

Cosolvencia en Sistemas Acuosos de Uso Farmacéutico. Aplicación del Tratamiento del Efecto del Medio sobre la Solubilidad mediante Relaciones Lineales de Energía Libre (RLEL)

RUBEN H. MANZO y AMELIA A. AHUMADA

*Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba. Suc. 16, C.C. 61, 5016 Córdoba, Argentina*

RESUMEN. Tanto la dirección como la intensidad del efecto del medio (solvente) sobre los equilibrios de solubilidad de sólidos cristalinos puede racionalizarse en términos de RLEL. Se presentan resultados del efecto del medio sobre la solubilidad de analgésicos antipiréticos, derivados del ácido barbitúrico y ésteres de los ácidos p-amino- y p-hidroxibenzoicos, junto a datos de valores de hidrofobicidad de una variedad de grupos funcionales en mezclas acuosas de solventes hidroxílicos de uso farmacéutico, con la finalidad de ilustrar la utilidad de este tratamiento en la racionalización de la vehiculización de fármacos en solución y en particular del fenómeno de cosolvencia.

SUMMARY. The direction and intensity of solvent effects on solubility equilibria of crystalline solid compounds can be rationalized by a LFER treatment. Results concerning with medium effects on the solubility of antipyretics, barbituric derivatives, p-amino- and p-hydroxy- benzoic esters, and also hydrophobicity values of a variety of functional groups in pharmaceutical aqueous mixtures of hydroxylic solvents are reported. The usefulness of the LFER treatment to rationalize the vehiculization of drugs in solution, and particularly cosolvency, is shown.

INTRODUCCION

En el dominio de la ciencia farmacéutica es ampliamente conocido que la solubilidad de un fármaco puede ser sustancialmente modificada cambiando el disolvente o variando su composición. El manejo racional de esta propiedad es de relevante importancia en el campo de la formulación farmacéutica. Además, la farmacotecnia utiliza favorablemente aquellos cambios estructurales que modifican significativamente la solubilidad de un fármaco, *i.e.* preparación de sa-

les¹, preparación de ésteres, amidas, etc.².

En la actualidad, gracias al progreso de la físico-química orgánica y al desarrollo de disciplinas como la farmacocinética, se ha acrecentado nuestro conocimiento sobre los efectos que las modificaciones estructurales que se introducen en una molécula producen en sus propiedades físico-químicas y cómo, a su vez, tales cambios afectan los procesos de absorción, distribución, metabolización y eliminación de un fármaco.

PALABRAS CLAVE: Cosolvencia, mezclas acuosas de solventes hidroxílicos, efectos del medio sobre la solubilidad; relaciones lineales de energía libre.

KEY WORDS: Cosolvency, aqueous hydroxylic solvent mixtures; medium effects on solubility, linear free energy relationships.

El reconocimiento de la importancia que esta problemática tiene en el contexto de la ciencia farmacéutica, lo que excede largamente el campo estricto de la formulación, despertó nuestro interés en el desarrollo de un plan de investigación sobre algunos aspectos del efecto del medio (solvente) sobre la solubilidad de series de sustratos estructuralmente relacionados.

En la primera etapa de la investigación se desarrolló un tratamiento del efecto del solvente sobre los equilibrios de solubilidad de sólidos cristalinos, basado en la utilización de relaciones lineales de energía libre (RLEL)³; en las etapas siguientes se ha aplicado esta metodología al estudio del carácter hidrofílico-lipofílico que exhiben una variedad de grupos funcionales en sistemas de solventes hidroxílicos⁴⁻⁶.

El propósito de esta comunicación es presentar algunos datos del efecto del solvente sobre la solubilidad de derivados del ácido barbitúrico, de algunos analgésicos antipiréticos y de ésteres de los ácidos p-amino- y p-hidroxibenzoicos en los sistemas etanol-agua (EtOH-H₂O) y etanol-ciclohexano (EtOH-CH) y también propilenglicol-agua (PrG-H₂O) y polietilenglicol-agua (PEG-H₂O), con el objeto de ilustrar la utilidad del tratamiento RLEL en la racionalización de la vehiculización de fármacos en solución y en particular del fenómeno de cosolventancia.

