



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DEL FÁRMACO
ANTIINFLAMATORIO MELOXICAM CON Cu(II)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERA QUÍMICA

P R E S E N T A:
DOMÍNGUEZ CASTAÑEDA RAQUEL

ASESORA: Dra. MARÍA DEL ROSARIO MOYA
HERNÁNDEZ

COASESOR: M.C. LUIS IGNACIO REYES GARCÍA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
 ASUNTO: VOTO APROBATORIO
 SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**
Estudio de la interacción del fármaco antiinflamatorio Meloxicam con Cu (II)

Que presenta la pasante: **Raquel Domínguez Castañeda**
 Con número de cuenta: **40707576-2** para obtener el Título de: **Ingeniera Química**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de marzo de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José de Jesús Pérez Saavedra	
VOCAL	Q. Sonia Rincón Arce	
SECRETARIO	Dra. María del Rosario Moya Hernández	
1er SUPLENTE	M. en C. Leticia Zúñiga Gómez	
2do SUPLENTE	M. en C. María del Rosario Rodríguez Hidalgo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas leyendo, opinando y corrigiendo pacientemente la realización de la misma, dando ánimo, acompañándome en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad, por lo cual les quiero agradecer.

En primer lugar a mis padres y a mi hermano, quienes han sido un apoyo moral y económico para lograr esta meta. Gracias por su cariño y paciencia.

A la UNAM por darme la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios, porque es un verdadero orgullo ser universitario.

A la FES Cuautitlán por abrirme las puertas a este gran sueño y por toda la formación personal y académica que me brindó.

Al Laboratorio de Físicoquímica Analítica (L-10), por brindarme los servicios e insumos necesarios para la realización de este gran proyecto.

A mi asesora Ma. delRosario Moya Hernández por confiar plenamente en mí durante la realización de la tesis, por el tiempo dedicado durante mi estancia en el L-10 y por cada una de sus oportunas correcciones y observaciones para este trabajo. Gracias por su amistad y cariño.

A mi asesor Luis Ignacio Reyes García, porque dedicó su tiempo a enseñarme todo lo necesario para la parte experimental de la tesis y revisó minuciosamente la parte escrita para que todo saliera perfecto. Espero haber logrado tu objetivo ☺. Gracias por confiar en mí.

Rodolfo Gómez Balderas, Dr. gracias por brindarme la oportunidad de formar parte del L-10 y creer en mí aun sin conocerme, gracias por la amistad y confianza que me ha brindado.

Al Dr. Alberto Rojas Hernández, por el tiempo dedicado para obtener buenos resultados y porque escucharlo hablar con tanta pasión de la química analítica me contagió.

Al maestro Juan Carlos Rueda, porque en las pocas charlas que tuvimos durante mi estancia en el L-10 siempre me alentó a salir adelante.

A Gabriel Nava por brindarme sus conocimientos y ayudarme a resolver grandes dudas durante la realización de mi tesis, porque fuiste un asesor más durante este proyecto.

A mis sinodales Dr. Jesús Pérez, Q. Sonia Rincón, M.C. Leticia Zúñiga, por el tiempo y el cuidado que dedicaron para la correcta revisión de esta tesis, por enriquecer mi trabajo con cada uno de sus comentarios y observaciones y sobre todo gracias por hacerme ver que todo mi esfuerzo se ve plasmado en estas páginas.

A la M.C. Rosario Rodríguez, por haber dedicado su tiempo a la meticulosa revisión de mi tesis y por haberme brindado la confianza en mis momentos de desesperación.

Al Ingeniero Arturo Ortega, por confiar en mí y atreverse a hacerse responsable sobre mi ejercicio profesional. A partir de hoy la responsabilidad será solo mía. Gracias por su confianza.

A todos mis profesores no solo de la carrera, sino de toda la vida, porque cada uno ha sido parte de mi formación profesional. Gracias por adentrarme al bello y maravilloso mundo del saber.

A todos los que no creyeron en mí y pusieron obstáculos para que yo claudicara. Porque gracias a ustedes me aferré cada vez más a este sueño.

Al proyecto PAPIIT IN222011: “Equilibrios en Solución de Fármacos Anti-inflamatorios no Esteroides con Cu(II) y Zn(II)”, por el apoyo económico para la realización de este proyecto.

Al proyecto PACIVE GC II “Estudios Teórico Experimentales de Sistemas Reaccionantes Multicomponentes”, por todo el apoyo otorgado durante la realización de este trabajo.

Espero nunca defraudarlos profesionalmente.

Gracias por creer y confiar en mí.

DEDICATORIAS

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón. Sin importar en donde estén y si algún día llegaran a leer estas líneas, quiero darles las gracias por formar parte de mi vida, de mis sueños y de mis ilusiones. Gracias por todo lo que me han brindado y por sus bendiciones. Mi mejor manera de agradecerles es dedicándoles esta tesis que realicé con tanto amor y esfuerzo.

Sin duda a la mejor mamá... esa eres tú mami por que has dado tu vida por mí, te desvelaste a mi lado (hasta me ayudabas a hacer la tarea, ¿lo recuerdas?), a pesar de mis errores nunca dejaste de confiar en mí, me apoyaste en cada decisión, me corregiste cuando estuve mal, por que sin tí nunca hubiera salido adelante en los momentos difíciles de mi vida. Gracias por ser mi mejor amiga, por regalarme la vida y por estar cuidando cada uno de mis pasos, este logro también es tuyo. ¡¡¡Te amo mami!!!

A mi papi, este logro también lo quiero compartir contigo por que me has apoyado desde la infancia y has trabajado muy duro para darnos lo mejor, quiero agradecerte porque cuando te defraudé siempre me apoyaste, quiero que sepas que eres una persona muy especial para mí... Y tal vez nunca lo he dicho, pero ¡¡¡te amo papá!!!

A mi hermano, a quien desde muy pequeño le tocó sufrir mis locuras. Gracias Marco por aguantar a la hermana grande y porque en los momentos más difíciles es cuando me has demostrado tu cariño y tu apoyo. A ti también te amo aunque me metas de una patada al closet.

☺

A mi abuelita Pachita con todo mi cariño y respeto, porque espero que desde donde estés algún día te sientas orgullosa de mí. Es difícil perder a un ser querido y yo, aún no me acostumbro a que ya no estés aquí. ¡¡¡Te extraño mucho!!!

A mi abue Chenchu, porque es muy cierto lo que dicen: nadie sabe lo que tiene hasta que lo pierde y ahora comprendo lo mucho que te quiero, ahora que ya no estas aquí me quedo con los buenos recuerdos.    Nunca te olvidar ...!!!

A mi abuelita Herme y a mis padrinos, por todo el apoyo que un día me dieron.

A Oscar, porque desde hace ocho años siempre has estado a mi lado apoyándome y alentándome a salir adelante, te has preocupado por mí y me has procurado. Gracias por todo momento compartido, tu sabes lo especial que eres para mí.    T.Q.M...!!!

A Darío, mi mejor amigo porque me has soportado. Gracias porque has puesto tu hombro para apoyarme en mis momentos tristes y también has sido mi cómplice en muchas de mis locuras.    T.Q.1Ch!!!

A Poncho, me cuesta aceptarlo pero es verdad  ... , sin tu ayuda y apoyo no hubiera podido pasar algunas materias en la Uni. Gracias por la amistad que me has brindado y por cada una de tus carcajadas, sabes que te quiero.

A Omarcito, sin duda sufrimos juntos en la Uni y nunca dejamos de apoyarnos, a tu lado he compartido bellos momentos que siempre llevará en mi corazón.    Te quiero muchísimo!!!

Marco Franco, tampoco te quedas atrás, en ti encontró un gran amigo, gracias por la confianza depositada en mí, porque hiciste que mi estancia en el L-10 fuera más amena con nuestras pláticas, no se t , pero    yo sí te quiero mucho!!!

Arturo, amiguitoBotin gracias por todo el cariño que siempre has demostrado hacia mí, fue un placer compartir tan chidos momentos contigo (fiestas, alegrías, tristezas, enojos, preocupaciones, tareas), espero que a pesar de la distancia conservemos esta amistad por muchos años.    T.Q.M...!!!

A Juanjo, porque has sabido ser un excelente amigo, apoyándome en los momentos difíciles y siempre has tenido un buen consejo para mí. Gracias por tu amistad y cariño. ¡¡¡Te extraño!!!

A Gabriel Nava, gracias por ser tan buen amigo, porque en los últimos meses me has hecho reír, me has levantado el ánimo y me has enseñado a sonreírle a la vida. Gracias por todo, ¡¡¡Te quiero!!!

Juana Rocío, una gran amiga medio loca, pero una persona a la que admiro mucho. Gracias por contagiarme tu locura. ¡¡¡Te quiero!!!

A los I.Q's 34, porque ha sido un orgullo pertenecer a esta generación, siempre nos apoyamos unos a otros, fuimos una generación muy organizada y muy pachanguera, gracias a todos los que me brindaron su amistad y cariño: Gaby Barreto, Chavelas, Beto, Mike, Piwi, Sergio, Tania, Ileana, Efrén, Ángel, Dany, Flow, Citlalli, Héctor, Luisa, Yesenia, Jazmín, Topanga, Cacheton, Vero. Cada uno de ustedes ocupa un lugar especial en mi corazón. ¡¡¡Los quiero!!!

Cuter carnalito a ti también ¡¡¡te quiero mucho!!! sin importar que solo te acuerdas de mí cuando te conviene.

A los que han formado parte del laboratorio 10, porque ha sido un placer compartir momentos con cada uno de ustedes: Ricardo, Martha, Dulce, Raúl, Roberto García, Ely, Gaby Vera, Jesús, Jenny, Yessica, Adriana.

A la Dra. Lupita y la Maestra Kary, gracias por brindarme su amistad y confianza. Porque me llevo cosas muy buenas de ustedes. Gracias por ser excelentes personas.

A Luis y a Sandy, porque ambos fueron mis profesores y aprendí mucho de ustedes. Gracias por las veces que me han permitido ser parte de sus charlas.

A Rosario y a Rodolfo, porque además de brindarme la oportunidad de realizar este proyecto, me brindaron su amistad.

A las chicas del tocho y a los coaches (Cecy y Jorge): porque en este deporte aprendí muchas cosas, aprendí a no darme por vencida y sobre todo porque jugando como lo hicimos mi amor y mi pasión a mi carrera se hicieron más fuertes y más intensos. Ahora llevo grabadas esas dos letras "I.Q." en mi corazón.

A Dios y a la Virgen de Guadalupe, porque han iluminado mi camino, dándome la fuerza y el coraje para hacer este sueño realidad, porque inmerecidamente han puesto sus bendiciones en mí y me han dado la sabiduría para salir adelante ante las adversidades. ¡¡¡GRACIAS...!!!

Con amor, admiración y respeto a mis padres y a mi hermano. Gracias por darme la familia que ahora somos y por creer en mí.

RACHEL

La presente tesis fue elaborada en las instalaciones del laboratorio de Físicoquímica Analítica (L-10) de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES	8
1.1. LA ARTRITIS REUMATOIDE	9
1.1.1. Síntomas de la A.R.	9
1.1.2. Medicamentos para el tratamiento de la A.R.	11
1.2. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	11
1.2.1. Clasificación de acuerdo a la naturaleza química de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos	13
1.3. OXICAMS	14
1.4. EL MELOXICAM	15
1.5. IONES METÁLICOS DE INTERÉS BIOLÓGICO	16
1.6. COBRE	17
1.6.1. Biodisponibilidad del cobre	17
1.6.2. Rol del cobre en el cuerpo humano	18
1.6.3. Rol antiinflamatorio del cobre	19
1.7. COMPLEJOS DE COBRE CON AINEs	21
1.7.1. Estabilidad de Cu-AINEs en medio biológico	22

1.8. COMPLEJOS METAL-MELOXICAM REPORTADOS	
EN LA LITERATURA	22
1.9. ESTABILIDAD DE UN COMPLEJO	24
1.9.1. Factores que afectan la estabilidad de los complejos metálicos	25
1.10. DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO	25
1.10.1. Métodos experimentales para la determinación de constantes de equilibrio	26
1.10.2. Valoraciones Espectrofotométricas	28
1.10.2.1. Absorción de luz por las moléculas	29
1.10.2.2. Energía de las moléculas	29
1.11. ESPECTROSCOPIA VISIBLE Y ULTRAVIOLETA	29
1.11.1. Ley de Lambert-Beer	32
1.11.2. Espectro electrónico	32
1.11.3. Factores que afectan las mediciones espectrofotométricas	34
1.11.3.1. Efecto del solvente	34
1.11.3.2. Efecto del pH	35
1.11.3.3. Efecto de la temperatura	35
1.11.4. Absorción de radiación UV o Vis por iones metálicos	35
1.11.5. El número de complejos formado	36
1.12. DETERMINACIÓN DE LA ESTEQUIMETRÍA Y CONSTANTES DE FORMACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS	36
1.12.1. Método de Variaciones Continuas o Método de Job	36
1.12.2. Método de Relaciones Molares	39
3.13. PROGRAMAS COMPUTACIONALES PARA LA DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE EQUILIBRIO	40

3.13.1. SQUAD	41
3.13.2. TRIANG	43
3.13.3. SIBYLA	44
3.13.4. MEDUSA	45
CAPÍTULO 2. MATERIALES Y METODOLOGÍA	46
2.1. MATERIALES	47
2.1.1. Equipo	47
2.1.2. Reactivos	48
2.1.3. Equipo de cómputo	48
2.1.4. Programas computacionales	48
2.2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	49
2.2.1. Valoraciones en medio acuoso	49
a) Preparación de soluciones en medio acuoso	49
b) Calibración de los equipos para su uso en sistemas de medio acuoso	50
c) Sistema de trabajo	50
❖ Relaciones Molares a pH fijo	50
❖ Valoraciones ácido-base a Relaciones Molares fijas	51
2.2.2. Valoraciones en DMSO	52
d) Preparación de soluciones en DMSO	52
e) Calibración de los equipos para su uso en sistemas en medio DMSO	52
f) Sistema de trabajo	53
2.2.3. Tratamiento de los datos	54

CAPÍTULO 3. RESULTADOS	58
3.1. MEDIO ACUOSO	60
3.1.1. Relaciones Molares a pH fijo	60
3.1.2. Valoraciones ácido-base a Relaciones Molares fijas	62
3.2. MEDIO DMSO	67
3.2.1. Relaciones Molares incrementando la concentración de Cu(II)	67
3.2.2. Relaciones Molares incrementando la concentración de meloxicam	70
3.2.3. Variaciones Continuas	72
CAPÍTULO 4. ANÁLISIS DE RESULTADOS	75
4.1. MEDIO ACUOSO	76
4.1.1. Probables estequiometrías presentes en el sistema	76
4.1.2. Número de especies presentes en el sistema	79
4.1.3. Constantes de estabilidad de complejos Cu:Meloxicam	80
a) Relación Molar 1:1	84
b) Relación Molar 1:2	89
4.2. MEDIO DMSO	96
4.2.1. Probables estequiometrías presentes en el sistema	96
4.2.2. Número de especies presentes en el sistema	98
4.2.3. Constantes de estabilidad de complejos Cu:Meloxicam	99
a) Relaciones Molares manteniendo la [Meloxicam] constante	100
b) Relaciones Molares manteniendo la [Cu(II)] constante	104

CONCLUSIONES 109

PERSPECTIVAS 111

REFERENCIAS 113

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El laboratorio de Físicoquímica Analítica se creó en el año 2008, en las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Conformado por profesores que pertenecen a las Secciones Académicas de Físicoquímica y Química Analítica. Teniendo como base estas dos ramas del conocimiento se crearon diferentes líneas de investigación dedicadas al estudio de sistemas [*multicomponentes y multirreaccionantes*] en solución.

Una de las líneas de investigación se ha enfocado al estudio de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), teniendo colaboración con el proyecto PAPIIT IN222011 el cual tiene como objetivo estudiar la interacción de los fármacos piroxicam, isoxicam, meloxicam, diclofenaco e indometacina con los iones metálicos Cu(II) y Zn(II), determinando la estequiometría de los complejos formados en solución y sus constantes de equilibrio.

Los AINEs son una clase de drogas con propiedades antipiréticas, analgésicas y anti-inflamatorias; empleados para reducir los dolores en diferentes clases de artritis y en la recuperación post-operatoria. La mayoría de éstos cruza las membranas celulares por difusión pasiva a través de los lípidos de éstas. La velocidad de penetración del fármaco a las células depende de diversos factores, entre ellos el pH, que determina el estado de ionización de éste y por tanto, su capacidad de cruzar la membrana. De aquí la importancia de conocer las propiedades ácido-base de los mismos.

Medicamentos pertenecientes al grupo de los AINE, no sólo son utilizados como agentes antiinflamatorios y analgésicos, sino que también muestran efectos quimiopreventivos y quiomiosupresivos en varias líneas celulares de cáncer como lo son: cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, etc. ejercen sus efectos contra el cáncer inhibiendo tanto a nivel de proteínas o a nivel de suscripción, de tal manera que complejos de Cu(II) con AINE muestran mejores efectos contra el cáncer.

La necesidad de trazas de cobre en la síntesis de los huesos y del tejido conectivo ha sido ampliamente estudiada en animales, observándose así que la falta de este mineral dará lugar a la formación ósea inadecuada y las fracturas óseas en los recién nacidos, los lactantes e incluso en los adultos. Esto se debe a la enzima lisil oxidasa, que interviene en el paso final en la síntesis de colágeno, un componente de los huesos y del tejido conectivo, es una enzima dependiente de cobre. Así, el papel del cobre en el metabolismo del tejido óseo y conjuntivo es sumamente importante y la nutrición inadecuada de cobre puede ser un factor importante en la etiología de la osteoporosis.

Durante los últimos años se ha realizado un considerable esfuerzo de investigación para mejorar la comprensión del papel de los iones metálicos en las enfermedades, así como para el desarrollo de nuevos quelantes de iones metálicos de importantes aplicaciones clínicas.

Se ha podido observar que los complejos de coordinación de baja masa molecular de cobre, presentan actividad superóxido dismutasa (SOD) pudiendo entonces tener actividad antiinflamatoria. Los estudios efectuados por Sorenson (1976) demuestran que los complejos de cobre con antiinflamatorios, presentan una mayor actividad antiinflamatoria que el fármaco solo.

El interés de estudiar los complejos de meloxicam con Cu(II) es porque su formación puede, en determinado momento, modificar la biodisponibilidad del mismo durante el tratamiento de la enfermedad. La bioinorgánica ha incrementado el conocimiento sobre los fenómenos que ocurren entre los iones metálicos y los seres vivos, asimismo el trabajo multidisciplinario de diferentes áreas como lo son: la bioquímica, química orgánica, química inorgánica y la química analítica han ayudado a originar nuevas técnicas y se han creado diferentes marcos de referencia para el estudio de estas interacciones.

Existen complejos de Cu(II) con meloxicam reportados en la literatura en solventes no acuosos o en estado sólido, sin embargo en el presente trabajo se estudia dicha interacción en condiciones acuosas ya que biológicamente es más pertinente.

En este estudio se ha demostrado que el meloxicam puede formar complejos con Cu(II) en disolución acuosa utilizando la espectroscopia UV-Vis para caracterizarlos determinando la estequiometría de las diferentes especies presentes en el sistema, así como el cálculo de sus constantes de equilibrio y sus coeficientes de absorptividad molar.

Sin embargo debido a la baja solubilidad del meloxicam en agua, también se realizó la especiación química en un medio diferente al acuoso, teniendo como disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) para así poder evidenciar los cambios en las bandas de cobre (430 a 850 nm).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la interacción del fármaco antiinflamatorio meloxicam con el ion metálico Cu(II) en diferentes medios, para determinar la estequiometría de las diferentes especies formadas en el sistema a partir de estos componentes, así como sus constantes de equilibrio, a partir de estudios de espectrofotometría UV-Vis.

OBJETIVOS PARTICULARES

Conocer si existe interacción entre el ligante orgánico meloxicam y el ion metálico Cu(II) en medio acuoso, imponiendo una $I=0.15M$ a $37 \pm 0.5^{\circ}C$; así como en DMSO empleando la técnica de espectrofotometría UV-Vis.

Emplear los programas TRIANG y SIBYLA para determinar el número de especies presentes en ambos sistemas de trabajo.

Refinar las constantes de equilibrio y los coeficientes de absorptividad molar para cada una de las diferentes especies presentes en ambos sistemas de trabajo a partir de datos espectrofotométricos utilizando los métodos de Relaciones Molares y Variaciones Continuas con el uso del programa SQUAD.

Utilizar los valores de las constantes de equilibrio obtenidas por SQUAD para construir los Diagramas de Distribución de Especies con el uso del programa MEDUSA, los cuáles establecerán las bases para determinar las condiciones en las cuales sería posible sintetizar complejos de meloxicam con Cu(II), lo que podría permitir la síntesis de nuevos fármacos antiinflamatorios en forma de complejos metálicos.

Comparar la interacción del meloxicam con Cu(II) en ambos sistemas de trabajo, para determinar si la formación de complejos dependerá del solvente y como se verá afectada su estabilidad y estequiometría.

CAPÍTULO 1.

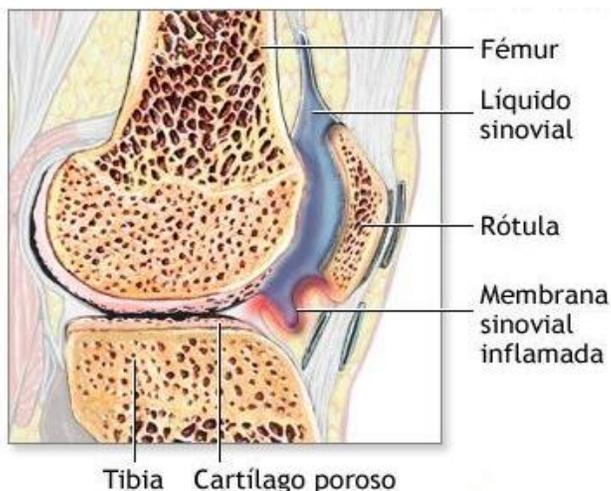
ANTECEDENTES

1. ANTECEDENTES

1.1. LA ARTRITIS REUMATOIDE

Es una enfermedad crónica que lleva a la inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes además de que también puede afectar otros órganos (ojos, pulmones, corazón). La causa de la artritis reumatoide (A.R.) se desconoce. Es una enfermedad autoinmunitaria, lo cual significa que el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error al tejido sano.

La artritis reumatoide se puede presentar a cualquier edad, pero es más común en mujeres de mediana edad. La infección, los genes y las hormonas pueden estar vinculados a la enfermedad (Huizinga, 2010).



La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica que inicialmente ataca la membrana sinovial de tejido conectivo que reviste la cavidad que se encuentra entre las articulaciones, la cual secreta un líquido lubricante (Figura 1.1).

Figura 1. 1. Articulación de la rodilla normal (A.D.A.M. 2011).

1.1.1. Síntomas de la A.R.

La artritis reumatoide afecta generalmente las articulaciones en ambos lados del cuerpo por igual. Las muñecas, las rodillas, los dedos de las manos y los tobillos son los que resultan comprometidos con mayor frecuencia.

La enfermedad generalmente comienza de manera lenta, por lo general sólo con dolor articular leve, rigidez y fatiga (Harris, 2008).

Los síntomas articulares son:

- La rigidez matutina, que dure por más de una hora, es común. Las articulaciones pueden sentirse calientes, sensibles y rígidas cuando no se usan durante una hora.
- El dolor articular a menudo se siente en la misma articulación en ambos lados del cuerpo.
- Con el tiempo, las articulaciones pueden perder su movimiento y pueden volverse deformes.

Otros síntomas serían:

- Dolor torácico al respirar (pleuresía).
- Resequedad en ojos y boca (síndrome de Sjogren).
- Ardor, prurito y secreción del ojo.
- Nódulos bajo la piel (generalmente un signo de una enfermedad más grave).
- Entumecimiento, hormigueo o ardor en las manos y los pies.

La Figura 1.2 muestra una articulación saludable en comparación de una articulación lesionada por los síntomas mencionados anteriormente.

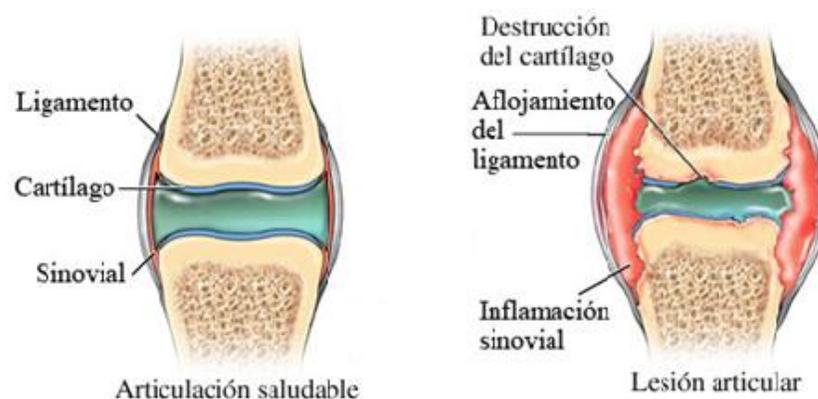


Figura 1. 2. Comparación entre una articulación saludable y una lesión por A.R.

1.1.2. Medicamentos para el tratamiento de la A.R.

- ❖ Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs): son los primeros fármacos que por lo general se prueban en pacientes con artritis reumatoide. Se prescriben además del reposo, los ejercicios de fortalecimiento y los fármacos antiinflamatorios.
 - El metotrexato (Rheumatrex®) es el DMARD más comúnmente utilizado para la artritis reumatoidea. La leflunomida (Arava®) y la sulfasalazina también se pueden utilizar.
 - Estos fármacos pueden tener efectos secundarios serios (aplasia medular), así que uno necesita exámenes de sangre frecuentes cuando se esté tomando.

- ❖ Medicamentos antiinflamatorios: abarcan ácido acetilsalicílico (Aspirina®) y antiinflamatorios no esteroides (AINEs), como ibuprofeno y naproxeno.
 - Aunque los AINEs funcionan bien, su uso prolongado puede causar problemas estomacales, como úlceras y sangrado, y posibles problemas cardíacos.

El celecoxib (Celebrex®) es otro antiinflamatorio, pero viene con etiquetas de fuertes advertencias acerca de cardiopatía y accidente cerebrovascular.

1.2. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tienen la propiedad de suprimir signos y síntomas de la inflamación aguda o crónica, además de tener efectos antipiréticos y analgésicos, viendo su mayor utilidad en trastornos en los cuales el dolor se relaciona con la intensidad de los procesos inflamatorios (Katzung, 2002).

Los AINEs tienen un amplio espectro de efectos y se ha sugerido que tanto las variaciones de la eficacia y tolerabilidad se debe a sus propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, estado de ionización, solubilidad, coeficiente de partición, etc.) que determinan su distribución en el cuerpo (Day *et al.*, 1988; Ellis and Blake, 1993).

Los AINEs constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos, con múltiples usos terapéuticos tanto en el tratamiento de dolencias musculoesqueléticas, como en otra amplia gama de indicaciones debido a sus efectos analgésicos, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario (Cronstein y Weissmann, 1995). Sin embargo, su uso se ve limitado por la posible aparición de efectos adversos, potencialmente letales, como puede ser la enfermedad ulcerosa péptica o la insuficiencia renal.

Tanto los efectos terapéuticos como su potencial toxicidad se deben a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia, a la inhibición de prostaglandinas (PG) y tromboxanos. La enzima COX tiene dos zonas catalíticas: la ciclooxigenasa y la peroxidasa. Los AINEs inhiben la COX, pero no la actividad peroxidasa de la enzima. Se conocen al menos dos isoformas distintas de la ciclooxigenasa (también llamada prostaglandina H sintetasa): COX-1 y COX-2, las cuales son similares en un 60% y ambas catalizan la síntesis de PG a partir del ácido araquidónico. La diferencia más importante entre ellas, es su patrón de regulación y expresión tisular (Vane, 1971; Blobaum y Marnett, 2007).

La COX-1 o constitutiva, se expresa habitualmente en la mayoría de los tejidos; especialmente en las plaquetas, células endoteliales, tracto gastrointestinal, microvasculatura renal, glomérulo y túbulo colectores. Su expresión aumenta de dos a cuatro veces cuando se estimula y los glucocorticoides no la inhiben; es responsable de la regulación del flujo sanguíneo renal, excreción de sodio y de la protección de la mucosa gástrica (Abramson y Weissmann, 1989).

