

Volúmenes molares parciales de transferencia de la benzocaína desde mezclas agua-etanol hasta etanol absoluto a 25.0°C

Carolina M. Ávila
Fleming Martínez*¹

Resumen

En el presente trabajo se presentan los volúmenes molares parciales de transferencia a dilución infinita del anestésico local benzocaína (BZC) desde algunos medios acuoso-etanólicos hasta el etanol puro, obtenidos a partir de los valores de volúmenes molares aparentes en función de la concentración determinados a 25.0°C, en mezclas agua-etanol de fracción molar 0.2 y 0.5 de etanol, y en etanol absoluto, a diferentes concentraciones de BZC desde 0.010 hasta 0.100 mol-L⁻¹. Según los resultados obtenidos, se presentó mayor solvatación de BZC en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$, lo que ratifica la naturaleza semipolar y preferentemente lipofílica de este fármaco.

Palabras clave: Benzocaína – Volumen molar aparente – Volumen molar parcial – Volumen de transferencia.

Summary

Partial molar volumes of transfer of benzocaine from ethanol-water mixtures to ethanol at 25.0°C

Partial molar volumes of transfer at infinite dilution of local anesthetic benzocaine (BZC), between some ethanol-water mixtures (0.2 and 0.5 in mole fraction of ethanol) and ethanol were calculated from apparent molar volumes determined at 25.0°C at several concentrations of BZC (0.010 to 0.100 mole-L⁻¹). The solvation of BZC was highest in the 0.5 X_{EtOH} mixture, indicating the semipolar nature of this compound.

Key words: Benzocaine – Apparent molar volume – Partial molar volume – Volume of transfer.

Recibido para evaluación: Junio de 2002
Aceptado para publicación: Octubre de 2002

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

Introducción

La anestesia constituye uno de los procesos biológicos en los cuales el fármaco y las biomoléculas deben interactuar de forma muy significativa, por lo que las interacciones fármaco-macromoléculas constituyen un importante fenómeno que ocurre en medios fisiológicos (membranas, sangre, fluidos corporales); sin embargo, a causa de la complejidad asociada con las estructuras de las biomoléculas, es difícil llevar a cabo estudios en medios fisiológicos; por lo tanto, es necesario inicialmente, realizar investigaciones en sistemas más simples. Una primera aproximación al estudio de las interacciones moleculares en medios biológicos es el empleo de métodos termodinámicos, puesto que algunas propiedades fisicoquímicas de mezcla pueden ser interpretadas más efectivamente en términos de interacciones moleculares, como ejemplo de estas propiedades se tiene el volumen molar parcial, que es un parámetro útil para interpretar interacciones soluto-solvente. Varios conceptos concernientes a procesos moleculares en solución, tales como la electrostricción, la hidratación hidrofóbica, la micelación y la superposición de coesferas en las interacciones soluto-soluto, en gran parte han sido derivados e interpretados a partir de los datos de volumen molar parcial de muchos compuestos (1).

Desde el punto de vista predictivo, los volúmenes molares parciales se han correlacionado con los coeficientes de reparto, puesto que un compuesto dado se reparte entre dos fases líquidas de diferentes parámetros de solubilidad en una proporción que puede predecirse a partir de los parámetros de solubilidad de las especies interactuantes y de sus correspondientes volúmenes molares (2).

En el caso de la anestesia, este tópico reviste especial importancia, pues se han observado cambios volumétricos en membranas neuronales

ocasionados por anestésicos. Según la teoría del volumen crítico, la conducción nerviosa es bloqueada cuando las moléculas del anestésico se insertan en la bicapa lipídica y causan una expansión en la estructura de la membrana hasta un nivel de volumen crítico, el desorden en la estructura de la bicapa, resultado de su expansión volumétrica, causa disfunción del transporte y bloquea la conducción del impulso nervioso, por lo tanto la importancia del comportamiento volumétrico de los agentes anestésicos es claramente identificada a partir de esta teoría (1, 3).

En general, los volúmenes molares parciales y molares aparentes han demostrado ser herramientas muy útiles en la elucidación de interacciones estructurales que ocurren en solución, es así como los volúmenes molares parciales de electrolitos a dilución infinita pueden ser usados para estudiar interacciones ion-solvente y solvente-solvente, mientras que la dependencia de los volúmenes molares aparentes con la concentración puede ser empleada para estudiar interacciones ion-ion (4).

