



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA 2,6-DIMETIL-4-FENIL-3,5-DICARBETOXI-1,4-DIHDROPIRIDINA, EN UN MEDIO 1-OCTANOL-AGUA

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO
PRESENTA:
JUAN CARLOS RUEDA JACKSON

ASESOR DE TESIS:
DR. ALBERTO ROJAS HERNANDEZ
M. EN C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Coballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 29 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:
"Estudio de la distribución de la 3,6-dimetil-4-fenil-3,5-dicarbetoxi
-1,4-dihidropiridina, en un medio 1-octanol-grasa".

que presenta el pasante Juan Carlos Rubio Jackson
con número de cuentas 9056918-B para obtener el TÍTULO de:
Químico

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de Mex., a 6 de diciembre de 1976

PRESIDENTE M. en C. Guadalupe Pérez Caballero

VOCAL I. Q. José Franco Pérez Arvalo

SECRETARIO M. en C. Enrique Angeles Apuliano

PRIMER SUPLENTE Q. Ana María Velázquez Sánchez

SEGUNDO SUPLENTE Q. Sonia Rincón Arco

MAS/SEP/VAF/02

AGRADECIMIENTOS

**A MI MADRE HILDA G. JACKSON MARTINEZ
POR LA AYUDA INCONDICIONAL
QUE SIEMPRE ME HA OFRECIDO.
ESTE LOGRO SE LO DEDICO
COMPLETAMENTE.**

A MI HERMANO JOSE ANTONIO POR DARMER ALEGRIA Y ALIENTO.

A ROSARIO MOYA HERNÁNDEZ POR LA AYUDA INCONDICIONAL PARA LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO Y POR ESTAR EN LOS BUENOS Y MALOS MOMENTOS.

A MI FAMILIA, MIS TIOS HUMBERTO Y MARIA TERESA Y A MI PRIMO RENATO.

A MIS AMIGOS JOSE LUIS, RICARDO, ELOY, JUAN CARLOS Y VICTOR POR LOS BUENOS TIEMPOS.

A JOSÉ OLMOS PORTALES Y JAVIER CAMACHO POR LAS PALABRAS PRECISAS DE ALIENTO.

A BERNARDO:

A MIS COMPAÑEROS DE GENERACIÓN ROSARIO RUÍZ, ELENA, OLIVIA, ANGELICA, FERNANDO Y A TODOS LOS QUE DE ALGUNA MANERA ME CONOCIERON Y COMPORTIERON CONMIGO LAS ASIGNATURAS.

A MIS COMPAÑEROS DE GENERACIÓN LOS QUE FUERON TESTIGOS RODOLFO, BERNARDO, JORGE, HUGO, EDUARDO, ROBERTO, MARIO Y A LOS QUE EN OCASIONES ESTUVIERON PRESENTES.

A EFRAÍN VILLEGAS

A TODAS LAS PERSONAS QUE SIEMPRE HAN CREIDO EN MÍ.

A LOS MIEMBROS DE LA SECCIÓN DE QUÍMICA ANALÍTICA POR LAS FACILIDADES PRESTADAS PARA LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO.

AL PROFESOR ALBERTO ROJAS HERNÁNDEZ.

AL PROFESOR ENRIQUE ANGELES ANGUIANO.

A LA MAESTRA GUADALUPE PÉREZ CABALLERO.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVO.....	4
1 CONSTANTE DE REPARTO Y FARMACOLOGÍA.....	5
1.1 EXTRACCIÓN.....	6
1.2 ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS.....	8
1.3 PROPIEDADES GENERALES DE LOS FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN SU FARMACOCINÉTICA.....	8
1.3.1. PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE BARRERAS DE MEMBRANA.....	8
1.3.2 ENERGÉTICA DE LA MOVILIZACIÓN DE SOLUTOS.....	11
1.3.3 DIFUSIÓN LIPÍDICA.....	13
1.3.4 DIFUSIÓN ACUOSA.....	14
1.3.5 TRANSPORTE FACILITADO.....	14
1.4 DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS DE MEMBRANAS LIPÍDICAS.....	15
1.4.1 COEFICIENTE DE DISTRIBUCIÓN LÍPIDO-AGUA.....	15
1.4.2 SITIOS Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.....	16
2 ESPECTROSCOPÍA ULTRAVIOLETA.....	18
2.1 GENERALIDADES.....	19
2.2 TRANSICIONES EN LA REGIÓN ULTRAVIOLETA.....	20
2.2.1 TRANSICIONES DE LA DFDDHP.....	28
3 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	30