La COX-2 o inducible, es indetectable en la mayoría de los tejidos en situación basal. Sin embargo, con el desarrollo de los inhibidores selectivos se ha podido comprobar que la COX-2 participa no sólo en la mediación de la inflamación sino también en funciones reguladoras y otras circunstancias patológicas. Aparece en determinadas situaciones en riñón, cerebro (células endoteliales y neuronas corticales excitadoras), mucosa colónica en algunas neoplasias y osteoclastos. Aumenta entre diez y ochenta veces en presencia de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento o endotoxinas, a nivel de las células migratorias (monocitos y macrófagos), sinoviocitos, fibroblastos, células epiteliales o endoteliales y condrocitos.

Debido a que se expresa en focos inflamatorios, se ha postulado que el desarrollo de AINEs con inhibición selectiva sobre la COX-2 podría conservar las propiedades antiinflamatorias de los AINEs, minimizando sus efectos adversos, en especial los gastrointestinales y renales (Jouzeau et al., 1997; Anzini et al., 2008).

1.2.1. Clasificación de acuerdo a la naturaleza química de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINEs se clasifican de acuerdo a la naturaleza química que poseen como se puede observar en la Tabla 1.1 en donde se mencionan los ejemplos de cada uno de los grupos más importante.

Tabla 1. 1. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo a su naturaleza química (Castillo, 2006).

Derivados del Ácido Carboxílico	
Ésteres y ácidos salicílicos	Ácido acetilsalicílico Diflunisal
Derivados del ácido acético	Indometacina Sulindaco Tolmetina Diclofenaco Ketorolaco
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Ketoprofeno Flurbiprofeno
Derivados del ácido fenámico	Ácido mefenámico Ácido meclofenámico
Derivados del Ácido Enólico	
Pirazolonas	Fenilbutazona
Oxicams	Piroxicam Lornoxicam Tenoxicam Isoxicam Meloxicam

1.3. OXICAMS

Los oxicams son un grupo de AINEs (Figura 1.3) que tienen una alta eficacia en el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones, e incluso en las inflamaciones postoperatorias. Por otra parte, estos compuestos también muestran efectos quimiopreventivos y quimiosupresivos contra varias líneas de cáncer celular. Incluso estas drogas han sido identificadas como excelentes antioxidantes.

El carácter ácido-básico de estos compuestos es importante para su actividad biológica, porque los estados de ionización son directamente determinados por los valores de pK_a a un pH dado, éste a su vez controla su unión a ciertas enzimas, así como su distribución en las células. (Franco, 2010).

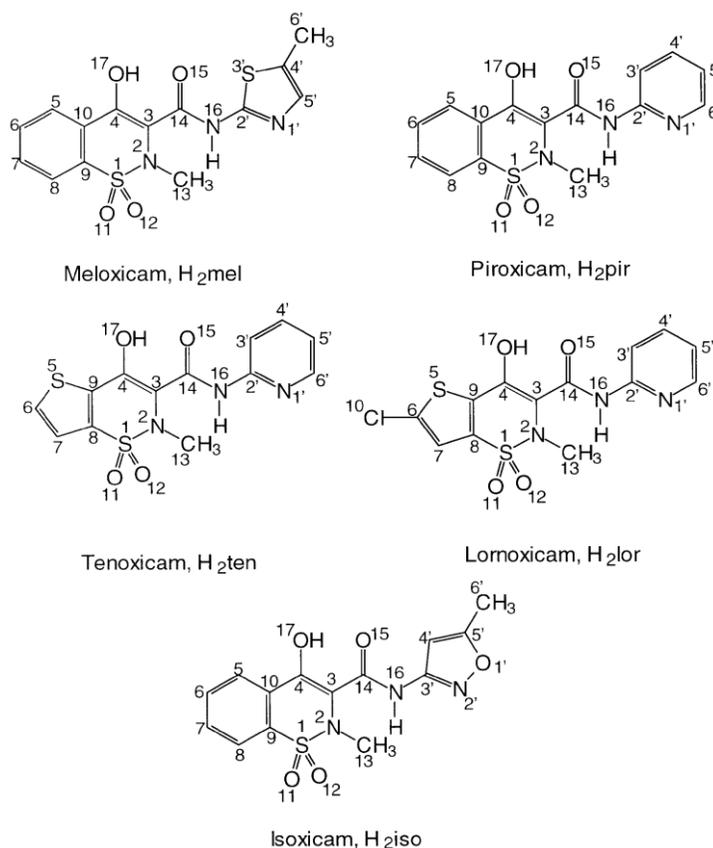


Figura 1. 3. Estructura de algunos AINEs pertenecientes a la familia de los oxicams.

1.4. EL MELOXICAM

El meloxicam es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con acción analgésica y antipirética. Indicado en el tratamiento de la osteoartritis y artritis reumatoide. Útil en procesos antiinflamatorios de las vías respiratorias. En padecimientos ginecológicos y dismenorrea primaria, puede ser mejor tolerado que el ácido acetilsalicílico o la indometacina. En la Figura 1.4 se ilustra la estructura del meloxicam.

Su mecanismo de acción se debe a su capacidad para evitar la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición selectiva de la cicloxigenasa 2 (COX-2), enzima mediadora del proceso inflamatorio en el sitio de lesión.

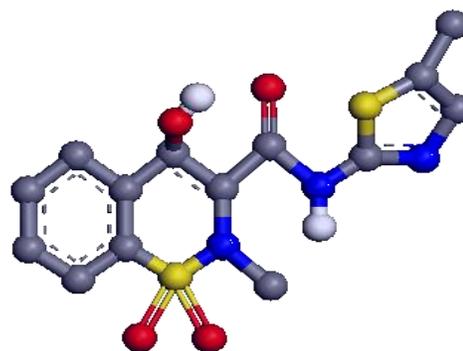


Figura 1. 4. Estructura del meloxicam.

El meloxicam es un sólido amarillo prácticamente insoluble en agua (0.012mg/mL, 25°C) y se considera una droga de clase II (es decir, una baja solubilidad y alta permeabilidad de drogas). El meloxicam es ligeramente soluble en varios solventes orgánicos, mientras que la solubilidad acuosa está relacionada con el pH, dependiente de los estados de ionización. En un medio ácido, el meloxicam está presente en solución en forma catiónica, mientras que en las soluciones básicas está presente en forma aniónica. Cuando la molécula se encuentra en solución neutra, ésta se presentará en forma bipolar o enólica, dependiendo de la polaridad del disolvente. Los diferentes estados de ionización del meloxicam son mostrados en la Figura 1.5 (Cheney, 2010).

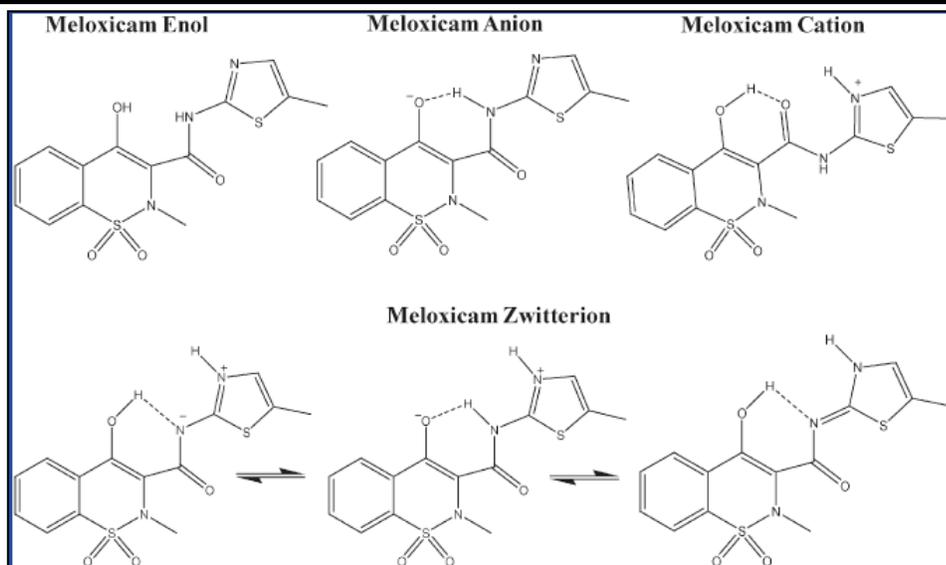


Figura 1. 5. Estados de ionización del meloxicam; forma enólica, aniónica, catiónica, zwitterion.

1.5. IONES METÁLICOS DE INTERÉS BIOLÓGICO

Muchos elementos metálicos desempeñan un papel crucial en los sistemas vivos. Una característica de los metales es que pierden fácilmente electrones para formar iones con carga positiva que tienden a ser solubles en los fluidos biológicos.

Mientras que los iones metálicos son especies deficientes de electrones, la mayoría de las moléculas biológicas, como las proteínas y el ADN son ricas en electrones. La atracción de estas cargas opuestas conduce a una tendencia general de los iones del metal para unirse e interactuar con las moléculas biológicas. Este mismo principio se aplica a la afinidad de los iones metálicos de muchas moléculas pequeñas e iones cruciales para la vida (Sadler, 1991).

Algunos metales como cobre, zinc, hierro y magnesio se incorporan a las proteínas catalíticas de las metaloenzimas que facilitan una multitud de reacciones químicas necesarias para la vida.

1.6. COBRE

1.6.1. Biodisponibilidad del cobre.

La biodisponibilidad general y el destino metabólico del cobre en los seres humanos son bien conocidos. La ingesta diaria de cobre en los seres humanos es entre 1.0 a 1.5 mg. (Linder, 1998). El cuerpo de un hombre adulto sano (70 kg) contiene aproximadamente 110 mg de cobre, del cual se encuentran en el esqueleto (46 mg), músculo esquelético (26 mg), hígado (10 mg), cerebro (8.8 mg) y en sangre (6 mg).

Cada paso de la vía de transporte de cobre requiere receptores específicos de células en las membranas, y las proteínas intracelulares de transporte (Cox, 1999; Sarkar, 1999). La albúmina parece ser la principal proteína de transporte de cobre en el cuerpo, siendo una proteína de unión de drogas en el cuerpo, en particular para los ácidos, los xenobióticos y los AINEs.

El transporte en sitio de la albúmina sérica es estudiado como sitio de unión de cualquier proteína. Hay variación entre la unión de cobre con la albúmina, lo cual es muy importante para el desarrollo de la farmacocinética y formulaciones farmacocinéticas de Cu-AINEs (Laussac, 1980; Harford, 1995).

Se cree que el cobre posee actividad antiinflamatoria. Pacientes con A.R. y osteoartritis presentan cambios en la distribución de cobre en la sangre.

1.6.2. Rol del cobre en el cuerpo humano

Luego que el cobre es ingerido, es absorbido en el estómago y en el intestino delgado hasta el torrente sanguíneo. Desde el torrente sanguíneo transporta proteínas que son llevadas hasta el hígado y es distribuido a todo el cuerpo a lugares a donde se requiere de este elemento. En la Figura 1.6 se describen algunas de las funciones del cobre en el cuerpo humano.

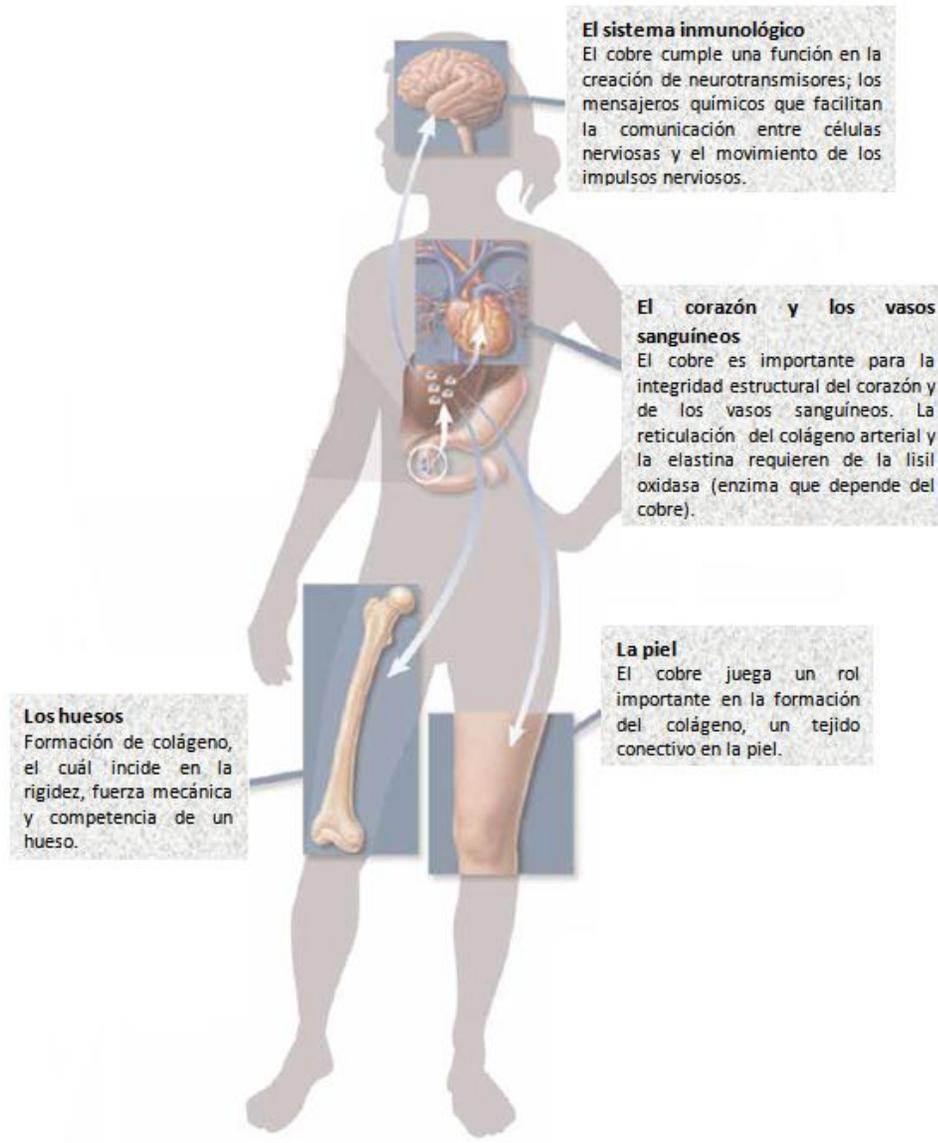


Figura 1. 6. El beneficioso rol del cobre en el cuerpo humano (PRO-COBRE, 2010).

El cobre tiene un rol importante en la salud del esqueleto, y a través de la acción de la lisil oxidasa, es esencial para la formación del tejido conectivo flexible y resistente, el cual une una parte del cuerpo con otra, mantiene los órganos en su lugar, fortalece el corazón y los vasos sanguíneos, y refuerza la resistencia de los huesos.

1.6.3. Rol antiinflamatorio del cobre

Dado que la naturaleza ha hecho un uso extensivo de los iones metálicos en sistemas biológicos, surgen las siguientes preguntas: ¿Los iones metálicos pueden ser incorporados en las drogas?, ¿Son compuestos de coordinación posibles agentes medicinales? (Holm, 1996).

La química inorgánica medicinal se ha practicado desde hace casi 5000 años. Ya en el año 3000 a.C. los egipcios utilizaban el cobre para esterilizar agua. El oro fue utilizado en una variedad de medicamentos en Arabia y China hace 3500 años. A partir del año 1500 a.C. se describe el uso medicinal del cobre en ungüentos, brazaletes y anillos de cobre han sido utilizados como un remedio popular para la artritis (Walker, 1981).

El cobre fue mostrado por primera vez a ser un bioelemento esencial en la década de 1920 cuando se encontró que la anemia era un resultado de la deficiencia de cobre en la dieta de los animales, la cual se puede corregir con la adición de sales de cobre (Hataway, 1987; Cox, 1999).

El cobre tiende a concentrarse en los órganos con alta actividad metabólica, incluyendo el hígado, cerebro, riñones y corazón.

Por lo menos 20 enzimas tienen funcionalidades que dependen del cobre: entre ellas podemos encontrar:

- Superóxido dismutasa (SOD), esta enzima se encuentra presente en la mayoría de las células humanas, la cual es encargada de proteger al cuerpo de la oxidación, la SOD se puede encontrar en altas concentraciones en el tejido del cerebro, la tiroides y el hígado.
- Lisil oxidasa, dicha enzima está involucrada en los mecanismos reticulantes necesarios para la estabilidad de los tejidos conectivos.

También la podemos encontrar vinculada a numerosas anomalías estructurales en muchos tejidos, incluyendo el sistema óseo y cardiovascular.

- Citocromo oxidasa, una enzima que cataliza la reducción del oxígeno a agua, teniendo una mayor actividad en el corazón, encontrándola también en el cerebro y el hígado.

El cobre tiene una amplia gama de funciones esenciales que son críticas para la función fisiológica normal y para la buena salud.

La química inorgánica medicinal comprende la introducción de un ion metálico en un sistema biológico, ya sea por casualidad o intencionalmente. Esta parte de la química considera maneras de quelar el metal fuera del sistema biológico con el fin de evitar los efectos de cualquier exceso de metal y así evitar que este tenga efectos tóxicos (Orvig, 1999).

Las inflamaciones agudas y crónicas se caracterizan, entre otras, por los cambios en el metabolismo del cobre y por la capacidad de respuesta general a la terapia con moléculas que contienen cobre.

Sin embargo no se tiene muy claro el papel que desempeña el cobre en la patogenia de las enfermedades inflamatorias crónicas ni el mapa exacto de los movimientos de la inflamación inducida por el cobre.

Los conocimientos actuales sugieren que el enfoque de cobre puede proporcionar una nueva forma de hacer frente al problema de la lucha contra la artritis inflamatoria. La administración exógena de cobre, y la manipulación *in vivo* de los niveles de metales endógenos se proponen como dos estrategias terapéuticas posibles, no necesariamente excluyentes entre sí.

Es bien sabido que los niveles de cobre sérico son elevados en los estados de inflamación aguda y crónica y vuelven a la normalidad con la remisión. Tanto el cobre plasmático total y la ceruloplasmina se elevan, aunque el aumento es de baja masa molar, la inflamación también aumenta los niveles de cobre en el hígado, Sorenson afirma que el incremento adecuado de cobre en el plasma llevaría a remisión de la enfermedad (Sorenson, 1976).

1.7. COMPLEJOS DE COBRE CON AINES

A partir de 1976 Sorenson empieza a informar la importancia de los complejos de cobre con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ya que estas drogas acomplejadas con cobre demostraban mayor actividad en animales.

Se propuso que la actividad farmacológica se debe a las propiedades fisicoquímicas del complejo en sí y no sólo a la de sus componentes, ya que la cantidad de cobre de dichos complejos no se correlaciona con la actividad del antiinflamatorio. Sorenson informó que un complejo de salicilato con Cu(II) era 30 veces más efectivo que la Aspirina® como un agente antiinflamatorio (Sorenson, 1989). Además de que algunos otros complejos de cobre con antiinflamatorios han exhibido gran acción antiinflamatoria y sobre todo han disminuido los problemas gástricos, ocasionados por el uso de antiinflamatorios.

Sorenson ha reportado más de 140 complejos de Cu(II) con acción antiinflamatorio entre ellos: $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{OH}_2)_2]$ y Cu(II) con aminoácidos aromáticos, ácidos carboxílicos, salicilatos, corticoides, tetrazoles, histaminas, y penicilaminas, y se describe como eficaz contra la úlcera de los agentes en los animales (Sorenson, 1989). Una revisión reciente (1995) incluye complejos de Cu(II) con los AINEs como lo son ácido enólico (piroxicam y tenoxicam), de aminoácidos y el antiulceroso antagonistas de la histamina ranitidina. Sin embargo, se dispone de limitada información sobre la naturaleza de los complejos cobre con los AINEs en matrices biológicas y en formulaciones farmacéuticas. La actividad de SOD, el comportamiento redox, constantes de lipofilia y la estabilidad puede ser parámetros útiles para evaluar la actividad biológica de estos complejos de cobre.

1.7.1. Estabilidad de Cu-AINES en medio biológico

Las dudas sobre la estabilidad de los complejos de cobre con AINE en los medios biológicos surgió a partir de simulaciones por ordenador y en principios de los estudios *in vitro* de ácido salicílico que predijo que el Cu-AINE no podría existir en el plasma (Arena, 1978). Del mismo modo, simulaciones en 1997 en el Cu(II)-ácido antranílico (ácido antranílico no es antiinflamatorio, mientras que su complejo con Cu (II)) mostró una fracción insignificante de Cu (II)-ácido antranílico en el plasma (Miche, 1997). Una absorción sinérgica de Cu (II) y ácido antranílico en el inferior del intestino (el principal sitio de absorción de la droga), la cual es propuesta debido a la reformación del complejo Cu (II)-antranilato en las condiciones ácidas del líquido sinovial inflamado. Sin embargo, no hubo diferencias terapéuticas entre la administración del complejo de preformado disuelto en una solución, y una mezcla de sus componentes individuales en concentraciones equivalentes. El complejo preformado administrado en forma de suspensiones se postuló a exhibir una biodisponibilidad mucho mayor en comparación con la mezcla de los reactivos individuales. Las observaciones sobre la potencia y la eficacia de complejos de cobre, junto con el uso terapéutico del $[(\text{Cu}(\text{II}) (\text{Indo})_4 (\text{DMF})_2)]$ en los perros, indican que algunos complejos Cu-AINE pueden sobrevivir en el estómago y tal vez ser absorbidas por el plasma (Adams, 1995; Menguy, 1967).

1.8. COMPLEJOS METAL-MELOXICAM REPORTADOS EN LA LITERATURA

Se ha observado que los complejos de coordinación de baja masa molecular de cobre, presentan actividad superóxido dismutasa pudiendo entonces tener actividad antiinflamatoria. Los estudios efectuados por Sorenson demuestran que los complejos de cobre con antiinflamatorios, presentan mayor actividad que el fármaco sólo (Méndez, 1997).

Cuando el cobre es administrado con algún antiinflamatorio, esta droga exhibe una actividad sinérgica. También ha sido reportado un incremento en la demanda de Cu(II) durante la inflamación, lo cual es compensado por un mejoramiento de absorción intestinal. Los complejos de Cu(II)-AINES han sido implicados también en un mejoramiento de efectos contra el cáncer.

La Tabla 1.2 muestra algunos de los complejos formados entre meloxicam y algunos iones metálicos, los cuales ya han sido reportados en la literatura, encontrando una estructura cristalina de uno de estos complejos (Defazio, 2007) mostrados en la Figura 1.7.

Tabla 1. 2. Estructuras cristalinas de complejos Metal-Meloxicam.

Estructuras cristalinas de complejos Metal-Meloxicam (Defazio, 2002)
<i>trans</i> -[Pt ^{II} (<u>N'</u> -H ₂ MEL)Cl ₂ (η ² -C ₂ H ₄)]
<i>trans</i> -[Co ^{II} (<u>Q N'</u> -HMEL) ₂ (<u>Q</u> -DMSO) ₂]
<i>trans</i> -[Zn ^{II} (<u>Q N'</u> -HMEL) ₂ (<u>Q</u> -DMSO) ₂]
<i>trans</i> -[Cd ^{II} (<u>Q N'</u> -HMEL) ₂ (<u>Q</u> -DMSO) ₂]
<i>trans</i> -[Cu ^{II} (<u>Q N'</u> -HMEL) ₂ (<u>Q</u> -DMF)]

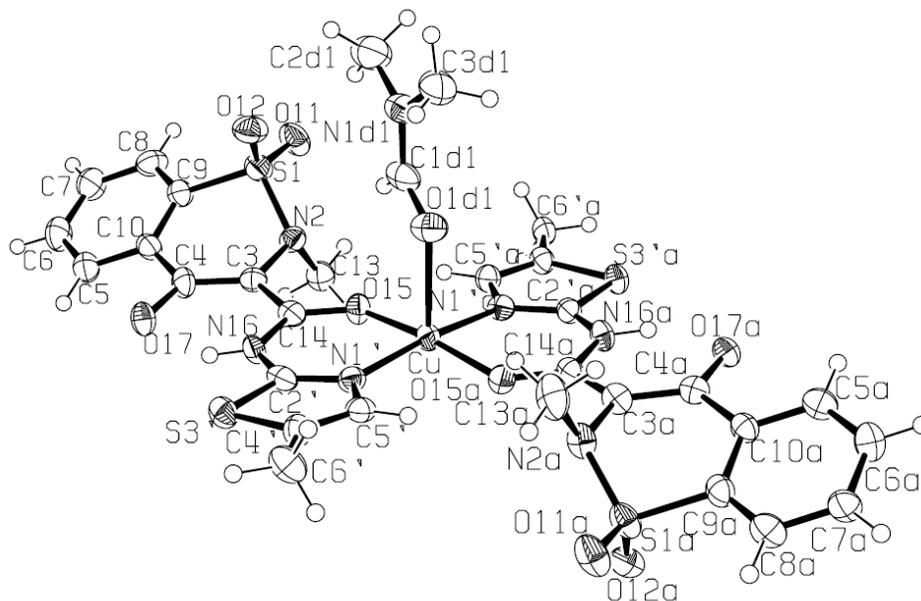


Figura 1. 7. Estructura cristalina del complejo $\text{Cu}^{\text{II}}(\underline{\text{O}} \underline{\text{N}}' \text{-HMEL})_2(\underline{\text{O}} \text{-DMF})$. Presente una geometría de pirámide de base cuadrada (PBC).

1.9. ESTABILIDAD DE UN COMPLEJO

La estabilidad de un complejo, frecuentemente se mide por medio de las constantes de formación que tienen amplia aplicación en las interacciones metal-ligante.

El término de constante de formación es sinónimo de la constante de estabilidad, es un nombre especial para la constante de equilibrio de formación de un complejo metálico en disolución (Juárez, 2000).

La reacción de formación de un complejo metálico en solución acuosa se puede representar de la siguiente manera:



Donde:

M = especie iónica metálica

L = ligante

H = ión H^+

p , q y r son los coeficientes estequiométricos de los reactivos.

Cuando $p = 1$ y $r = 0$, la reacción será la de formación de un complejo binario mononuclear, ML , ML_2 , ... etc.

Cuando $p = 1$ y $r > 0$, el complejo formado será una especie protonada MLH , MLH_2 , ML_2H Los complejos hidroxilo $MLOH$, $ML(OH)_2$ Se observan cuando $r < 1$ y las especies hidroxilo metálicas MOH , $M(OH)_2$ Cuando $q = 0$. Si $p > 1$, se obtienen complejos polinucleares.

1.9.1 Factores que determinan la estabilidad de los complejos metálicos

Los factores más importantes que afectan las constantes de estabilidad de los complejos metálicos son los siguientes:

- Naturaleza del ion metálico. La constante aumenta al disminuir el tamaño del ión metálico, de igual manera entre mas polarizable sea el ión metálico, su constante será mayor.

Un aumento en la diferencia de electronegatividad entre metal y ligante también provoca que la constante de estabilidad sea mayor.

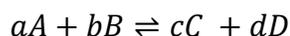
- Naturaleza de los ligantes. Mientras mayor sea la fuerza como base de Lewis que tiene el ligante, se puede esperar una constante de estabilidad mayor.
- Naturaleza del disolvente. Puesto que la formación de un complejo involucra la generación de enlaces covalentes, los disolventes con momentos dipolares bajos incrementan la estabilidad de los complejos. Un disolvente donador formará complejos con los iones metálicos de manera que el ligante que se introduce estará en competencia por los iones metálicos con las moléculas del disolvente.

1.10. DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE EQUILIBRIO

Las constantes de estabilidad o constantes de equilibrio para la formación de complejos metálicos han sido empleados como una medida eficaz de la afinidad del ligando con el ion metálico en una solución (Bodlander, 1902).

Aunque los métodos de determinación de constantes de estabilidad se han descrito en muchos libros, una serie de programas computacionales están disponibles en la actualidad los cuales emplean diversas estrategias y programas nuevos se están publicando con regularidad. Los programas clásicos, se han comparado, pero ninguno ha sido sobresaliente ante los demás (Meloun, 1988).

Una constante de equilibrio es un cociente de partición de las concentraciones o actividades de las especies que reaccionan en solución en el equilibrio. A menudo se define como la relación de las actividades de uno de los productos de reacción.



3.10.1. Métodos experimentales para la determinación de constantes de equilibrio

Cualquier método que se puede usar para tener una exactitud razonable de la concentración de al menos una de las especies en equilibrio, junto con la composición conocida de la solución experimental, proporciona información necesaria para calcular las concentraciones de todas las demás especies presentes en el equilibrio, y por lo tanto la constante de equilibrio.

En la Tabla 1.3 se muestran algunos de los métodos utilizados para determinar las constantes de equilibrio.

Tabla 1.3. Métodos experimentales para la determinación de constantes de equilibrio (Bamberger, 1966).