FORMULACION DE RLEL

Consideremos el equilibrio heterogéneo que se establece cuando un exceso de sólido cristalino (por simplicidad un no-electrolito) A_x está en contacto con un solvente s₁ a presión y temperatura constantes:



La concentración de A_x en la solución es entonces su solubilidad en s₁ y es una constante para esas condiciones.

Si ahora perturbamos el equilibrio, por ejemplo agregando un solvente miscible, producimos una nueva condición s₂, para la cual el equilibrio responde aumentando o disminuyendo la solubilidad según la naturaleza del sustrato y del cambio en las condiciones del solvente. Tal variación de solubilidad involucra un cambio en la energía libre del sistema (ΔG_x) como se describe en la ecuación 2.

$$-2,303 RT(\log S_{x_2} - \log S_{x_1}) = \Delta G_{x_{12}} \quad (2)$$

Es de destacar que en situaciones de interés farmacéutico, a menudo ocurren cambios espectaculares en la solubilidad; así, por ejemplo, cuando se pasa de agua a propilenglicol, la solubilidad del p-aminobenzoato de butilo aumenta 1817 veces; el cambio de agua a etanol disminuye 6700 veces la solubilidad de la glicina.

Consideremos ahora el equilibrio de solubilidad de un segundo compuesto A_y estructuralmente relacionado al primero, al cual perturbamos en la misma forma que como hicimos con A_x, es decir pasando de s₁ a s₂; el equilibrio de A_y, dado que es un compuesto similar a A_x, responderá de una manera semejante, aunque con mayor o menor intensidad, al cambio en las condiciones del medio.

El comportamiento que se observa experimentalmente es que las correspondientes variaciones en energía libre ΔG_{x₁₂} y ΔG_{y₁₂} se relacionan linealmente³.

Las magnitudes experimentales que se correlacionan son datos de log S_y versus datos de log S_x, que corresponden

a valores de solubilidad de A_y y A_x en la misma serie de condiciones de solvente adecuadamente seleccionadas: s_1 , s_2 , s_3 , etc. De este modo se obtienen correlaciones lineales de excelente calidad, las que pueden expresarse convenientemente mediante las ecuaciones 3 ó 4.

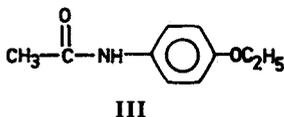
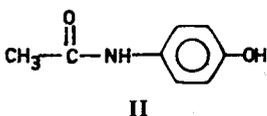
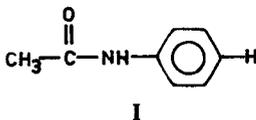
$$\log S_y = P_y \cdot \log S_x + C \quad (3)$$

$$\log S_y - \log S_y^0 = P_y (\log S_x - \log s_x^0) \quad (4)$$

$$\Delta \log S_y = P_y \cdot \Delta \log S_x$$

EL PARAMETRO DEL EFECTO DEL MEDIO (P_y)

Vamos a ilustrar el significado de P_y utilizando como modelo tres moléculas química y farmacológicamente relacionadas: acetanilida (I), paracetamol (II) y acetofenetidina (III).



Consideraremos la variación de la solubilidad de estos derivados en dos sistemas en los que puede modificarse la lipofilidad variando la composición de los mismos; así, en EtOH-H₂O, incrementando la proporción de EtOH, aumenta la lipofilidad de la mezcla,

mientras que en EtOH-CH la lipofilidad aumenta con incrementos en la proporción de hidrocarburo.

a. Sistema EtOH-H₂O. Aquí, la solubilidad de I, II y III aumenta al incrementar el contenido alcohólico de la mezcla, es decir al aumentar la lipofilidad.

El cambio estructural $A_x \rightarrow A_y$ entre los derivados I y II consiste en la introducción de un -OH en reemplazo de un -H aromático. Esta modificación confiere a II un mayor carácter hidrofílico respecto a I.

Ahora bien: si aumentando la lipofilidad del sistema aumenta la solubilidad de ambos derivados, es razonable suponer que la variación de la solubilidad será mayor en el derivado más lipofílico; esto es precisamente lo que se observa experimentalmente. Los datos de solubilidad de I y II en EtOH-H₂O 0-70%, correlacionados de acuerdo a la ecuación 3 originan un valor de $P_y = 0,85$ (tabla 1, figura 1); esto indica que $\log S_{II}$ aumenta sólo 0,85 veces por cada vez que lo hace $\log S_I$.

