

SOLVENTES ORGÁNICOS COMO SISTEMAS DE REPARTO EN MODELACIÓN QSAR

Fleming Martínez*¹, **Myriam Tello*** y **Alfredo Gómez****

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá D. C., Colombia

*¹ E-mail: fmartine@ciencias.ciencias.unal.edu.co

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

RESUMEN

El coeficiente de reparto octanol/agua, P, constituye uno de los parámetros fisicoquímicos de mayor uso en química farmacéutica y medicinal, si bien se han utilizado otros solventes como el miristato de isopropilo y el dipelargonato de propilenoglicol como sistemas de distribución para modelación en QSAR. En este trabajo se presentan los aspectos termodinámicos del reparto de solutos entre fases líquidas inmiscibles y además se hace una revisión de los estudios adelantados sobre este tema con fármacos y otros compuestos de interés farmacéutico.

Palabras clave: QSAR – Coeficiente de reparto – Termodinámica de transferencia – Actividad biológica.

SUMMARY

ORGANIC SOLVENTS AS PARTITION SYSTEMS IN QSAR ANALYSIS

The octanol/water partition coefficient, P, still represents one of the most useful physicochemical parameters available in medicinal and pharmaceutical chemistry, although other organic solvents like isopropyl miristate and propylene glycol dipelargonate have been used as distribution systems for QSAR studies. In this article, the thermodynamic aspects of transfer between organic solvents and aqueous media, and a brief review of

the investigations in the pharmaceutical field about this topic are presented.

Key words: QSAR – Partition coefficient – Thermodynamics of transfer – Biological activity.

INTRODUCCIÓN

Desde los años 70 se adelanta en solutos orgánicos de interés farmacéutico el estudio de propiedades intrínsecas como la solubilidad y el coeficiente de reparto, y propiedades termodinámicas de transferencia, tales como energía libre, entalpía y entropía, que permiten plantear modelos QSPR (Quantitative structure – property relationships: Correlaciones cuantitativas entre la estructura química y alguna propiedad fisicoquímica), y QSAR (Quantitative structure – activity relationships: Correlaciones cuantitativas entre la estructura química y la actividad biológica), para la estimación del comportamiento físico, químico y biológico de los solutos estudiados (1, 2).

Estos modelos son de interés en diferentes áreas del conocimiento tales como la fisicoquímica orgánica, la química ambiental, la farmacología y la toxicología, y en otras disciplinas científicas ya que el campo de aplicación de estas correlaciones sigue en creciente aumento.

Dentro de los procesos biológicos más importantes se tiene el paso de solutos a través de membranas, el cual es descrito adecuadamente por el coeficiente de reparto, parámetro que ha sido correlacionado con la actividad biológica desde los estudios sobre narcosis realizados por Meyer y Overton a finales del siglo XIX y que desde los años 60 ha tenido gran auge por los trabajos adelantados por Hansch y colaboradores (2).

Recibido para evaluación:

Febrero de 2000

Aprobado para publicación:

Febrero de 2000

proceso conocido como absorción y una vez en sangre, el fármaco se distribuye a diferentes tejidos a la vez que es biotransformado en órganos, tales como el hígado y empieza a ser eliminado principalmente por vía renal.

En los diferentes procesos se ven involucradas algunas propiedades del fármaco tales como la solubilidad, el coeficiente de reparto y el pKa, las cuales junto con las propiedades específicas de los diferentes sitios del organismo, entre las que se pueden citar el pH, la fuerza iónica y la motilidad, pueden favorecer o limitar la velocidad de cada una de las etapas involucradas en el proceso de acción terapéutica de los medicamentos (6, 7).

Absorción de fármacos

El proceso por el cual un fármaco después de ser liberado de su forma de administración (medicamento), pasa desde el tracto gastrointestinal hasta la sangre, se denomina absorción. Para que esto ocurra, la sustancia considerada debe atravesar varias barreras o membranas biológicas.

La mayoría de los fármacos atraviesan las membranas por difusión pasiva, desde una región de elevada concentración, generalmente el tracto gastrointestinal, hasta otra de baja concentración, la sangre. La penetración de membranas celulares se encuentra relacionada con la solubilidad del soluto en solventes orgánicos y por lo tanto, con el coeficiente de reparto, siendo estas dos propiedades físicas, parámetros importantes que controlan la velocidad del paso de sustancias a través de diversas barreras biológicas.

La mayor parte de los principios activos son bases o ácidos débiles. El grado de ionización depende de la constante de disociación del fármaco, pKa y del pH del medio. Las moléculas no disociadas poseen mayor solubilidad en lípidos, de modo que pueden penetrar a través de la mayoría de las membranas con mayor facilidad que sus correspondientes formas iónicas.

La interrelación entre la constante de disociación, la solubilidad en lípidos, el pH en el lugar de absorción y las características generales de este proceso a lo largo del tracto gastrointestinal se conoce como *teoría de pH – reparto* (7, 8).