Variable independiente a medir		Técnica experimental empleada
(M)	Medición directa	<ul style="list-style-type: none"> Potenciometría con electrodo de metal Potenciometría con electrodo de amalgama Polarografía Espectrofotometría
	Medición indirecta	<ul style="list-style-type: none"> Resinas de intercambio iónico Métodos enzimáticos Métodos fisiológicos
(L)	Medición directa	<ul style="list-style-type: none"> Espectrofotometría
	Medición indirecta	<ul style="list-style-type: none"> Medición de pH Desplazamiento de un metal por otro Desplazamiento de un ligante por otro
(MLn)	Extracción con disolventes	
	Espectrofotometría	
n	Métodos de:	<ul style="list-style-type: none"> Job Harvey y Manning Yoe y Jones Kraus Schubert

En los estudios sobre complejos en solución se deben resolver varias preguntas:

¿Cuántos complejos se forman? ¿Cuál es la estequiometría de ellos? ¿Cuál es el valor de la constante de formación? Estas preguntas son más difíciles de responder a medida que aumenta el número de estados intermedios para la formación del complejo cuando los intervalos de estabilidad son pequeños.

3.10.2. Valoraciones Espectrofotométricas

En general, una titulación o valoración consiste en un procedimiento analítico, que busca evaluar el momento en el que reaccionan cantidades equivalentes de un ion metálico con un ligando (valoraciones de complejos), de un ácido con una base (valoraciones ácido-base), de un oxidante con un reductor (valoraciones redox), etc.

En las valoraciones espectrofotométricas las medidas de absorbancia se realizan después de cada adición del titulante, el cual se debe utilizar de una concentración 20 o más veces mayor que la del analíto para minimizar los efectos que sobre la absorbancia tiene el aumento del volumen de la solución o efectos por dilución.

Se construyen gráficas de absorbancia corregida (ec. 1.1) de la especie absorbente, A^* vs volumen de titulante, donde:

$$A^* = \left[A_{\text{experimental}} \times \left(\frac{V_{\text{inicial o alicuota}} + V_{\text{titulante}}}{V_{\text{inicial o alicuota}}} \right) \right] \quad \text{Ec. 1.1}$$

Las curvas de titulación presentan formas diferentes dependiendo de la especie absorbente que se escoja para seguir la titulación y de si una o varias especies son absorbentes a la longitud de onda seleccionada.

3.10.2.1. Absorción de luz por las moléculas

La espectroscopía es el campo de la ciencia que estudia los espectros de las sustancias y la relación entre la absorción y/o emisión de la luz con la estructura de la materia. Según la zona del espectro utilizada, se clasifica como: espectroscopia Mossbauer o de rayos γ , de rayos X, espectroscopia ultravioleta, visible, infrarroja, de microondas, de resonancia *spin* electrón, de resonancia magnética nuclear, etc.

3.10.2.2. Energía de las moléculas

Cualquier partícula en movimiento posee una energía cinética como resultado de su movimiento en el espacio que se conoce como energía de traslación. Pero las moléculas también pueden rotar alrededor de su centro de gravedad y poseerán entonces una energía cinética de rotación, además la posición de los átomos que forman los enlaces en la molécula puede variar ya sea respecto a su longitud o ángulo originándose una energía potencial y cinética de vibración en la molécula y la distribución de los electrones aporta a la molécula una energía potencial y cinética debida a la posición y movimiento de ellos o energía electrónica (<http://www.virtual.unal>).

Por lo tanto, la energía total de la molécula será la suma de todas ellas:

$$E_{total} = E_{traslación} + E_{rotación} + E_{vibración} + E_{electrónica} \quad Ec. 1.2$$

3.11. Espectroscopia Visible y Ultravioleta

La espectroscopia visible es una de las técnicas más ampliamente usadas en el análisis químico. Para que una sustancia sea activa en el visible debe ser colorida: el que una sustancia tenga color, es debido a que absorbe ciertas frecuencias o longitudes de onda del espectro visible y transmite otras más. La Tabla 1.4, nos da una relación entre el rango de longitudes de onda que absorbe el compuesto, color absorbido y color observado así como el transmitido.

El ultravioleta de vacío se considera aquella región comprendida entre los 100 a los 190 nm. Llamada así debido a que el nitrógeno atmosférico absorbe este tipo de radiación, por lo que se debe efectuar al vacío para poder excluir las absorbancias de este gas de las absorbancias del compuesto en estudio.

La base de la espectroscopia visible y ultravioleta consiste en medir la intensidad del color (o de la radiación absorbida en UV) a una longitud de onda específica, comparándola con otras soluciones de concentración conocida que contenga la misma especie absorbente. Para tener esta relación se emplea la ley de Beer, que establece que para una misma especie absorbente en una celda de espesor constante, la absorbancia es directamente proporcional a la concentración.

La coloración de la solución se debe a la especie absorbente y esta coloración puede ser natural o inducida. La coloración natural puede ser la base de la cuantificación de una especie. La Tabla 1.4 muestra los rangos del espectro UV-Vis.

Tabla 1.4. Diferentes rangos del espectro ultravioleta y visible así como sus rangos o zonas comprendidas.

Rango de longitud de onda (nm)	Color absorbido	Color transmitido (observado)
100-190	Ultravioleta del vacío	Ninguno
190-380	Ultravioleta cercano	Ninguno
380-435	Violeta	Amarillo-verde
435-480	Azul	Amarillo
480-500	Verde-azul	Naranja-rojo
500-560	Verde	Púrpura
560-580	Amarillo-verde	Violeta
580-595	Amarillo	Azul
595-650	Naranja	Verde-azul
650-780	Rojo	Azul-verde

La absorción de radiación ultravioleta por las moléculas implica que se llevan a cabo transiciones de los electrones de valencia que forman los enlaces químicos y por tanto cambia la energía de la molécula debido a que se tiene una nueva ordenación electrónica.

Estas transiciones consisten en la excitación del electrón desde un orbital molecular enlazante de menor energía, a un orbital molecular antienlazante de mayor energía (de acuerdo con las Teorías del Enlace Químico: Teoría del Orbital Molecular y de Enlace de Valencia).

Los espectros moleculares de UV-Vis principalmente se deben a cuatro tipos de transiciones entre los niveles de energía. En la Tabla 1.5 podemos observar las principales transiciones que se llevan a cabo en UV-Vis, así como las λ a las que se lleva a cabo cada una de ellas, incluyendo algunos ejemplos cromóforos (Pérez, 2010; Díaz, 210).

Tabla 1.5 Principales transiciones en el UV-Vis

Tipo de transición	Rango de longitudes de onda (nm)	Ejemplos
$\sigma \rightarrow \sigma^*$	Menor a 200 nm	C-C, C-H
$\eta \rightarrow \sigma^*$	160-260 nm	H ₂ O, CH ₃ OH, CH ₃ Cl
$\pi \rightarrow \pi^*$	200-500 nm	C=C, C=O, C=N, C≡C
$\eta \rightarrow \pi^*$	250-600	C=O, C=N, N=N, N=O

La espectroscopia se basa en la medida de la transmitancia (T) o de la absorbancia (A) de disoluciones, las cuales se encuentran en celdas transparentes que tienen un paso óptico (generalmente 1cm).

La transmitancia (T) de una sustancia en solución es la relación entre la cantidad de luz transmitida que llega al detector una vez que ha atravesado la muestra, I_t y la cantidad de luz que incidió sobre ella, I_o , y se representa normalmente en tanto por ciento:

$$\%T = (I_t/I) \times 100 \quad \text{Ec. 1.3}$$

La absorbancia (A) es un concepto más relacionado con la muestra puesto que nos indica la cantidad de luz absorbida por la misma, y se define como el logaritmo de 1/T, en consecuencia:

$$A = \log 1/T = -\log T = -\log (I_t/I_0) \quad \text{Ec. 1.4}$$

Cuando la intensidad incidente y la transmitida son iguales ($I_0=I_t$), la transmitancia será del 100% indicando así que la muestra no absorbe a una determinada longitud de onda, teniendo así que $A = \log 1 = 0$

3.11.1. Ley de Lambert-Beer

La ley de Lambert-Beer expresa la relación entre la absorbancia de luz monocromática (de longitud de onda fija) y concentración de un cromóforo en solución:

$$A = \log I/I_0 = \varepsilon \cdot c \cdot l \quad \text{Ec. 1.5}$$

Por lo tanto la absorbancia de una solución será directamente proporcional a su concentración, teniendo así que a mayor número de moléculas mayor será la interacción de luz con ellas; también dependerá de la distancia que recorre la luz por la solución a igual concentración, cuanto mayor distancia recorre la luz por la muestra más moléculas se encontrarán; y por último, depende de ε , una constante de proporcionalidad (denominada coeficiente de absortividad) que es específica de cada cromóforo (Pérez, 2010).

3.11.2. Espectro electrónico

Algunos términos utilizados muy frecuentemente en espectroscopia UV y visible son: cromóforo, auxocromo, efecto batocrómico y efecto hipsocrómico (Skoog, 1994). En la Figura 1.8 se observa un espectro electrónico, en donde observamos desde los rayos gama hasta las microondas.

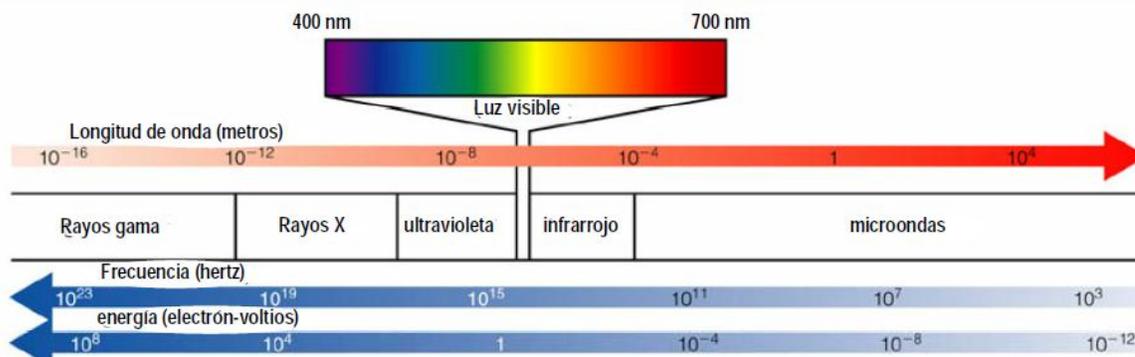


Figura 1.8. Espectro electromagnético.

La mayoría de las aplicaciones de la espectroscopia de absorción a compuestos orgánicos se basa en transiciones de electrones n ó π al estado excitado π^* , ya que las energías que se requieren para estos procesos conducen a picos en una región espectral conveniente experimentalmente (200-700 nm), ambas transiciones requieren la presencia de un grupo funcional que suministre los orbitales π . Hablando estrictamente es a estos centros absorbentes insaturados a los que se les aplica el término de ***cromóforo***.

El grupo funcional que no absorbe por si solo en la región del ultravioleta pero tiene el efecto de desplazar los picos de los cromóforos hacia longitudes de onda largas, además de aumentar su intensidad, es conocido como ***auxocromo***.

Los picos asociados a transiciones $n \rightarrow \pi^*$, se desplazan hacia longitudes de onda mas cortas (hacia el azul) a medida que aumenta la polaridad del disolvente. Este efecto se conoce como ***efecto hipsocrómico***.

En los sistemas en que son posibles transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, el estado excitado es mas polar que el estado basal; como resultado de esto, la transición ocurrirá a mayores longitudes de onda (hacia el rojo) en solventes polares que en solventes no polares, dicho desplazamiento se conoce como ***efecto batocrómico***.

3.11.3. Factores que afectan las mediciones espectrofotométricas

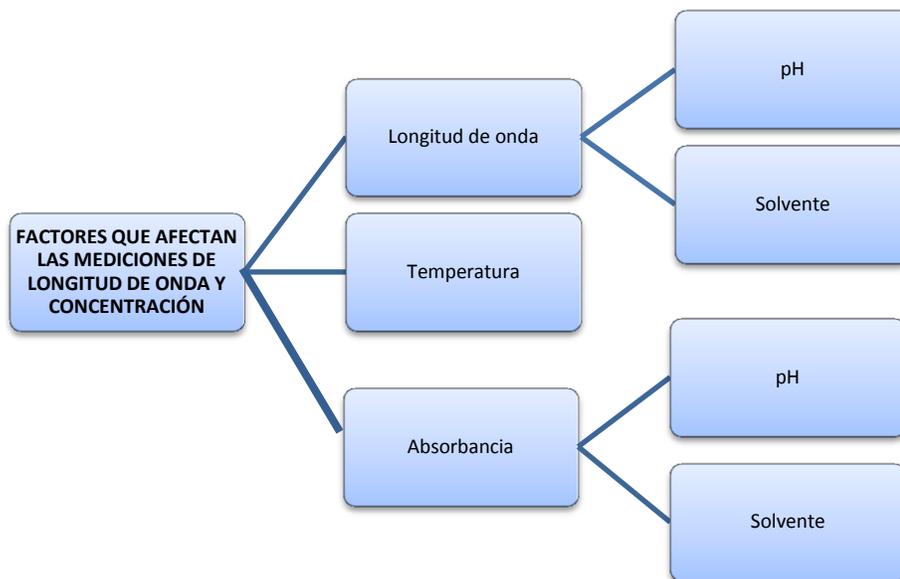


Diagrama 1.1. Factores que afectan las mediciones de longitud de onda, así como de concentración.

3.11.3.1. Efecto del solvente

Las consideraciones que se tienen que hacer al elegir un disolvente no solo con respecto a su transparencia, sino también a sus posibles efectos sobre el sistema absorbente. Normalmente, los disolventes polares tales como el agua, alcoholes, ésteres y cetonas tienden a eliminar la estructura fina del espectro como resultado de los efectos vibracionales. Se observan más fácilmente en disolventes no polares como hidrocarburos. Además las posiciones de los máximos de absorbancia están afectados por la naturaleza del disolvente.

Los disolventes polares deslocalizan los electrones originando un efecto batocrómico, mientras que los no polares o de baja polaridad originan que los electrones estén más rígidos ocasionando un efecto hipsocrómico.

3.11.3.2. Efecto del pH

Las modificaciones que sufren los máximos de absorción debidos al cambio de pH son, en ocasiones, más drásticos que los debidos a la influencia del disolvente, pues puede cambiar completamente el perfil del espectro con respecto al original (a pH neutro). Es importante controlar estrictamente el pH y documentar este valor, sobre todo cuando se realizan mediciones cuantitativas.

3.11.3.3. Efecto de la temperatura

El efecto de la temperatura no es tan significativo, ya que prácticamente todas las mediciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Cuando éste no sea el caso, se debe manifestar el dato de la temperatura de trabajo, y reproducir las condiciones tanto en los estándares como en las muestras utilizando baños de temperatura controlada.

3.11.4. Absorción de radiación UV o VIS por iones metálicos

El término compuestos de coordinación generalmente se utiliza en química inorgánica para designar los compuestos formados por un átomo o ion metálico y uno o más ligandos (átomos, iones o moléculas) que pueden formalmente ser tomados como donadores de electrones para el metal.

Los compuestos de coordinación también tienen propiedades ácido-base y frecuentemente se llaman complejos o si están cargados iones complejos.

Muchos iones metálicos forman iones complejos, frecuentemente con dos, tres, cuatro o seis grupos ligandos. Algunos de estos iones son coloreados, otros incoloros.

Dentro de los compuestos de coordinación se encuentran los de los metales de transición, muchos de ellos con colores muy variados. Así, la esmeralda debe su color a la presencia de Cr(III) en $\text{Be}_3\text{Al}_2\text{Si}_6\text{O}_{18}$; las amatistas son violetas por la presencia de Fe(II), Fe(III) y Ti(IV) en Al_2O_3 y los rubíes son rojos por las trazas de Cr(III) en Al_2O_3 , la sangre es roja por la presencia del grupo rojo *heme*; un compuesto de coordinación con Fe(II) en la hemoglobina.

El color de los complejos o iones complejos de los metales de transición o la ausencia de color depende de la estructura electrónica del metal, su estado de oxidación y la naturaleza del ligando.

La estructura de los compuestos de coordinación es muy compleja y a través de los años, por el conocimiento de sus propiedades químicas, magnéticas, térmicas, espectrales, etc. se fueron formulando teorías que los explicaran. La Teoría del Enlace de Valencia, la Teoría Orbital Molecular y de Campo Cristalino explican la naturaleza de los enlaces y los niveles de energía electrónica en los compuestos coordinados. La absorción de radiación por estos compuestos, actualmente es explicada por la Teoría del Orbital Molecular y la Teoría de Campo Cristalino así como también gran cantidad de información sobre el enlace y la estructura electrónica en los complejos proviene del estudio de sus espectros.

3.11.5. El número de complejos formado

Cuando se utiliza un amplio intervalo de concentraciones variables del ligando, puede hallarse mediante análisis de matrices y análisis gráfico, a partir de los datos espectroscópicos. Si hay desviaciones a la linealidad indica que se está formando más de un complejo.

3.12. DETERMINACIÓN DE LA ESTEQUIOMETRÍA Y CONSTANTES DE FORMACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS

Varios autores han propuesto diferentes métodos para determinar la relación estequiométrica entre el metal y el ligante.

3.12.1. Método de Variaciones Continuas o Método de Job

Este método fue propuesto inicialmente por Job para complejos 1:1, posteriormente Vosburgh y Cooper mostraron que era válido para relaciones mayores (1941).

La metodología experimental consiste en la preparación de soluciones de metal (M) y ligante (L) de la misma concentración. Con dichas soluciones se prepara una serie de disoluciones en las que la concentración total de M + L se mantiene constante pero la relación de M a L es variable.

Se toma el espectro de absorción a la longitud de onda según absorba el complejo y se construye una gráfica de absorbancia del complejo vs fracción molar del metal o el ligante.

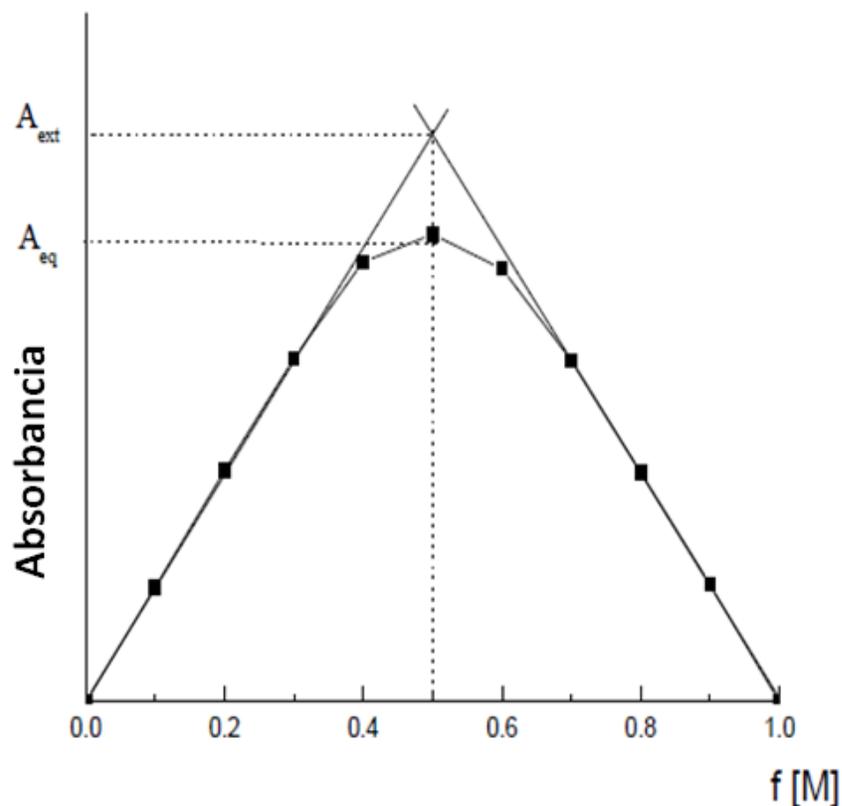


Figura 1.9. Gráfico de Job (absorbancia vs fracción de metal).

Un máximo o un mínimo en el gráfico indica en la abscisa la composición del complejo o sea el número de ligantes por ión metálico. El método así descrito es válido para el caso de que exista solo un complejo, lo que puede probarse cuando el máximo o el mínimo es independiente de la longitud de onda empleada. Lo contrario indica que hay más de un complejo.

En la Figura 1.9 se puede observar que cuando $f[M]=0.5$ existe un complejo 1:1, si este máximo se corriera a la izquierda encontraríamos la presencia de monómeros, en su defecto del lado derecho, tenemos compuestos polinucleares (Lee, 1991).

La fracción del metal correspondiente a la intersección de la estequiometría exacta del complejo. Dado que n es un número entero se debe redondear en valor experimental al valor entero más próximo:

Complejo 1:1 vértice $f_M = 0.5$

Complejo 1:2 vértice $f_M = 0.333$

Complejo 1:3 vértice $f_M = 0.25$

Complejo 1:n vértice $f_M = 0.1/(n+1)$

Conociendo la estequiometría del complejo es posible calcular la concentración molar del metal en el vértice.

Dicho método nos sirve para determinar la constante de estabilidad del complejo mediante 5 pasos:

1. Determinación de la estequiometría
2. Determinación de la absortividad molar del complejo
3. Medida de la concentración del complejo en cada punto
4. Cálculo de las concentraciones de todas las especies
5. Cálculo de la constante

Si se forma más de un complejo, cada uno con un espectro de absorción característico, las medidas a diferentes longitudes de onda que será el máximo de absorción o la longitud de onda analítica de cada complejo, producirán curvas de variaciones continuas para cada complejo, lo que nos permitirán hallar la composición estequiométrica de cada uno.

3.12.2. Método de Relaciones Molares

Tomando la relación $M + L \rightleftharpoons ML_n$ donde solamente el complejo es la especie absorbente, Yoe demostró, que si un complejo está muy poco disociado, la representación gráfica de la absorbancia del complejo frente a la relación molar entre la concentración del ligando y el metal $[L/M]$, en series de soluciones preparadas de manera que la concentración del metal $[M]$, permanece constante y la concentración del ligando es variable $[L]$, da origen a una línea recta desde el origen de coordenadas, hasta el punto que corresponde a la relación estequiométrica del complejo formado, punto a partir del cual cambia la pendiente y se alcanza una absorbancia constante a medida que aumenta la relación L/M (también puede utilizarse gráficas de absorbancia vs M/L).

Si el complejo en solución esta disociado en forma apreciable, se observaría en la gráfica de la Figura 1.10 una curvatura considerable en las cercanías de la relación molar que corresponde al punto estequiométrico. En este caso se extrapolan los segmentos rectos de la gráfica y el punto de intersección corresponde al punto estequiométrico, que indica la relación de moles del ligando a metal o composición del complejo.

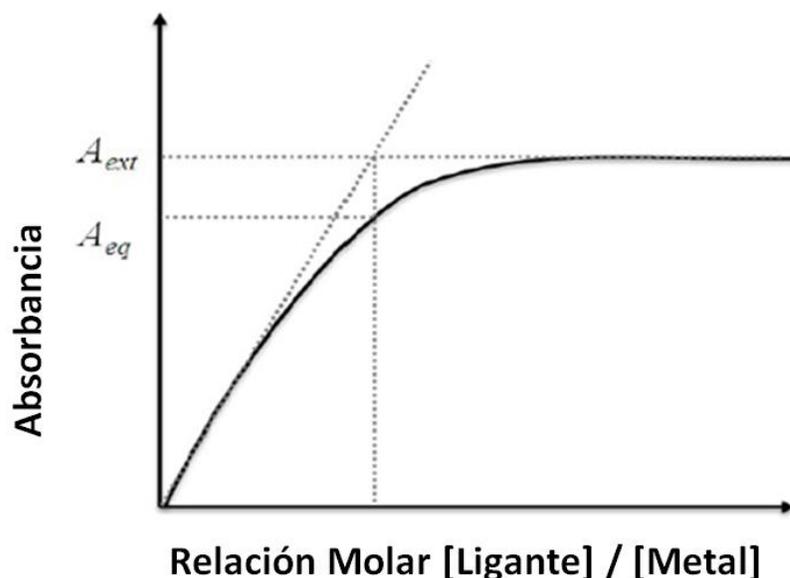


Figura 1. 10. Gráfico de Relaciones Molares (absorbancia vs relación molar).

Inicialmente, el método de relación molar se consideró aplicable únicamente a sistemas en los que se formara un solo complejo. Sin embargo, si se forma más de un complejo y ellos tienen diferentes características de absorción y diferentes constantes de formación las medidas a diferentes longitudes de onda pueden revelar su presencia; igualmente si a una longitud de onda hay cambios significativos en la pendiente de la curva, indica la presencia de más de un complejo.

3.13. PROGRAMAS COMPUTACIONALES PARA LA DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE EQUILIBRIO

Los métodos gráficos descritos anteriormente pueden estimar las constantes de equilibrio, sin embargo presentan algunas limitaciones (se puede predecir la existencia de un solo equilibrio químico representativo).

Actualmente se cuenta con métodos computacionales que superan las limitaciones de los métodos gráficos. Estos métodos refinan las constantes de equilibrio en sistemas multireaccionantes y multicomponentes complicados. Los cuales emplean diferentes algoritmos matemáticos, dependiendo de la información experimental que será utilizada (Cruz, 2010; Herrera, 2007).

Los resultados son evaluados por parámetros estadísticos como desviación estándar y suma de cuadrados. La Tabla 1.6 muestra algunos programas, así como los algoritmos utilizados en estos, así como los datos requeridos, para el refinamiento de las constantes de equilibrio (Nava, 2010).

Tabla 1.6. Programas computacionales y sus algoritmos utilizados para el cálculo de constantes de equilibrio.

PROGRAMA	ALGORITMO	DATOS
SQUAD	Gauss-Newton	Absorbancias
DALSFEK	Marquardt	Absorbancias F.E.M.
SUSPEQUAD	Gauss-Newton	Absorbancias F.E.M.
MIQUV	Gauss-Newton	F.E.M.
MINIQUAD	Gauss-Newton	F.E.M.

3.13.1 SQUAD

Es un programa computacional creado para el refinamiento de constantes de equilibrio, a partir de datos de absorbancia obtenidos a diferentes longitudes de onda y diferente composición química en el sistema, a partir de un modelo químico propuesto. Dicho programa fue creado por Legget en 1985 utilizando un lenguaje FORTRAN.

En este caso se puede proponer un modelo químico dependiente o independiente del pH, el mismo modelo puede tener involucradas especies como:



$$m, l, j, i, q \geq 0$$

Para el refinamiento de las constantes de equilibrio, se emplea el algoritmo de Gauss-Newton por medio de una minimización de la suma de los residuos de absorbancia cuadráticos (mínimos cuadrados no lineales).

$$U = \sum_{i=1}^I \sum_{k=0}^{NW} (A_{i,k}^T - A_{i,k}^E)^2 \dots \text{Ec. 1.6}$$

donde:

I = todas las soluciones

NW = todas las longitudes de onda

$A_{i,k}^T$ = absorbancia calculada por SQUAD en la i – ésima solución a la k
– ésima longitud de onda

$A_{i,k}^E$ = absorbancia experimental en la i – ésima solución a la k – ésima longitud de onda

Para conocer los valores de absorbancia se necesita resolver la ecuación de Beer.

SQUAD propone los coeficientes de absorptividad molar por especie, y determina la concentración de cada una empleando el algoritmo de Newton-Raphson. La convergencia se da si la diferencia en la minimización de un ciclo iterativo a otro difiere como máximo 0.001. Que el criterio anterior se cumpla no significa que se tiene el mejor refinamiento de constantes, debido a que se puede caer en el caso de una convergencia en un mínimo relativo (Moya, 2003; Nava, 2010).

Los parámetros estadísticos empleados por SQUAD para determinar si el modelo químico propuesto explica la información experimental son los siguientes (Domínguez, 1998):

- Parámetro de correlación (matriz). La correlación es una medida de independencia de las variables, determina la asociación entre ellas y su valor va de cero a uno.
- La desviación estándar sobre los datos de absorbancia (σ datos). Indica la validez del modelo químico propuesto y su valor debe encontrarse entre ± 0.0001 a ± 0.0004 . De acuerdo con Braibanti y Brushei, el valor de la desviación estándar sobre las constantes (σ ctes) es aceptable si es del 1%.
- La desviación estándar por espectro (σ espectro).
- La desviación estándar sobre los coeficientes de absorptividad molar (σ coef.).

El análisis estadístico que presenta SQUAD, así como los intervalos que propone, depende en gran medida de la precisión del espectrofotómetro empleado, de la cantidad de los datos alimentados y de la complejidad química del sistema bajo estudio (Nava, 2010).

3.13.2. TRIANG

Es un programa computacional que utiliza el lenguaje FORTRAN para estimar el número de especies que absorben radiación electromagnética en un sistema, a partir de los valores de absorbancia a diferentes longitudes de onda, para el cual considera el error en las lecturas de transmitancia (ΔT).