3.1 SOLUBILIDAD DE LA DFDDHP.....	31
3.2 COMPORTAMIENTO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE LOS SISTEMAS DFDDHP-AGUA Y DFDDHP-1-OCTANOL.....	31
3.3 ESTUDIO CINÉTICO DE LA DFDDHP DISUELTA EN 1-OCTANOL.....	32
3.4 CURVA DE CALIBRACIÓN.....	32
3.5 REPARTO DE LA DFDDHP EN FUNCIÓN DEL pH.....	32
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
4.1 SOLUBILIDAD DE LA DFDDHP.....	35
4.2 ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LA DFDDHP.....	36
4.3 ESTUDIO CINÉTICO.....	39
4.4 SISTEMAS DE EXTRACCIÓN EN FUNCIÓN DEL pH.....	41
4.5 CURVA DE CALIBRACIÓN.....	42
4.6 CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE LA DFDDHP EN AGUA.....	43
4.7 CÁLCULO DE LA CONSTANTE DE REPARTO CONDICIONAL.....	43
5 CONCLUSIONES Y PROYECCIONES.....	49
6 REFERENCIAS.....	52

INTRODUCCIÓN

La célula está compuesta por organelos como el aparato de Golgi, citoplasma, retículo endoplásmico, membrana celular, etc. La membrana celular es un organelo que rodea la célula, que tiene permeabilidad selectiva a ciertas sustancias las cuales pueden pasar hacia la célula y retenerlas o de la misma célula pasar hacia afuera¹. La membrana celular se compone de una doble capa de lípidos en contacto con la parte intracelular y extracelular y contiene un alto porcentaje de agua.

Un conjunto de moléculas puede atravesar la membrana celular por difusión, que puede darse a través de la doble capa lipídica, un canal hidrofílico, o por acarreadores proteínicos².

Dado que existe un cambio en el medio de disolución del conjunto de moléculas, ya sea por el movimiento de las moléculas de la parte extracelular (fase acuosa) a la parte de la membrana celular (fase lipídica) y posteriormente a la región intracelular (fase acuosa) o viceversa, este cambio implica una distribución o reparto de dichas moléculas en cada una de las fases. La cantidad o concentración que pueda estar en disolución en cada una de las fases depende de las características de las moléculas disueltas. Si se expresa la relación de concentración en la fase lipídica entre la fase acuosa se obtiene un valor característico constante. A este valor se le conoce como constante de reparto (D)³ del conjunto de moléculas.

En farmacología se hacen estimaciones del valor de la constante de reparto determinando la solubilidad de un compuesto en cada uno de los medios y haciendo la relación de las concentraciones de saturación en cada medio. El motivo por lo que se hace de ésta forma se debe a que si se mezclan los medios de disolución, los cuales son inmiscibles y teniendo en cuenta que se encuentran saturados, las concentraciones al equilibrio son las mismas concentraciones de saturación. También es posible hacer la estimación de la constante de reparto sabiendo la concentración al equilibrio en cada uno de los medios. Aunque esto implica más tiempo de trabajo experimental debido a que se debe emplear un método de determinación de la concentración.

La constante de reparto es un parámetro que se utiliza en farmacología para determinar la afinidad de un fármaco a la fase lipídica (membrana celular) con respecto a la fase acuosa. Experimentalmente se utiliza aceite de oliva, 1-octanol o cloroformo, debido a la semejanza en cierta manera con la composición de la membrana lipídica, para investigar la distribución en la fase lipídica y la acuosa. La mayoría de los fármacos de uso comercial tienen una constante de reparto mayor que la unidad. Lo cual quiere decir que más del 50% del fármaco se encuentra en la fase lipídica dado que se pretende que éste pase hacia la célula para poder tener acción farmacológica. Dicha rapidez del paso del fármaco a través de la membrana celular depende de la afinidad del fármaco a la fase lipídica la cual es directamente proporcional a la constante de distribución, es

decir, a mayor constante de distribución mayor afinidad a la fase lipídica y por tanto mayor velocidad de flujo a través de la membrana.

Cuando un equilibrio de reparto presenta distintos valores de constante de distribución a diferentes valores de pH se dice que se obtiene un valor de constante condicional⁴.