REPARTO DE SOLUTOS

En la química farmacéutica, las propiedades de los fármacos se optimizan para alcanzar un efecto máximo. El efecto farmacológico de una sustancia es el resultado de factores cinéticos, como el transporte al sitio blanco, al igual que de factores dinámicos, tales como la afinidad por el receptor o la sangre o agua intersticial. Un incremento en la afinidad y por ende en la especificidad puede alcanzarse modificando la estructura química y por consiguiente cambiando las propiedades químicas y fisicoquímicas, mejorando las interacciones favorables de una sustancia con su receptor (9).

Se han usado diferentes sistemas de reparto para la modelación de la distribución de sustancias en el organismo, entre los que se tienen: a. fases líquidas inmiscibles, p.ej. *ciclohexano/agua* y *octanol/agua*, b. uso de matrices poliméricas: *matriz/agua* y c. otros sistemas heterogéneos tales como *micela/agua* y *liposoma/agua* (2). En esta revisión nos centraremos en los sistemas *solvente orgánico/agua* que son los más ampliamente usados.

Reparto de solutos entre fases líquidas inmiscibles

Aunque la hidrofobicidad y en general la solvofobicidad, en su manifestación simple puede ser considerada como la expresión de la insolubilidad relativa de solutos en agua o en solventes que presentan enlace de hidrógeno; una medida de la hidrofobicidad de una sustancia está dada por su razón de distribución, D, entre el agua y un solvente orgánico inmiscible, como el octanol, que es el más ampliamente usado.

Por convención, la razón de concentraciones del soluto en las dos fases está dada con la fase orgánica como numerador. Por lo tanto, un valor $D > 1$ refleja una preferencia de la sustancia por la fase orgánica (sustancia lipofílica), y un valor $D < 1$ refleja una afinidad relativa por el agua (sustancia hidrofílica).

Cuando el soluto está presente en la misma forma molecular en las dos fases y no ocurre asociación o disociación, la razón de distribución

ASPECTOS GENERALES

Correlaciones entre la estructura química y la actividad biológica

Reguero y col. (3), realizaron una completa revisión de los diferentes conceptos y métodos utilizados en el estudio de las relaciones entre la estructura química y la actividad biológica de compuestos, así como de las tendencias en esta área de investigación de la química medicinal.

El principal mérito en la iniciación del campo de investigación sobre las relaciones cuantitativas entre la estructura química y la actividad biológica de compuestos es debido al profesor Corwin Hansch y su grupo de colaboradores, quienes utilizando la constante de sustituyente, σ , y una nueva constante, π , (definida como $\pi = \log P_x - \log P_H$, en la cual P_H es el coeficiente de reparto del compuesto principal y P_x el de un derivado) realizaron análisis de regresión del efecto de los sustituyentes sobre la actividad biológica de diferentes compuestos, entre ellos, la acción de derivados del ácido benzóico sobre larvas de mosquitos (4). Con este primer trabajo estos investigadores llevaron a una gran actividad en la teoría y aplicación de estas correlaciones.

Una Correlación Cuantitativa Estructura – Propiedad (QSPR), tiene la siguiente forma general:

$$R = a + bB + cC + \dots \quad (\text{Ec 1})$$

Donde R es la respuesta específica, que puede ser física, química o biológica; B, C,... son propiedades moleculares y a, b,... son los parámetros de la regresión. Las propiedades moleculares B, C,... de la ecuación 1 son básicamente $\log P$, $(\log P)^2$, π (parámetro hidrofóbico), σ (parámetro de Hammet), E_s (parámetro estérico de Taft), refracción molar y peso molecular (2).

Se ha establecido una gran cantidad de modelos QSAR con el término $\log P$ como única variable independiente:

$$RB = a + b\log P \quad (\text{Ec 2})$$

RB en la Ecuación 2 es la respuesta biológica, que puede ser una de un gran número de reacciones del organismo o partes del organismo a la introducción de compuestos xenobióticos en experimentos *in vivo*, también puede representar la interacción de una sustancia en un proceso bioquímico en experimentos *in vitro*, comúnmente es $1 / C$, donde C es la concentración molar de la sustancia que produce un efecto esperado estándar, el cual puede ser:

DL_{50} , Dosis letal en el 50% de los organismos estudiados; DE_{50} , Dosis efectiva para anestesia; o $\log k$, donde k es cualquier parámetro de velocidad, tal como el transporte a través de membranas, la permeación a través de la piel, etc.

Hansch y Leo (5) presentan una gran cantidad de ejemplos de aplicación de la Ecuación 2 en estudios de toxicidad no específica, metabolismo, agentes que actúan sobre el sistema nervioso central, etc.