La forma de establecer si una especie química absorbe radiación electromagnética involucra una comparación entre valores de absorbancia y los errores asociados a las mismas, suponiendo el cumplimiento de la ley de Beer y la de aditividad, de acuerdo al algoritmo que se muestra en la Figura 1.11. TRIANG calcula los elementos de una matriz de error, considerando el valor ΔT , la ecuación del error en absorbancia y la teoría de propagación del error.

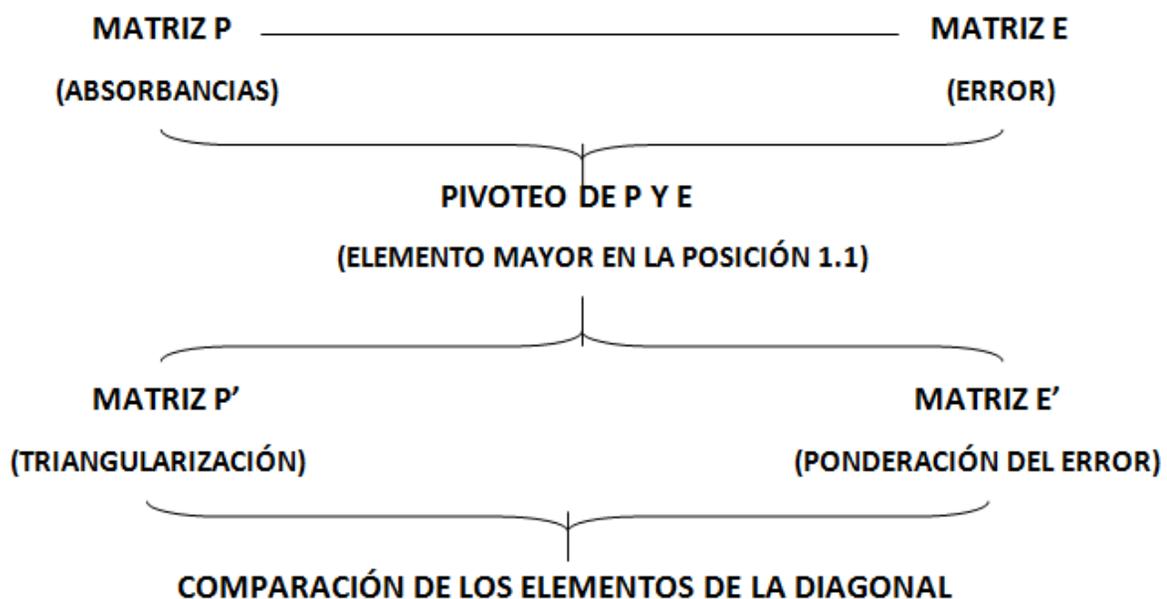


Figura 1.11. Algoritmo utilizado por el programa TRIANG.

El error en las lecturas de transmitancia (ΔT):

$$\Delta T = [(\text{error}^2)_{\text{instrumental}} + (\text{error}^2)_{\text{volumétrico}}]^{1/2} \quad \text{Ec. 1.7}$$

El error instrumental es igual al error que se comete en las lecturas de absorbancia y es función directa del espectrofotómetro empleado.

El error volumétrico está asociado fundamentalmente al material utilizado en el experimento para la manipulación y medición de líquidos.

El número de especies que se obtienen a través de TRIANG es muy sensible al valor ΔT . Para los datos espectrofotométricos que se obtienen experimentalmente el valor de ΔT debe encontrarse en el intervalo $0.003 \leq \Delta T \leq 0.010$ (Morales, 1993).

3.13.3. SIBYLA

Es un programa escrito en Basic que permite estimar el número de especies presentes en un sistema químico. Utilizando técnicas estadísticas como el análisis de factores (FA) o el análisis de componente principal (PCA).

Estas técnicas estadísticas analizan una matriz de datos A de $m \times n$. Donde m podría ser el conjunto de espectros de absorbancia para cada valor n , variable (pH), en donde cada espectro puede estar representado como un punto en un espacio multidimensional, por lo tanto FA y PCA, se encargan de encontrar un sub-espacio dimensional p ($p < n$) en el que el espectro pueda ser aproximadamente representado. De esta manera al tener el mejor ajuste por mínimos cuadrados para los datos se provee el espacio en el que se puedan proyectar (Islas, 2007).

Finalmente, se menciona que en caso de SIBYLA con FA se utilizan varios criterios para estimar el rango, en particular el propuesto por Kankare que involucra los residuales de la desviación estándar de las absorbancias.

3.13.4. MEDUSA

Es un software de Equilibrios Químicos en el cual es posible crear diversos diagramas por ejemplo:

- Diagramas de distribución o de fracciones
- Diagramas logarítmicos
- Diagramas de zonas de predominio

Para la construcción de diagramas se tiene el apoyo de una base de datos llamada HYDRA, de constantes de formación a 25°C. La construcción de dichos diagramas depende de los componentes y de las constantes de equilibrio que se le proporcionen en función del sistema en estudio (Bernabé, 2009).

El software fue diseñado por el Dr. Ignasi Puigdomenech para el departamento de Química Inorgánica del Royal Institute of Technology de Estocolmo, Suecia.

CAPÍTULO 2.

**MATERIALES
Y
METODOLOGÍA**

2. MATERIALES Y METODOLOGÍA

2.1. MATERIALES

Celda de vidrio termostatada	Micropipetas Finnpipe (20-200 μ L y 100-1000 μ L)
Vasos de precipitado	Pipetas volumétricas
N ₂ (99.97% pureza mínima)	Espátula
Matraces volumétricos	Celdas de cuarzo <i>hp</i> (1cm de paso óptico)

2.1.1. EQUIPO

Baño termostatado (Polyscience)	pH-metro (Mettler Toledo AG 8603)
Agitador magnético	Balanza analítica (Ohaus Pioneer)
Desionizador de agua (Pure Lab Classic)	
Electrodo combinado de pH (Mettler Toledo In Lab Micro)	
Espectrofotómetro UV-Vis (Perkin Elmer Precisely Lambda 35)	

2.1.2. REACTIVOS

Nitrato de cobre (II) hidratado 99.999%; Aldrich Chem. Co.

Meloxicam sódico hidratado 99.6%; Sigma-Aldrich.

NaOH 98.3%; Química Meyer.

HClO₄ 61%; J.T.Baker.

DMSO; J.T.Baker.

Agua desionizada.

Solución Buffer (Radiometer analytical).

2.1.3. EQUIPO DE CÓMPUTO

Computadora Dell Optiplex 520FQ Intel(R) Pentium (R) D CPU 3.40GHz 3.39GHz, 0.99GB de RAM, 149 GB Disco Duro, Microsoft Windows XP Profesional, Versión 2002.

2.1.4. PROGRAMAS COMPUTACIONALES

- a) TRIANG
- b) SQUAD
- c) SIBYLA
- d) MEDUSA
- e) UV WinLab
- f) Office

2.2. METODOLIGÍA EXPERIMENTAL

4.2.1 Valoraciones en medio acuoso

a) Preparación de soluciones en medio acuoso

Solución de Meloxicam en medio acuoso

Se colocaron 0.0176 g. de meloxicam en un matraz aforado de 100 mL, adicionando pequeñas gotas de NaOH 0.15 M., esto para formar la especie aniónica del meloxicam. Se aforó con agua desionizada, diluyendo y mezclando perfectamente, obteniendo una concentración de meloxicam de 5×10^{-4} M. De esta solución se tomaron 5 mL y se colocaron en un matraz aforado de 100 mL, adicionando agua desionizada hasta el aforo; teniendo así una concentración de meloxicam de 2.5×10^{-5} M.

Solución de $(\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O})$ en medio acuoso

Se colocaron 0.0093 g. de nitrato de cobre en un matraz aforado de 100 mL, adicionando agua desionizada hasta el aforo; teniendo así una concentración de Cu(II) 5×10^{-4} M. de esta solución se tomaron 5 mL y se colocaron en un matraz aforado de 100 mL, adicionando agua desionizada hasta el aforo, teniendo de esta manera una concentración de Cu(II) 2.5×10^{-5} M.

Solución de NaOH en medio acuoso

Se colocaron 1.0130 g. de hidróxido de sodio en un matraz aforado de 25 mL, llevándose hasta el aforo con agua desionizada para tener una concentración de NaOH de 1 M. de esta solución se tomaron 7.5 mL colocándose en un matraz aforado de 50 mL, llevándose hasta el aforo con agua desionizada, para tener una concentración de NaOH 0.15 M.

Solución de HClO₄ en medio acuoso

Se colocaron 1479 μL de ácido perclórico en un matraz aforado de 100 mL, llevándose al aforo con agua desionizada, para tener una concentración de HClO₄ de 0.15M.

b) Calibración de los equipos para su uso en sistemas en medio acuoso

Calibración del pH-metro. Se empleó una solución buffer de pH 4 para la calibración del instrumento, siguiendo el manual de operación del mismo.

Calibración del espectrofotómetro. Se realizó la calibración del espectrofotómetro con agua desionizada (blanco) para marcar la línea base (*autocero*), recorriendo un intervalo de 200-900 nm a una velocidad de barrido de 960 nm/min y un smooth de 2 nm.

c) Sistema de trabajo**❖ Relaciones molares a pH fijo**

Se ajustó el pH (2, 4, 6 y 8) en las soluciones de meloxicam y Cu(II) de concentraciones de 2.5×10^{-5} M.

Se tomaron 10 mL de la solución de Cu (II) 2.5×10^{-5} M. y se colocaron en una celda termostatada de vidrio, a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y bajo una atmósfera inerte de N₂ para evitar las variaciones en el pH debidas al CO₂ de la atmósfera.

Se fue adicionando meloxicam 2.5×10^{-5} M. a manera de que la concentración fuera cambiando para obtener diferentes proporciones en el sistema hasta llegar a una estequiometría 1:3 (Cu:MIx₃). En cada adición se obtuvieron los espectros de absorción en un intervalo de longitud de onda de 200 a 900 nm.

En la Figura 2.1 se muestra el par de celdas que se deben utilizar para la experimentación, teniendo como blanco agua.

Primera lectura: ajuste del blanco (autocero)

Segunda lectura en presencia de cromóforo

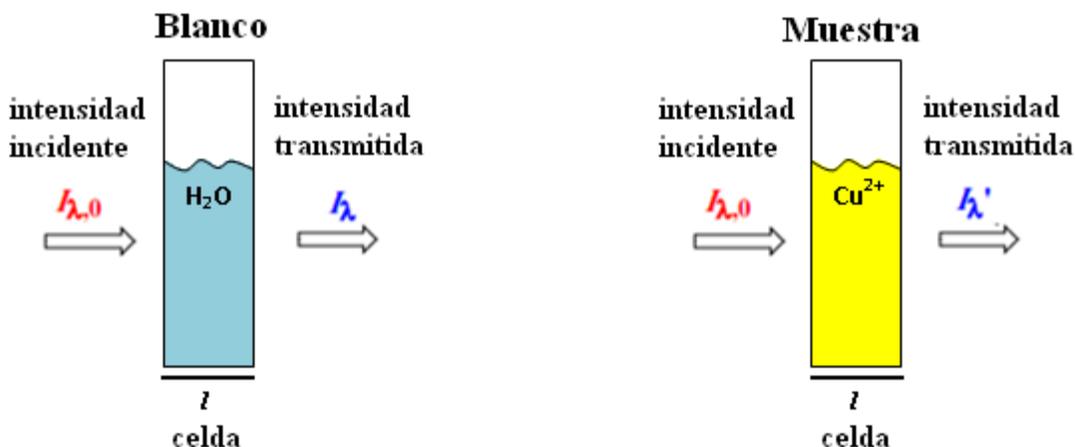


Figura 2. 1. Celdas para el experimento acuoso.

Cada espectro de absorción obtenido se guarda en código ASCII (.asc), para después poderlo leer en una hoja de cálculo y así poder hacer el correcto tratamiento de los datos.

Una vez que se terminó la experimentación teniendo la concentración de Cu(II) fijo, se llevó a cabo una nueva experimentación manteniendo ahora la concentración de meloxicam (2.5×10^{-5} M.) fija, mientras se iba variando la concentración de Cu(II) hasta obtener la estequiometría deseada. El procedimiento se repitió para cada valor de pH.

❖ Valoración ácido-base a relaciones molares fijas

La especiación química de los siguientes sistemas trabajados se llevó a cabo imponiendo al sistema una $I=0.15$ M. y una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y manteniendo una atmósfera inerte de N_2 .

Para determinar las constantes de estabilidad de los complejos formados entre Cu y meloxicam se decidió trabajar con relaciones molares fijas correspondientes a la estequiometría 1:1, 1:2 y 2:1 Cu:Mix en función del pH.

En una celda termostataada se hicieron las mezclas correspondientes de Cu(II) y meloxicam a fin de obtener la estequiometría deseada, se agregaron unas gotas de NaOH 0.15 M. con la finalidad de tener un pH cercano a 10.

Con ayuda de HClO_4 se fue variando el pH en intervalos de 0.5 unidades hasta llegar a un pH cercano a 1.0, leyendo en cada variación de pH el espectro UV-Vis en un intervalo de longitud de onda de 200 a 900 nm.

Cada espectro de absorción obtenido se guarda en código ASCII (.asc), para después poder leerlo en una hoja de cálculo y así poder hacer el correcto tratamiento de los datos.

2.2.1. Valoraciones en DMSO

d) Preparación de soluciones en DMSO

Solución de Meloxicam en DMSO

Se colocaron 0.0352 g. de meloxicam en un matraz aforado de 100 mL, adicionando pequeñas gotas de NaOH 0.15 M, esto para formar la especie neutra del meloxicam, posteriormente se adicionó DMSO hasta el aforo, diluyendo y mezclando perfectamente, obteniendo así una concentración de meloxicam de 10^{-3} M.

Solución de $(\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O})$ en DMSO

Se colocaron 0.0186 g. de nitrato de cobre en un matraz aforado de 100 mL, adicionando DMSO hasta el aforo agitando perfectamente para tener una concentración de Cu(II) de 10^{-3} M.

e) Calibración de los equipos para su uso en sistemas en medio DMSO

Calibración del espectrofotómetro. Se realizó la calibración del espectrofotómetro con DMSO (blanco) para marcar la línea base (*autocero*), recorriendo un intervalo de 200-900 nm a una velocidad de barrido de 960 nm/min y un smooth de 2 nm.

f) Sistema de Trabajo

➤ Relaciones Molares

En una celda termostataada se colocaron 10 mL de la solución de Cu(II) en DMSO 1×10^{-3} M.

Se obtuvieron los espectros de absorción en un intervalo de longitud de onda de 200 a 900 nm. Se fue adicionando meloxicam 2.5×10^{-5} M. a manera de que la concentración fuera cambiando para obtener diferentes proporciones en el sistema hasta llegar a una estequiometría 1:3 (Cu:MIx₃).

Primera lectura: ajuste del blanco (autocero)

Segunda lectura en presencia de cromóforo

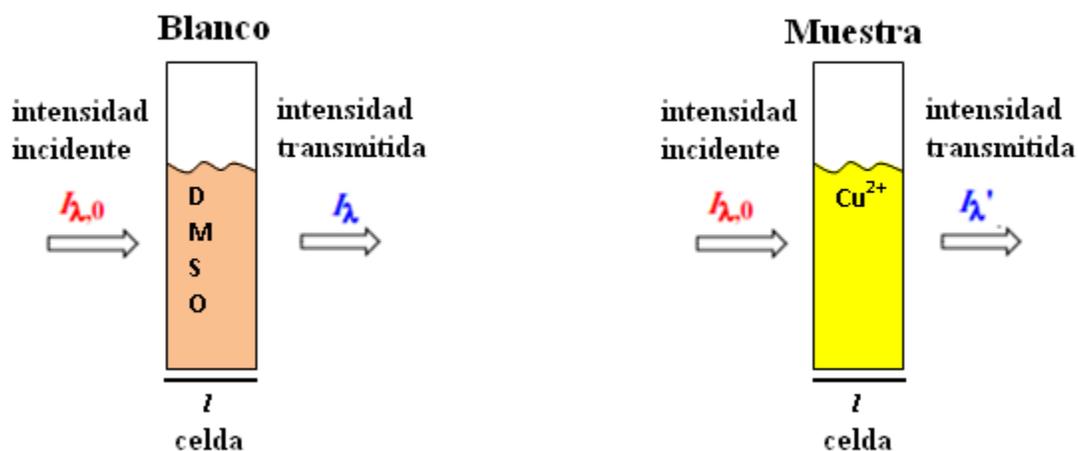


Figura 2. 2. Celdas para el experimento en DMSO.

➤ Variaciones Continuas

Para el método de variaciones continuas se prepararon 11 sistemas en los cuales la suma de las fracciones de Cu(II) más las de meloxicam deben de dar la misma concentración (10^{-3} M.).

Los sistemas mencionados en la Tabla 2.1 se prepararon en matraces aforados de 10 mL, una vez que se prepararon los sistemas, se agita perfectamente y después de 5 minutos se tomó el espectro UV/Vis de cada sistema en una longitud de onda de 200 a 900 nm.

Tabla 2. 2. Sistemas preparados para variaciones continuas.

Sistema	mL meloxicam	mL Cu(II)	Suma de concentraciones
1	0	10	[10 ⁻³ M.]
2	1	9	[10 ⁻³ M.]
3	2	8	[10 ⁻³ M.]
4	3	7	[10 ⁻³ M.]
5	4	6	[10 ⁻³ M.]
6	5	5	[10 ⁻³ M.]
7	6	4	[10 ⁻³ M.]
8	7	3	[10 ⁻³ M.]
9	8	2	[10 ⁻³ M.]
10	9	1	[10 ⁻³ M.]
11	10	0	[10 ⁻³ M.]

2.2.2. Tratamiento de los datos

✓ Decodificación de los archivos.

Cada uno de los espectros obtenidos fue guardado en código ASCII, por lo que para su correcto tratamiento es necesario pasarlos a un formato *.xls.

Los archivos *.asc se abren en una hoja de cálculo de la siguiente manera:

En el menú inicio seleccionamos la opción de abrir , buscando el archivo *.asc, inmediatamente nos aparecerá el asistente para importar texto, en el cual debemos seleccionar el tipo de archivo delimitado; así como la opción de tabulación y espacio, finalizando y así tendremos nuestro archivo importado listo para trabajar en una hoja de cálculo, el cual se debe de guardar con el formato *.xls.

Los valores que nos muestra el archivos son 2 columnas una con las longitudes de onda de 200 a 900 nm en intervalos de 1 nm, mientras que la otra columna nos muestra los valores de absorbancia correspondientes a cada longitud de onda.

Para tener valores de absorbancia mas precisos es necesario hacer una corrección de la absorbancia (A^*) por efecto de dilución durante la valoración, dicha corrección se hace con ayuda de la siguiente fórmula:

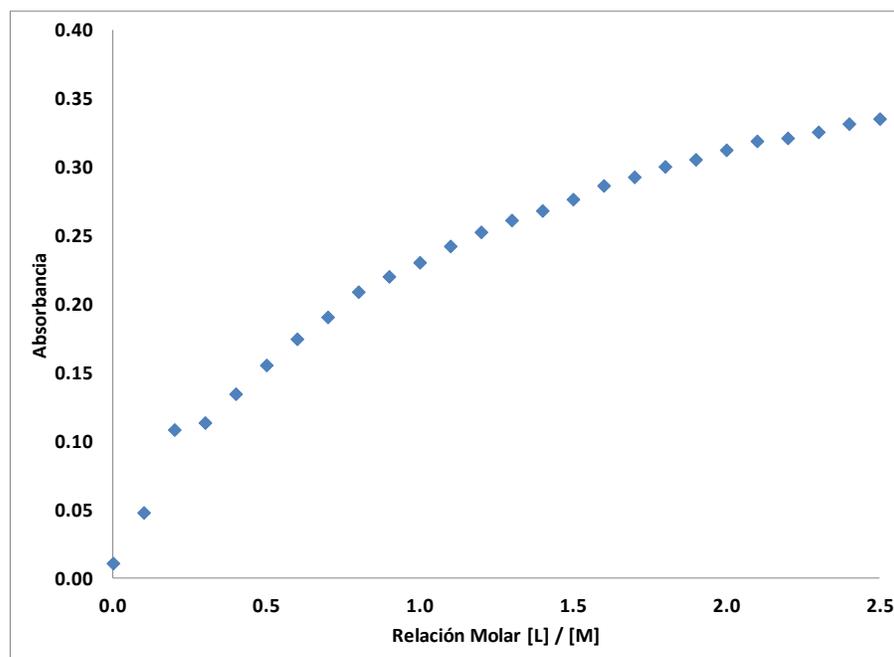
$$A^* = [A_{\text{experimental}} \times (V_{\text{inicial o alicuota}} + V_{\text{titulante}}) / V_{\text{inicial o alicuota}}] \dots \dots \text{Ec. 2.1}$$

donde:

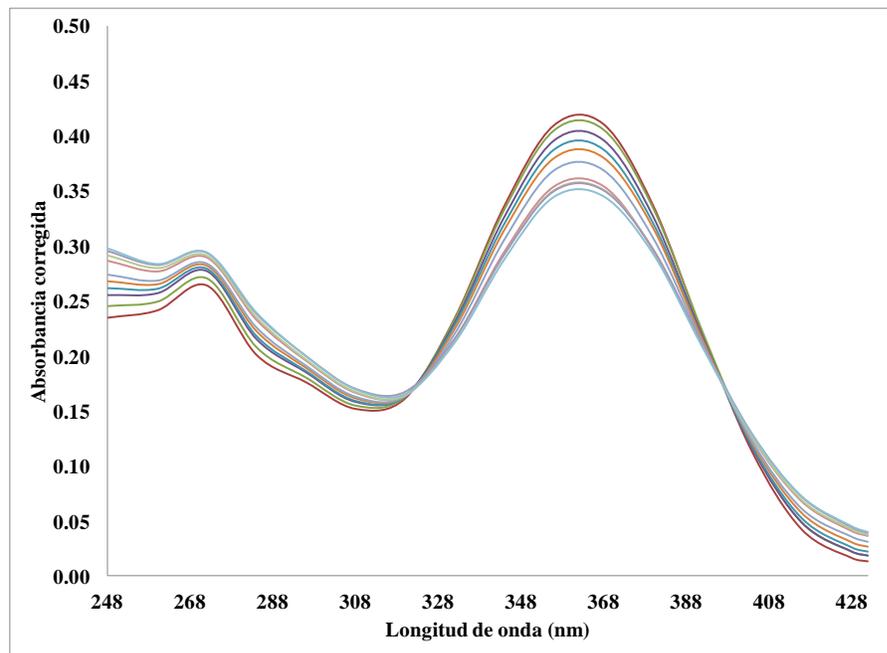
A = absorbancia

V = volumen (mL)

Una vez que se ha corregido la absorbancia es necesario graficar a) Absorbancia corregida A^* vs relación molar, así como b) A^* vs longitud de onda, las cuales serán analizadas para un correcto reporte de resultados (Gráfica 2.1).



Gráfica 2.1. a) A^* vs Relación molar [L] / [M].

Gráfica 2.1. b) A^* vs Longitud de onda

✓ Construcción de la matriz de absorbancias

La matriz de absorbancias (Tabla 2.2) fue construida empleando 3 conjuntos de datos: los valores de longitud de onda (columna vertical), valores de pH (columna horizontal) y valores de absorbancia (entre los valores de longitud de onda y pH).

Tabla 2. 2. Matriz de absorbancias.

	8.824	8.323	7.362	6.704	6.302
248	0.1669	0.1813	0.1993	0.2098	0.2130
252	0.1642	0.1785	0.1978	0.2091	0.2123
256	0.1662	0.1801	0.1984	0.2091	0.2117
260	0.1748	0.1882	0.2015	0.2099	0.2117
264	0.1848	0.1974	0.2034	0.2088	0.2094
268	0.1963	0.2081	0.2057	0.2076	0.2069
272	0.2029	0.2140	0.2038	0.2028	0.2011
276	0.1922	0.2018	0.1849	0.1815	0.1794

Absorbancias

✓ Archivos de entrada y salida de SQUAD

Para el archivo de entrada de SQUAD es necesario transponer la matriz de absorbancias para cada experimento fueron alimentados 24 espectros, proponiendo diferentes equilibrios químicos alimentando las constantes de acidez de los fármacos; así como los coeficientes de absorptividad correspondientes a las especies ácido-base de meloxicam como datos fijos.

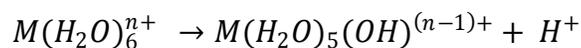
En el archivo de salida de SQUAD, se buscaron los valores de las constantes de estabilidad global de los complejos propuestos. Dado que cada archivo de entrada tenía varios ciclos iterativos en cada uno de los cuales había diferentes valores de estas constantes, el criterio de selección de los valores óptimos fueron los parámetros estadísticos; es decir, se seleccionaron los valores cuya desviación estándar (σ) fuese mínima; así como la suma de cuadrados (U).

CAPÍTULO 3.

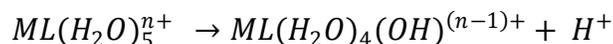
RESULTADOS

3. RESULTADOS

Es importante tener en cuenta que en disoluciones acuosas, los iones metálicos solvatados se hidrolizan debido a la alta densidad de carga para dar complejos hidroxido, estos a su vez pueden formar complejos polinucleares, esto ocurre de manera significativa para cationes 2^+ de los metales de transición, en disoluciones cercanas a la neutralidad.



ó



En cualquiera de los casos, la constante de estabilidad depende del ión metálico.

Por otro lado el espectro de un ligante coordinado es diferente al que presenta un ligante libre, por lo que podemos correlacionar los cambios en el espectro con los de la geometría y así obtener información acerca de la posible estructura del complejo.

Las diferencias entre los espectros del ligante libre y las del complejo pueden observarse en (Kettle, 1969):

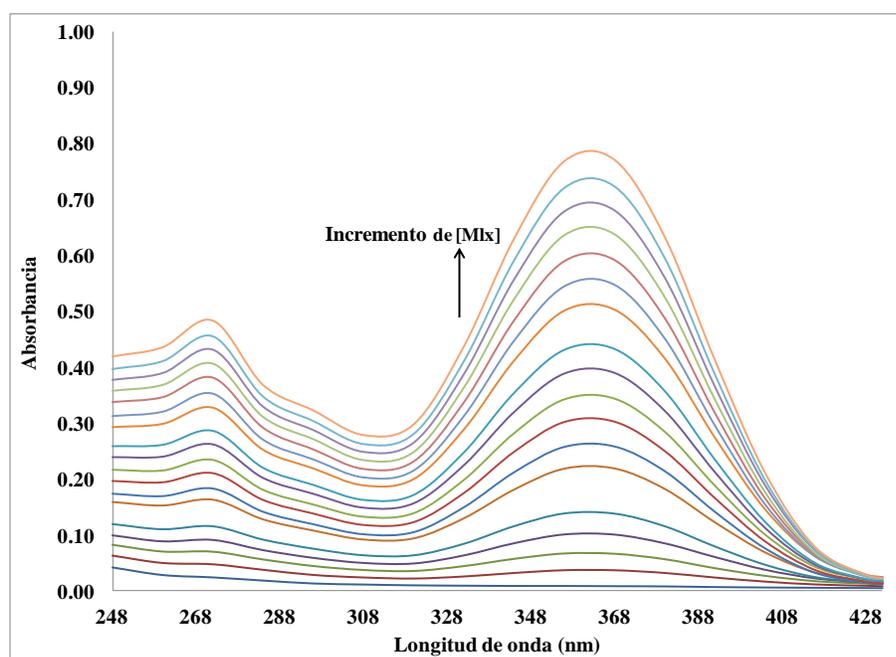
- * Las posiciones de las bandas.
- * La intensidad relativa de las bandas e incluso la aparición de nuevas bandas.
- * Los picos individuales del ligante libre. Estos pueden dividirse en muchas y poco espaciadas bandas en el complejo.