Debido a que el pH de las fases acuosas que están en contacto con la membrana de absorción son diferentes (tabla 2); en el presente trabajo se hace el estudio de la constante de reparto de la 2,6-dimetil-4-fenil-3,5-dicarbetoxy-1,4-dihidropiridina (DFDDHP) en un medio 1-octanol-agua, en función del pH.

La DFDDHP es un fármaco sintetizado en el laboratorio de química orgánica de la FES-Cuautitlán el cual es un compuesto que requiere el estudio de varios parámetros que involucran la forma y desintegración del fármaco, absorción, distribución, metabolismo y excreción por mencionar algunos. El parámetro que se determina en el presente trabajo es la constante de distribución de la DFDDHP en función del pH, para que en conjunto de los anteriores parámetros mencionados se estudie la potencialidad de su posible uso, el cual se pretende utilizar como hipertensor.

OBJETIVO

Determinación espectrofotométrica de la constante condicional de reparto de la 2,6-dimetil-4-fenil-3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidropiridina en un medio 1-octanol-agua, en función del pH

1 CONSTANTE DE REPARTO Y FARMACOLOGÍA

1.1 EXTRACCIÓN

Cuando un soluto se distribuye entre dos líquidos inmiscibles, existe una relación definida entre las concentraciones en las dos fases en el equilibrio. En 1891, Nernst estableció el primer enunciado acerca de la ley de distribución³, en donde señaló que un soluto se distribuye entre dos líquidos inmiscibles de tal forma que la relación entre las concentraciones al equilibrio es una constante a una temperatura dada:

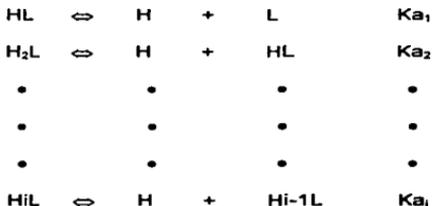
$$M \Leftrightarrow \bar{M} \quad D_M = [\bar{M}]/[M]$$

M corresponde a la concentración del soluto en la fase líquida 1 y \bar{M} a la concentración en la fase líquida 2. Rigurosamente hablando lo que se mantiene constante son las actividades (en vez de las concentraciones), temperatura y presión; por lo que la relación de actividades en la fase 1 y en la fase 2 se le conoce como coeficiente de distribución del soluto (K_D)⁵. En particular si se expresa la relación en concentraciones a la constante se le conoce como relación de distribución o constante de reparto (a temperatura y presión constantes).

Citando un ejemplo en el cual un soluto pueda ser un ácido poliprótico, y que este soluto solo pueda estar disuelto en la fase 2 en alguna de sus formas ácido-base, es natural que el reparto dependa del pH. Es decir:

$$D_L = [\bar{HL}] / \Sigma [HiL]$$

si $[\overline{HL}]$ es la concentración de la especie disuelta en la fase orgánica y $\Sigma[HiL]$ es la suma de las concentraciones de todas las especies en fase acuosa, las cuales pueden ser L, HL, H₂L, H₃L,.....,HiL, que tienen equilibrios ácido-base asociados como los siguientes:



Utilizando los equilibrios ácido-base y sustituyendo en la constante de reparto para un sistema bionador:

$$D_L' = [\overline{HL}] / ([H_2L^*] + [HL] + [L])$$

y reorganizando la ecuación³, se tiene:

$$D_L' = [\overline{HL}] / ([HL] \left(\frac{[H^*]}{K_{a_2}} + 1 + \frac{K_{a_1}}{[H^*]} \right))$$

$$D_L' = D_{HL} \left(\frac{1}{\left(\frac{[H^*]}{K_{a_2}} + 1 + \frac{K_{a_1}}{[H^*]} \right)} \right)$$

De lo anterior se puede concluir que la constante de reparto condicional depende del pH y de la constante de reparto de las especies no iónicas.

1.2 ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

Para comprender el efecto de un fármaco en el organismo es necesario considerar la respuesta del organismo ante el fármaco. En particular, los mecanismos que participan determinan el grado en el que llegan los fármacos a los diversos tipos de acción y de los cambios de concentración en distintas áreas de acción. Para seleccionar la dosis, vía y forma de administración que proporcionen el efecto terapéutico óptimo deseado, con lo mínimos efectos tóxicos, es necesario conocer la absorción y distribución en el organismo.