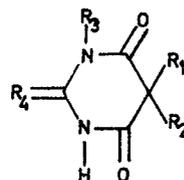
Consideraremos ahora el cambio estructural II \rightarrow III, donde el -OH aromático se modifica a -OCH₂CH₃; tal cambio confiere a III un mayor carácter lipofílico respecto a II; en consecuencia, es de esperar una situación inversa a la precedente. Experimentalmente se encuentra un valor de $P_y = 1,36$ para la correlación III/II (tabla 1), es decir que $\log S_{III}$ crece al aumentar la lipofilidad del solvente, 1,36 veces más rápidamente que $\log S_{II}$.

b. Sistema EtOH-CH. En este sistema la solubilidad de I, II y III disminuye con el aumento del contenido de CH. Por un razonamiento análogo al utilizado precedentemente, puede supo-

Derivados Correlacionados ^a	EtOH - H ₂ O			EtOH - CH		
	Py	r	ΔlogSy	Py	r	Δlog Sy
II/I	0,85	0,985	1,37	1,70	0,995	- 3,28
III/II	1,36	0,992	1,85	0,64	0,993	- 1,84

a. Datos de solubilidad tomados de las referencias 5 y 6

Tabla 1. Correlación de acuerdo con la ecuación 3 de datos de solubilidad de acetaminida (I), paracetamol (II) y acetofenitidina (III).



Derivado	- R ₁	- R ₂	- R ₃	- R ₄	PM
IV. Barbital	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	H	O	184,18
V. Metarbital	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	O	193,16
VI. Butabarbital	-CH ₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	H	O	212,23
VII. Vinbarbital	-CH ₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}=\text{CHCH}_3 \end{array}$	H	O	224,25
VIII. Tiopental	-CH ₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	H	S	242,33
IX. Tiamilal	-CH ₂ CH=CH ₂	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	H	S	254,34
X. Fenobarbital	-CH ₂ CH ₃		H	O	232,24
XI. Amobarbital	-CH ₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	O	226,27
XII. Pentobarbital	-CH ₂ CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	O	226,27

Tabla 2. Derivados del ácido barbitúrico usados en este estudio.

nerse que la solubilidad del derivado más hidrofílico disminuirá más rápido cuando aumenta la lipofilidad de la mezcla. Esta predicción se verifica experimentalmente ya que, como muestra la tabla 1, se obtienen valores de P_y de 1,70 para II/I y 0,64 para III/II. Debe destacarse, entonces, que la pendiente mayor que la unidad en el primer sistema se torna menor que la unidad en el segundo y viceversa. Este comportamiento se ilustra en la figura 1.

c. Primera generalización práctica.

Los resultados acumulados durante el desarrollo de esta investigación, mostraron que el comportamiento descrito precedentemente es de tipo general y permitieron el enunciado de la siguiente generalización, la que originalmente fue denominada^{3,4} "análisis mediante el modelo de la condición de máxima solubilidad (MCMS)".

Dados dos compuestos estructuralmente relacionados A_x y A_y , cuya solubilidad se determina en una serie de solventes de lipofilidad creciente: a) cuando el aumento en la lipofilidad del solvente aumenta la solubilidad de A_x , el mismo cambio producirá sobre A_y un aumento de solubilidad, que será mayor si éste es más lipofílico y menor si es más hidrofílico que A_x ; b) por el contrario, cuando el aumento en la lipofilidad del solvente produce una disminución en la solubilidad de A_x , el efecto sobre A_y será menor si éste es más lipofílico y mayor si es más hidrofílico.

Además de las reglas enunciadas, el tratamiento RLEL permite realizar predicciones cuantitativas sobre las variaciones de solubilidad, como veremos en las secciones siguientes.

PARTE EXPERIMENTAL

Los siguientes derivados, utiliza-

dos en las determinaciones de solubilidad, fueron obtenidos y purificados como se indica: barbital (IV) (Bayer), pf 189-91°C (recristalizado de agua); amobarbital (XI), extraído con clorofórmico de comprimidos "Quait N" (Quim. Ariston SA), pf. 155,5-56,5 °C (recristalizado de EtOH-H₂O 20-80); fenobarbital (X) (Drog. Hellman) pf. 174-76 °C (recristalizado de Et-OH-H₂O 50-50).