3.1. MEDIO ACUOSO

3.1.1. Relaciones Molares a pH fijo

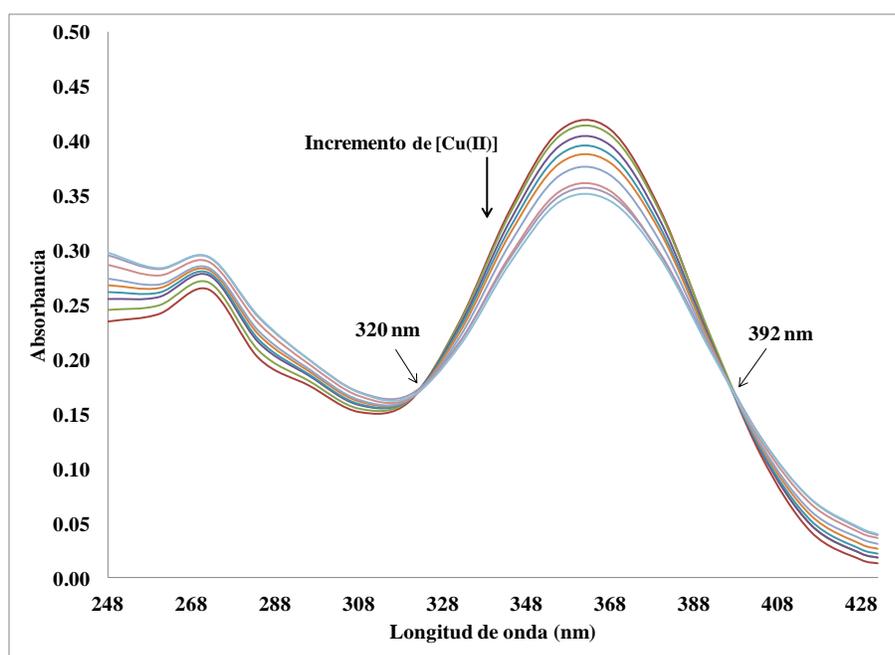
En la Gráfica 3.1 se presenta una selección de espectros a pH 6 de relaciones molares con una concentración constante de Cu(II), mientras que la concentración de meloxicam ha sido variada con el fin de obtener sistemas con diferentes relaciones molares en una longitud de onda de 248 a 432 nm.

Se puede observar como a medida que aumenta la concentración de meloxicam, la banda de su máximo de absorción también aumenta (362 nm), de la misma manera se observa la presencia de un segundo máximo de absorción a 270 nm aproximadamente, éste segundo máximo de absorción es representativo de la forma aniónica del meloxicam.



Gráfica 3.1. Espectro de absorción con incremento de la concentración de meloxicam a pH 6, en un intervalo de longitud de onda de 248 nm a 432 nm.

La Gráfica 3.2 muestra como a pH 6 se ven afectadas las bandas de absorción del meloxicam en presencia del ion Cu(II). Puede notarse que conforme aumenta la concentración del ion metálico en el sistema resulta una disminución en el máximo de absorbancia del meloxicam (362 nm). Por otro lado, la presencia de dos puntos isobésticos a 320 y 392 nm, indican claramente que existe al menos un equilibrio que involucra el intercambio de Cu, que es la especie cuya concentración se está modificando en el sistema.

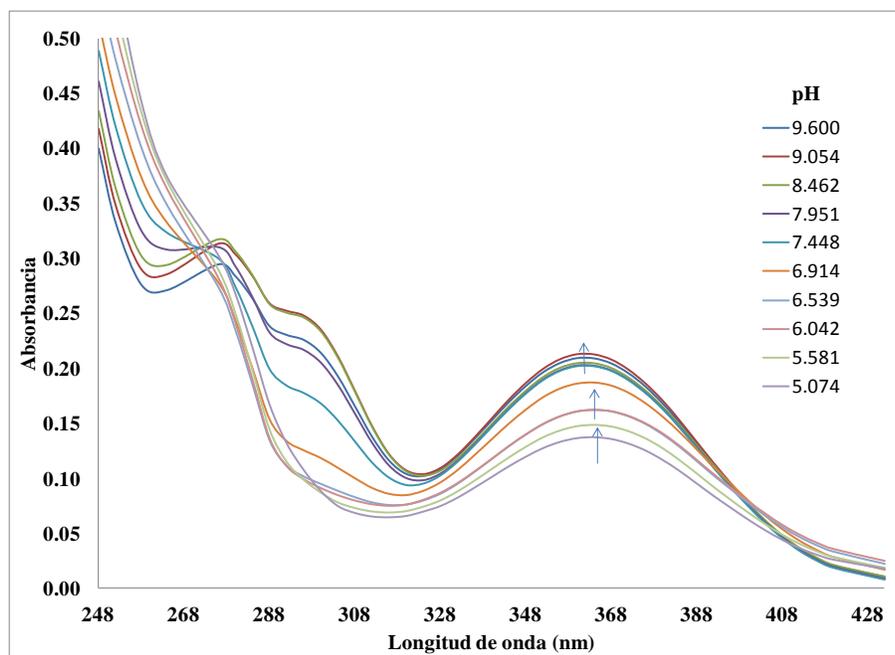


Gráfica 3.2. Espectros del meloxicam con incremento de la concentración de Cu(II) a pH 6.

3.1.2. Valoraciones ácido-base a relaciones molares fijas

En la Gráfica 3.3 se muestra una selección de espectros para una estequiometría 1:1 (Cu:MIx) en un intervalo de pH de 9.600 a 5.074, y en un intervalo de longitud de onda de 248 nm a 432 nm.

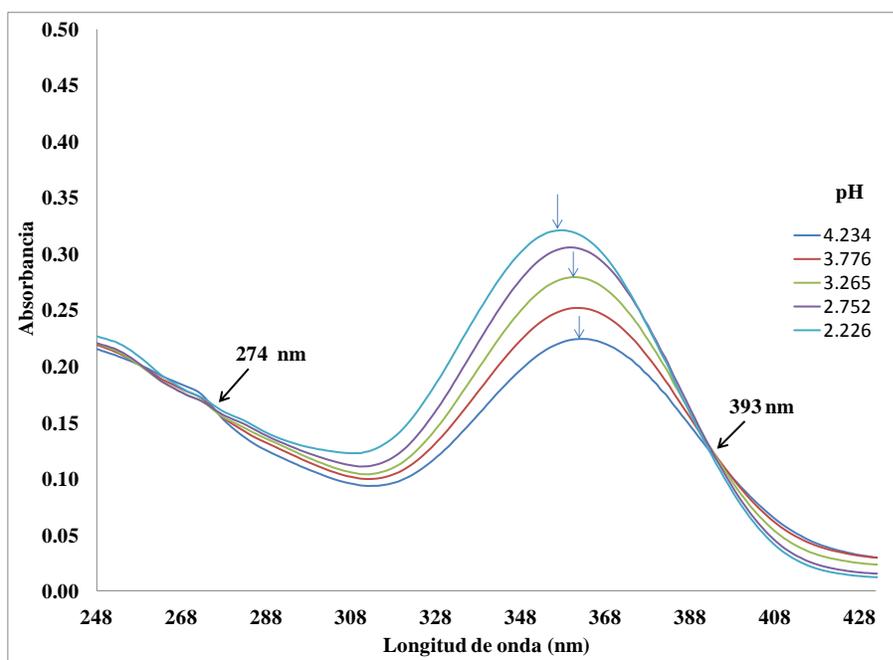
Se puede observar un efecto hipsocrómico, ya que a medida que aumenta el pH el máximo de absorbancia se desplaza de 368 nm a 360 nm, de la misma manera podemos observar la presencia de un nuevo hombro que se desplaza entre 304 nm y 296 nm, a medida que aumenta el pH.



Gráfica 3.3. Espectros de absorción para un modelo Cu:MIx en función del pH.

En la Gráfica 3.4 se muestra una selección de espectros para una estequiometría 1:2 (Cu:MIx_2) en un intervalo de pH de 4.234 a 2.226, y en un intervalo de longitud de onda de 248 nm a 432 nm.

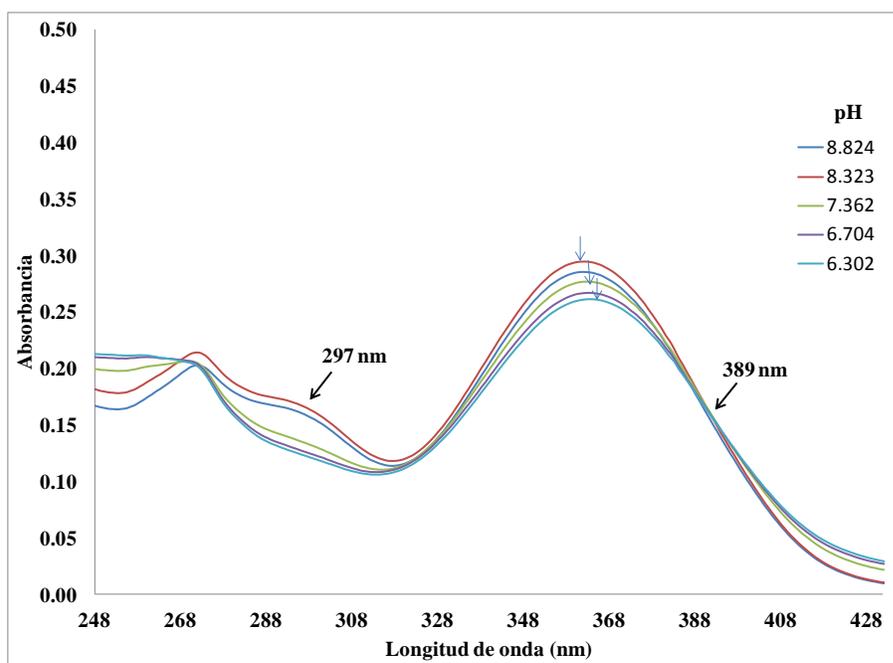
Se puede observar un efecto batocrómico, ya que a medida que aumenta el pH el máximo de absorbancia se desplaza de 356 nm a 362 nm, mientras que la presencia de dos puntos isobéuticos alrededor de 274 nm y 393 nm indican claramente la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en el sistema.



Gráfica 3.4. Selección de espectros para un modelo Cu:MIx_2 .

En la Gráfica 3.5 se muestra una selección de espectros para una estequiometría 1:2 (Cu:MIx_2) en un intervalo de pH de 8.824 a 6.302, y en un intervalo de longitud de onda de 248 nm a 432 nm.

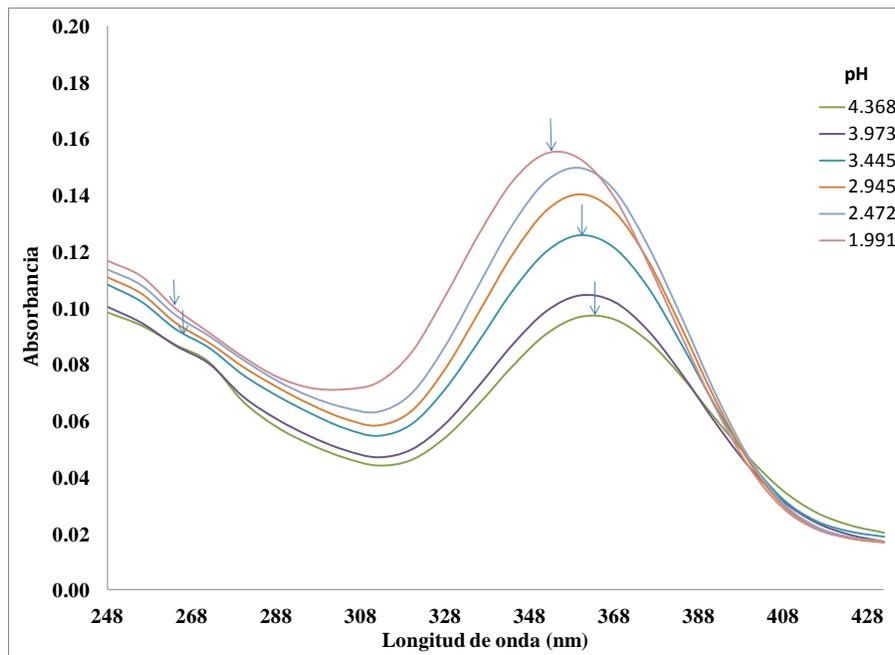
Se puede observar un efecto hipsocrómico, ya que a medida que aumenta el pH el máximo de absorbancia se desplaza de 365 nm a 360 nm, de la misma manera podemos observar la presencia de un nuevo hombro aproximado en 297 nm, mientras que la presencia de un punto isobéptico alrededor de 389 nm indica claramente la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en el sistema.



Gráfica 3.5. Selección de espectros para un modelo Cu:MIx_2 .

En la Gráfica 3.6 se muestra una selección de espectros para una estequiometría 2:1 ($\text{Cu}_2:\text{Mlx}$) en un intervalo de pH de 4.368 a 1.991, y en un intervalo de longitud de onda de 248 nm a 432 nm.

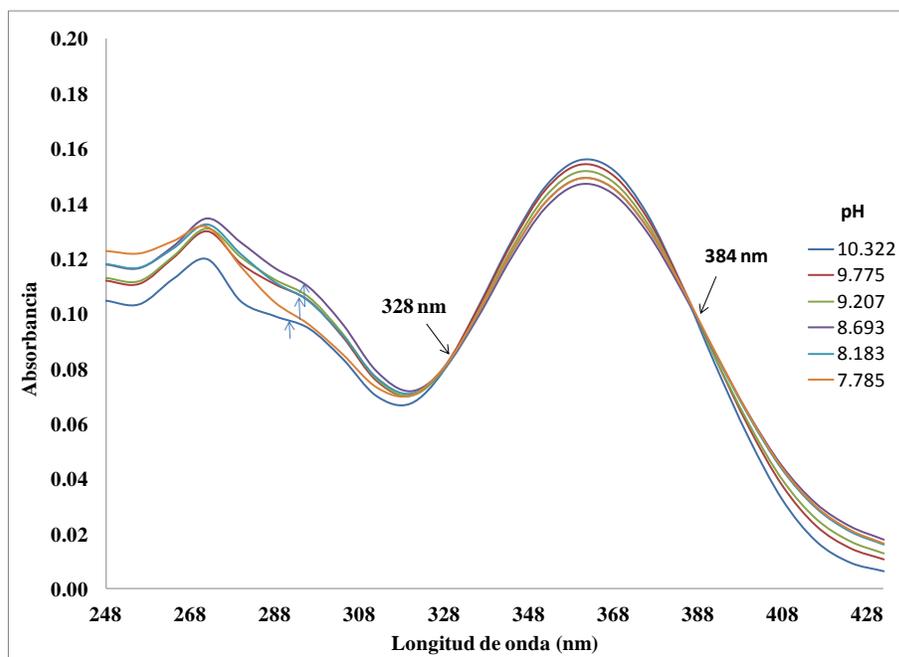
Se puede observar un efecto batocrómico, ya que a medida que aumenta el pH el máximo de absorbancia se desplaza de 352 nm a 368 nm.



Gráfica 3.6. Selección de espectros para un modelo $\text{Cu}_2:\text{Mlx}$.

En la Gráfica 3.7 se muestra una selección de espectros para una estequiometría 2:1 ($\text{Cu}_2:\text{Mlx}$) en un intervalo de pH de 10.322 a 7.785, y en un intervalo de longitud de onda de 248 nm a 432 nm.

Se puede observar la existencia de 2 máximos de absorción a 360 nm y 272 nm, la presencia de dos puntos isobásticos a 328 nm y 384 nm, que no se presentan en el comportamiento ácido-base del meloxicam, indicando claramente que existe al menos un equilibrio que involucra el intercambio de Cu, que es la especie cuya concentración es mayor en el sistema, la presencia de un nuevo hombro alrededor de 296 nm indica la existencia de complejos distintos que absorben luz visible, cuya naturaleza depende del pH.



Gráfica 3.7. Selección de espectros para un modelo $\text{Cu}_2:\text{Mlx}$.

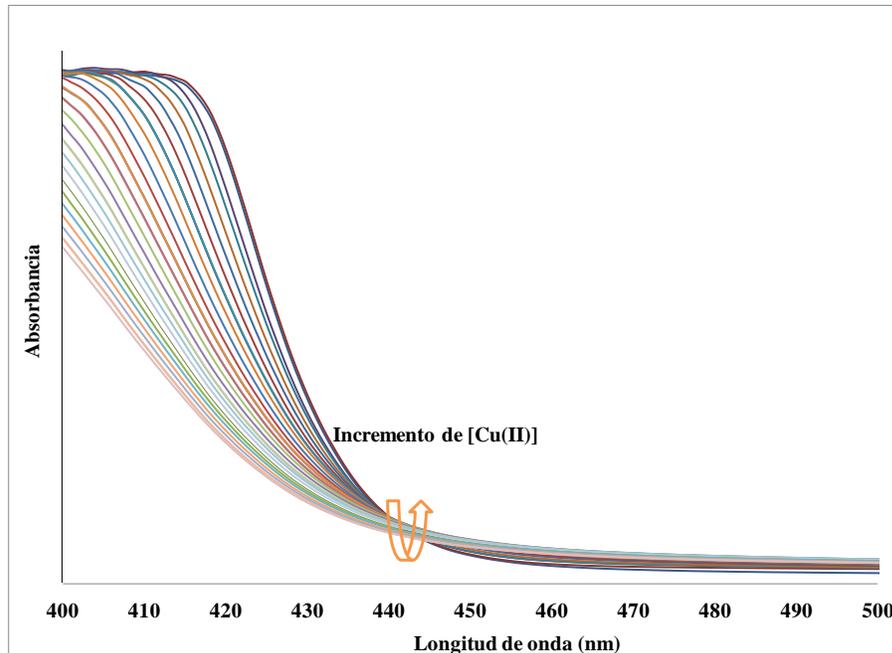
3.2. MEDIO DMSO

Uno de los problemas de la especiación química del fármaco meloxicam es su baja solubilidad en medio acuoso, por lo que es necesario trabajar a concentraciones muy bajas, lo cual nos hace complicado seguir las bandas de absorción en el rango de longitudes de onda de 430 a 850 nm, en cuyas longitudes de onda esperaríamos encontrar el máximo de absorción de Cu(II).

Debido a lo anterior, se propuso trabajar en un medio diferente al acuoso, teniendo en cuenta que el meloxicam aumenta su solubilidad en DMSO, se eligió este solvente con la finalidad de poder comprobar que efectivamente las bandas de Cu(II) estaban presentando algún cambio, o de ser posible poder observar la presencia de alguna nueva banda que pueda corresponder a los complejos formados.

3.2.1. Relaciones Molares incrementando la concentración de Cu(II)

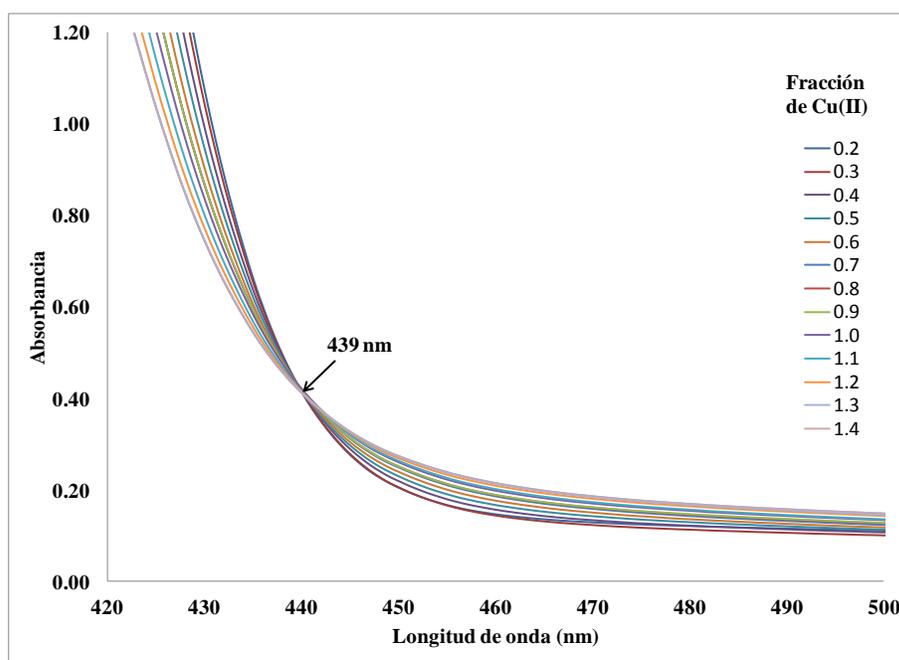
En la Gráfica 3.8 se puede observar como al haber un incremento de la concentración de Cu(II) se forma un punto isobéptico alrededor de 440 nm.



Gráfica 3.8. Espectros de absorción del sistema a meloxicam fijo con incremento de la concentración de Cu(II).

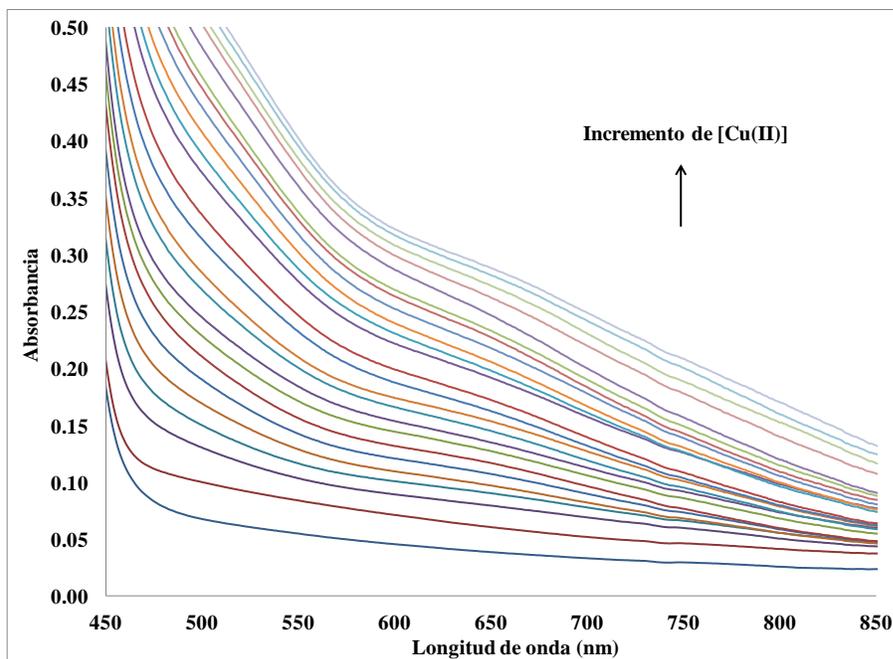
En la Gráfica 3.9 se muestra una selección de espectros con la fracción de meloxicam fija y variación de la relación de Cu(II) para tener diferentes estequiometrías, se puede observar claramente la presencia de un punto isobéptico, lo cual nos indica la existencia de al menos un equilibrio en el sistema.

El punto isobéptico que observamos se hace presente alrededor de los 439 nm cuando la fracción de Cu(II) va de 0.2 a 1.4, es decir entre la relación 1:1, por lo que podríamos suponer la presencia del complejo (Cu:MIx).



Gráfica 3.9. Presencia de punto isobéptico (439nm), indicando la existencia de al menos un equilibrio en el sistema.

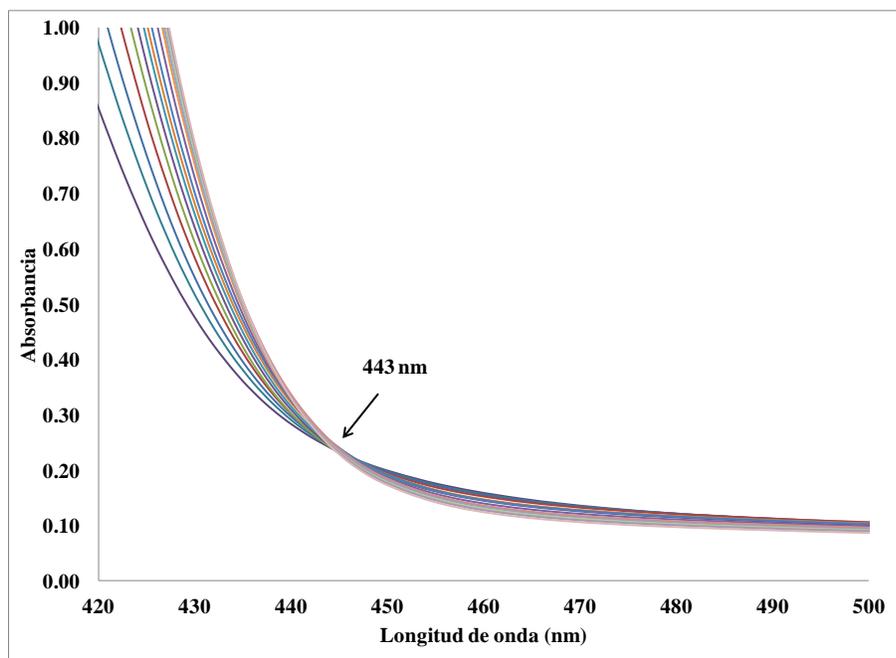
En la Gráfica 3.10 se puede observar como al incrementar la concentración de Cu(II) se va formando una nueva banda alrededor de 650 nm, la cual podría corresponder a la banda de una nueva especie en este caso algún complejo formado entre el ion Cu(II) y el meloxicam.



Gráfica 3.10. Formación de una nueva banda (650nm), la cual puede corresponder a algún complejo formado en el sistema.

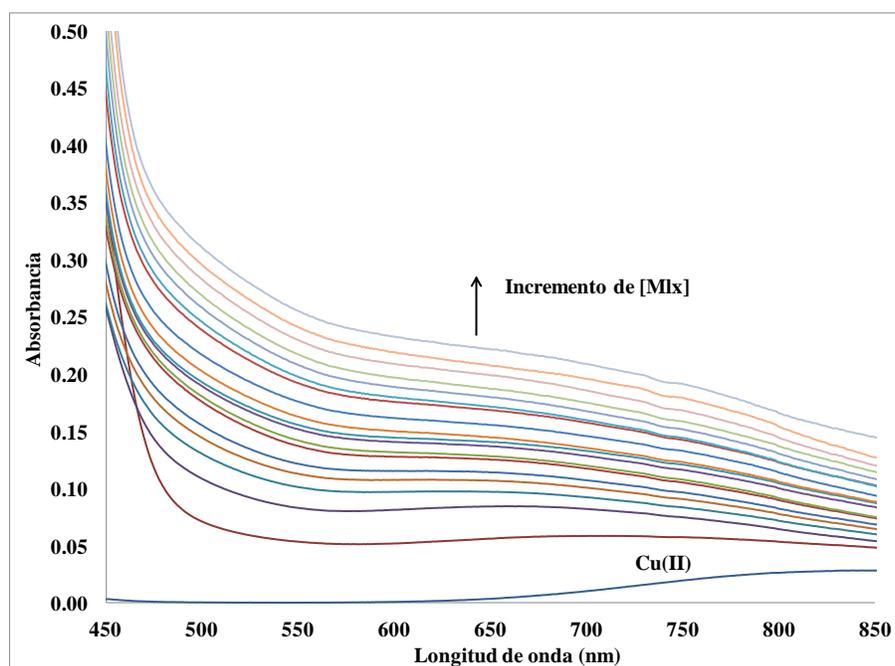
3.2.2. Relaciones molares incrementando la concentración de Meloxicam

Al mantener el Cu(II) fijo e ir variando la fracción de meloxicam para tener diferentes estequiometrías en el sistema, volvemos a observar la presencia de un punto isobéptico el cual ahora se recorre hasta los 443 nm lo cual nos indica la existencia de al menos un equilibrio en el sistema; en la Gráfica 3.11 se muestra la selección de espectros con la presencia del punto isobéptico.



Gráfica 3.11. Punto isobéptico (443nm) manteniendo la concentración de Cu(II) fija.

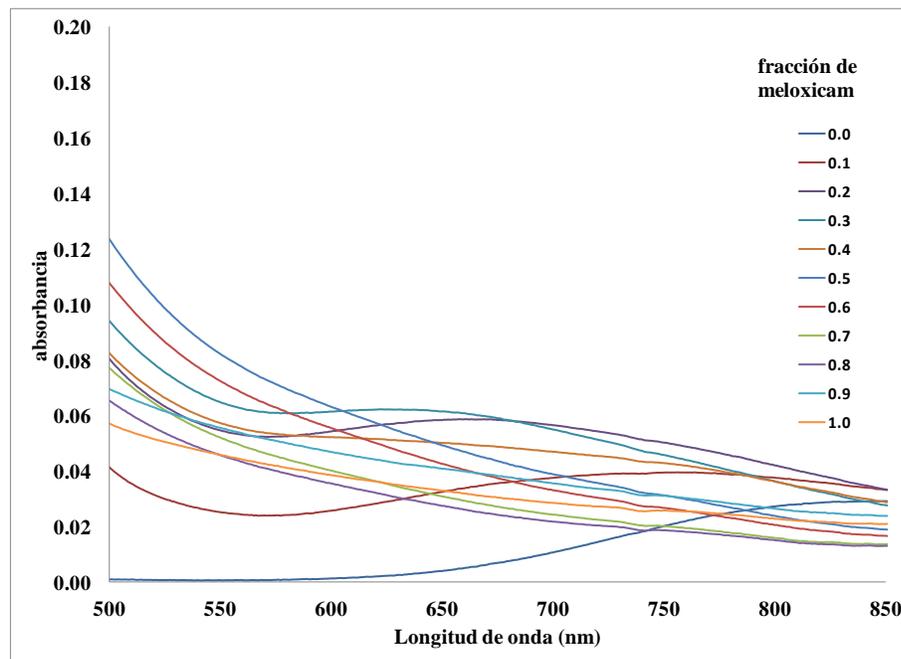
Al incrementar la concentración de meloxicam se puede notar claramente que la banda de Cu(II) se va modificando debido a la presencia de una nueva banda que se hace notar claramente alrededor de los 650 nm, en la Gráfica 3.12 se muestra claramente la banda formada la cual podría corresponder a la banda de una nueva especie, en este caso algún complejo formado entre el ion Cu(II) y el meloxicam.