Los procesos que ocurren entre la administración de una sustancia y sus efectos pueden dividirse en tres fases⁹: farmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica.

La fase que se relaciona con el presente trabajo es la que estudia los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos relacionados con el tiempo que permanece en el organismo llamada fase farmacocinética.

1.3 PROPIEDADES GENERALES DE LOS FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN SU FARMACOCINÉTICA

1.3.1. PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE BARRERAS DE MEMBRANA

La membrana celular rodea por completo el contenido de la célula, la comunicación entre ésta y el compartimiento extracelular debe estar medida en su

totalidad por este organelo¹. En cierto sentido, la membrana plasmática debe efectuar una doble función; por un lado debe retener las sustancias disueltas en la célula, sino que además, permitir el intercambio necesario de sustancias hacia adentro y hacia afuera de la célula. La doble capa de lípidos de la membrana está idealmente diseñada para evitar la pérdida de sustancias disueltas en las células, pero deben tomarse algunas previsiones para que pueda efectuarse el influjo de nutrientes y la salida de los productos de desecho que de otra manera se bloquearían por la doble capa de lípidos relativamente impermeables. La membrana plasmática es una barrera con permeabilidad selectiva y esta permite la distribución de las sustancias en el interior de la célula, lo cual es diferente por completo a lo que ocurre fuera de ella.

Para comprender la naturaleza de la permeabilidad selectiva de la membrana se necesita considerar el mecanismo por el que pueden atravesar la membrana las moléculas individuales. Existen básicamente dos mecanismos para que se efectúe dicho movimiento: 1) pasivamente, por difusión o 2) activamente, por algún proceso acoplado a energía. En ambos casos es posible que llegue a existir una movilización directa, es decir, un flujo neto de un tipo particular de molécula. El término flujo neto indica que la movilización de la sustancia hacia el interior de la célula (influjo) fuera de la célula (eflujo) no está balanceada, sino que una es mayor que la otra. Básicamente existen tres tipos de procesos por

medio de los cuales las sustancias se movilizan a través de las membranas: difusión simple, difusión facilitada y transporte activo.

En la figura 1, se presentan las diversas formas por medio de las cuales las moléculas del soluto se pueden movilizar a través de la membrana²: a) por simple difusión a través de la doble capa lipídica, b) por simple difusión a través de un canal hidrofílico, c) por difusión facilitada por un acarreador protéico con un sitio de acción específico y d) transporte activo mediante una proteína acarreadora con un sitio de unión específico que sufre un cambio de afinidad dirigido por la utilización de energía. Antes de estudiar cada una es necesario describir la energética del movimiento del soluto.

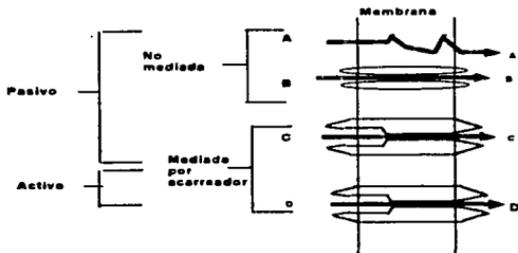


Figura 1. Diversas formas por medio de las cuales las moléculas del soluto se pueden movilizar a través de la membrana. El tamaño relativo de las letras indica la dirección de los gradientes de concentración.

1.3.2 ENERGÉTICA DE LA MOVILIZACIÓN DE SOLUTOS

Cada molécula en solución posee un nivel de energía cinética, lo cual hace que dicha molécula choque al azar con los alrededores, de tal manera que en un momento determinado tiene la misma facilidad para moverse en una dirección o en otra. La consecuencia inevitable de tal tipo de movimiento es que ya no pueden mantenerse los gradientes de concentración presentes originalmente en la solución. El lapso necesario para alcanzar una distribución uniforme en condición de equilibrio depende de la temperatura de la solución y del tamaño de la molécula. El movimiento de las moléculas en estado de mayor o menor concentración es una modificación de un estado más ordenado hacia uno más desordenado. Por lo tanto, la difusión es un proceso espontáneo que se encuentra dirigido por un incremento en la entropía. El proceso contrario, mediante el que las moléculas se concentran es resultado de una disminución en la entropía y por lo tanto es un fenómeno termodinámicamente desfavorable y se debe dirigir por medio de consumo de energía.