Entre los diferentes solventes empleados, el agua y el etanol han sido algunos de los más utilizados para el estudio de los volúmenes molares parciales y molares aparentes de solutos tipo electrolito y no electrolito, adicionalmente las mezclas agua-etanol han sido muy empleadas, se han estudiado los volúmenes molares parciales de electrolitos como acetatos de sodio y potasio, sulfatos de sodio y magnesio, cloruros de manganeso y bario, entre otros (4). En los ejemplos anteriores el etanol es considerado solvente orgánico para los estudios volumétricos realizados (3). De otro lado, respecto a la aplicación de los volúmenes en estudios QSAR, Tanford empleó etanol en lugar de hidrocarburos para modelar el interior de una proteína (5).

En este trabajo se evalúa el comportamiento volumétrico del anestésico local benzocaína (BZC) en mezclas agua-etanol y en etanol puro,

estudiando la variación del volumen molar aparente en función de concentración con lo cual se estiman los volúmenes molares parciales a dilución infinita de este fármaco en los diferentes sistemas solventes y consecuentemente, los respectivos volúmenes de transferencia; esto se realiza para verificar plenamente la naturaleza semipolar de la BZC, la cual ha sido observada a partir de estudios de solubilidad y de reparto realizados previamente (6, 7).

Aspectos teóricos

El volumen molar aparente de un soluto en solución se define como:

$$\phi_v = (V - n_1 V_1^0) / n_2 \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde V_1^0 es el volumen molar del solvente. El volumen molar parcial (V_{P_2}) del componente 2 (soluto) expresado en términos del volumen molar aparente, está dado por la relación:

$$V_{P_2} = (\partial V / \partial n_2)_{T, P, n_1} = \phi_v^0 + n_2 (\partial \phi_v / \partial n_2)_{T, P, n_1} \quad (\text{Ec. 2})$$

En la cual ϕ_v^0 es el volumen molar aparente a concentración cero, esto es, el volumen molar aparente a dilución infinita. Expresando el volumen molar aparente en términos de la densidad de la solución, la cual puede ser evaluada experimentalmente, se tiene que:

$$\phi_v = (1 / n_2) [(n_1 M_1 + n_2 M_2) / \rho - n_1 V_1^0] \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde ρ es la densidad y M_1 y M_2 son las masas molares del solvente y del soluto, respectivamente. Usando la escala de concentración molar C , la Ecuación 3 toma la forma:

$$\phi_v = M_2 / \rho + [(\rho_0 - \rho)(1000\rho - M_2 C)] / (\rho \rho_0 C) \quad (\text{Ec. 4})$$

En la cual M_2 es la masa molar del soluto, ρ_0 y ρ son las densidades del solvente y de la

solución, respectivamente y C es la concentración del soluto en molaridad (1, 3).

A partir de la Ecuación 2 se puede concluir que en el límite cuando la concentración de soluto tiende a cero, el volumen molar aparente se hace igual al volumen molar parcial (volumen molar parcial a dilución infinita: $V_{P_2}^0$), es decir que $\phi_v^0 = V_{P_2}^0$ (3, 8).

Los volúmenes molares aparentes (ϕ_v) generalmente constituyen una función lineal de la concentración, por lo cual pueden ser ajustados a un modelo de regresión del tipo:

$$\phi = \phi^0 + S C^x \quad (\text{Ec. 5})$$

En el cual ϕ^0 , el intercepto corresponde al volumen molar aparente a dilución infinita (estado estándar) y S es la pendiente experimental relacionada con el cambio del volumen molar aparente en función de la concentración; en las regresiones es posible utilizar como valor para el exponente x , la unidad cuando el compuesto se encuentra como especie molecular, mientras que x se toma como 0.5 para especies disociadas (9).

Respecto al volumen molar parcial del solvente en la solución, éste se puede evaluar por medio de la siguiente expresión:

$$V_{P_1} = [2000 V_1^0 (M_1 / \rho_0)] / [2000 + C^x (\partial \phi_v / \partial C^x)] \quad (\text{Ec. 6})$$

En la cual V_{P_1} es el volumen molar parcial del solvente en solución, V_1^0 es el volumen molar del solvente puro, M_1 es la masa molar del solvente y C es la concentración molar del soluto (9).