Gráfica 3. 12. Modificación de la banda de Cu(II), formándose una nueva banda (650 nm) al incrementar la concentración de meloxicam.

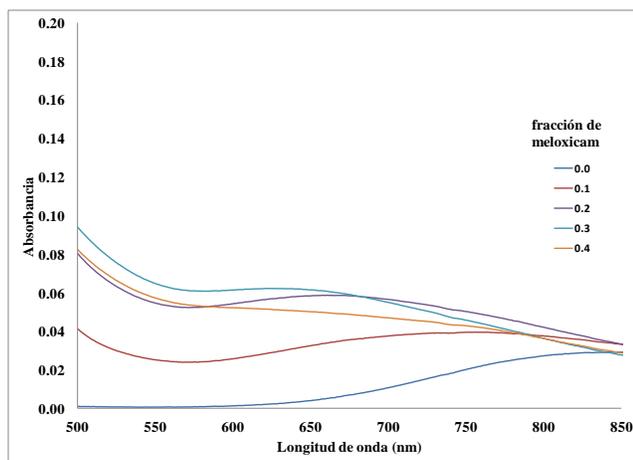
3.2.3. Variaciones Continuas

En la Gráfica 3.13 se muestran los espectros obtenidos por el método de variaciones continuas en fracciones de meloxicam modificadas cada 0.1 unidades; así mismo en la Gráfica 3.13 (a) y 3.13 (b) se muestran los mismos espectros, solo que se ha hecho una división de los mismos, para poder apreciar mejor los cambios dependientes de las fracciones de meloxicam.

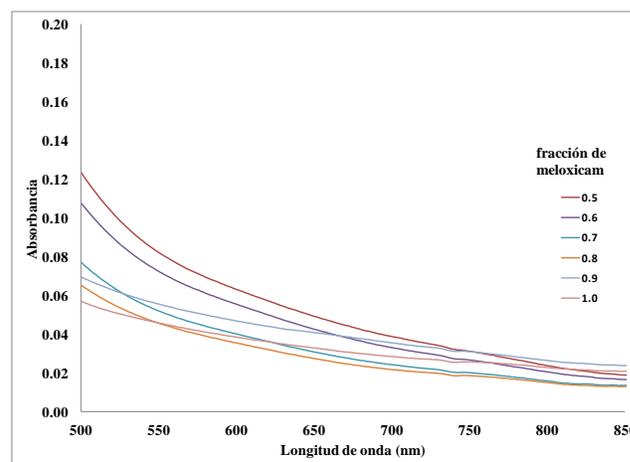


Gráfica 3.13. Espectros para variaciones continuas para fracción de meloxicam de 0.0 a 1.0.

En la Gráfica 3.13(a) se muestran los espectros e un intervalo de fracción de meloxicam de 0.0 a 0.4, teniendo en la Gráfica 3.13(b) los espectros para las fracciones de 0.5 a 1.0, observándose que hay un cambio en la forma de las bandas las cuales dependen de la fracción de meloxicam trabajada para cada lectura, teniendo que este cambio se da a las fracciones de meloxicam entre 0.4 y 0.5, siendo esto cerca de la relación 1:1 por lo que podríamos predecir que el complejo que se está formando es el de estequiometría 1:1 (Cu:MIx).



3.13(a). Espectros para las fracciones de meloxicam correspondientes de 0.0 a 0.4



3.13(b). Espectros para las fracciones de meloxicam correspondientes de 0.5 a 1.0

CAPÍTULO 4.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Constante de formación es el nombre que se le da a la constante de equilibrio en una reacción de formación de un complejo metálico. Dicha constante es una medida del grado con el cual un metal podrá formar un complejo con un ligante determinado.

La estabilidad de los complejos formados la determinaran varios factores entre ellos: la temperatura, el disolvente y la fuerza iónica (que regularmente se mantienen constantes durante una experimentación); así mismo, las propiedades químicas de los iones metálicos como la de los ligantes.

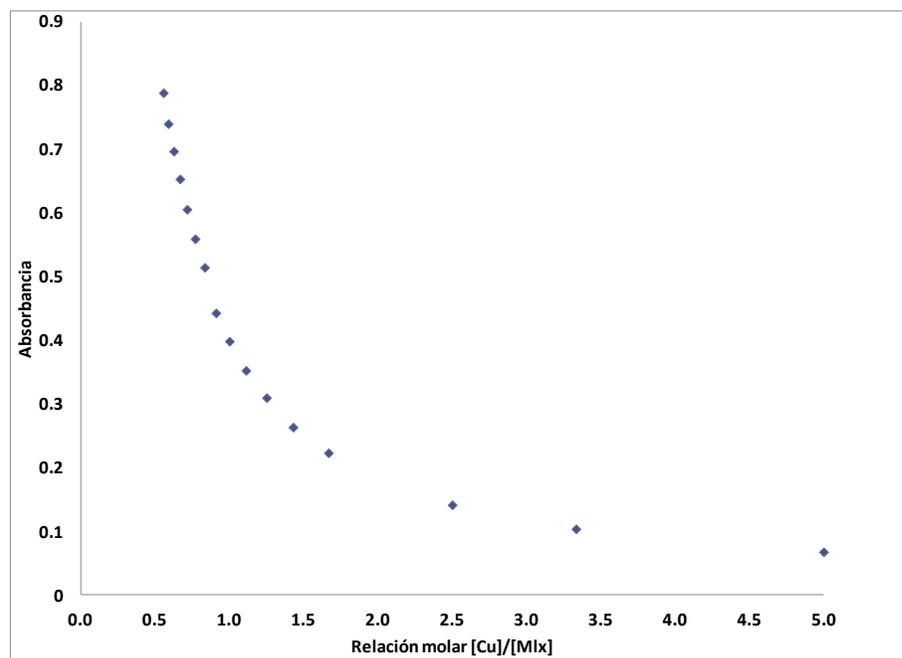
4.1. MEDIO ACUOSO

El interés de determinar los complejos del fármaco meloxicam con Cu(II) en medio acuoso es porque su formación puede, en determinado momento, modificar la biodisponibilidad del mismo durante el tratamiento de la enfermedad que se padezca.

4.1.1. Probables estequiometrías presentes en el sistema

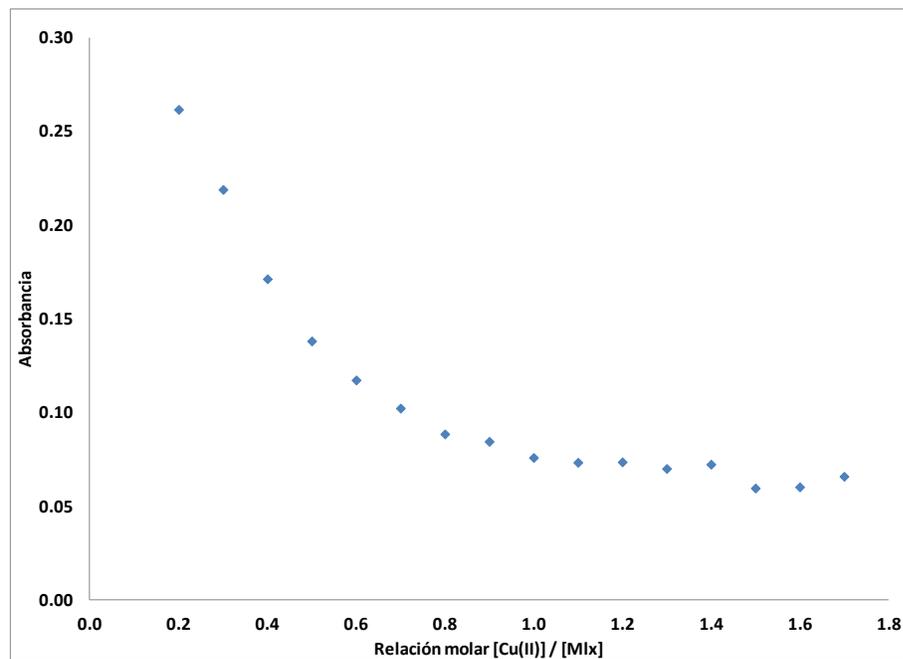
De los experimentos de relaciones molares a pH fijo se analizaron las gráficas de dicho método para darse una idea de las estequiometrías de los complejos formados en el sistema, sin embargo no se reportan resultados de SQUAD para estos experimentos.

Para el experimento de relaciones molares con concentración de Cu(II) constante de pH=6. La Gráfica 4.1 muestra la Absorbancia vs la Relación molar ($[\text{Cu(II)}]/[\text{Mlx}]$) a una longitud de onda de 362 nm en donde se presenta un ligero cambio de pendiente a una relación molar de 1.0, lo cual nos indica que existe al menos un complejo formado en el sistema el cual podría corresponder al de estequiometría 1:1 (Cu:Mlx).



Gráfica 4. 1. Absorbancia en función de la relación molar a una longitud de onda de 362 nm.

En la Gráfica 4.2 se puede observar que en relaciones molares al incrementar la concentración de Cu(II) a pH=4, se presentan dos cambios de pendiente aproximado a una relación molar de 0.5 y 1.0 a una longitud de onda de 360 nm, lo cual nos indica que existe al menos dos complejos formados en nuestro sistema que podrían ser de estequiometría 1:2 (Cu:MIx₂), y 1:1 (Cu:MIx).



Gráfica 4. 2. Absorbancia en función de la relación molar a una longitud de onda de 360 nm.

4.1.2. Número de especies presentes en el sistema

El algoritmo del programa TRIANG no puede distinguir otras especies diferentes a las ácido-base, pues aún en presencia de cobre las bandas que se estudian en agua son las correspondientes al ligando, por lo que los complejos formados tendrán un espectro similar al del meloxicam.

En la Tabla 4.1 se muestran los resultados arrojados por TRIANG en donde se puede observar que existen 3 especies que absorben radiación electromagnética, correspondiente a los 2 equilibrios ácido-base del meloxicam.

Tabla 4. 1. Número de especies que absorben radiación electromagnética en el sistema según TRIANG.

ΔT	No. especies
0.003	4
0.004	3
0.005	3
0.006	3
0.007	3
0.008	3
0.009	3
0.010	2

Debido a que TRIANG no logra definir más de 3 especies, fue necesario utilizar otro programa que nos permitiera definir el número de especies presentes en nuestro sistema, por lo que los datos experimentales también fueron tratados con SIBYLA. En la Tabla 4.2 se muestran los resultados obtenidos por SIBYLA, en donde podemos observar que refina de 7 a 9 especies diferentes, por lo que restando las 3 especies ácido-base de meloxicam nos quedan de 4 a 6 especies correspondientes a los complejos formados entre Cu:Mix.

Tabla 4. 2. Número de especies presentes en el sistema según SIBYLA.

No. Especies	%
7	99.9996
8	99.9999
9	100.0000

4.1.3. Constantes de estabilidad de complejos Cu:Meloxicam

Para obtener las constantes de estabilidad es necesario que nuestro ligante este bien caracterizado, conocer sus propiedades ácido-base, así como sus valores de pK_a 's y los coeficientes de absortividad molar en las mismas condiciones experimentales en las que se está llevando a cabo la interacción con el metal. La Tabla 4.3 muestra los valores de pK_a reportados anteriormente por Nava.

Tabla 4. 3. Constantes de acidez para meloxicam en solución acuosa (Nava, 2010).

Modelo	$\log \beta (\sigma)$	pK_a
H ₁ Mlx	3.97 (0.0159)	3.97
H ₂ Mlx ⁺	4.90 (0.0261)	0.93

Para obtener los coeficientes de absortividad molar de las especies ácido-base del meloxicam se obtuvieron los espectros UV-Vis de estas especies. Haciendo necesario el uso de la ley de Beer, para así poder despejar el coeficiente de absortividad molar.

$$A = \varepsilon * l * [Mlx] \dots \dots \dots \text{Ec. 4. 1}$$

donde:

A = Absorbancia

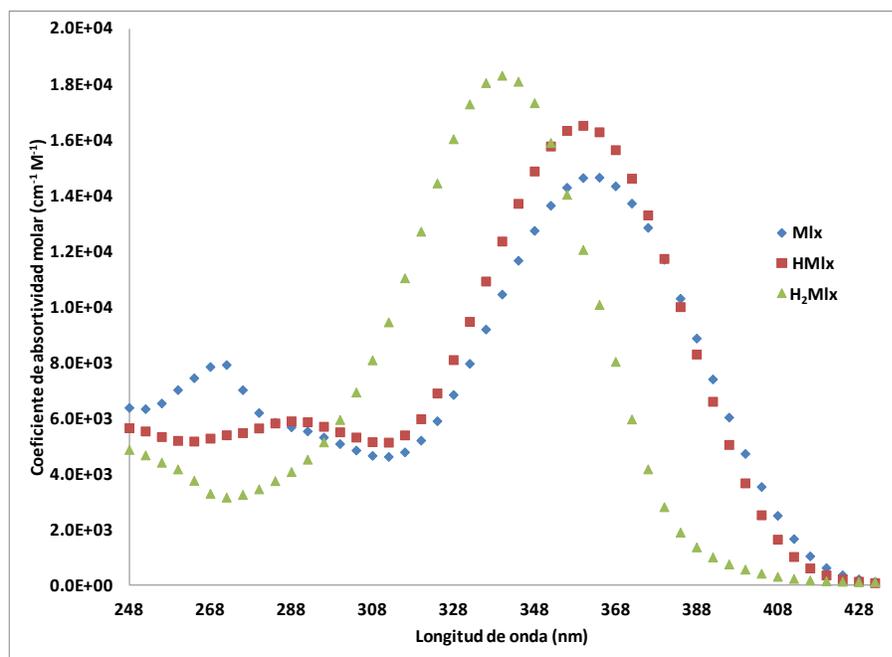
ε = Coeficiente de absortividad molar

l = longitud del paso óptico

Despejando así el coeficiente de absortividad molar de la Ec. 4.1.

$$\varepsilon = \frac{A}{l * [Mlx]} \dots \dots \dots \text{Ec. 4. 2}$$

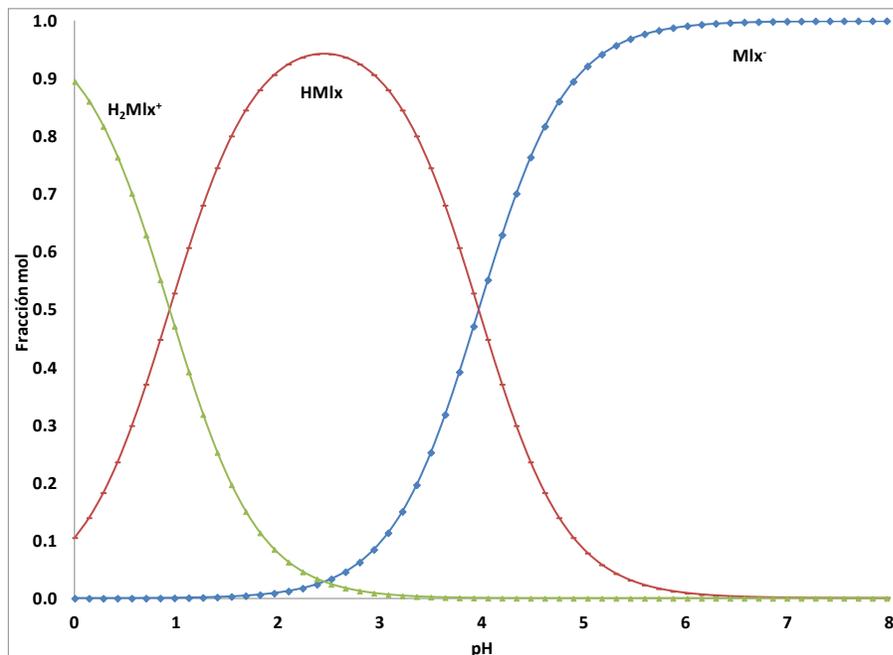
En la Gráfica 4.3 se muestran los coeficientes de absortividad molar para cada especie ácido-base del meloxicam en medio acuoso observando que son 3 especies diferentes las que absorben, distinguiéndose una de otra por el número de protones y sus cargas formales, observándose también que las bandas de absorción de la especie catiónica (H_2Mlx^+) son diferentes a las bandas de absorción de las especies neutra ($HMLx$) y aniónica (MLX^-).



Gráfica 4. 3. Coeficientes de absortividad molar para las especies ácido-base del meloxicam.

A partir de los valores de pK_a para las especies ácido-base del meloxicam reportados (Nava, 2010) se obtuvieron los Diagramas de Distribución para estas especies utilizando MEDUSA.

Observándose así en la Gráfica 4.4 que la especie H_2Mlx^+ se intercepta con la $HMlx$ en $pH=0.93$ (primer pK_a) correspondiente a la desprotonación del catión para generar la forma neutra, de la misma manera se observa otra intercepción entre la especie $HMlx$ y Mlx^- en $pH=3.97$ (segundo pK_a) correspondiente a la desprotonación de la especie neutra para formar la aniónica.



Gráfica 4. 4. Diagrama de Distribución de Especies ácido-base del meloxicam.

Para obtener las constantes de estabilidad de los complejos fue necesario proponer varios modelos químicamente factibles, para así poder elegir el que mejor se ajuste a los valores experimentales.

Los modelos propuestos consideraron tanto especies mononucleares (1:1; 1:2) como polinucleares (2:1) estequiometría Metal:Ligante, considerando también la formación de complejos tanto hidroxilados como protonados.

La tabla 4.4 muestra los modelos propuestos con los que se trabajaron en SQUAD, teniendo en cuenta que se propusieron diferentes modelos en un mismo archivo de SQUAD.

Tabla 4. 4. Especies propuestas en SQUAD.

Metal (Cu²⁺)	Ligante Meloxicam	H⁺	OH⁻
1	1	0	0
1	1	1	0
1	1	0	1
1	2	0	0
1	1	1	0
1	1	0	1
2	1	0	0
2	1	1	0
2	1	0	1

Para un óptimo refinamiento en SQUAD fue necesario alimentar como datos fijos las constantes de acidez del meloxicam, así como sus coeficientes de absortividad molar.

Al proponer los modelos a refinar en SQUAD se fue corriendo cada complejo de forma individual, dependiendo de los resultados se fueron proponiendo todas las posibles combinaciones en un mismo modelo de SQUAD.

A pesar de la gran utilidad de SQUAD cabe mencionar que se necesita total criterio y cautela en la elección de los modelos a reportar.

Al proponer modelos de la misma estequiometría correspondiente a cada experimento se obtenían parámetros estadísticos aceptables, sin embargo los coeficientes de absortividad molar refinados para cada especie no eran congruentes, por lo que se optó proponer en un mismo archivo las relaciones de estequiometría 1:1 y 1:2, obteniendo así mejores resultados.

a) Relación Molar 1:1

Los mejores ajustes entre los valores obtenidos y los modelos propuestos para los experimentos de la valoración ácido-base a relación molar fija 1:1 se muestran en la Tabla 4.5.

Tabla 4. 5. Constantes de formación global de los complejos Cu:Mlx para la relación molar fija 1:1.

Modelo	Log β (σ)	Parámetros estadísticos
CuMlx	8.505*	$\sigma = 9.365 \times 10^{-3}$ $U = 3.833 \times 10^{-2}$
Cu(Mlx)₂	15.74 \pm (0.059)	
Cu(HMlx)₂	20.6 \pm (0.110)	
CuOH(Mlx)₂	10.26 \pm (0.075)	

* Nota: Para la especie CuMlx fue necesario fijar en el archivo de SQUAD el valor del log β , así como el coeficiente de absortividad molar (previamente refinados).

De acuerdo a la Tabla 4.5 se puede observar que existen 2 equilibrios de complejación y 2 equilibrios ácido-base presentes en el sistema, por lo que con los log β de cada especie podemos determinar la constante de equilibrio correspondiente a cada uno de ellos, mostrándolos a continuación en el Diagrama 4.1.

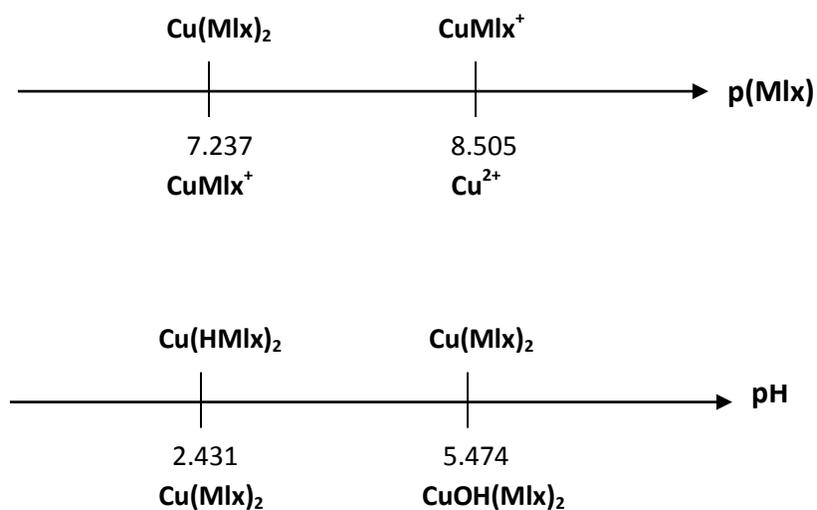
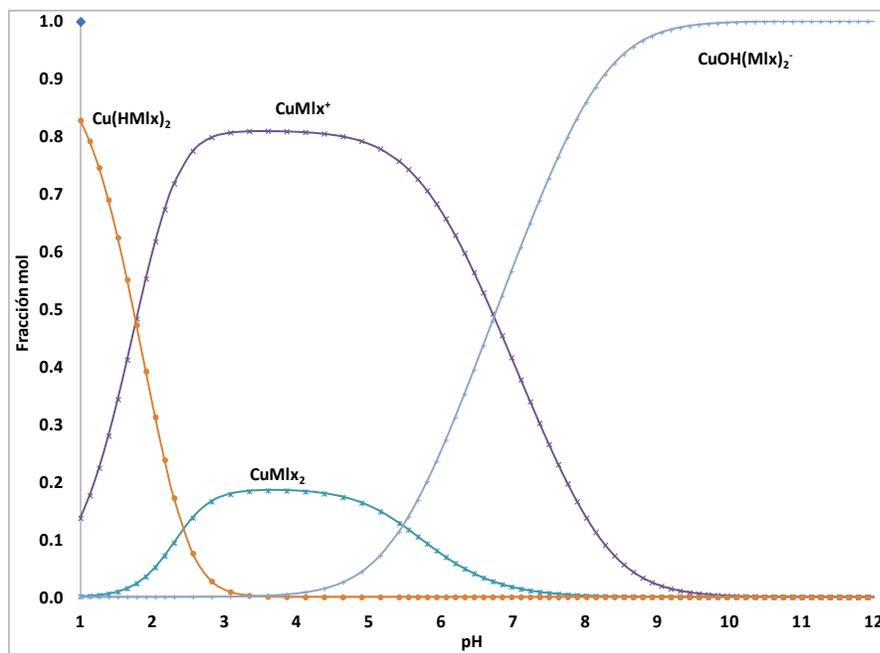


Diagrama 4.1. Equilibrios presentes en el sistema de relación molar fija 1:1.

A partir de las constantes de formación global mostradas en la Tabla 4.5 se obtuvieron los Diagramas de Distribución para las Especies de meloxicam con ayuda del programa MEDUSA, a las condiciones experimentales trabajadas. Graficando las fracciones molares de cada especie en función del pH.

En la Gráfica 4.5 podemos observar que a una relación molar 1:1 encontramos presente el complejo CuMlx en un 80% en un intervalo de pH de 2.5 a 6.0, mientras que el CuMlx_2 sólo alcanza a estar presente en un 20%. Sin embargo a partir de pH de 10.0 la especie predominante sería $\text{CuOH}(\text{Mlx})_2^-$ casi en un 100%.



Gráfica 4. 5. Diagrama de Distribución Especies de meloxicam para el sistema Cu:Mlx en la relación molar 1:1.

En la Gráfica 4.5 podemos observar que $\text{Cu}(\text{HMlx})_2$ se intercepta con la especie CuMlx_2 a un $\text{pH}=2.4$, lo cual corresponde a la desprotonación del complejo de estequiometría 1:2, por otro lado también podemos observar un cruce cercano a $\text{pH}=5.5$ donde se interceptan las especies CuMlx_2 y $\text{CuOH}(\text{Mlx})_2^-$ correspondiente a la hidroxilación del complejo de estequiometría 1:2.

El Diagrama 4.2 muestra los equilibrios ácido-base presentes en el sistema. Observando así la congruencia con el Diagrama de Distribución de Especies.

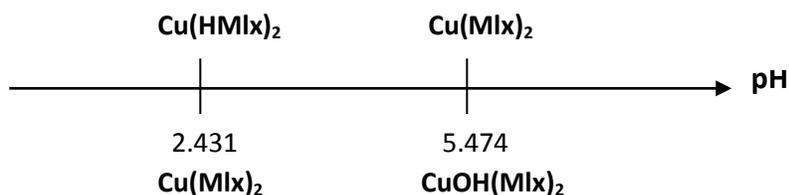
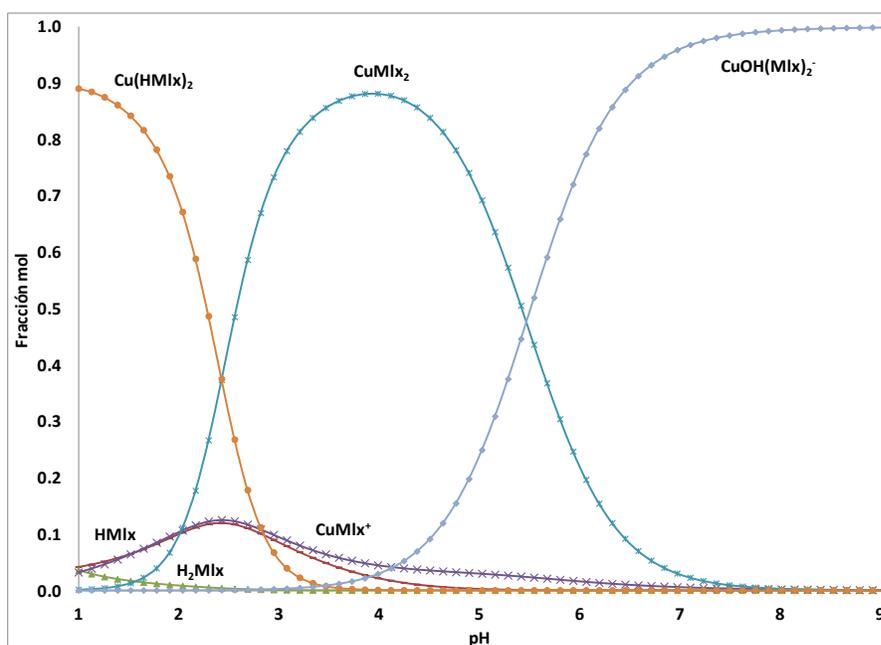


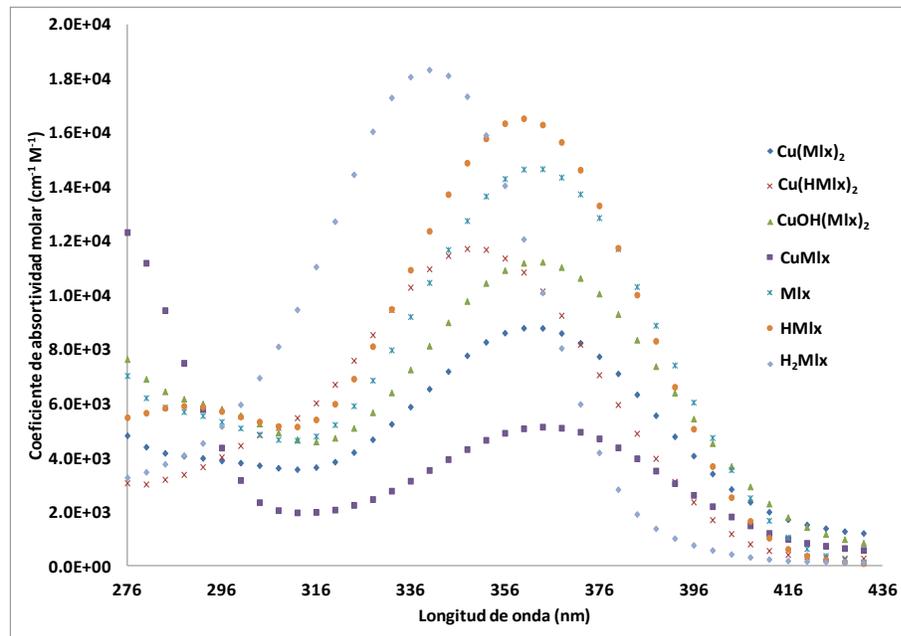
Diagrama 4.2. Equilibrios ácido-base para los complejos 1:2.