El cambio de energía que tiene lugar en la difusión a través de la membrana, depende del grado de concentración entre los dos compartimentos. Conforme disminuye el gradiente de concentración, disminuye la diferencia de energía libre hasta que llega a cero al alcanzar el equilibrio. La diferencia de energía libre ΔG se refiere a la que tiene lugar cuando se moviliza, a 20° C, una mol de soluto desde un lado de la membrana con concentración C_1 hasta el otro

lado con concentración C_2 . Cuando el soluto no es un electrolito se puede expresar lo siguiente:

$$\Delta G = RT \ln (C_2/C_1)$$

Si por medio de difusión se efectúa el movimiento de un no electrolito desde una alta concentración hacia una baja concentración, el signo ΔG será negativo e indicará que el proceso es exotérmico. Si el no electrolito se moviliza en sentido contrario, el proceso es endotérmico y debe acoplarse a un proceso que proporcione energía de manera adecuada. En otras palabras, la difusión se acompaña de una pérdida de energía libre, mientras que el transporte activo implica una ganancia de energía libre para las moléculas transportadas a expensas de la reacción que proporciona la energía con la cual se encuentra acoplado el sistema de transporte.

Si el soluto posee cargas, debe considerarse otro factor, concretamente la carga general presente en los dos compartimentos. Como resultado de la mutua repulsión entre los electrolitos con cargas iguales, el hecho de moverse de un compartimento a otro será termodinámicamente desfavorable para un electrolito cargado de un determinado tipo, teniendo una carga general del mismo tipo, por el contrario, si la carga de la sustancia en movimiento es de signo opuesto al compartimento hacia al que se dirige, el proceso será termodinámicamente favorable. La diferencia de energía libre entre los dos compartimentos depende de la magnitud de la diferencia en la carga. Cuando se considera la difusión de un

electrolito, deben tomarse en cuenta dos gradientes para establecer la dirección que tomará la difusión. Estos dos son los gradientes químicos que dependen de la diferencia de concentración de la sustancia entre los dos compartimentos y la diferencia eléctrica de la cual depende la diferencia de la carga. Unidas estas dos diferencias forman lo que se conoce como gradiente electroquímico. La diferencia de energía libre estándar para un electrolito se representa:

$$\Delta G^{\circ} = RT \ln (C_2/C_1) + ZF\Delta V$$

en donde Z representa la valencia del soluto, F es la constante de Faraday (96493 C/equiv) y ΔV la diferencia de potencial entre los dos compartimentos. La presencia de una carga en una sustancia en solución agrega un factor de complicación que tiene importantes consecuencias en la distribución de las sustancias a través de las membranas celulares.

1.3.3 DIFUSIÓN LIPÍDICA

Las células que forman una barrera de membrana se comportan como una fase lipídica que separa dos fases acuosas. Las sustancias liposolubles son captadas por una interfase y según su coeficiente de distribución lípido-agua se difunden a través de la fase lipídica siguiendo el gradiente de concentración y son redistribuidas siguiendo su coeficiente de distribución lípido-agua en la interfase opuesta. El flujo másico de la sustancia que difunde por difusión lipídica también sigue la ley de Fick, y en este caso es proporcional al gradiente de concentración

entre las dos fases acuosas. En el caso de fases acuosas, el gradiente de concentración efectivo es el de las moléculas no ionizadas (ya que las ionizadas no son liposolubles), la proporción de moléculas no ionizadas en las fases acuosas depende de la constante de ionización de la sustancia y de los valores del pH de las fases acuosas.

1.3.4 DIFUSIÓN ACUOSA

Las sustancias hidrosolubles pueden difundir a través de los conductos acuosos de las membranas celulares y entre las células epiteliales de las mucosas. Su flujo másico también está gobernado por la ley de Fick. Para moléculas pequeñas el coeficiente de difusión acuosa es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular. Para macromoléculas de bajo peso molecular (por ejemplo proteínas), el coeficiente de difusión acuosa es inversamente proporcional a la raíz cúbica del peso molecular. El tamaño molecular verdadero de las moléculas ionizadas aumenta por el agua de hidratación y su difusión también se afecta por el potencial transmembrana. La adición de moléculas de agua por unión de dipolo a grupos hidrófilos no ionizados (por ejemplo hidroxilos) disminuye el flujo másico de difusión acuosa de las sustancias que contienen estos grupos.