La preparación de las mezclas de solventes y la determinación de los equilibrios de solubilidad a 25°C se describen en trabajos previos³⁻⁵.

Se utiliza la molalidad como unidad de concentración para expresar las solubilidades.

Los datos de solubilidad tomados de la literatura se referencian adecuadamente, señalando las unidades utilizadas en cada caso.

Los parámetros de regresión lineal que se informan en las tablas fueron calculados por el método de los cuadrados mínimos.

DERIVADOS DEL ACIDO BARBITURICO

Estos derivados conforman una de las familias de fármacos que más han sido estudiadas en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas. Existe una frondosa literatura sobre propiedades de estos derivados en solución; se encuentran también datos sobre la solubilidad en mezclas EtOH-H₂O⁷, algunos de los cuales se utilizan aquí en la correlación del efecto del solvente por medio del tratamiento RLEL.

La tabla 2 muestra la estructura de los derivados IV a XII, para los cuales se dispone de datos de solubilidad. El grupo incluye modificaciones estructurales en las cadenas hidrocarbonadas (R_1 , R_2), reemplazo de O por S (VIII y IX) y un derivado N-metilado (V).

Compuestos Correlacionados	Rango	Nº de puntos	Pendiente P _y	Ordenada C	r	ΔlogS _y
a - Sistema EtOH - H ₂ O ^a						
%EtOH						
V/IV	0 - 70	8	1,26	-0,234	0,999	1,35
VI/IV	"	"	1,74	0,086	0,999	1,88
VII/IV	"	"	1,68	-0,155	0,999	1,80
VIII/IV	"	"	2,43	-0,095	0,999	2,66
IX/IV	"	"	2,64	-0,042	0,999	2,88
X/IV	"	"	1,66	0,043	0,999	1,84
XI/IV	"	"	2,19	0,482	0,998	2,34
XII/IV	"	"	2,09	0,469	0,992	2,44
b - Sistema EtOH - CH						
%CH						
XI/IV	96 - 60	7	0,926	0,575	0,998	-1,26
X/IV	"	"	0,845	-0,141	0,997	-1,18

a. Los datos de solubilidad en EtOH - H₂O fueron tomados de la referencia 7 y están expresados en moles/litro.

Tabla 3. Correlación de datos de solubilidad según la ecuación 3

a. *Sistema EtOH-H₂O*. La solubilidad de estos derivados aumenta considerablemente (1,3 a 2,4 unidades logarítmicas) con incrementos en la concentración de EtOH hasta llegar a un máximo entre 80-100% EtOH.

Cuando los datos de solubilidad a 25°C en el rango 0-70% EtOH se correlacionan de acuerdo con la ecuación 3, utilizando el barbital (IV) como compuesto de referencia (A_x), se obtienen los resultados que se muestran en la tabla 3, parte a, donde puede observarse la calidad de las correlaciones lineales que se obtienen en todos los casos.

La inspección de la tabla revela, además, que la introducción de porciones lipofílicas en los derivados conduce a una respuesta más acentuada de los equilibrios de solubilidad al efecto del solvente, originando valores de P_y considerablemente mayores que la unidad.

1. *Derivados con cadenas laterales completamente saturadas*. Para los 6 derivados con restos alquílicos saturados incluyendo V, con N-CH₃ y VIII con S en reemplazo del O, existe una correlación perfectamente lineal entre P_y y el peso molecular (PM) de los derivados, tal

