27] para el volumen molal parcial del ion sodio en agua (–6,6 $cm^3\ mol^{-1}$, que corresponde a la suma del valor del protón: –5,4 $cm^3\ mol^{-1}$, mas el valor relativo del ion sodio: –1,2 $cm^3\ mol^{-1}$). El valor 29,5 $cm^3\ mol^{-1}$ para Na^+ en SA-Na en la mezcla agua-etanol, puede no ser tan confiable como los otros, puesto que el vo-

Sulfa	Solvente	V Na^+ / cm^3 mol^{-1}
SA	Agua	-20,7 (1,1)
	Agua-Etanol	29,5 (7,5)
SCM	Agua	-7,7 (1,8)
	Agua-Etanol	-21,1 (7,2)

Tabla 6. Volumen molal parcial del ion sodio a dilución infinita a 25,00 ± 0,05 °C (± desv. estándar).

lumen molal parcial a dilución infinita en esta mezcla fue obtenido estudiando concentraciones inferiores a 0,020 mol L^{-1}. Por lo indicado anteriormente, sólo se consideran para la discusión los tres valores negativos (Tabla 6).

Comparando los valores obtenidos para el volumen molal parcial del ion sodio en agua: –20,7 cm^3 mol^{-1} con SA-Na y -7,7 cm^3 mol^{-1} con SCM-Na, frente a -6,6 cm^3 mol^{-1} presentado por Millero [27], puede suponerse que se presenta un marcado efecto volumétrico de contracción debido al anión correspondiente, principalmente la sulfanilamida aniónica.

Debido a las diferencias encontradas para el volumen parcial del catión sodio, además de ser su valor negativo, en este trabajo no se calcula el volumen de la especie molecular de SP, SD, SMR, SMT, STL y SMX, como se ha realizado en el caso de los clorhidratos de algunos anestésicos locales [12].

Volumen de los grupos sustituyentes

Sulfonamidas moleculares: SA y SCM

La contribución volumétrica del grupo acetilo al pasar de SA a SCM, en los medios acuoso y acuoso-etanólico a 25,00 ± 0,05 °C, es respectivamente: 33,4 cm^3 mol^{-1} y 16,4 cm^3 mol^{-1}. Estos valores se obtuvieron como la diferencia en los volúmenes molales parciales a dilución infinita de las dos sulfonamidas como especies moleculares en agua y en la mezcla agua-etanol (Tablas 3 y 4). Se puede observar que el volumen del grupo acetilo es mayor en agua que en la mezcla agua-etanol.

Sulfonamidas sódicas

En la Tabla 7 se presentan los valores de los volúmenes molales de los grupos sustituyentes sobre la sulfanilamida sódica, según cada sulfonamida sódica estudiada. Como en el caso anterior, estos valores se obtuvieron como la diferencia de volúmenes molales parciales a dilución infinita a 25,00 ± 0,05 °C en agua y en la mezcla agua-etanol (Tablas 3 y 4).

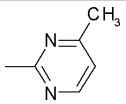
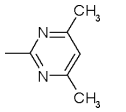
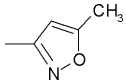
Sulfa	V_{Sust} Agua	V_{Sust} Agua-Etanol	Sustituyente
SCM-Na	46,4 (1,0)	-34,2 (9,1)	–CO–CH_3
SP-Na	63,71 (0,44)	15,6 (8,1)	
SD-Na	53,57 (0,24)	-17,1 (8,6)	
SMR-Na	70,74 (0,43)	-3,9 (9,9)	
SMT-Na	92,87 (0,34)	35,0 (9,2)	
STL-Na	63,91 (0,64)	-36 (11)	
SMX-Na	64,88 (0,52)	17,0 (7,9)	

Tabla 7. Volumen molal de los sustituyentes (cm^3 mol^{-1}) de las sulfonamidas sódicas respecto a la sulfanilamida sódica en agua y en la mezcla agua-etanol a 25,00 ± 0,05 °C (± desv. estándar).

Debido a la similitud estructural entre SP-Na y SD-Na, se evalúa la diferencia volumétrica introducida por el reemplazo de un carbono por un nitrógeno en el grupo sustituyente, pasando de la unidad piridina a pirimidina. Se puede observar contracción de volumen en el intercambio heteroatómico, en el medio acuoso el volumen es -10,1 cm^3 mol^{-1} y en el acuoso-etanólico es -32,7 cm^3 mol^{-1}.