1.3.5 TRANSPORTE FACILITADO

El transporte facilitado es un mecanismo que desempeña un papel muy importante en membranas como mucosa intestinal, plexo coroideo y túbulos

renales para el paso de sustancias fisiológicamente importantes entre las fases acuosas de los compartimentos a cada lado de las membranas. Los fármacos relacionados químicamente con estas sustancias pueden ser tratados por los mismos mecanismos. En contraste con la difusión pasiva, la facilitada por un portador y el transporte activo pueden saturarse y un aumento en la concentración no incrementará el índice de transporte cuando ha ocurrido la saturación y puede haber competencia entre sustancias químicamente relacionadas que emplean el mismo sistema de transporte.

1.4 DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS DE MEMBRANAS LIPÍDICAS

1.4.1 COEFICIENTE DE DISTRIBUCIÓN LÍPIDO-AGUA

La capacidad de los fármacos para cruzar las membranas por difusión lipídica depende de su coeficiente de distribución. Experimentalmente se utiliza un líquido como el aceite de oliva⁷ para investigar la distribución de un fármaco entre el lípido y la fase acuosa a un pH fisiológico (por lo general pH=7.4). Es posible obtener una estimación razonable de los coeficientes de distribución lípido-agua por la distribución entre los solventes lípidos (por ejemplo cloroformo u 1-octanol) y el agua, o incluso por una comparación de la solubilidad relativa entre estos solventes.

En general, cuanto más alto sea el coeficiente de distribución mayor será la afinidad por las membranas lipídicas y así mismo la rapidez con que pasa el fármaco a través de la membrana.

1.4.2 SITIOS Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS.

Los fármacos se prescriben a veces en preparados ácidos, básicos o amortiguados para aumentar o retardar su absorción alterando la proporción de moléculas ionizadas con las no ionizadas.

Tabla 1. Sitios y métodos de administración de fármacos.

Vía de administración	Membrana de absorción	Tipos de preparaciones
Bucal (por la boca y desglutida)	Mucosas del tubo gastrointestinal	Mezclas líquidas (soluciones y suspensiones)
Sublingual	Membrana mucosa	Tabletas
Bucal	Membrana mucosa	Tabletas, trociscos
Rectal	Membrana mucosa	Supositorios, pomadas
Colon	Membrana mucosa	Enemas
Uretral	Membrana mucosa	Bujías
Vaginal	Membrana mucosa	Cremas
Nasal	Membrana mucosa vías respiratorias Epitelio de los alveolos	Gotas, polvos Vapores, gases, humos
Conjuntival	Membrana mucosa de la conjuntiva y epitelio de la córnea	Gotas, lociones, laminillas, pomadas
Epidermia	Epitelio queratinizado	Pomadas, lociones, cremas, linimentos, pastas, pinceladas

En la tabla 1, se muestra que según la vía de administración es el tipo de preparación que debe presentar un fármaco debido a que la membrana de absorción puede variar según la vía⁸. Por otra parte, en la tabla 2 se presentan los límites usuales del pH de las fases acuosas en contacto con membranas de absorción lo cual es importante conocer, ya que sabiendo la constante de distribución lípido-agua y el pH se puede determinar cual es la vía de administración más factible a utilizar.

Tabla 2. Límite usual del pH de las fases acuosas en contacto con membranas de absorción.

Membranas mucosas del tubo gastrointestinal	pH
Contenido gástrico	1.0-3.0
Contenido duodenal	4.8-8.2
Contenido yeyunal e ileal	7.5-8.0
Contenido del colon	7.0-7.5
Otras superficies mucosas	
Cavidad bucal	6.2-7.2
Mucosa uretral	5.0-7.0
Contenido vaginal	3.4-4.2
Secreciones conjuntivales	7.3-8.0

2 ESPECTROSCOPÍA ULTRAVIOLETA

2.1 GENERALIDADES

La absorción molecular en la región ultravioleta y visible del espectro depende de la estructura electrónica de la molécula⁹. La absorción de energía se cuantifica y da por resultado la excitación o transición de los electrones desde orbitales en el estado básico a orbitales de mayor energía en un estado excitado.