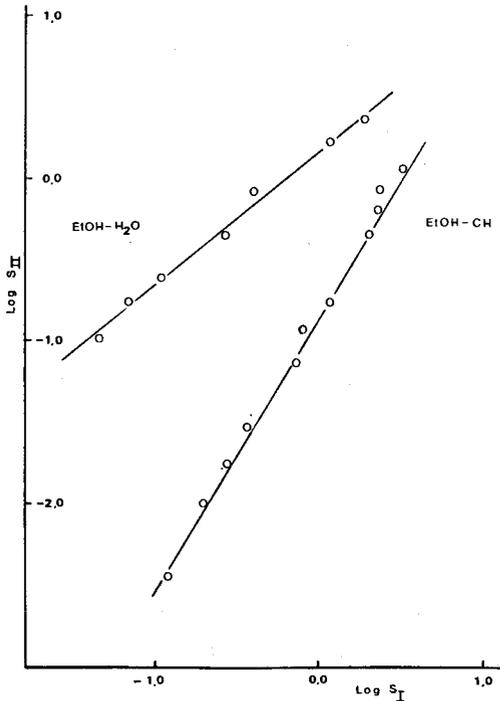


Figura 1. Gráfico de log S_{II} vs. log S_I en EtOH - H₂O y EtOH - CH

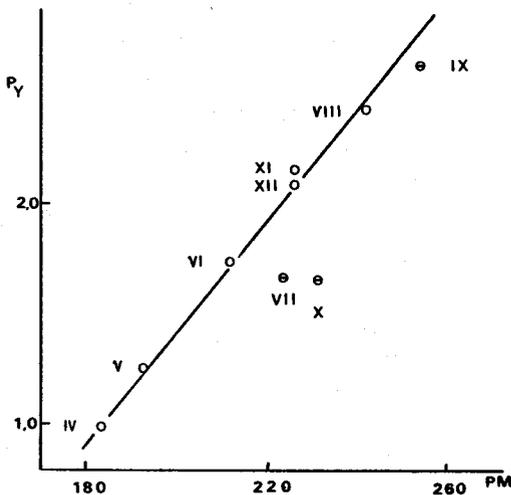


Figura 2. Gráfico de P_y vs. PM de derivados del ácido barbitúrico según datos de la tabla 3, parte a.

como se muestra en la figura 2. La ecuación 5 corresponde a la regresión lineal de esta correlación.

$$P_y = 2,53 \cdot 10^{-2} \cdot (PM) - 3,62 \quad r = 0,995 \quad (5)$$

2. Presencia de insaturaciones en las cadenas laterales. Existen abundantes evidencias de que los electrones π de dobles ligaduras CC en compuestos alifáticos o aromáticos confieren a éstos un mayor carácter hidrofílico con respecto a sus homólogos saturados^{8,9}. En consecuencia, dentro del contexto del tratamiento RLEL, es de esperar que los valores de P_y para derivados que posean una o más insaturaciones en sus cadenas hidrocarbonadas sean menores que el correspondiente a un derivado saturado del mismo PM. Este comportamiento se verifica experimentalmente, como se observa en la figura 2, donde los valores de P_y correspondientes a los derivados VII, IX y X son segregados de la línea de regresión en la dirección esperada. El valor que más se aleja corresponde al derivado con más insaturaciones, el fenorbabital (X).

b. Sistema EtOH-CH. Aquí la solubilidad de los derivados del ácido barbitúrico disminuye significativamente al aumentar la proporción de CH. Por ejemplo, modificando la composición de 60 a 96% de CH, la solubilidad disminuye aproximadamente 1,2 unidades logarítmicas. El análisis en términos RLEL predice una inversión en el valor de P_y respecto al que se obtiene en EtOH-H₂O.

Las correlaciones que se presentan en la parte b) de la tabla 3, muestran que se obtienen valores de P_y menores que la unidad. La inspección de estos valores revela, sin embargo, que los P_y que se obtienen en EtOH-CH se acercan más a la unidad que los que se ob-

tienen en EtOH-H₂O para el mismo derivado; en otras palabras, la sensibilidad a los cambios estructurales IV → XI y IV → X del sistema EtOH-H₂O es mayor que la del sistema EtOH-CH. El análisis de este punto está fuera del propósito de este trabajo, por haber sido discutido previamente⁶, ya que existen cambios estructurales como I → II, donde la sensibilidad que exhiben los dos sistemas es inversa, o cambios como II → III donde la sensibilidad es semejante en ambos sistemas.