Como ejemplo particular de la utilidad de las correlaciones que involucran $\log P$ se encuentra la descripción de la absorción de fármacos y con esto la modelación de la actividad biológica y la potencia en función de la estructura química de los compuestos.

Eventos relacionados con la administración de medicamentos

El estudio de los diferentes eventos que se presentan en relación con la administración de medicamentos está enmarcado dentro de diferentes ciencias farmacéuticas tales como la biofarmacéutica, la farmacocinética y la farmacodinamia. Los pasos básicamente corresponden a lo que en la actualidad se conoce como LADBE, liberación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación del fármaco, los cuales implican aspectos físicos, químicos o fisiológicos.

Como ejemplo se puede considerar una forma farmacéutica sólida del tipo tableta, la cual se administra por vía peroral, se desintegra en algún punto del tracto gastrointestinal y por un proceso de disolución se obtiene la forma disuelta consiguiendo la liberación del principio activo. Posteriormente, éste debe atravesar la pared gástrica o intestinal para alcanzar el torrente sanguíneo,

permanece constante de acuerdo a la ley de distribución de Nernst, y se conoce como coeficiente de reparto, P. Por lo tanto es esencial que todas las determinaciones de coeficiente de reparto sean realizadas en un intervalo de concentración para el cual D no cambie con la concentración (10).

Se han usado varios métodos para determinar el coeficiente de reparto de una molécula. El sistema clásico hace uso de un solvente orgánico, generalmente octanol como fase lipofílica y una solución tamponada como fase hidrofílica (11). El coeficiente de reparto *octanol/agua*, P, es un descriptor químico ampliamente usado en estudios QSAR. Puesto que logP representa la diferencia en las contribuciones entálpicas y entrópicas al proceso de transferencia, un conocimiento detallado de estas contribuciones puede llevar a un mayor entendimiento de los fenómenos de solvatación y desolvatación que acompañan este fenómeno (12).

Por lo mencionado anteriormente es conveniente hacer una descripción fisicoquímica del proceso de reparto de solutos entre fases líquidas inmiscibles.

Aspectos fisicoquímicos del reparto líquido/líquido (1, 13).

El coeficiente de reparto de un soluto, P, entre dos fases inmiscibles o parcialmente miscibles, se define como la razón entre las concentraciones del soluto en las dos fases cuando el sistema alcanza el equilibrio. Por lo tanto se puede expresar como:

$$P = C_o / C_w \quad (\text{Ec 3})$$

En la cual, C_o es la concentración del soluto en la fase orgánica y C_w la concentración del soluto en la fase acuosa, la Ecuación 3 es la expresión matemática de la *Ley de distribución de Nernst*, la cual como se indicó anteriormente resulta aplicable solamente cuando se tiene la misma especie molecular en las dos fases. Si el peso molecular del soluto se modifica en cualquiera de las fases, por fenómenos tales como asociación o disociación, el coeficiente de reparto varía con la concentración. Esta ley se cumple mejor a bajas concentraciones, ya que se trata de una ley límite que rige el

comportamiento de soluciones muy diluidas y por tanto puede expresarse en términos de la ley de Henry:

$$f_o = k_o X_o \text{ y } f_w = k_w X_w \quad (\text{Ec 4})$$

En donde, f_o y f_w son las fugacidades del soluto en las fases orgánica y acuosa respectivamente, k_o y k_w son las constantes de Henry, y X_o y X_w son las concentraciones del soluto expresadas en fracción molar en las respectivas fases. En la condición de equilibrio se tiene: $f_o = f_w$, o lo que es igual:

$$X_o / X_w = k_w / k_o = \text{Constante} = P_X \quad (\text{Ec 5})$$

En el estudio de sistemas reales, el coeficiente de reparto verdadero, $P_{1,X}$, se obtiene por extrapolación a dilución infinita de los datos experimentales y se define como:

$$P_{1,X} = \lim_{X \rightarrow 0} (X_o / X_w) \quad (\text{Ec 6})$$

Esta propiedad es fuertemente dependiente del pH y para relacionar P en función del pH se utilizan, la Ecuación 7 para solutos con carácter ácido, la Ecuación 8 para bases y la Ecuación 9 para fármacos de comportamiento anfotérico (14).

$$P = P_{app} (1 + 10^{pH - pK_a}) \quad (\text{Ec 7})$$

$$P = P_{app} (1 + 10^{pK_b - pH}) \quad (\text{Ec 8})$$

$$P = P_{app} (1 + 10^{pK_{a1} - pH} + 10^{pH - pK_{a2}}) \quad (\text{Ec 9})$$

En las cuales, P_{app} es el coeficiente de reparto aparente y pK_a , pK_{a1} y pK_{a2} son las respectivas constantes de disociación.