Las sulfonamidas SD-Na, SMR-Na y SMT-Na siguen una sustitución de hidrógeno por grupo metilo en la unidad pirimidínica de SD-Na, por lo cual en la Tabla 8 se presenta la variación volumétrica al incrementar el número de hidrógenos sustituidos. Puede observarse que el incremento en el volumen no es coincidente al pasar de SMR-Na a SMT-Na, siendo el aporte del segundo grupo metilo, mayor que el correspondiente a la primera sustitución, en los dos medios solventes.

Sulfa	V_{Sust} Agua	V_{Sust} Agua-Etanol	Reemplazo
SMR-Na	17,17 (0,46)	13,3 (8,0)	CH_3, H
SMT-Na	39,31 (0,37)	52,1 (7,0)	CH_3, CH_3

Tabla 8. Volumen molal de los sustituyentes (cm^3 mol^{-1}) al reemplazar los hidrógenos del grupo pirimidino por grupos metilo (SD-Na - SMR-Na - SMT-Na).

Para trabajos posteriores se recomienda estudiar el comportamiento volumétrico de estas sulfonamidas utilizando intervalos de concentración mayores, de ser posible, alcanzar concentraciones 1 mol L^{-1}, de tal forma que se puedan evidenciar posibles interacciones soluto-soluto, tales como asociación de estos compuestos en estos medios solventes; esto a su vez, redundaría en la obtención de menores valores de desviación en los volúmenes molales parciales, principalmente en la mezcla solvente agua-etanol.

CONCLUSIONES

El volumen molal aparente de SA, SCM y de las sulfonamidas sódicas estudiadas en agua, disminuye al aumentar la concentración del soluto (excepto SA-Na), lo que indica que estos solutos actúan como formadores de la estructura del agua, mientras que por el contrario, ésta propiedad en la mezcla agua-etanol aumenta al aumentar la concentración, por lo que actúan como disruptores de la estructura presentada por este solvente mixto.

El volumen molal de transferencia desde el agua hasta la mezcla agua-etanol, es negativo en casi todos los casos estudiados, incluyendo las especies moleculares: SA y SCM, lo que indica que estos solutos presentan una mayor solvatación en medios orgánicos debido a su carácter principalmente lipofílico (excepto SA-Na).

Por los resultados obtenidos de las contribuciones volumétricas debidas a la sustitución de hidrógenos por grupos metilo, en el caso de SD, SMR y SMT, al no ser equivalentes las contribuciones de los dos grupos metilo, se concluye que la utilización de la información obtenida a partir de algunos métodos para la estimación del volumen molal de compuestos orgánicos, debe realizarse con precaución según la calidad de la información requerida; por ejemplo en la estimación del parámetro de solubilidad de sólidos, por extensión del método de Fedors, el cual fue propuesto inicialmente para líquidos [28, 38].