El volumen molar de transferencia de un soluto desde una fase líquida hasta otra, se obtiene como la diferencia de los volúmenes molares parciales a dilución infinita del soluto considerados en cada uno de los solventes. De acuerdo a lo anterior, se tiene:

$$\Delta V_{w \rightarrow o}^{P_0} = V_{P_o}^0 - V_{P_w}^0 \quad (\text{Ec. 7})$$

Donde V_p^0 y V_w^0 corresponden a los volúmenes molares parciales del soluto a dilución infinita en el solvente orgánico y en el agua, respectivamente (10).

Parte experimental

Materiales

Benzocaína (BZC) Sigma Chemical Co.; agua destilada (W) conductividad $< 2 \mu\text{S}$, Laboratorio de Farmacia Industrial; etanol absoluto (EtOH) R.A. Merck; tamiz molecular Merck; material volumétrico graduado y aforado de vidrio Schott-Duran y Brand.

Equipos

Baño termostático Magni Whirl Blue M. Electric Company; balanza analítica digital, Mettler AE 160 sensibilidad 0.1 mg; balanza digital de platillo externo Mettler-Toledo PB302, sensibilidad 0.01 g; densímetro digital Anton Paar DMA 45.

Metodología

Preparación de las mezclas solventes

Las mezclas solventes agua-etanol de fracción molar 0.2 y 0.5 de etanol, se prepararon por pesada en cantidad de 1000.0 g, mezclando las cantidades correspondientes de agua destilada y etanol absoluto (mantenido en tamiz molecular).

Establecimiento de las condiciones de disolución e intervalo de concentraciones

Se evaluaron las mejores condiciones para lograr la total disolución de BZC en las mezclas solventes agua-etanol (fracción molar de etanol: 0.2 y 0.5: $X_{\text{EtOH}} 0.2$ y $X_{\text{EtOH}} 0.5$, respectiva-

mente) y en etanol absoluto, y por lo tanto las correspondientes diluciones requeridas según los intervalos de concentración permitidos por la solubilidad, buscando concentraciones entre 0.010 y 0.100 mol-L⁻¹, intervalo considerado como de dilución media (11).

Determinación de la densidad de las soluciones

El densímetro digital Anton Paar DMA 45 se calibró según las instrucciones del catálogo del equipo a 25.00°C registrando los valores de densidad para el aire y el agua (recientemente destilada) y algunas constantes propias del equipo para las condiciones experimentales consideradas, a partir de los cuales se calcularon los parámetros de operación (11, 12). Se prepararon las soluciones de BZC a las diferentes concentraciones en cada uno de los tres medios solventes en volumen de 10 mL y se colocaron en termostato a temperatura controlada de $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$ durante aproximadamente media hora. Utilizando una jeringa plástica se colocaron aproximadamente 2 mL de solución en el tubo de vibración del equipo y se esperó hasta la estabilización de la lectura de densidad (en g-cm⁻³) en la pantalla LED (diodo emisor de luz) del densímetro (12). La preparación de las soluciones se realizó como mínimo por triplicado, determinando la densidad sobre cada solución obtenida al menos dos veces.

Cálculo de los volúmenes molares parciales de transferencia

A partir de los valores de densidad de las soluciones y de las respectivas concentraciones, se calcularon mediante la Ecuación 4, los volúmenes molares aparentes en función de la concentración en cada solvente (mezclas agua-etanol y etanol absoluto). Con los valores anteriores, se calcularon por extrapolación los volúmenes

molares aparentes a dilución infinita (VMA-DI), los cuales por definición, son coincidentes con los volúmenes molares parciales a dilución infinita (VMP-DI). Los volúmenes de transferencia se calcularon como la diferencia entre los respectivos volúmenes molares parciales a dilución infinita en los dos solventes considerados, por medio de la Ecuación 7.

Resultados y discusión

Densidad de las soluciones

En la Tabla 1 se presentan las densidades obtenidas experimentalmente para los solventes y para las soluciones de BZC en las mezclas agua-etanol y en etanol absoluto a 25.00°C. Las densidades se determinaron en el densímetro digital DMA 45 Anton Paar previamente calibrado a esa temperatura y se presentan como el resultado promedio de mínimo seis determinaciones; la máxima desviación encontrada fue $\pm 0.0002 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, sin embargo los valores individuales de desviación para cada concentración se consideran en la propagación de errores para los cálculos siguientes.