Funciones termodinámicas relativas al proceso de transferencia de solutos

El coeficiente de reparto permite calcular la energía libre de transferencia del soluto de una fase a otra. La entalpía de transferencia puede obtenerse de manera indirecta a partir del calor de mezcla del soluto a dilución infinita en cada uno de los solventes; o de forma directa mediante microcalorimetría de flujo o titulación termométrica; o también puede calcularse por medio de una relación

de van't Hoff, con base en la variación del coeficiente de reparto en función de la temperatura. Con la energía libre y la entalpía de transferencia puede calcularse la entropía correspondiente (1, 2).

Energías libres de transferencia, $\Delta G^*_{w \rightarrow o}$, $\Delta G^\circ_{w \rightarrow o}$

Si se usa la escala de fracción molar, los potenciales químicos del soluto en la fase acuosa, μ_w , y en la fase orgánica, μ_o , toman la forma:

$$\mu_w = \mu^*_w + RT\ln X_w + RT\ln \gamma_w \quad (\text{Ec 10})$$

$$\mu_o = \mu^*_o + RT\ln X_o + RT\ln \gamma_o \quad (\text{Ec 11})$$

Donde μ^*_w y μ^*_o son los potenciales químicos del soluto en los estados de referencia de dilución infinita en el solvente acuoso y en el solvente orgánico respectivamente, y γ_w y γ_o son los coeficientes de actividad. Los potenciales μ^*_w y μ^*_o se refieren al potencial químico que el soluto presentaría si el comportamiento ideal se mantuviera hasta la concentración unitaria expresada en fracción molar. Los términos $RT\ln \gamma_w$ y $RT\ln \gamma_o$, representan los potenciales químicos de exceso.

Si se consideran soluciones muy diluidas en los dos solventes ($X_w \rightarrow 0$ y $X_o \rightarrow 0$), los coeficientes de actividad tienden a la unidad, con lo cual se tiene:

$$\mu_w = \mu^*_w + RT\ln X_w \quad (\text{Ec 12})$$

$$\mu_o = \mu^*_o + RT\ln X_o \quad (\text{Ec 13})$$

En el equilibrio, $\mu_w = \mu_o$ y entonces:

$$\Delta G^*_{w \rightarrow o} = (\mu^*_o - \mu^*_w) = - RT\ln(X_o/X_w) = - RT\ln P_{1,X} \quad (\text{Ec 14})$$

El valor de $\Delta G^*_{w \rightarrow o}$ representa la energía libre de transferencia del soluto desde la fase acuosa hasta la fase orgánica en el caso de soluciones ideales infinitamente diluidas.

El coeficiente de reparto puede definirse también con base en la escala de molaridad, con lo que a alta dilución se tiene la siguiente expresión:

$$P_{1,C} = \lim_{C_o \rightarrow 0} (C_o/C_w) \quad (\text{Ec 15})$$

Los potenciales químicos del soluto tienen la forma:

$$\mu_w = \mu^\circ_w + RT\ln C_w \quad (\text{Ec 16})$$

$$\mu_o = \mu^\circ_o + RT\ln C_o \quad (\text{Ec 17})$$

Donde μ°_w y μ°_o son los potenciales químicos del soluto en sus estados de referencia, es decir, soluciones ideales de concentración molar unitaria en cada uno de los solventes. En soluciones ideales muy diluidas se obtiene en el equilibrio:

$$\Delta G^\circ_{w \rightarrow o} = (\mu^\circ_o - \mu^\circ_w) = - RT\ln(C_o/C_w) = - RT\ln P_{1,C} \quad (\text{Ec 18})$$

Donde $\Delta G^\circ_{w \rightarrow o}$ representa la energía libre de transferencia del soluto desde una solución ideal de concentración molar unitaria en el agua hasta una solución ideal de concentración molar unitaria en el solvente orgánico.

Dado que las escalas de concentración molar y de fracción molar se relacionan mediante la ecuación: $C = 1000 X / V$, donde V es el volumen molar de la solución expresada en cm^3/mol , se puede establecer la relación entre las dos escalas de energía libre de transferencia. A alta dilución se tiene que:

$$C_w = 1000 X_w / V^\circ_w \quad \text{y} \quad C_o = 1000 X_o / V^\circ_o \quad (\text{Ec 19})$$

Siendo V°_w y V°_o los volúmenes molares de los solventes puros.