COSOLVENCIA EN SISTEMAS ACUOSOS DE USO FARMACEUTICO

Una de las características de los principales solventes de uso farmacéutico miscibles con el agua es que todos poseen grupos hidroxilos. Además del etanol, el glicerol, el propilenglicol, (PrG) y en menor medida el butilenglicol son utilizados en mezclas acuosas como vehículos en formulaciones farmacéuticas. Los polietilenglicoles (PEG), aunque estructuralmente son poliéteres con grupos hidroxilos sólo en los extremos de la cadena, originan mezclas acuosas con propiedades comparables a las del grupo de solventes hidroxílicos. Además, deben mencionarse los derivados sólidos polihidroxilados, como azúcares y sorbitol, cuyas soluciones acuosas presentan algunas similitudes¹⁰ con los sistemas mencionados.

a. Utilidad del tratamiento RLEL en la predicción de solubilidad. Si tomamos como modelo el sistema EtOH-H₂O, vemos que disponiendo de datos de solubilidad del compuesto de referencia de una serie y del valor P_y para un derivado estructuralmente relacionado A_y, por medio de la ecuación 4 puede inferirse el $\Delta \log S_y$ entre el agua y una

composición dada de la mezcla de EtOH-H₂O.

En trabajos de pre-formulación, o durante el diseño de una formulación, una situación que se presenta con frecuencia es que se dispone del valor de la solubilidad en agua de un derivado (S_y^o) y, en consecuencia, conociendo $\Delta \log S_y$ puede predecirse el valor S_y para una composición dada de la mezcla.

b. Fuentes de valores de P_y. El parámetro P_y para un derivado dado de una serie homóloga, tal como se ha mostrado con los ácidos barbitúricos, puede calcularse mediante ecuaciones como la 5; de este modo, puede predecirse el valor de P_y que es de esperar para un derivado sobre el cual no se dispone de datos, o que todavía no ha sido sintetizado.

Es necesario destacar que las evidencias experimentales indican que P_y posee propiedades aditivo-constitutivas^{3,8,11}, es decir que dentro del error experimental, el ΔP_y en EtOH-H₂O que produce la introducción de un -CH₂- (y de un modo general cualquier grupo funcional), es una constante en cualquier molécula que proporcione un entorno semejante al de aquéllas con que fueron calculados los valores. Es decir que debe tenerse en cuenta que los efectos inductivos, estérico y de resonancia juegan un papel importante en la hidrofiliidad resultante para cualquier grupo funcional.

Para la extensión de cadenas hidrocarbonadas en no-electrolitos, los resultados disponibles en EtOH-H₂O permiten tomar un valor de ΔP_y de 0,24 ± 0,04 para la introducción de una unidad -CH₂- como una aproximación razonable.

Aunque hemos calculado valores

Grupos funcionales unidos al anillo aromático	Hidrofilicidad relativa al hidrógeno aromático expresada como $(P_y - 1) = \Delta P_y$
- CONHCH ₃	- 0,33
- NH ₂	- 0,28
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OCCH}_3 \end{array}$	- 0,26
- NHCOCH ₃	- 0,20
- OH	- 0,15
- OCH ₃	- 0,09
- N(CH ₃) ₂	- 0,05
- H	0,00
- OCH ₂ CH ₃	0,17
- N(CH ₃)COCH ₃	0,26
- COOCH ₃	0,33
- COOCH ₂ CH ₃	0,64
- COO(CH ₂) ₂ CH ₃	1,04

Tabla 4. Hidrofilicidad de grupos funcionales en EtOH - H₂O

(Para detalles sobre los compuestos utilizados en la determinación de cada grupo, ver referencia 5.).

de hidrofilicidad de un cierto número de grupos funcionales en EtOH-H₂O^{5,6}, algunos de los cuales se muestran en la tabla 4, todavía no se dispone de un número suficiente de datos para componer una tabla razonablemente completa.

c. Extensión a otros sistemas de solventes acuosos. En otros sistemas acuosos se dispone de menos información; sin embargo, los datos disponibles permiten realizar algunas comparaciones interesantes. Por ejemplo, la serie homóloga de ésteres del ácido p-amino-benzoico, origina en PrG-H₂O valores de P_y en función de PM^3 razonablemente semejantes a los que se obtienen en EtOH-H₂O.

En el sistema PEG-H₂O, los ésteres del ácido p-hidroxi-benzoico exhiben un comportamiento similar al que se observa en EtOH-H₂O. En efecto, los resultados que se muestran en la tabla 5 indican, en primer lugar, que se obtienen RLEL cuando los datos de solubilidad en el rango 0-100% PEG se correlacionan de acuerdo con la ecuación 3. Obsérvese que el cambio en la solubilidad en estos derivados va de 2,1 a 4 unidades logarítmicas.