Al realizar los gráficos de densidad en función de la concentración, se tiene que éstos aparentemente exhiben relaciones polinómicas de

primer orden para las soluciones en la mezcla agua-etanol $X_{\text{EtOH}} 0.2$ y en etanol absoluto, mientras que para la mezcla agua-etanol $X_{\text{EtOH}} 0.5$ el comportamiento es parabólico. En los tres casos, se obtuvieron coeficientes de determinación mayores de 0.99.

Volúmenes molares aparentes

En la Tabla 2 se presentan los valores ϕ_V de BZC en las soluciones acuoso-etanólicas y en etanol, calculados mediante la Ecuación 4, empleando los valores de densidad de las soluciones y de los solventes (Tabla 1), y además, la masa molar de la BZC ($165.19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$). La máxima desviación encontrada fue $\pm 0.14 \text{ cm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$; de manera análoga al caso anterior, los valores individuales de desviación para cada concentración se consideran en los cálculos siguientes.

Las gráficas de volumen molar aparente en función de la concentración molar (Figs. 1 - 3) demuestran que en los tres casos se obtienen comportamientos diferentes, en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$ el volumen molar aparente no varía con el incremento en la concentración de soluto, por lo que la gráfica se ajustó a un modelo constante de primer orden, aunque no se consideraron los puntos correspondientes a 0.030 y 0.100 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ puesto que los otros cinco valores son

Tabla 1. Densidad de las soluciones de BZC ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) en mezclas agua-etanol y etanol absoluto a $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$.

Medio solvente ^(a)	BZC / Mol-L ⁻¹							
	Solvente	0.010	0.020	0.030	0.040	0.060	0.080	0.100
$X_{\text{EtOH}} 0.2$	0.9337	0.9340	0.9343	0.9347	0.9349	0.9355	0.9361	0.9365
$X_{\text{EtOH}} 0.5$	0.8592	0.8597	0.8602	0.8608	0.8610	0.8620	0.8627	0.8636
EtOH	0.7858	0.7862	0.7868	0.7873	0.7879	0.7892	0.7903	0.7914

(a) Los medios solventes corresponden a $X_{\text{EtOH}} 0.2$: mezcla agua-etanol de fracción molar 0.2 de etanol; $X_{\text{EtOH}} 0.2$: mezcla agua-etanol de fracción molar 0.5 de etanol; EtOH: etanol absoluto.

Tabla 2. Volumen molar aparente ($\text{cm}^3\text{-mol}^{-1}$) de BZC en mezclas agua-etanol y en etanol absoluto a $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$.

Medio solvente ^(a)	BZC / Mol-L ⁻¹						
	0.010	0.020	0.030	0.040	0.060	0.080	0.100
$X_{\text{EtOH}} 0.2$	144.79	144.79	141.22 ^(a)	144.79	144.79	144.79	146.93 ^(a)
$X_{\text{EtOH}} 0.5$	134.07	134.07	130.19	139.89	137.95	141.34	141.05
EtOH	159.32	146.59	146.59	143.41	138.11	183.64	138.95

(a) Valores no considerados para la regresión.

iguales (Fig. 1). El comportamiento de la mezcla ($X_{\text{EtOH}} 0.5$) también se ajustó a un modelo lineal, aunque si bien el valor r^2 0.61 en principio no es adecuado, se puede observar que los residuales correspondientes a las concentraciones 0.030 y 0.040 mol-L⁻¹ se compensan adecuadamente; de acuerdo a esto se tiene que ϕ_v aumenta linealmente con la concentración de BZC. En el caso de las soluciones etanólicas se encontró que el volumen molar aparente disminuye con el aumento en la concentración en el intervalo estudiado, en este caso los puntos se ajustaron a un modelo de segundo orden, el cual presentó un valor r^2 de 0.91 (Fig. 3).