Reemplazando en la Ecuación 18 se tiene:

$$\Delta G^\circ_{w \rightarrow o} = - RT\ln(X_o/X_w) - RT\ln(V^\circ_w / V^\circ_o) \quad (\text{Ec 20})$$

Lo que es igual a:

$$\Delta G^\circ_{w \rightarrow o} = \Delta G^*_{w \rightarrow o} - RT\ln(V^\circ_w / V^\circ_o) \quad (\text{Ec 21})$$

Entalpía de transferencia, $\Delta H^*_{w \rightarrow o}$

La entalpía de transferencia a dilución infinita, $\Delta H^*_{w \rightarrow o}$, puede obtenerse estudiando la variación

del coeficiente de reparto, $P_{1,x}$, con la temperatura, aplicando la relación general: $[(\partial(\Delta H/T)/\partial(1/T)]_P = \Delta H$, a la Ecuación 14 para obtener:

$$[\partial(-\ln P_{1,x})/\partial(1/T)]_P = \Delta H^*_{w \rightarrow o} / R \quad (\text{Ec 22})$$

Con lo cual, $\Delta H^*_{w \rightarrow o}$ se determina a partir de la pendiente de una gráfica de $-\ln P_{1,x}$ contra T^{-1} .

Entropía de transferencia, $\Delta S^*_{w \rightarrow o}$

De acuerdo con la ecuación general: $(\partial \Delta G/\partial T)_P = -\Delta S$, y recordando que $\Delta G^*_{w \rightarrow o} = -RT\ln P_{1,x}$, se encuentra que:

$$\Delta S^*_{w \rightarrow o} = R[T(\partial \ln P_{1,x}/\partial T)_P + \ln P_{1,x}] \quad (\text{Ec 23})$$

Entonces la entropía de transferencia puede ser evaluada directamente a partir de los valores de energía libre y de entalpía a partir de la siguiente ecuación:

$$\Delta G^*_{w \rightarrow o} = \Delta H^*_{w \rightarrow o} - T \Delta S^*_{w \rightarrow o} \quad (\text{Ec 24})$$

Aspectos extratermodinámicos

Para ilustrar de forma más amplia la importancia de la hidrofobicidad de las moléculas con respecto a su actividad biológica se plantea la Ecuación 25 como extensión a las Ecuaciones 1, 2, 14 y 17.

$$\delta_X \Delta G^\circ_{RB} = \delta_X \Delta G^\circ_{hidr} + \delta_X \Delta G^\circ_{elect} + \delta_X \Delta G^\circ_{ester} \quad (\text{Ec 25})$$

Ecuación que es proporcional a:

$$\delta_X \log K_{RB}$$

En las cuales los términos ΔG° son los cambios de energía libre estándar en la respuesta biológica (RB), la hidrofobicidad (hidr), carácter electrónico (elect) y características estéricas (ester); el operador δ denota el efecto de una sustitución molecular por un grupo X.

Para obtener una información mecanística más adecuada de los procesos de transferencia se ha hecho uso de relaciones extratermodinámicas las cuales básicamente corresponden a correlaciones

entre ciertas funciones termodinámicas como energía libre y entalpía ($\Delta G - \Delta H$) de una parte, y entalpía y entropía ($\Delta H - \Delta S$) por otra, el segundo tipo de relaciones es más conocida como compensación entálpica – entrópica (15).

Se ha demostrado que existe compensación lineal entálpica – entrópica durante el reparto de solutos orgánicos, p.ej. en el sistema 2,2,4-trimetilpentano (*iso-octano*)/agua, comportamiento que depende primordialmente de la naturaleza de las fases utilizadas y del método de obtención de los valores de ΔH y ΔS (16).

El origen del comportamiento de compensación lineal puede ser debido a las propiedades particulares del agua, lo que sugiere que el *iso-octano* se comporta como un hidrocarburo inerte casi ideal. Sin embargo se ha demostrado que sistemas solventes que presentan una mayor miscibilidad mutua (p.ej. *octanol*/agua) no exhiben adecuada compensación cuando la entalpía es determinada a partir de gráficos de van't Hoff, hecho que puede ser debido a que el equilibrio líquido – líquido cambia con la temperatura, que para el caso del sistema *octanol*/agua ha sido ampliamente documentado (2, 17).

Estudios realizados sobre el reparto solvente orgánico/agua

Los estudios termodinámicos del reparto de solutos de interés farmacéutico se han realizado principalmente mediante el método de van't Hoff estudiando la variación del coeficiente de reparto en función de la temperatura, si bien, se han adelantado algunos estudios calorimétricos.

Según el método de van't Hoff

El estudio fisicoquímico del comportamiento de fármacos en lo relacionado con sus propiedades de transferencia entre fases líquidas inmiscibles a través de la interfase, se inicia básicamente con el trabajo de Schumacher y Nagwekar (18), quienes evaluaron la influencia de la sustitución de grupos metilo sobre los parámetros termodinámicos y cinéticos de la transferencia interfacial de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina en un sistema *in vitro* de dos fases formado por soluciones acuosas y octanol. Además estudiaron la influencia de la composición de la interfase sobre

los mismos parámetros termodinámicos y cinéticos de la transferencia interfacial de sulfametazina no ionizada en sistemas, formados por soluciones acuosas y varias fases alcohólicas (19).