Por otro lado al hacer el diagrama de distribución de especies para la relación molar 1:2, podemos observar en la Gráfica 4.6 que en un intervalo de pH de 3.0 a 5.0 la especie presente es el complejo CuMlx_2 en un 90 %, mientras que el CuMlx solo alcanza a estar presente en un 10% alrededor de $\text{pH}=2.5$. Sin embargo a partir de $\text{pH}=8$ el CuOH(Mlx)_2 predomina casi en un 100%.



Gráfica 4. 6. Diagrama de distribución de las especies de Cu(II) para el sistema Cu:Mlx en la relación molar 1:2.

En la Gráfica 4.7 se muestran los coeficientes de absorptividad molar refinados por SQUAD para los diferentes complejos refinados, observando que los coeficientes más altos corresponden a las especies ácido-base del meloxicam, mientras que el más bajo es el correspondiente a el complejo CuMlx.



Gráfica 4. 7. Coeficientes de absorptividad molar determinados para cada especie química presente en una relación molar 1:1.

b) Relación Molar 1:2

Los mejores ajustes entre los valores obtenidos y los modelos propuestos para los experimentos de la valoración ácido-base a relación molar fija 1:2 se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4. 6. Constantes de formación global de los complejos Cu:Mlx para la relación molar fija 1:2.

Modelo	Log β (σ)	Parámetros estadísticos
CuMlx	8.505*	$\sigma = 7.797 \times 10^{-3}$ $U = 2.170 \times 10^{-2}$
CuHMlx	11.690*	
Cu(Mlx)₂	16.840 \pm (0.797)	
Cu(HMlx)₂	23.801 \pm (0.079)	
CuOH(Mlx)₂	11.631 \pm (0.761)	

*Nota: Para la especie CuMlx fue necesario fijar en el archivo de SQUAD el valor del log β , así como el coeficiente de absorptividad molar; de la misma manera fue necesario fijar el log de β de la especie CuHMlx (previamente refinados).

De acuerdo a la Tabla 4.6 se puede observar que existe 2 equilibrios de complejación y 3 equilibrios ácido-base (uno para los complejos 1:1 y 2 para los de estequiometría 1:2) presentes en el sistema, por lo que con los log β de cada especie podemos determinar la constante de equilibrio correspondiente a cada uno de ellos, mostrándolos a continuación en el Diagrama 4.3.

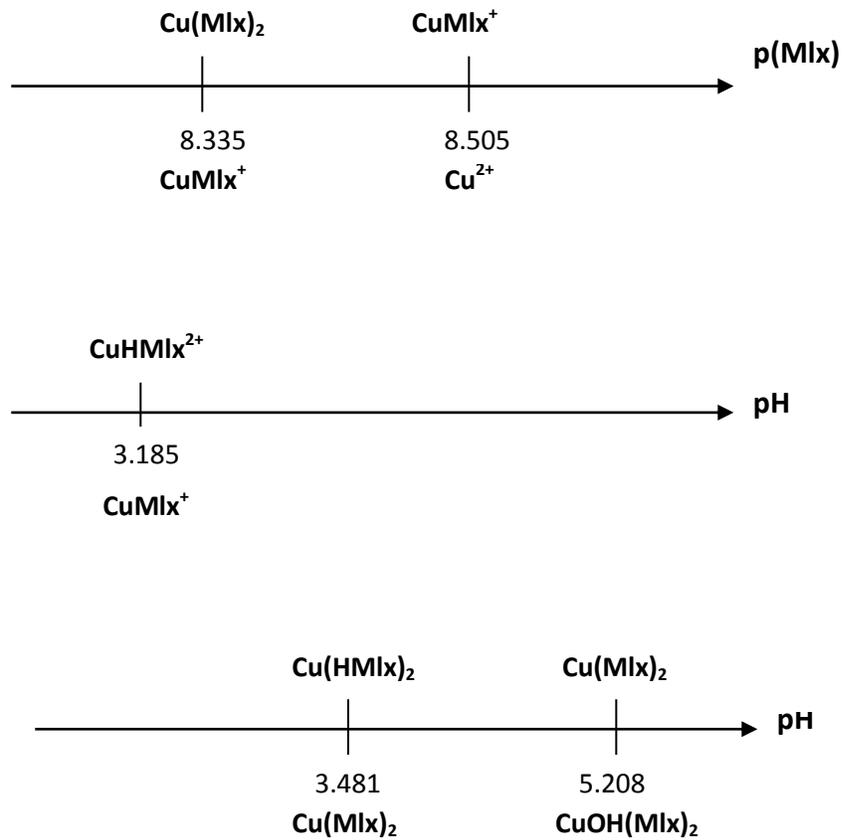
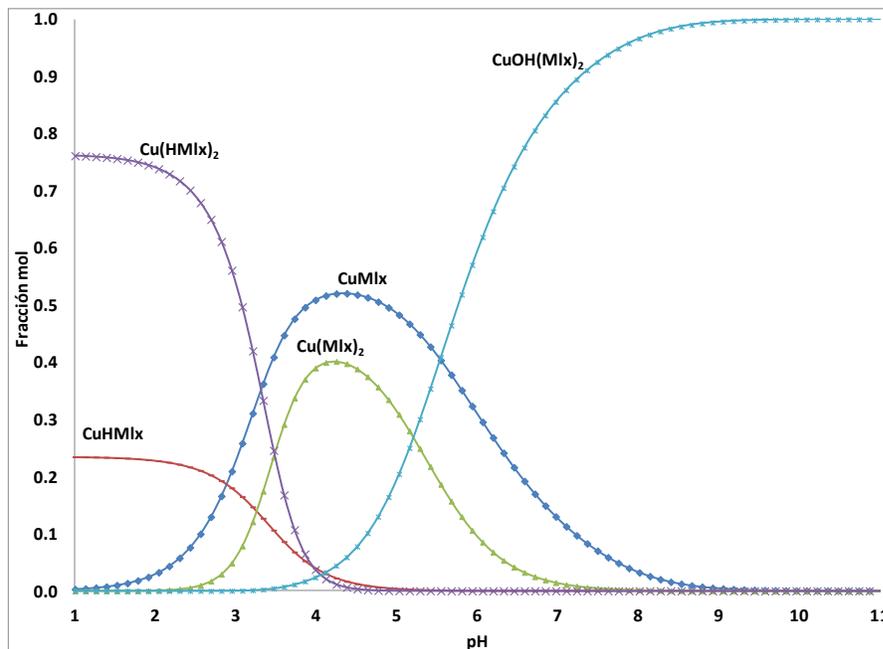


Diagrama 4.3. Equilibrios presentes en el sistema de relación molar fija 1:2.

A partir de las constantes de formación global mostradas en la Tabla 4.6 se obtuvieron los Diagramas de Distribución para las Especies de meloxicam con ayuda del programa MEDUSA, a las condiciones experimentales trabajadas. Graficando las fracciones molares de cada especie en función del pH.

En la Gráfica 4.8 podemos observar que a una relación molar 1:1 encontramos presente el complejo CuMlx entre un 30% y un 80% en un intervalo de pH de 3.2 a 5.5, mientras que el CuMlx_2 solo alcanza a estar presente en un 25% a 40% en un intervalo de pH de 3.5 a 5.2. Sin embargo a partir de $\text{pH}=8.5$ la especie predominante sería $\text{CuOH}(\text{Mlx})_2$ casi en un 100%.



Gráfica 4. 8. Diagrama de distribución de especies de meloxicam para el sistema $\text{Cu}:\text{Mlx}_2$ en la relación molar 1:1.

De la Gráfica 4.8 podemos observar que $\text{Cu}(\text{HMlx})_2$ se intercepta con la especie CuMlx_2 a $\text{pH}=3.482$, lo cual corresponde a la desprotonación del complejo de estequiometría 1:2, por otro lado también podemos observar un cruce cercano a $\text{pH}=5.215$ donde se interceptan las especies CuMlx_2 y $\text{CuOH}(\text{Mlx})_2$ correspondiente a la hidroxilación del complejo de estequiometría 1:2, del mismo modo se observa una tercera intersección de la especie CuHMLx con CuMlx alrededor de $\text{pH}=2.95$ correspondiente a la desprotonación del complejo de estequiometría 1:1.

El Diagrama 4.4 muestra los equilibrios ácido-base presentes en el sistema. Observando así la congruencia con el Diagrama de distribución de especies.

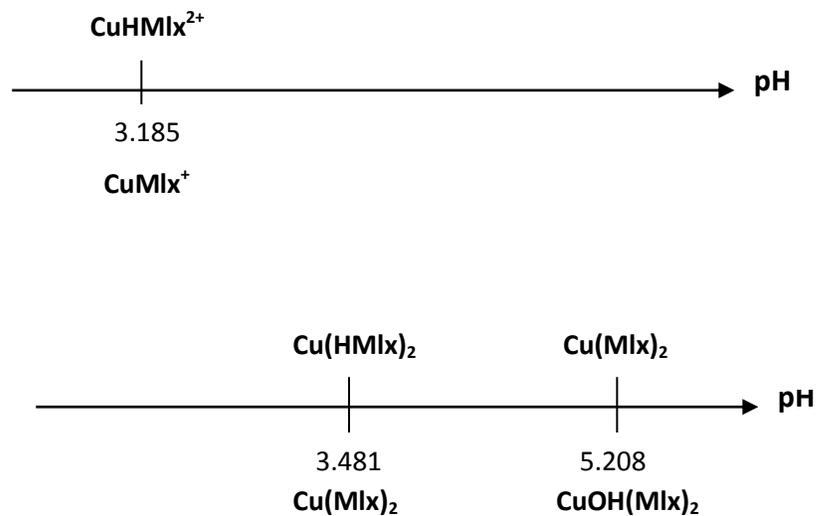
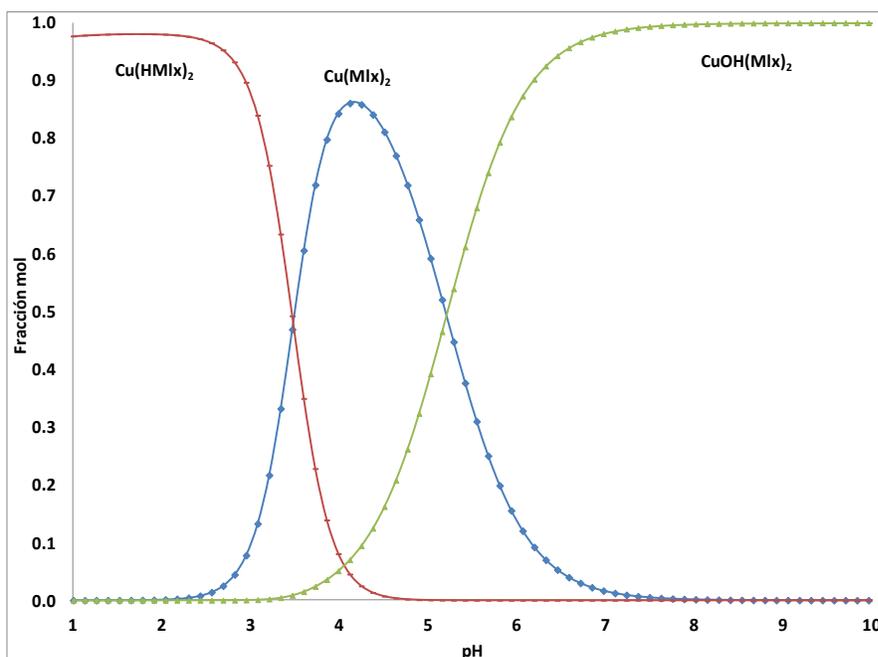


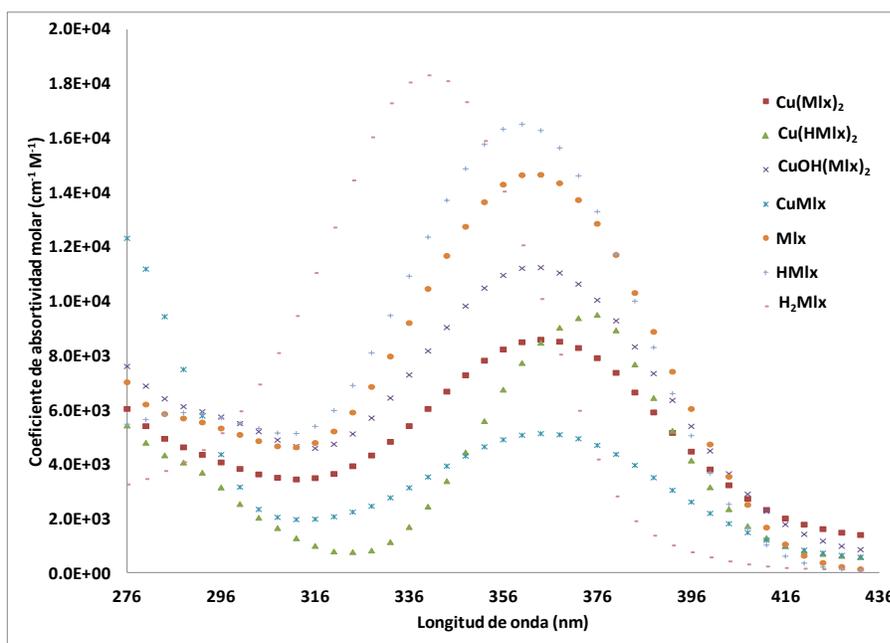
Diagrama 4.4. Equilibrios ácido-base para los complejos en el sistema CuMlx_2 .

De la Gráfica 4.9 podemos observar que $\text{Cu}(\text{HMLx})_2$ se intercepta con la especie CuMLx_2 alrededor de $\text{pH}=3.482$, lo cual corresponde a la desprotonación del complejo de estequiometría 1:2, por otro lado también podemos observar un cruce cercano a $\text{pH}=5.208$ donde se interceptan las especies CuMLx_2 y $\text{CuOH}(\text{MLx})_2$ correspondiente a la hidroxilación del complejo de estequiometría 1:2. Comparando las gráfica 4.8 y 4.9 se puede observar que la especie CuHMLx no se encuentra presente al hacer el Diagrama para una relación molar 1:2, por lo que las únicas especies presentes son las de estequiometría 1:2.



Gráfica 4. 9. Diagrama de distribución de especies de meloxicam para el sistema Cu:MLx₂ en la relación molar 1:2.

La Gráfica 4.10 muestra los coeficientes de absorptividad molar refinados por SQUAD para los diferentes complejos refinados para la relación molar 1:2, en donde se puede observar que las especies ácido-base del meloxicam son las correspondientes al coeficiente más alto, sin embargo podemos observar que aunque SQUAD logró refinar 5 complejos para esta estequiometría con una buena estadística, no fue posible que nos refinara un buen coeficiente de absorptividad para la especie CuHMIx , por lo que en el Diagrama de los coeficientes de absorptividad molar no se observa esta especie.



Gráfica 4. 10. Coeficientes de absorptividad molar determinados para cada especie química presente en una relación molar 1:2.

Al hacer una comparación del análisis de la Relación Molar 1:1 con el de la relación 1:2, podemos observar que los modelos refinados fueron muy similares, a pesar de que fueron en experimentos diferentes las constantes de equilibrio refinadas son de valor muy parecido. La única diferencia entre ambos experimentos es que en la relación molar fija 1:2 se logra refinar una especie más, correspondiente a la especie protonada del CuMlx sin embargo aunque se logro tener una constante para esta especie no fue posible refinar su coeficiente de absortividad molar. La Tabla 4.7 muestra las constantes refinadas para ambos modelos.

Tabla 4. 7. Constantes de formación global de los complejos Cu:Mlx.

Modelo	Log β (σ)	Parámetros estadísticos
Relación Molar fija 1:1		
Cu(Mlx)₂	8.505*	$\sigma = 9.365 \times 10^{-3}$ $U = 3.833 \times 10^{-2}$
Cu(Mlx)₂	15.74 \pm (0.059)	
Cu(HMlx)₂	20.6 \pm (0.110)	
CuOH(Mlx)₂	10.26 \pm (0.075)	
Relación Molar fija 1:2		
CuMlx	8.505*	$\sigma = 7.797 \times 10^{-3}$ $U = 2.170 \times 10^{-2}$
CuHMlx	11.690*	
Cu(Mlx)₂	16.840 \pm (0.797)	
Cu(HMlx)₂	23.801 \pm (0.079)	
CuOH(Mlx)₂	11.631 \pm (0.761)	

4.2. MEDIO DMSO

Uno de los problemas de la especiación química del fármaco meloxicam es su baja solubilidad en medio acuoso, por lo que es necesario trabajar a concentraciones muy bajas, lo cual nos hace complicado seguir las bandas de absorción en el visible (430 a 850 nm), en cuyas longitudes de onda esperaríamos encontrar el máximo de absorción de Cu(II).

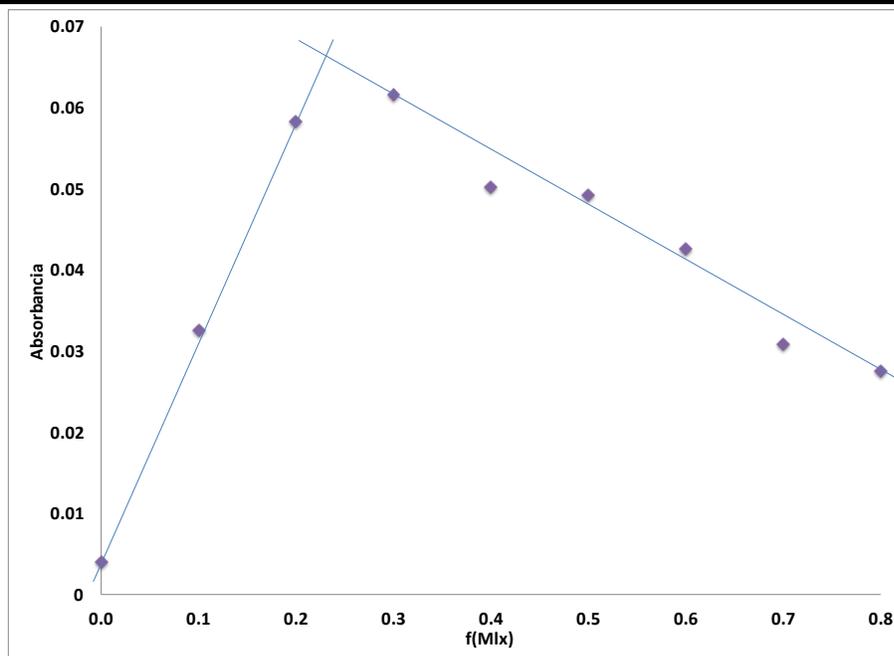
Debido a lo anterior se propuso trabajar en un medio diferente al acuoso, teniendo en cuenta que el meloxicam aumenta su solubilidad en DMSO se eligió este solvente con la finalidad de poder comprobar que efectivamente las bandas de Cu(II) estaban presentando algún cambio, o de ser posible poder observar la presencia de alguna nueva banda que pueda corresponder a los complejos formados.

4.2.1. Probables estequiometrías presentes en el sistema

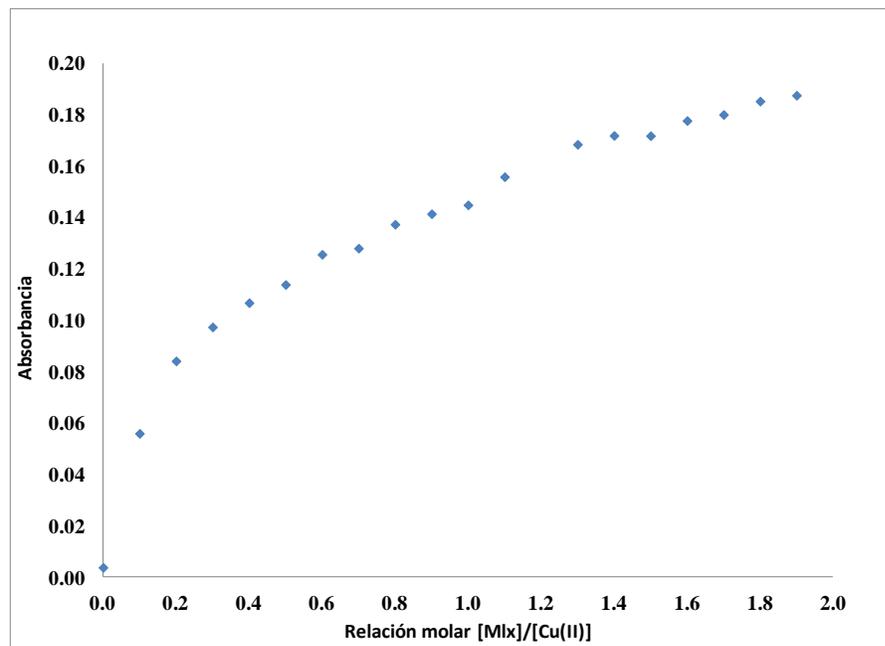
Para el experimento de variaciones continuas grafica la absorbancia vs la fracción de meloxicam. Observándose así en la Gráfica 4.11 que a una longitud de onda de 650 nm se presenta un cambio de pendiente cuando la fracción de meloxicam es de 0.25, lo cual nos indica que existe al menos un complejo formado en el sistema el cual podría corresponder al de estequiometría 2:1 (Cu_2Mlx).

Mientras que para el experimento de relaciones molares con concentración de Cu(II) constante, en donde al graficar la absorbancia vs la relación molar $[\text{Mlx}/\text{Cu(II)}]$ a una longitud de onda de 650 nm (Gráfica 4.12) se presenta dos ligeros cambios de pendiente a una relación molar de 0.5 y 1.0 lo cual nos indica que existe al menos dos complejos formado en nuestro sistema que podría ser de estequiometría 2:1 (Cu_2Mlx), y 1:1 (Cu:Mlx).

Ambas gráficas se presentan a 650 nm, ya que al observar los espectros de los experimentos alrededor de 650 nm se presenta una nueva banda, que no corresponde ni a la del meloxicam ni a la de cobre, lo que hace evidencia de que existe un complejo en el sistema.



Gráfica 4. 11. Absorbancia vs f(Mlx) para el experimento de variaciones continuas. a una longitud de onda de 650 nm.



Gráfica 4. 12. Absorbancia en función de la relación molar a una longitud de onda de 650 nm.

4.2.2. Número de especies presentes en el sistema

En la Tabla 4.8 se muestran las especies encontradas por TRIANG en el sistema de trabajo observándose que solo existen 2 especies lo cual indica que solo existe un equilibrio en el sistema (tomando en cuenta un error de transmitancia de 0.006).

Tabla 4.8. Número de especies presentes en el sistema según TRIANG.

ΔT	No. especies
0.003	3
0.004	2
0.005	2
0.006	2
0.007	2
0.008	2
0.009	2
0.010	2

Debido a que TRIANG solamente logra definir 2 especies en el sistema, fue necesario utilizar otro programa que nos permitiera definir el número de especies presentes en nuestro sistema, por lo que los datos experimentales también fueron tratados con SIBYLA, en la Tabla 4.9 se muestran los resultados obtenidos por SIBYLA, en donde podemos observar que en el sistema tenemos presentes de 3 a 5 especies, por lo que restando el cobre quedan de 2 a 4 especies correspondientes a los complejos formados entre Cu:Mix.

Tabla 4.9. Número de especies presentes en el sistema según SIBYLA.

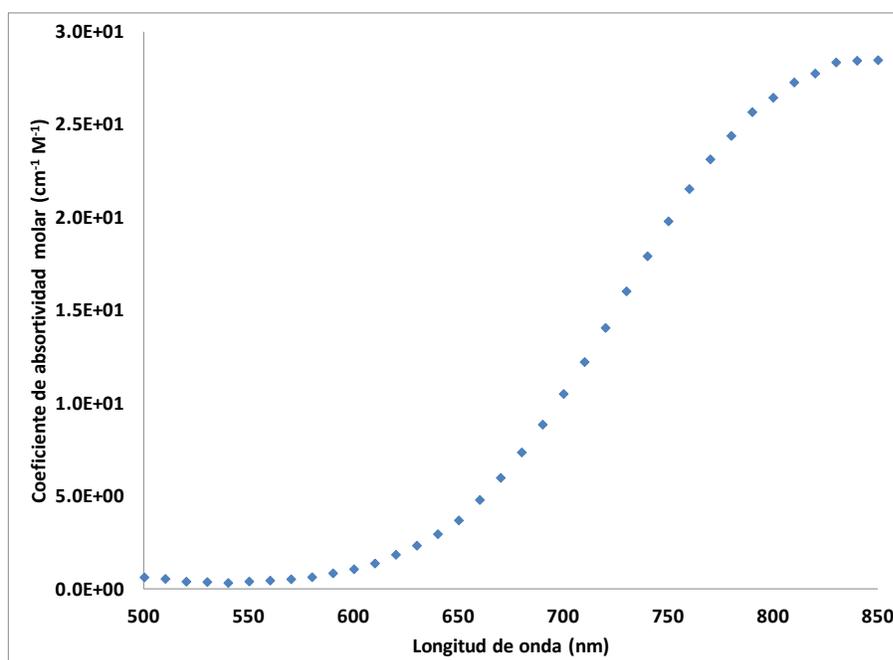
No. Especies	%
3	99.9997
4	99.9999
5	100.0000

4.2.3. Constantes de estabilidad de los complejos Cu:MIx

En el caso de el estudio en medio DMSO fue necesario tener bien caracterizado al Cu(II) ya que las bandas estudiadas corresponden a las longitudes de onda donde absorbe el Cu.

Para obtener los coeficientes de absorptividad molar del cobre se obtuvo el espectro UV-Vis de esta especie. Haciendo necesario el uso de la ley de Beer, para así poder despejar el coeficiente de absorptividad molar (retomando la Ec. 6.1 y 6.2).

En la Gráfica 4.13 se muestra el coeficiente de absorptividad molar para cobre, observando que su máximo de absorción se encuentra alrededor de 850 nm.



Gráfica 4. 13. Coeficiente de absorptividad molar en DMSO para el Cu(II).

Para un óptimo refinamiento en SQUAD fue necesario alimentar como dato fijo el coeficiente de absorptividad molar del Cu(II).

Al proponer los modelos a refinar en SQUAD se fue haciendo cada complejo de forma individual, dependiendo de los resultados se fueron proponiendo varios complejos en un mismo modelo de SQUAD. Proponiendo tanto especies polinucleares, como monómeros.

a) Relaciones Molares manteniendo la [Meloxicam] constante

La Tabla 4.10 muestra los complejos Cu:Mlx refinados por SQUAD cuando se mantiene la concentración de meloxicam fija, se puede observar que se lograron refinar 2 complejos, lo cual concuerda con los resultados arrojados por SIBYLA, ya que tenemos 2 complejos mas la especie de Cu, lo cual nos da un total de 3 especies.

Tabla 4. 10. Constantes de formación global de los complejos Cu:Mlx en DMSO manteniendo fija la concentración de meloxicam

Modelo	Log β (σ)	Parámetros estadísticos
CuMlx	5.036 \pm (0.054)	$\sigma = 2.5305 \times 10^{-2}$
Cu₂Mlx	*9.072	U = 3.6691 $\times 10^{-1}$

*Nota: Para la especie Cu₂Mlx fue necesario fijar en el archivo de SQUAD el valor del log β , así como el coeficiente de absorptividad molar (previamente refinados).

De acuerdo a la Tabla 4.10 se puede observar que existe 2 equilibrios de complejación presentes en el sistema, por lo que con los Log β de cada especie podemos determinar la constante de equilibrio correspondiente a cada uno de ellos, mostrándolos a continuación en Diagrama 4.5.