En las soluciones acuoso-etanólicas, respecto al ajuste a un modelo similar al presentado en la Ecuación 5, en estos casos se utiliza el valor de 1 para el exponente x considerando que BZC no presenta carácter de electrolito (bajo estas condiciones se encuentra siempre en

forma molecular). Las pendientes de estas rectas corresponden a la razón de cambio del volumen molar aparente en función de la concentración, la pendiente fue mayor en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$ (pendiente positiva) respecto a la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$ (pendiente igual a cero); mientras que en etanol absoluto la pendiente es negativa y variante con la concentración de BZC. Algunos investigadores, como Pandey *et al.* (13) afirman que esta pendiente es un indicativo de las interacciones soluto-soluto que se presentan en solución, aunque por definición el concepto de volumen molar aparente no contemple las interacciones de este tipo, lo cual indicaría que se presentan interacciones en las mezclas acuoso-etanólicas pero no en etanol absoluto, con el incremento en la concentración. Otros autores afirman que esta pendiente además, suministra información sobre interacciones soluto-solvente, puesto que éstas son

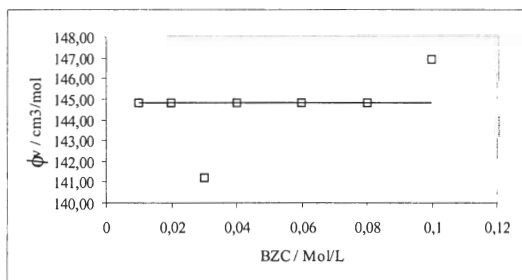


Figura 1. Volumen molar aparente de BZC en función de la molaridad a 25°C en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$.

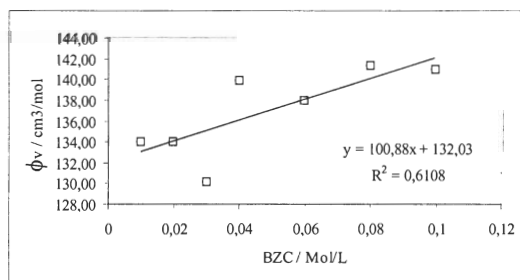


Figura 2. Volumen molar aparente de BZC en función de la molaridad a 25°C en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$.

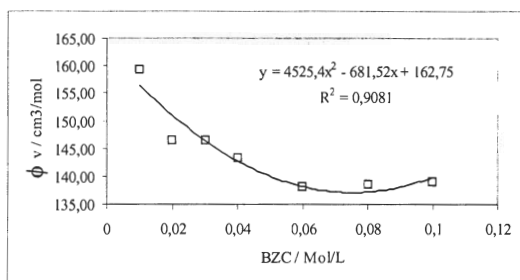


Figura 3. Volumen molar aparente de BZC en función de la molaridad a 25°C en etanol puro.

proporcionales al cambio volumétrico de las moléculas de soluto solvatadas, con el incremento en la concentración de soluto (14). De la misma forma se evaluó el valor del exponente x como 0.5, con lo que se estudió la variación de ϕ_v en función de la raíz cuadrada de la molaridad, para poder comparar los parámetros de las regresiones, esto se presenta en las Figuras 4 a 6. Este tratamiento ha sido realizado en otros trabajos para compuestos electrolitos y no electrolitos (3).

Al comparar los resultados obtenidos al aplicar los dos tipos de tratamientos (exp. x : 1 y exp. x : 0.5), se encontró que por ser una función constante, en el caso de la mezcla X_{EtOH} 0.2, no se presentan diferencias significativas, mientras que en la mezcla X_{EtOH} 0.5, el valor r^2 disminuye ligeramente al utilizar un exp. x : 0.5 ($C^{0.5}$). En etanol, la regresión obtenida

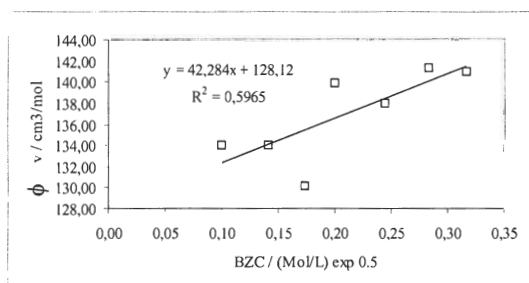


Figura 5. Volumen molar aparente de BZC en función de la raíz cuadrada de la molaridad a 25°C en la mezcla X_{EtOH} 0.5.