Por otra parte, para la serie homóloga (derivados XIII a XVI) se obtiene la relación entre P_y y PM que se muestra en la figura 3 y que se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$P_y = 1,52 \times 10^{-2} (PM) - 1,33 \quad r = 0,999 \quad (6)$$

-R	rango	nº de puntos	Py pendiente	C ordenada	r	$\Delta \log S$	PM
-CH ₃	(XIII) 0-100%	6	1,00	0,000		2,14	152,14
-C ₂ H ₅	(XIV) "	"	1,20	-0,138	0,998	2,53	166,14
-nC ₃ H ₇	(XV) "	"	1,41	-0,261	0,995	2,96	180,20
-nC ₄ H ₉	(XVI) "	"	1,64	-0,139	0,994	3,42	194,20
-CH ₂ - 	(XVII) "	"	1,86	-0,513	0,996	3,98	228,14

Tabla 5. Correlación de datos según la ecuación 3, en el sistema PEG - H₂O, para derivados de HO--COOR, tomando como referencia XIII (los datos de solubilidad utilizados fueron tomados de la referencia 12 y están expresados en moles/litro).

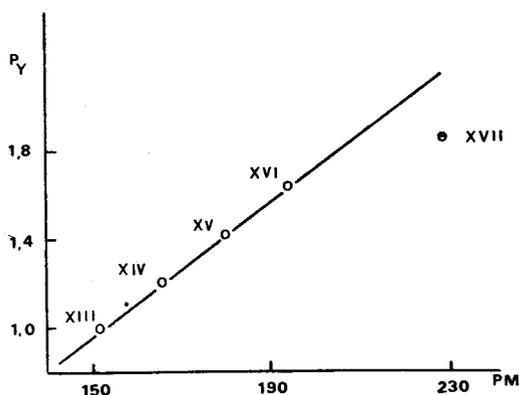


Figura 3. Gráfico de Py vs. PM para los parabenos en PEG - H₂O; datos tomados de la tabla 5.

Como se observa en la figura, el valor de Py correspondiente al éster bencílico XVII se desvía de la correlación de la serie homóloga en la dirección esperada, del mismo modo en que lo hace X en la serie de los barbitúricos.

En consecuencia, cuando no se dispone de valores de Py para estos sistemas acuosos, es razonable utilizar los correspondientes valores obtenidos en EtOH-H₂O como una aproximación razonablemente buena.

Por último, debe destacarse que la información que proporciona el tratamiento RLEL concierne siempre con variaciones de solubilidad ($\Delta \log S$), es decir, solubilidades relativas y en ningún caso a solubilidades en términos absolutos, ya que esta última depende también de la energía del sólido, mientras que en términos de solubilidades relativas ese factor se cancela.

AGRADECIMIENTOS: Al Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Provincia de Córdoba por los subsidios 064/82 y 185/83.

Al CONICET por la beca que usufructa A.A. Ahumada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berge, S., L. Bighley y D. Monkhouse (1977). *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19
2. Polderman, J. (1977) en "*Formulation and Preparation of Dosage Forms*" (J. Polderman, editor), Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, The Netherlands, págs. 14-6.

3. Manzo, R. H. (1982), *J. Pharm. and Pharmacol.* 34, 486-92
4. Manzo, R. H. (1983), *Anales Asoc. Quím. Argentina*, 71, 47-55
5. Manzo, R.H., A.A. Ahumada y E. Luna, *J. Pharm. Sci.* (en prensa)
6. Manzo, R.H., A.A. Ahumada y E. Luna, *Anales Asoc. Quím. Argentina* (en prensa)
7. Breon, T.L. y A. Paruta (1970), *J. Pharm. Sci.*, 59, 1306-13
8. Leo, A., C. Hansch y D. Elkins (1971), *Chem. Rev.*, 71, 525-616
9. Rekker, R. F. y H. M. Kort (1979), *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* 14, 479-88
10. Paruta, A. (1964), *J. Pharm. Sci.*, 53, 1252-4
11. Davis, S., T. Higuchi y J. Rytting, (1974) en "*Adv. Pharm. Sci.*" (Bean, H. S., Beckett, A. H. y Carless, J. T., eds.), Academic Press, 4, 104-261
12. Shihab, F., W. Sheffield, J. Sprowls y J. Nematollani, (1970), *J. Pharm. Sci.* 59, 1574-7