Lundberg determinó la solubilidad en agua y los coeficientes de reparto *octanol/agua* de los esteroides de interés farmacéutico: estradiol, etinilestradiol, testosterona, etisterona, progesterona y 17 α -hidroxiprogesterona a diferentes temperaturas, discutiendo la relación entre la estructura molecular y los parámetros termodinámicos, presentando además la posibilidad de utilizar tales parámetros para elucidar mecanismos relacionados con la solubilización micelar y con algunas funciones fisiológicas (20).

Beezer y col. midieron coeficientes de reparto entre agua y octanol, de resorcinol y algunos de sus monoalquiléteres, en función de la temperatura para evaluar la energía libre de Gibbs, la entalpía de van't Hoff y la entropía de transferencia de los compuestos (21).

Dearden y col. a partir de medidas de coeficiente de reparto a diferentes temperaturas evaluaron la termodinámica de transferencia de fenoles sustituidos entre agua y octanol (22), y entre agua y ciclohexano, e interpretaron los resultados en términos de la estructura del agua (23).

Fleming y col. estudiaron la barrera cinética contra el transporte de metil y etil nicotinato a través de la interfase *agua/miristato de isopropiilo* como una función de la temperatura usando una celda de difusión rotativa, a partir de lo cual calcularon los parámetros termodinámicos para el proceso. Los resultados sugieren que la barrera de energía de activación es entálpica puesto que se presenta una alta entropía positiva para la transferencia (24).

Quigley y col. estudiaron el comportamiento de 8 fenazinas N2-sustituidas en el sistema *octanol/agua*. A partir de los datos de distribución calcularon los coeficientes de reparto aparentes y obtuvieron gráficos lineales del logaritmo del coeficiente de reparto contra el recíproco de la temperatura absoluta, además evaluaron los correspondientes parámetros termodinámicos (25).

Cheng y col. estudiaron la distribución de la clorpromazina entre soluciones acuosas y octanol sobre un amplio intervalo de valores de pH,

concentraciones buffer y temperaturas, además desarrollaron un modelo matemático para simular los perfiles de distribución. Los parámetros termodinámicos para el equilibrio de reparto fueron calculados a partir de los coeficientes de reparto en función de la temperatura (26).

Estudios calorimétricos

Breslauer y col. utilizaron una técnica de microcalorimetría de flujo para determinar directamente la entalpía de transferencia del fenol desde octano, tolueno y octanol hasta el agua, y para la transferencia de la anilina desde el tolueno hasta el agua; además con datos experimentales de coeficiente de reparto calcularon las otras funciones termodinámicas relativas al proceso de transferencia e interpretaron los resultados en términos de las interacciones soluto - solvente orgánico y soluto - agua (27).

Haberfield y col. determinaron calorimétricamente las entalpías de transferencia de siete fenoles sustituidos desde el octanol hasta el agua y desde el tolueno hasta el agua, y determinaron las respectivas energías libres de transferencia por la medida de los coeficientes de reparto, e hicieron el correspondiente tratamiento termodinámico (28).

Riebesehl y Tomlinson han utilizado la microcalorimetría de flujo para medir directamente las entalpías de transferencia de solutos entre el agua y algunos solventes orgánicos; los solutos considerados van desde alcoholes alifáticos hasta ésteres aromáticos (29, 30).

G. Burgot y J.L. Burgot, han utilizado la calorimetría de titulación termométrica para la determinación de la entalpía de transferencia de diferentes fármacos entre agua y octanol, y mediante la determinación experimental o el cálculo del coeficiente de reparto de los solutos, estiman la energía libre de transferencia. Con estos valores calculan la entropía del proceso, y a partir de la información generada proponen posibles mecanismos para el proceso, los cuales son conducentes al planteamiento de relaciones QSAR. Los fármacos y tipo de sustancias estudiados por estos investigadores han sido: efedrina (31), comparación del comportamiento entre la efedrina y la pseudoefedrina (32), barbitúricos (33), comparación entre antidepresivos y tranquilizantes

(34), betabloqueadores (12), fenotiazinas (35), antidepresivos tricíclicos (36), y más recientemente, analgésicos no esteroidales (AINEs) (37). Además han usado esta técnica para la descripción cinética del proceso de transferencia de la efedrina (38).

En el Laboratorio de Termodinámica y Calorimetría de la Universidad Nacional de Colombia, se han construido varios calorímetros y se ha estudiado la termodinámica de transferencia desde algunos hidrocarburos hasta el agua para determinados solutos, entre los que se tienen, piridinas (39), fenoles (40), ácidos carboxílicos (41), benceno y tolueno (1), y alcoholes alifáticos (42, 43).