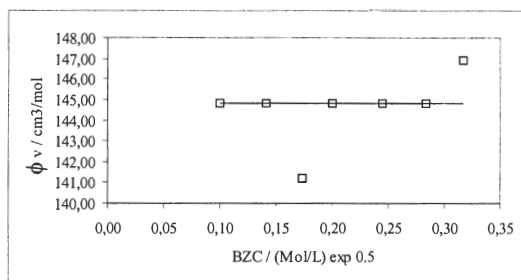


Figura 4. Volumen molar aparente de BZC en función de la raíz cuadrada de la molaridad a 25°C en la mezcla X_{EtOH} 0.2.

graficando $C^{0.5}$, presenta un valor r^2 significativamente mayor que el obtenido en el otro tratamiento. De los resultados obtenidos en los dos tratamientos, no se puede inferir nada sobre la posible presencia de fenómenos de asociación de BZC en cualquiera de los tres medios solventes, por lo que sería conveniente estudiar posteriormente los valores ϕ_v de este fármaco a concentraciones superiores, p. ej., hasta 1 mol-L⁻¹, lo cual además podría verificar la validez de los modelos de regresión utilizados en este trabajo, en particular los datos de las Figuras 3 y 6 que se ajustaron a modelos parabólicos, ya que de acuerdo con lo presentado en la literatura, en el estudio del comportamiento volumétrico de este tipo de compuestos siempre se han utilizado modelos lineales (1, 3, 13).

La comparación de los volúmenes encontrados para un mismo nivel de concentración,

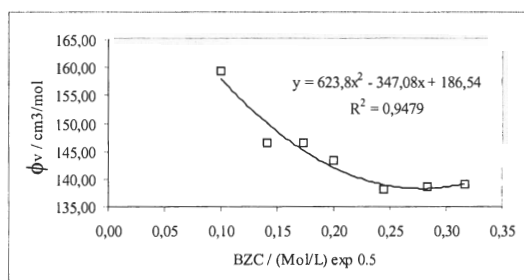


Figura 6. Volumen molar aparente de BZC en función de la raíz cuadrada de la molaridad a 25°C en etanol puro.

demuestra que los valores de ϕ_v cambian de un medio solvente a otro, por ejemplo, a concentración $0.010 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, el valor de ϕ_v es menor en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$, que la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$ y éste a su vez es menor que en etanol absoluto; y a concentración $0.100 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, el valor de ϕ_v es menor en etanol que en las mezclas $X_{\text{EtOH}} 0.2$ y $X_{\text{EtOH}} 0.5$.

Puesto que los volúmenes molares aparentes por definición, no contemplan las interacciones soluto-soluto, se asume que éstos aportan información básicamente sobre interacciones soluto-solvente (15). En la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$ al relacionar el volumen molar aparente de BZC con la concentración, se encuentra que la pendiente es positiva, lo que indica que este compuesto se comporta como disruptor de la estructura de este medio solvente, puesto que de acuerdo con la Ecuación 6, si el término $(\partial\phi_v/\partial C^x)$ es positivo, entonces el volumen molar parcial del solvente en solución es menor que el correspondiente volumen molar del solvente puro. Comportamiento contrario al encontrado en etanol absoluto, donde la pendiente de la gráfica que relaciona ϕ_v con la concentración es negativa variante hasta un valor de concentración de BZC cercano a $0.070 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, lo que indica que por debajo de esta concentración, en este solvente el compuesto estudiado actúa como formador de estructura, esto es, el volumen molar parcial del solvente en solución es mayor que el correspondiente volumen molar del solvente puro (16). De lo presentado en la Figura 1 se tiene que BZC no es ni formador ni disruptor de la estructura de la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$ ya que la pendiente es cero.

Volúmenes molares parciales de transferencia desde las mezclas agua-etanol hasta el etanol absoluto

Como se mencionó anteriormente, por definición $\phi_v^0 = V_{p^0_2}$ (3). En la Tabla 3 se presentan los volúmenes molares parciales a dilución infinita para BZC en los diferentes medios solventes, obtenidos como el intercepto de las gráficas de ϕ_v en función de la molaridad C (Figuras 1-3) y en función de la raíz cuadrada de la molaridad $C^{0.5}$ (Figuras 4-6). La incertidumbre de estos valores se calculó con base en la desviación asociada al intercepto de cada gráfica, obtenida mediante un programa estadístico para computador. En esta Tabla también se presentan los volúmenes molares parciales de transferencia desde las mezclas agua-etanol hasta el etanol absoluto, calculadas aplicando la siguiente ecuación (análoga a la Ecuación 7):

$$\Delta V_{p^0} = V_{p^0}(\text{etanol absoluto}) - V_{p^0}(\text{mezcla agua-etanol}) \quad (\text{Ec. 8})$$

Los valores obtenidos de VMP-DI, son iguales o menores con $\text{exp. } x 0.5$ que con $\text{exp. } x 1$ en el caso de las soluciones acuoso-etánolicas, mientras que para el etanol, el VMP-DI es mayor con $\text{exp. } x 0.5$ que con $\text{exp. } x 1$. Además, los volúmenes de transferencia son significativamente mayores al trabajar con $\text{exp. } x 0.5$.