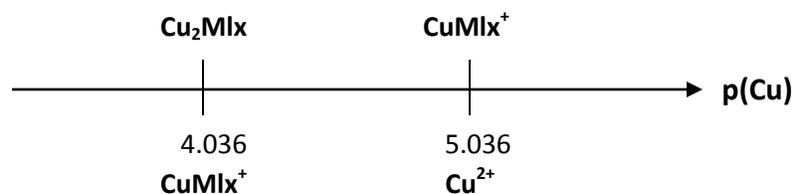
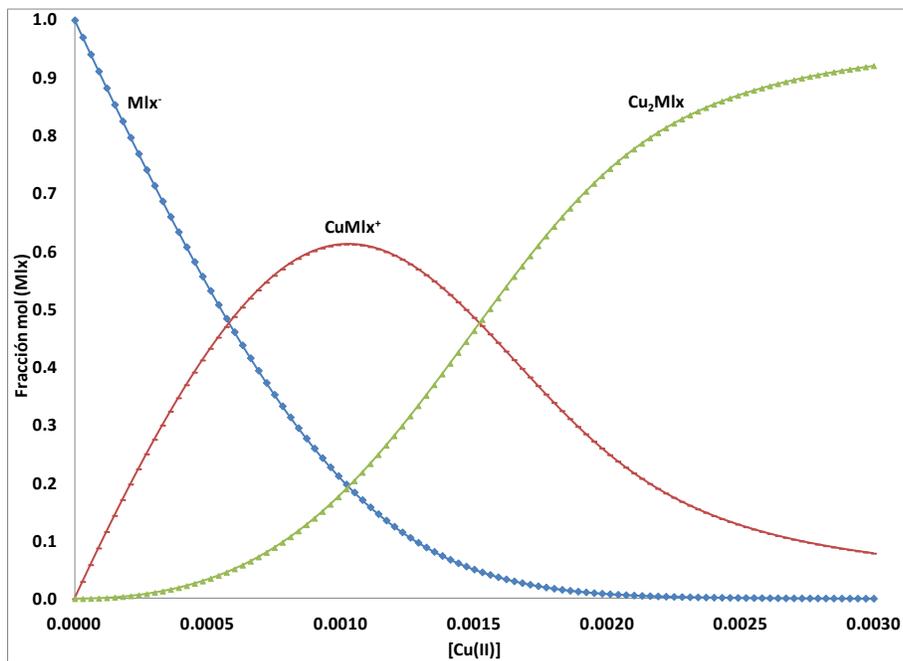


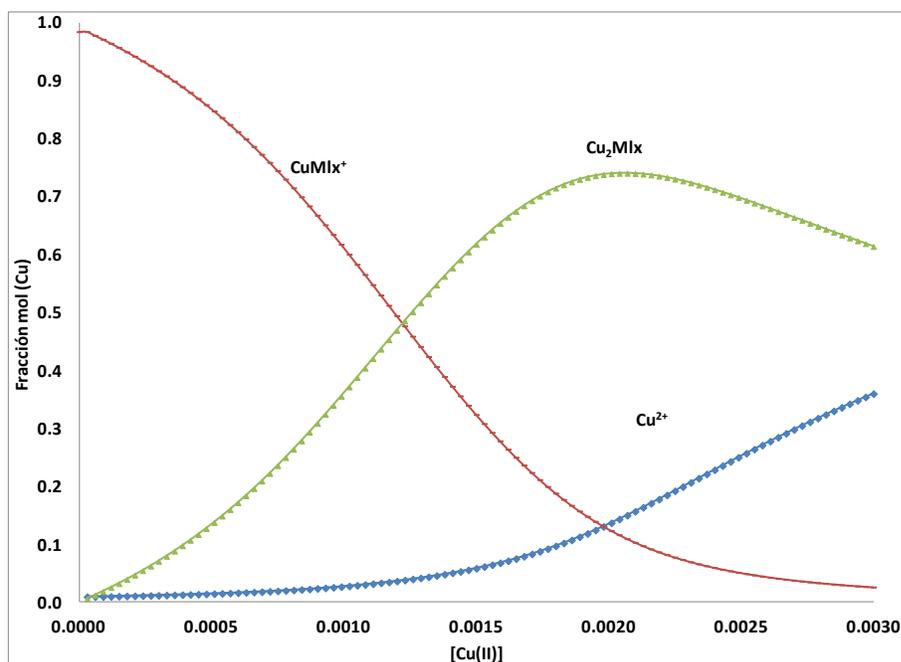
Diagrama 4.5. Equilibrios presentes en el sistema en concentración de meloxicam constante.

La Gráfica 4.14 muestra el Diagrama de Distribución de Especies. de meloxicam para el sistema CuMlx a $[\text{meloxicam}] = 10^{-3}$ y variando la concentración de Cu(II) de 0.0 a 3×10^{-3} M. con el modelo químico refinado por SQUAD. En donde se puede observar que el Cu_2Mlx alcanza a estar presente hasta en un 85 %, mientras que el CuMlx solo está presente en un 60%.



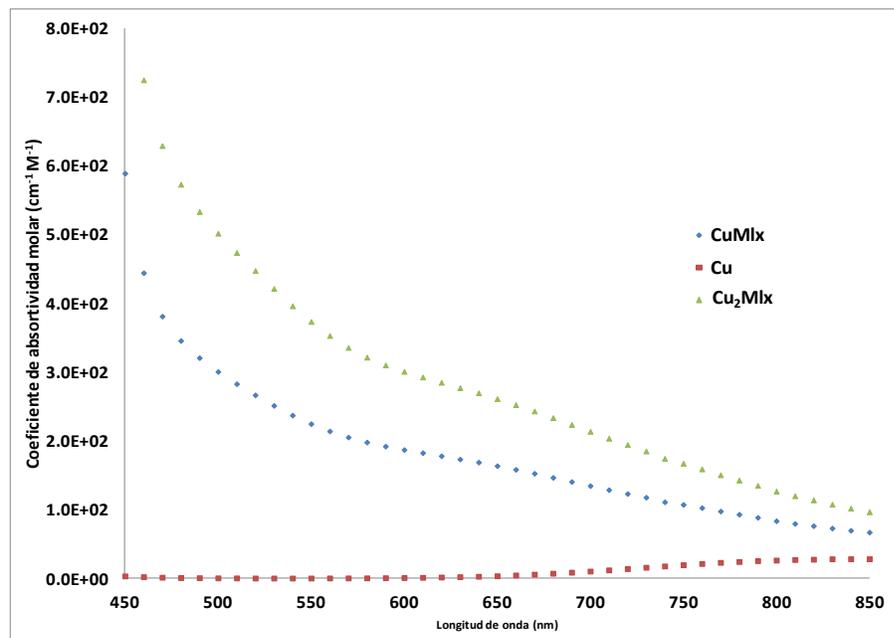
Gráfica 4.14. Diagrama de Distribución de Especies de cobre a $[\text{Mlx}]$ constante.

Mientras que la Gráfica 4.15 muestra el Diagrama de Distribución de Especies de cobre para el sistema CuMlx a [meloxicam= 10^{-3}] y variando la concentración de Cu(II) de 0.0 a 3×10^{-3} M. con el modelo químico refinado por SQUAD. En donde se puede observar que el CuMlx alcanza a estar presente hasta en un 100 %, mientras que el Cu_2Mlx solo está presente en un 70%, teniendo Cu^{2+} hasta un 30%.



Gráfica 4.15. Diagrama de Distribución de Especies de cobre a [Mlx] constante.

En la Gráfica 4.16 se muestran los coeficientes de absorptividad molar refinados para cada una de las especies reportadas, observando 3 trayectorias diferentes, lo que indica que existen 3 especies diferentes que absorben en el sistema, lo cual se correlaciona al mismo tiempo con los modelos refinados por SQUAD, como con el número de especies arrojado por SIBYLA.



Gráfica 4. 16. Coeficientes de absorptividad molar refinados manteniendo la concentración de meloxicam fija.

b) Relaciones Molares manteniendo la [Cu(II)] constante

De la misma manera en la Tabla 4.11 se muestran los modelos refinados por SQUAD cuando se tiene la concentración de Cu fija, así podemos observar que aunque los experimentos fueron diferentes ambos nos refinan los mismos modelos con los valores de constantes muy parecidas.

Tabla 4. 11. Constantes de formación global de los complejos Cu:MIx en DMSO manteniendo fija la concentración de cobre.

Modelo	Log β (σ)	Parámetros estadísticos
CuMIx	6.107 \pm (0.024)	$\sigma = 1.1936 \times 10^{-2}$
Cu₂MIx	9.072*	U = 4.8435 $\times 10^{-2}$

*Nota: Para la especie Cu₂MIx fue necesario fijar en el archivo de SQUAD el valor del Log β , así como el coeficiente de absorción molar (previamente refinados).

De acuerdo a la Tabla 4.11 se puede observar que existe 2 equilibrios de complejación presentes en el sistema, por lo que con los Log β de cada especie podemos determinar la constante de equilibrio correspondiente a cada uno de ellos, mostrándolos a continuación en Diagrama 4.6.

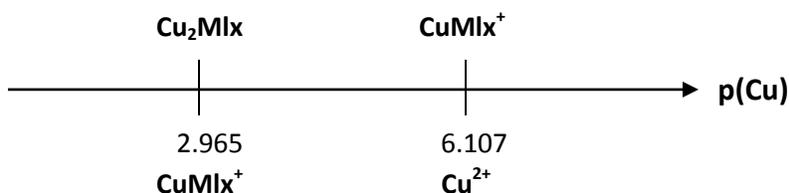
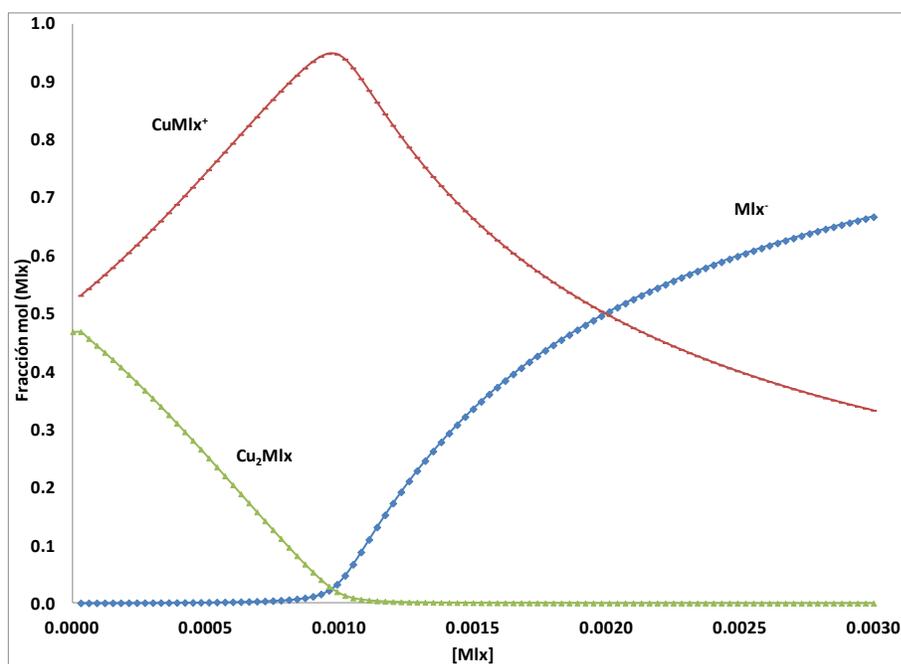


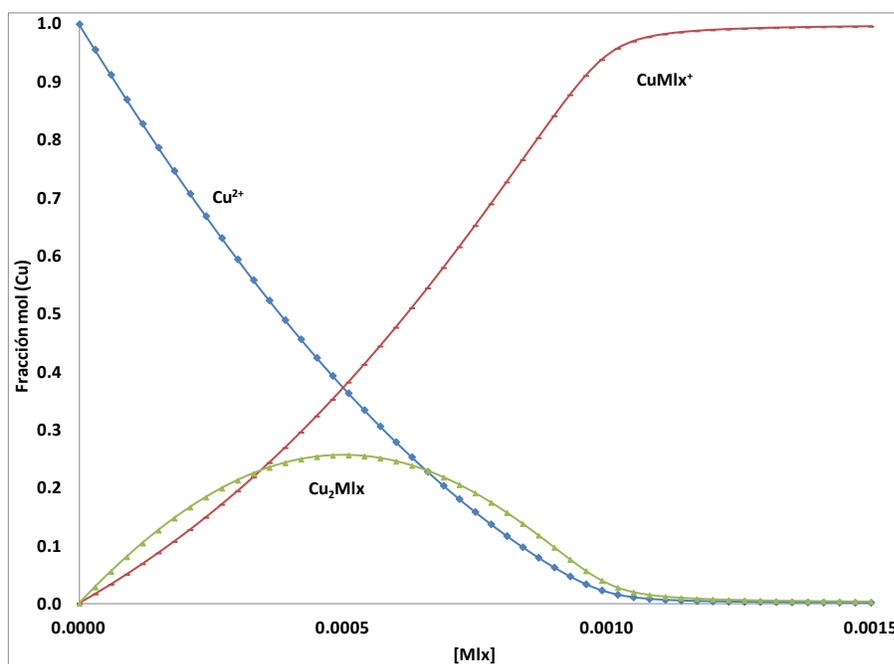
Diagrama 4.6. Equilibrios presentes en el sistema en concentración de Cu(II) constante.

La Gráfica 4.17 muestra el Diagrama de Distribución de Especies. de meloxicam para el sistema CuMlx a $[\text{Cu(II)}=10^{-3}]$ y variando la concentración de meloxicam de 0.0 a 3×10^{-3} M. con el modelo químico refinado por SQUAD. En donde se puede observar que el CuMlx alcanza a estar presente hasta en un 95 %, mientras que el Cu_2Mlx solo está presente en un 45%; teniendo Mlx^- hasta en un 65%.



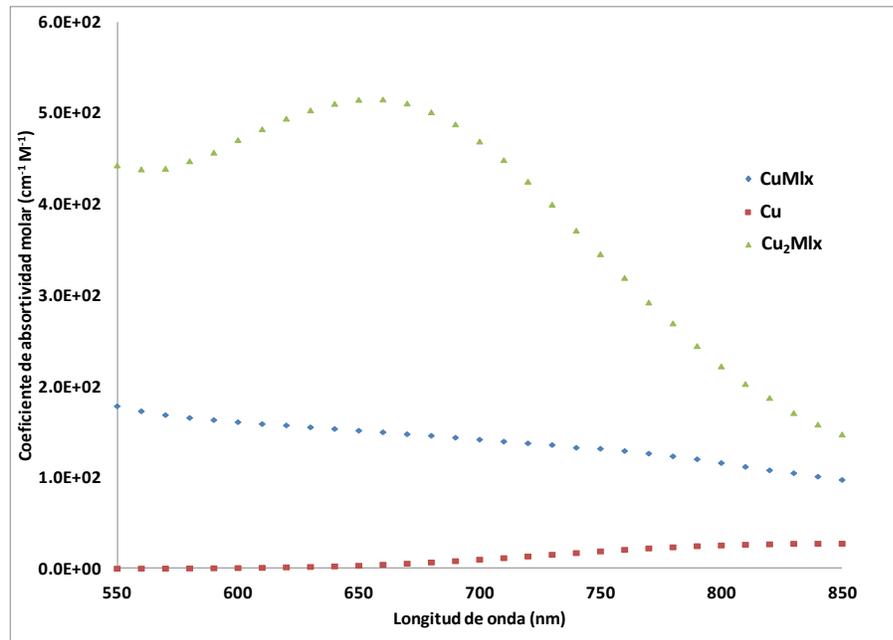
Gráfica 4. 17. Diagrama de Distribución de Especies de meloxicam a concentración de (Cu(II)) constante.

Por otro lado la Gráfica 4.18 muestra el Diagrama de Distribución de Especies. de cobre para el sistema CuMlx a $[\text{Cu(II)}=10^{-3}]$ y variando la concentración de meloxicam de 0.0 a 3×10^{-3} M. con el modelo químico refinado por SQUAD. En donde se puede observar que el CuMlx a partir de la relación molar 1:1 alcanza a estar presente casi en un 100% manteniéndose constante, mientras que el Cu_2Mlx solo está presente en un 22%.



Gráfica 4.18. Diagrama de distribución de especies de cobre concentración de (Cu(II)) constante.

En la Gráfica 4.19 se muestran los coeficientes de absorptividad molar refinados para cada una de las especies reportadas, observando 3 trayectorias diferentes, lo que indica que existen 3 especies diferentes que absorben en el sistema, lo cual se correlaciona al mismo tiempo con lo modelos refinados por SQUAD, como con el número de especies arrojado por SIBYLA.



Gráfica 4. 19. Coeficientes de absorptividad molar refinados manteniendo la concentración de cobre fija.

Al hacer una comparación del análisis de Relaciones Molares manteniendo [meloxicam] constante con el de Relaciones Molares manteniendo [Cu(II)] constante, podemos observar que los modelos refinados fueron los mismos para ambos experimentos, a pesar de que fueron en experimentos diferentes las constantes de equilibrio refinadas son de valor muy parecido. La Tabla 4.12 muestra las constantes refinadas para ambos modelos.

Tabla 4. 12. Constantes de formación global de los complejos Cu:Mlx en DMSO.

Modelo	Log β (σ)	Parámetros estadísticos
Relaciones Molares [Mlx] constante		
CuMlx	5.036 \pm (0.054)	$\sigma = 2.5305 \times 10^{-2}$
Cu₂Mlx	9.072*	U = 3.6691 $\times 10^{-1}$
Relaciones Molares [Cu (II)] constante		
CuMlx	6.107 \pm (0.024)	$\sigma = 1.1936 \times 10^{-2}$
Cu₂Mlx	9.072*	U = 4.8435 $\times 10^{-2}$

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- A partir de espectrofotometría UV-Vis. se concluyó que existe interacción del fármaco antiinflamatorio meloxicam con el ion metálico (Cu(II)) en medio acuoso a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$; determinando de esta manera los complejos formados y sus correspondientes constantes de equilibrio, los cuáles son: CuMlx^+ , CuHMlx^+ , Cu(Mlx)_2 , Cu(HMlx)_2 , CuOH(Mlx)_2 . Para todas estas especies se refinaron también sus coeficientes de absorptividad molar.
- Se construyeron los Diagramas de Distribución de Especies en función del pH, encontrando que los complejos más estables son: CuMlx y Cu(Mlx)_2 .
- Se realizó el análisis de la interacción del fármaco antiinflamatorio meloxicam con Cu(II) en dimetilsulfóxido, encontrando que al igual que en medio acuoso existe un complejo de estequiometría CuMlx ; sin embargo en DMSO se refinó un complejo $(\text{Cu})_2\text{Mlx}$, viéndose favorecida la formación de especies polinucleares. Para estas especies se refinaron sus constantes de equilibrio así como los coeficientes de absorptividad molar.
- Se construyeron los Diagramas de Distribución de Especies observando que el complejo CuMlx es el más estable para este sistema.
- Se encontró que para la especiación química del fármaco antiinflamatorio meloxicam con Cu(II) la formación de los complejos depende del solvente, afectando su estabilidad y la estequiometría, encontrando que en un medio diferente al acuoso la formación de especies polinucleares se verá favorecida.

PERSPECTIVAS

PERSPECTIVAS

Los ligandos orgánicos son empleados en diversas áreas de investigación, lo cual ha originado que se realicen síntesis de nuevas sustancias, análisis clínicos en diferentes formas farmacéuticas así como en la modificación de sus estructuras.

La interacción de los ligandos orgánicos con ciertos iones metálicos hacen aún mas importante su estudio, por lo que en la investigación realizada en este trabajo fue importante conocer si existe interacción entre el ligando orgánico (meloxicam) y el ion metálico (Cu(II)) y las condiciones en las cuales se puede llevar a cabo la interacción del complejo metal:ligando.

Dejando abierta una amplia gama de investigación debido a la importancia que tiene el meloxicam y su interacción con iones metálicos ya que en la actualidad este tipo de medicamento es uno de los más vendidos para contrarrestar los efectos de una enfermedad que va en aumento.

Por lo que el presente trabajo, es solo una pequeña aportación para la posterior comprensión de las interacciones del meloxicam con iones metálicos en los sistemas biológicos y puede ser una referencia para posteriores trabajos que se realicen en las condiciones fisiológicas tanto de pH y temperatura como de concentraciones de metal.

Otra de las líneas de investigación que se podrían seguir teniendo como base en lo reportado en este trabajo sería la síntesis de los complejos sólidos; así como establecer las geometrías y posibles sitios de coordinación de los complejos formados entre meloxicam y Cu(II) y en lo sucesivo reajustar las dosis terapéuticas y hacer recomendaciones en la dieta considerando la nueva información generada.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

Abramson, S.B. and Weissmann, G. “*The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs*”. *Arthritis & Rheumatism*, 32 (1989) p. 1–9.

Anzini, M. “*Synthesis, Biological Evaluation, and Enzyme Docking Simulations of 1,5-Diarylprrrole-3-Alkoxyethyl Ethers as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors Endowed with Anti-inflammatory Activity*”, *J. Med. Chem.*: 51(15), (2008) p. 4476-4481.

Arena, G; Kavv, G; Williams, D.R. J. “*Metal-ligand complexes involved in rheumatoid arthritis-Formation constants for calcium (II)-, magnesium (II)- and copper(II)- salicylate and acetylsalicylate interactions*” *Inorg. Nucl. Chem.* 40 (1978), 1221-1226.

Bamberger, C; Suñer, A. “*Determinación de coeficientes de formación de complejos*”. Comisión Nacional de Energía Atómica, (1966) p. 4-21.

Bernabé Pineda Margarita, “*Estudio de la especiación química de Iso compuestos orgánicos diisopropiliminodiacetoamida y curcumina con iones de interés farmacéutico y clínico*”. Tesis para obtener el grado de Doctora en Ciencias (Química). UAM (2009).

Blobaum, AL; Marnett, LJ. “*Molecular determinants for the selective inhibition of cyclooxygenase-2 by lumiracoxib*”. *J Biol Chem.* 22(2007) p. 16379-16390.

Castillo Cruz Karina Nayeli. “*Farmacovigilancia de antiinflamatorios no esteroideos en adultos*”. Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. UNAM (2006)

Díaz Ortiz Maricela, “*Estudio de la interacción de ranitidina con los iones metálicos Cu^{2+} , Ni^{2+} y Ca^{2+}* ”. Tesis para obtener el título de Química. UNAM (1999).

Cheney, M; Weyna, D; Shan, N; Hanna M; Wojtas L; and Zaworotko, M. "Crystal Growth & Design, Vol XXX, Cheney *et. al.* (2010).

Cox DW. "Disorders of copper transport" Br Med Bull. 55 (1999), p. 544-545.

Cruz López Emma "Determinación de la constante acida por el método de mínimos cuadrados parciales" Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM (2010).

Day, R.O; Graham, G.G; Williams, K.M. and Brooks, P.M. "Variability in response to NSAIDs. Fact or Fiction?" Drugs (1988) p. 643-651.

Defazio, Sandra; Cini, Renzo, "Synthesis, X-ray structural characterization and solution studies of metal complexes containing the anti-inflammatory drugs meloxicam and tenoxicam". Polyhedron 22 (2002), p. 1355-1366.

Defazio, Sandra; Cini, Renzo; Tamasi, Gabriella; Hursthouse, Michael B. "Unusual coordinatinh behavior by three non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam family towards copper(II). Synthesis, X-ray structure for cooper (II)-isoxicam,-meloxicam and -cinnoxicam derivate complexes, and cytotoxic activity for a copper(II)-pairoxicam complex", Journal of Inorganic Biochemistry 101 (2007), p.1140-1152.

Ellis, G.A; and Blake, D.R. "Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping" . Ann. Rheum. Dis. 52, 241-243.

Franco-Pérez, M; Gómez-Baleras, R; "First Principles Prediction of the pK_{as} of Anti-inflammatory Oxicams" J. Phys. Chem. A (2010), 114 11992-12003.

Harford, C; Sarkar, B. "Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological" Fluids, Marcel Decker, New York (1995) p. 62.

Harris, Daniel C. (2008). “*Quantitative Chemical Analysis*”, 7th, Freeman and Company, USA, p. 663.

Hataway, B.J. “*comprehensive Coordination Chemistry. The Synthesis, Reaction, Properties & Application of Coordination Compounds*”, Vol 5, Pergamon Press, Oxford (1987) p.634.

Legget, “*Computational Methods for Determination of Formation Constants*”. New York, Plenum Press, (1985). P. 159-217.

Herrera Cardenas Norma Alicia “*Determinación de constantes de acidez del fármaco antiinflamatorio isoxicam*”. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM (2007).

Huizinga, TW; Pincus, T. in the clinic. Rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. (2010) p. 153.

Islas Martínez José Manuel, “*Determinación de las constantes de acidez de compuestos piperidínicos de interés biológico*”. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias (Química). UAM (2007).

Jouzeau, J. B; Terlain, E; Nédélee y P. Nettle; “*Cyclooxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs*”. Drugs: 53, (1997) p. 563-582.

Juárez Valladares Mónica, “*Determinación de las constantes de estabilidad de complejos de ketorolaco trometamina con iones metálicos Cu^{2+} , Ni^{2+} y Ca^{2+}* ”. Tesis para obtener el título de Química. UNAM (2000).

Katzung, Bertram G; et al “*Farmacología Básica Clínica*” Ed. El manual moderna 8° edición México (2002). P. 163-182.

Laussac, JP; Sarkar, B. “*¹³Carbon-nuclear magnetic resonance investigation of the Cu(II)-binding to the native sequence peptide representing the Cu(II)-transport site of human albumin. Evidence for the involvement of the beta-carboxyl side chain of aspartyl residue*”. J Biol Chem. 25 (1980) p. 7563-7568.

Lee, S.H; Sooyola, E; channugam, P; Hart, S, J. Biol. Chem. (1991).

Legget, “*Computational Methods for Determination of Formation Constants*”. New York, Plenum Press, (1985). P. 159-217.

Meloun, J; Havel and E. Högfeltd. “*Computation of Solution Equilibria: A guide to Methods in Potentiometry, Extraction and Spectrophotometry*”. Ellis Horwood. Chichester. (1988) 203, 297.

Mendez-Rojas, M; Cordova-Lozano, F; Gojon-Zorrilla, G; González-Vergara, E; Quiroz, M.A. “*Direct Electrosynthesis of Cu, Cd, Zn complexes of piroxicam and isoxicam.in nonaqueous media by in-situ generation of supporting electrolyte*” Polyhedron 18 (1999) p. 2651-2658.

Menguy, R. “*Gastric mucosal injury by anti-inflammatory drugs*”.Med Times. (1967) p.177-182.

Miche, H; Brumas, V; Berthon, G. “*Copper(II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. II. Anthranilic acid as a potential. OH-inactivating ligand*”. J Inorg Biochem. (1997) p. 27-38.

Morales Pérez Adriana, “*Estudios de sistemas químicos multirreaccionantes en soluciones acuosas por métodos espectrofotométricos con el programa SQUAD y otros métodos computacionales*”. Tesis de Maestría. UNAM (1993).

Moya-Hernández, M. R; Mederos, A; Domínguez, S; Orlandini, A; Ghilardi, C. A; Cecconi, F; González-Vergara, E; Rojas-Hernández, A. “*Speciation study of the anti-inflammatory drug tenoxicam (Htenox) with Cu(II): X-ray cristal structure of [Cu(tenox)₂(py)₂].EtOH*”: Journal of Inorganic Chemistry, Vol. 95 (2003), p. 131-140.

Nava Nabté Gabriel Israel, “*Determinación de las constantes de acidez del fármaco antiinflamatorio meloxicam*” Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM (2010).

Orvig, Chris; Abrams, Michael J. “*Medicinal Inorganic Chemistry*” Chemical Reviews (1999), p. 2001-2003.

Pérez Pacheco Ana Laura, “*Determinación de las constantes de acidez de los compuestos LQM: 344, 345 y 351 por electroforesis capilar y espectrofotometría de UV-Vis*”. Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. UNAM (2010).

Sadler, P. J. “*Inorganic chemistry and drug desisng*” Advances in Inorg. Chem. 36 (1991), p.1-48.

Sarkar, B. “*Treatment of Wilson and menkes diseases*”. Chem. Rev. (1999), p. 2535-2544.

Skoog, D. A; Leary J. J; Holler F. James. “*Principios de Análisis Instrumental*” 5° ed.; Ed. McGraw-Hill (1998), p. 353-367.

Sorenson, J.R.J., “*Copper chelates as possible active forms of antiarthritic agents*” J. Med. Chem. 19 (1976), p. 135-148.

Sorenson, J.R.J. “*Copper and zinc in inflammation*”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1989), p. 69.

Sorenson, J.R.J. “*Handbook of Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids*”, vol 2 1st ed., Marcel Decker, New York (1995) p. 1381.

Vane, J.R., “*Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs*” Nature (1971), p. 231-237.

Walker, W.R; Beveridge, S. J. and Whitehouse M. W. “*Dermal copper drugs: the copper bracelet and Cu(II) salicylate complexes*”, Agents Actions (Suppl. 8) (1981) p. 359-367.

Weder, Jane E; Dillon, Carolyn T; Hambley, Trevor W; Kennedy, Brendan J; Lay, Peter A; Biffin, J. Ray; Regtop, Hubert L; Davies, Neal M, “*Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized*”: *Coordination Chemistry Reviews*, Elsevier, Vol. 232 (2002), No. 1-2, p. 95-126.

Weissman, G; Cronstein, B. “*Molecular biology of adhesion in rheumatic disease*”. *Curr Opin Rheumatol* (1995); p.201.

<http://www.procobre.org> (Junio 2011).

<http://www.virtual.unal> (Mayo 2011)

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000431.htm> (Abril 2011)