Estudios *in vivo* según el método de van't Hoff

Chow y Nagwekar (44), presentan los resultados del estudio de la absorción intestinal de sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina en ratas anestesiadas con el intestino canulado y mantenido a diferentes temperaturas: 32, 35 y 38°C, como estudio *in vivo*, utilizando un método de recirculación que permite evaluar los parámetros cinéticos y termodinámicos de activación durante la absorción. Aunque en este estudio no se utiliza el coeficiente de reparto *octanol/agua*, los autores hacen uso de un término análogo, como la relación de concentraciones del soluto entre las partes interna y externa del intestino. Los autores encuentran que la interacción hidrofóbica juega un papel importante en la absorción de sulfonamidas y presentan un mecanismo en el cual las proteínas se ven involucradas en la formación del complejo activado, además comparan los resultados obtenidos *in vivo* con los presentados por Schumacher y Nagwekar (18, 19), para las mismas sustancias estudiadas *in vitro*.

Agradecimientos

Dedicamos este trabajo a la memoria del profesor Fernando Jiménez-Muñoz (QEPD), quien fue uno de los primeros investigadores en nuestro país en adelantar estudios clásicos y computacionales en QSAR.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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., 1984.
2. J. Sangster, "Octanol – Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry", John Wiley & Sons, Chichester, England, 1997.
3. M.T. Reguero, E. Barreto y F. Jiménez, Relación estructura química actividad biológica: una revisión retrospectiva, *Rev. Col. Cienc. Quim. Farm.*, **17**, 81 (1989).
4. C. Hansch y T. Fujita, $\rho - \sigma - \pi$ Analysis: method for the correlation of biological activity and chemical structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964).
5. C. Hansch y A. Leo, "Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology", American Chemical Society, Washington, USA, 1995.
6. S.C. Valvani y S.H. Yalkowsky, Solubility and partitioning in drug design, En "Physical Chemical Properties of Drugs", Editado por S.H. Yalkowsky, A.A. Sinkula y S.C. Valvani, Marcel Dekker, Inc., New York, 1980, pp 201-207.
7. M.R. Franklin, Drug absorption, action and disposition, En: "Remington, the Science and Practice of Pharmacy", 19th edition, Editado por A.R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1995, pp 705-710.
8. J.J. Zimmerman y S. Feldman, Propiedades fisicoquímicas y actividad biológica, En: "Principios de Química Farmacéutica", Editado por W. O. Foye, Editorial Reverté S. A., Barcelona, 1984, pp 37-39.
9. W.H.J. Vaes, E.U. Ramos, H.J.M. Verhaar, C.J. Cramer y J.L.M. Hermens, Understanding and estimating membrane/water partition coefficients: approaches to derive Quantitative Structure Property Relationships, *Chem. Res. Toxicol.*, **11**, 847 (1998).
10. P. Ruelle y U.W. Kesselring, The hydrophobic effect. 3. A key ingredient in predicting n-octanol – water partition coefficients, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 1015 (1998).
11. C. Ottiger y H. Wunderli-Allenspach, Partition behaviour of acids and bases in a phosphatidylcholine liposome – buffer equilibrium dialysis system, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **5**, 223 (1997).
12. G. Burgot, P. Serrand y J.L. Burgot, Thermodynamics of partitioning in the nocta-