Aplicando los dos valores para el exponente x , el VMP-DI de BZC aumenta en el siguiente orden en los medios solventes estudiados: mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5 < \text{mezcla } X_{\text{EtOH}} 0.2 < \text{etanol absoluto}$. La magnitud del volumen molar parcial es un indicativo del grado de solvatación del soluto en el medio solvente, así, a menor volumen se tiene mayor solvatación. Los anteriores resultados indican que la solvatación para este soluto es mayor en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$, la cual contiene una proporción de etanol del 61% p/p

Tabla 3. Volumen molar parcial a dilución infinita ($\text{cm}^3\text{-mol}^{-1}$) de BZC en diferentes medios solventes a $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$ (incertidumbre) y volúmenes molares parciales de transferencia a dilución infinita ($\text{cm}^3\text{-mol}^{-1}$) desde las mezclas agua-etanol hasta el etanol puro.

Medio solvente	Volumen molar parcial		Volumen molar parcial de transferencia	
	Exp. = 1	Exp. = 0.5	Exp. = 1	Exp. = 0.5
$X_{\text{EtOH}} 0.2$	144.8 (0.5)	144.8 (0.5)	17.9 ^(a) (3.5)	41.7 ^(a) (7.2)
$X_{\text{EtOH}} 0.5$	132.0 (2.1)	128.1 (3.4)	30.7 ^(b) (4.1)	58.4 ^(b) (8.0)
EtOH	162.7 (3.5)	186.5 (7.2)		

(a) Calculado como el volumen en etanol puro menos el volumen en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$.

(b) Calculado como el volumen en etanol puro menos el volumen en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.5$.

aproximadamente, seguida por la solvatación en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$ (28% p/p de etanol) y mínima en etanol absoluto. Estos resultados pueden explicarse en una primera aproximación por efecto cosolvente.

Estudios anteriores con algunos compuestos modelo (polares, no polares, anfífilos) han demostrado que los volúmenes de compuestos solubles en agua son generalmente menores en medios acuosos que en medios no acuosos (4). Sin embargo, cabe aclarar que otros investigadores han encontrado tendencias contrarias, es el caso de Iqbal *et al.* (3) quienes al estudiar los VMP-DI de los clorhidratos de algunos fármacos, encontraron comportamientos correspondientes a compuestos hidrofóbicos (volúmenes en etanol menores que en medio acuoso). Como se ha presentado previamente (6, 7, 17) la solubilidad de BZC en medios acuosos es mínima, lo que evidencia un carácter semipolar lipofílico para este compuesto, lo que implicaría un volumen en etanol menor que en medios acuosos, contrario al comportamiento encontrado, por lo tanto se puede mencionar que la

relación entre la solubilidad y los volúmenes parciales es mucho más compleja que lo planteado tradicionalmente en la literatura.

La comparación con los resultados presentados por Neau y Howard (18), quienes determinaron los volúmenes molares parciales de BZC en solventes orgánicos, revela que éstos son mayores en los solventes orgánicos que los encontrados en este trabajo, salvo en el caso del etanol ($147.4 \text{ cm}^3\text{-mol}^{-1}$). Estos investigadores encontraron volúmenes desde $143.3 \text{ cm}^3\text{-mol}^{-1}$ en tolueno hasta $152.8 \text{ cm}^3\text{-mol}^{-1}$ en ciclohexano.

Para fines predictivos, Yalkowsky y Zografi (19) desarrollaron un método de aditividad para calcular el volumen molar aproximado de compuestos de interés farmacéutico por contribución de grupos funcionales; para el caso de BZC, el volumen molar aproximado por este método es $136.2 \text{ cm}^3\text{-mol}^{-1}$, el cual es cercano al valor encontrado en el presente trabajo en la mezcla $X_{\text{EtOH}} 0.2$ (mayor proporción de agua).