Agradecimientos. Los autores expresan su agradecimiento al Laboratorio Pharmetique: Boehringer-Ingelheim de Colombia por la donación del densímetro digital y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar las instalaciones y equipos requeridos para la experimentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farhadieh, B. (1973) *J. Pharm. Sci.* **62**: 1685-8.
2. Yalkowsky, S.H. & G. Zografi (1972) *J. Pharm. Sci.* **61**: 793-5.
3. Hildebrand, J.H., J.M. Prausnitz & R.L. Scott (1970) *"Regular and Related Solutions"*, Van Nostrand Reinhold, New York, págs. 142-65.
4. Martin, A. & P. Bustamante (1989) *Anal. Real Acad. Farm.* **55**: 175-202.
5. Liron, Z. & S. Cohen (1983) *J. Pharm. Sci.* **72**: 499-504.
6. Pardo, A., Y. Shiri & S. Cohen (1991) *J. Pharm. Sci.* **80**: 567-72.
7. Liron, Z. & S. Cohen (1984) *J. Pharm. Sci.* **73**: 538-42.
8. Kadir, R., D. Stempler, Z. Liron & S. Cohen (1987) *J. Pharm. Sci.* **76**: 774-9.
9. Kadir, R., D. Stempler, Z. Liron & S. Cohen (1989) *J. Pharm. Sci.* **78**: 149-53.
10. Cohen, S., A. Goldschmid, G. Shtacher & S. Srebrenik (1974) "Non-specific inhalation stimulants as a special case in the theory of anesthesia", en *"Molecular and Quantum Pharmacology"* (E. Bergmann & B. Pullman, ed.), D. Keidel Publishing Company, Dordrecht, Holland, págs. 537-48.
11. Fukushima, K., H. Kamaya & I. Ueda (1990) *J. Pharm. Sci.* **79**: 893-6.
12. Iqbal, M., M.A. Jamal, M. Ahmed & B. Ahmed (1994) *Can. J. Chem.* **72**: 1076-9.
13. Landau, E.M., J. Richter & S. Cohen (1979) *J. Med. Chem.* **22**: 325-7.
14. Cohen, S. & F. Haberman (1984) *Br. J. Pharmac.* **83**: 807-11.
15. Cohen, S. & F. Haberman (1985) *Br. J. Pharmac.* **85**: 889-96.
16. Iqbal, M. & R.E. Verrall (1989) *Can. J. Chem.* **67**: 727-35.
17. Pandey, J.D., K. Mishra, A. Shukla & R.D. Rai (1987) *Can. J. Chem.* **65**: 303-6.
18. Shahidi, F. (1987) *Can. J. Chem.* **65**: 1924-6.
19. Cohen, S. (1992) "From Hansch to Hildebrand: an alternative approach to pharmacodynamics", en *"Trends in Medicinal Chemistry '90"*

(S. Sarel, R. Mochoulem & I. Agrant, ed.), IUPAC and Blackwell Scientific Publications, London, págs. 383-90.
20. Ostrenga, J.A. (1969) *J. Med. Chem*. **12**: 349-52.
21. USP23-NF18 (1994) "*The United States Pharmacopeia*", 23rd edition, The United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD, págs. 1449-67.
22. USP24-NF19 (1999) "*The United States Pharmacopeia*", 24th edition, The United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD, págs. 1560-79.
23. Martin, A.N., P. Bustamante & A.H.C. Chun (1993) "*Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*", 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, págs. 103-4.
24. Anton Paar, K.G. (1980) "*DMA45 Calculating Digital Density Meter, Instruction Manual*", Kratky, O., H. Leopold & H. Stabinger, Graz, Austria, págs. 1-12.
25. Millero, F.J. (1972) "The partial molal volumes of electrolytes in aqueous solutions", en "*Water and Aqueous Solutions*" (R.A. Horne, ed.), John Wiley & Sons, New York, págs. 519-64.
26. Vargas, E.F. (2001) "*Volúmenes molales aparentes de bromuros de amonio cuaternario, simétricos y asimétricos, en función de la concentración en solución acuosa diluida*", Tesis de Doctorado, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., págs. 5-7.
27. Millero, F.J. (1971) *Chem. Rev.* **71**: 147-76.
28. Martin, A., P.L. Wu & T. Velasquez (1985) *J. Pharm. Sci.* **74**: 277-82.
29. Reillo, A., J.B. Escalera & E. Selles (1993) *Ciencia Pharmaceutica* **3**: 249-52.
30. Reillo, A., J.B. Escalera & E. Selles (1993) *Pharmazie* **48**: 904-7.
31. Reillo, A., M. Cordoba, J.B. Escalera, E. Selles & M. Cordoba (1995) *Pharmazie* **50**: 472-5.
32. Reillo, A., P. Bustamante, J.B. Escalera, M.M. Jimenez & E. Selles (1995) *Drug Dev. Ind. Pharm*. **21**: 2073-84.
33. Escalera, J.B., P. Bustamante & A. Martin (1994) *J. Pharm. Pharmacol.* **46**: 172-6.
34. Bustamante, P., R. Ochoa, A. Reillo & J.B. Escalera (1994) *Chem. Pharm. Bull.* **42**: 1129-33.
35. Bustamante, P. & B. Escalera (1995) *J. Pharm. Pharmacol.* **47**: 550-5.
36. Martínez, F. & A. Gómez (2001) *J. Solution Chem*. **30**: 909-923.
37. Martínez, F., J.H. Rojas, J. Perilla & A. Gómez (2001) *Rev. Col. Quím*. En prensa.
38. Fedors, R.F. (1974) *Polym. Eng. Sci.* **14**: 147-54.