- nol/water system of some β -blockers, *Int. J. Pharm.*, **63**, 73 (1990).
13. I.M. Klotz y R.M. Rosenberg, "Chemical Thermodynamics: Basic Theory and Methods", 5th edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, pp 158-169.
 14. A. Kristl, A. Mrhar y F. Kozek, Intermolecular interactions of association and/or solvation type of guanine derivatives, En: "Proc. 11th Pharmaceutical Technology Conference", Manchester, 1992, Vol 1, pp 361-377.
 15. E. Tomlinson, Enthalpy – entropy compensation analysis of pharmaceutical, biochemical and biological systems, *Int. J. Pharm.*, **13**, 115 (1983).
 16. J.F.M. Kinkel, E. Tomlinson y P. Smit, Thermodynamics and extrathermodynamics of organic solute liquid – liquid distribution between water and 2,2,4-trimethylpentane, *Int. J. Pharm.*, **9**, 121 (1981).
 17. A. Dallos y J. Liszi, (Liquid + liquid) equilibria of (octan-1-ol + water) at temperatures from 288.15 K to 323.15 K, *J. Chem. Thermodynamics*, **27**, 447 (1995).
 18. G.E. Schumacher y J.B. Nagwekar, 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 (1974).
 19. G.E. Schumacher y J.B. Nagwekar, 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 (1974).
 20. B. Lundberg, Temperature effect on the water solubility and water octanol partition of some steroids, *Acta Pharm. Suec.*, **16**, 151 (1979).
 21. A.E. Beezer, W.H. Hunter y D.E. Storey, Quantitative Structure – Activity Relationships: the van't Hoff heats of transfer of resorcinol monoethers from water to n-octanol, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 815 (1980).
 22. J.C. Dearden y G.M. Bresnen, Thermodynamics of partitioning – absence of constant hydrophobic effect of intramolecular hydrogen bonding, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 82P (1982).
 23. J.C. Dearden, Thermodynamics of partitioning of some alkylphenols, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 108P (1981).
 24. R. Fleming, R.H. Guy y J. Hadgraft, Kinetics and thermodynamics of interfacial transfer, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 142 (1984).
 25. J.M. Quigley, K.M. Fahelelbom, R.F. Timoney y O.I. Corrigan, Temperature dependence and thermodynamics of partitioning of clofazimine analogs in the n-octanol/water system, *Int. J. Pharm.*, **58**, 107 (1990).
 26. S.W. Cheng, R. Shanker y S. Lindenbaum, Thermodynamics and mathematical modeling of the partitioning of chlorpromazine between n-octanol and aqueous buffer, *Pharm. Res.*, **7**, 856 (1990).
 27. K.J. Breslauer, L. Witkowsky y K. Bulas, The thermodynamics of transfer of phenol and aniline between nonpolar and aqueous environments, *J. Phys. Chem.*, **82**, 675 (1978).
 28. P. Haberfield, J. Kivuls, M. Haddad y T. Rizzo, Enthalpies, free energies, and entropies of transfer of phenols from nonpolar solvents to water, *J. Phys. Chem.*, **88**, 1913 (1984).
 29. W. Riebesehl y E. Tomlinson, Microcalorimetric determination of the enthalpies of distribution of organic solutes between water and oils, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 106P (1981).
 30. W. Riebesehl y E. Tomlinson, Enthalpies of solute transfer between alkanes and water determined directly by flow microcalorimetry, *J. Phys. Chem.*, **88**, 4770 (1984).
 31. G. Burgot y J.L. Burgot, Détermination simultanée de l'enthalpie libre via le coefficient de partage et de l'entropie de transfert eau – n-octanol de l'éphédrine par titrimétrie thermométrique, *Thermochimica Acta*, **81**, 147 (1984).
 32. G. Burgot y J.L. Burgot, Comparaison des paramètres thermodynamiques de transfert eau/n-octanol de la D(-) éphédrine et de la D(-) pseudoéphédrine, *Ann. Pharm. Fr.*, **44**, 313 (1986).
 33. G. Burgot, J. Huet y J.L. Burgot, Détermination des paramètres thermodynamiques de transfert eau/n-octanol de barbituriques: application aux relations quantitatives, *Eur. J. Med. Chem.*, **24**, 15 (1989).
 34. G. Burgot y J.L. Burgot, Principe de l'estimation par titrimétrie thermométrique de l'enthalpie et de l'entropie de transfert eau/n-octanol de solutes très lipophiles, *Thermochimica Acta*, **152**, 463 (1989).
 35. G. Burgot y J.L. Burgot, Water/n-octanol thermodynamic parameters of some phenothiazines, *Int. J. Pharm.*, **62**, r5 (1990).
 36. G. Burgot y J.L. Burgot, A first estimation of the thermodynamic parameters of water/n-octanol partitioning of some tricyclic antidepressants: similarities and differences with the values of other psychotropic drugs, *Int. J. Pharm.*, **94**, 135 (1993).
 37. G. Burgot y J.L. Burgot, Détermination par titrimétrie thermométrique des paramètres thermodynamiques de transfert eau/n-octanol de quelques anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Ann. Pharm. Fr.*, **53**, 13 (1995).

38. G. Burgot y J.L. Burgot, Determination simultanee de l'enthalpie, du coefficient de partage et de l'entropie de transfert eau/n-octanol de l'ephedrine par titrimetrie thermometrique: aspects cinetiques, *Thermochimica Acta*, **180**, 49 (1991).
39. R. Pérez y A. Gómez, Influencia de los substituyentes sobre las propiedades de reparto de las piridinas, *Rev. Col. Quím.*, **7**, 65 (1977).
40. N. Rodríguez, M.E. Tello y A. Gómez, Estudio de las interacciones OH--π por espectroscopía infrarroja y calorimetria de solución, *Rev. Col. Quím.*, **9**, 37 (1979).
41. R. Gómez, "Aspectos termodinámicos del reparto de los ácidos carboxílicos entre ciclohexano y agua", Tesis de Grado, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. E., 1979.
42. M.H. Torres, "Correlaciones Cuantitativas Estructura – Propiedad: Conectividad molecular y entalpias de transferencia de solutos", Tesis de Grado, Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D. C., 1993.
43. L. Giraldo, "Construcción de un microcalorímetro de conducción de calor de flujo y su aplicación en la determinación de entalpias de transferencia de solutos", Tesis de Doctorado, Postgrado en Química, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D. C., 1996.
44. S.L. Chow y J.B. Nagwekar, Elucidation of the role of hydrophobic bonding in influencing intestinal absorption of model sulfonamides and revealing possible mechanism of drug absorption in rat model, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 1221 (1993).