Puesto que la solvatación de la BZC es mayor en las soluciones acuoso-etánolicas que en

etanol absoluto, se puede confirmar que la BZC posee un carácter semipolar predominantemente lipofílico, confirmando lo obtenido en estudios de solubilidad y reparto en sistemas clásicos utilizados en estudios QSAR (6, 7), lo cual también podría relacionarse con los resultados presentados por Rubino y Yalkowsky (20) quienes encontraron valores más altos de solubilidad de BZC en algunas mezclas cosolventes agua-etanol que el obtenido en etanol puro.

Agradecimientos

Muy formalmente agradecemos al Laboratorio Pharmetique: Boehringer-Ingelheim de Colombia por la donación del densímetro digital Anton Paar DMA 45, a la Dirección Nacional de Investigación (DINAIN) por el apoyo financiero y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar los equipos e instalaciones empleados en esta investigación.

Bibliografía

1. M. Iqbal y R.E. Verrall, Apparent molar volume and adiabatic compressibility studies of aqueous solutions of some drug compounds at 25 °C, *Can. J. Chem.*, **67**, 727 (1989).
2. Z. Liron y S. Cohen, Densitometric determination of the solubility parameter and molal volumes of compounds of medicinal relevance, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 499 (1983).
3. M. Iqbal, M.A. Jamal, M. Ahmed y B. Ahmed, Partial molar volumes of some drugs in water and ethanol at 35 °C, *Can. J. Chem.*, **72**, 1076 (1994).
4. F.J. Millero, The molal volumes of electrolytes, *Chem. Rev.*, **71**, 147 (1971).
5. D.E. Leahy, P.J. Taylor y A.R. Wait, Model solvent systems for QSAR. Part I. Propylene glycol dipelargonate (PGDP), a new standard solvent for use in partition coefficient determination, *Quant. Struct. -Act. Relat.*, **8**, 17 (1989).
6. C.M. Ávila y F. Martínez, Thermodynamic study of the solubility of benzocaine in some organic and aqueous solvents, *J. Solution Chem.*, **31**, 975 (2002).
7. C.M. Ávila y F. Martínez, Thermodynamics of partitioning of benzocaine in some organic solvent/buffer and liposome systems, *Chem. Pharm. Bull.* Aceptado para publicación.
8. E.F. Vargas, "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., 2001.
9. F.J. Millero, The partial molal volumes of electrolytes in aqueous solutions, En: "Water and Aqueous Solutions", Editado por R.A. Horne, John Wiley & Sons, New York, 1972. Chapter 13, pp 519-525.
10. C.A. Ewert de Geus, "Funciones Termodinámicas Relativas a la Transferencia de Algunos Hidrocarburos Aromáticos desde el Ciclohexano hasta el Agua", Tesis de Grado, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.E., 1983.
11. F. Martínez, "Aspectos Termodinámicos de la Transferencia de Sulfonamidas entre Medios Acuosa y Sistemas Orgánicos", Tesis de Doctorado, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., 2001.

12. K.G. Anton Paar, "DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual", Graz, Austria, 1980.
13. J.D. Pandey, K. Mishra, A. Shukla y R.D. Rai, Ultrasonic and thermodynamic studies of tetracyclines in solutions, *Can. J. Chem.*, **65**, 303 (1987).
14. A. Lopez-Chavez y G.G. Birch, The hydrostatic and hydrodynamic volumes of polyols in aqueous solutions and their sweet taste, *Chem. Senses*, **22**, 149 (1997).
15. S. Li, X. Hu, R. Lin, W. Sang y W. Fang, Transfer volumes of glycine, l-alanine and l-serine in glycerol-water mixtures at 25°C, *J. Solution Chem.*, **30**, 365 (2001).
16. F. Martínez, A. Gómez y C.M. Ávila, Volúmenes molales parciales de transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol ($X = 0.5$), *Acta Farm. Bonaerense*, **21**, 107 (2002).
17. C.M. Ávila, "Estudio termodinámico del reparto de benzocaína entre algunos sistemas orgánicos y medios acuosos", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., 2001.
18. S.H. Neau y D.R. Howard, Partial molal volumes of *n*-alkyl *p*-aminobenzoates in nonpolar solvents, *Int. J. Pharm.*, **77**, 239 (1991).
19. S.H. Yalkowsky y G. Zografi, Calculation of partial molal volume in micellar systems, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 793 (1972).
20. J.T. Rubino y S.H. Yalkowsky, Solubilization by cosolvents. III: Diazepam and benzocaine in binary solvents, *J. Parenter. Sci. Technol.*, **38**, 106 (1985).