El espectro ultravioleta está formado por una gráfica de la longitud de onda en función de la intensidad de absorción (transmitancia o absorbancia). La intensidad de la absorción puede expresarse como transmitancia (T), definida por

$$T = I / I_0$$

donde I_0 es la intensidad de la energía radiante que incide en la muestra e I es la intensidad de la energía radiante que sale de la muestra. Una forma de expresar la intensidad de absorción es la que se deriva de la ley de Lambert-Beer, la cual establece una relación entre la transmitancia, el espesor de la muestra y la concentración de las especies absorbentes, la cual se indica en la forma:

$$\log_{10} (I_0 / I) = k c b = A$$

en donde k es una constante característica del soluto, c es la concentración del soluto, b es la longitud de la trayectoria a través de la muestra y A es la absorbancia de la muestra.

Cuando c se expresa en moles por litro, b en centímetros la expresión anterior se transforma en:

$$A = \epsilon c b$$

El término ϵ se conoce como coeficiente de absorptividad molar, que tiene dimensiones de concentración y longitud inversas ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$), dado que la Absorbancia (A) es adimensional.

Si se define la concentración (c) del soluto como g / L, la expresión se transforma en:

$$A = a b c$$

donde a es la absorptividad y se relaciona con la absorptividad molar mediante:

$$\epsilon = a M$$

donde M es el peso molecular del soluto.

La intensidad de una banda de absorción en el espectro ultravioleta generalmente se expresa como la absorptividad molar a la máxima absorción, $\epsilon_{\text{máx}}$ o $\log \epsilon_{\text{máx}}$ en función de la longitud de onda.

La porción ultravioleta del espectro electromagnético es aproximadamente de 10 hasta 200 nm para el ultravioleta vacío y otra región del ultravioleta cercano se extiende de 200 hasta 380 nm.

2.2 TRANSICIONES EN LA REGIÓN ULTRAVIOLETA

La energía total de una molécula es la suma de su energía electrónica, vibracional y rotacional. La magnitud de estas energías disminuye en el siguiente orden: E(electrónica), E(vibracional) y E(rotacional). La energía absorbida en la región ultravioleta produce cambios en la energía electrónica de la molécula que

resulta de las transiciones de los electrones de valencia en la molécula. Estas transiciones consisten en la excitación de un electrón desde un orbital molecular lleno (normalmente un orbital π de unión o p de no unión) al siguiente orbital de energía mayor (un orbital antienlace π^* o σ^*). El orbital antienlace se designa por medio de un asterisco. La transición de un electrón desde un orbital de enlace π a un orbital antienlace (π^*) se indica en la forma $\pi \rightarrow \pi^*$.

La relación entre la energía absorbida en una transición electrónica y la frecuencia (ν), la longitud de onda (λ) y número de onda (ν) de la radiación que produce la transición es:

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda = h\nu c$$

donde h es la constante de Planck, y c , la velocidad de la luz. ΔE es la energía absorbida en una transición electrónica en una molécula desde un estado de energía bajo (estado básico) hasta un estado de energía alto (estado excitado). La energía absorbida depende de la diferencia de energía, entre el estado básico y el excitado; cuanto menor es la diferencia de energía, mayor la longitud de onda de absorción. El exceso de energía en el estado excitado puede dar por resultado la ionización de la molécula o se puede volver a emitir en forma de calor o luz. El desprendimiento de energía en la forma de luz da por resultado la fluorescencia.

Las principales características de una banda de absorción son su posición e intensidad. La posición de la absorción corresponde a la longitud de onda de la radiación cuya energía es igual a la requerida para la transición electrónica. La

intensidad de la absorción depende principalmente de dos factores: la probabilidad de interacción entre la energía de radiación y el sistema electrónico para elevar el estado básico a un excitado, así como la polaridad del estado excitado. La probabilidad de transición es proporcional al cuadrado del momento de transición.

$$I \propto |\mu_{if}|^2$$

El momento de transición, o el momento dipolo de transición es proporcional al cambio de la distribución de carga electrónica que ocurre durante la transición. La absorción intensa se presenta cuando la transición va acompañada de un gran cambio en el momento de transición. La absorción $\epsilon_{máx} > 10^4$ es una absorción de alta intensidad; La absorción de baja intensidad corresponde a valores de $\epsilon_{máx} < 10^3$. Las transiciones de baja probabilidad son transiciones prohibidas.

Las características de absorción de las moléculas orgánicas en la región ultravioleta dependen de las transiciones electrónicas que pueden ocurrir y del efecto del medio atómico en las transiciones. En la tabla 3 se incluye un resumen de las estructuras electrónicas y las transiciones que intervienen en la absorción ultravioleta.

La transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere de menor energía que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ o la $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Se utilizan diversos sistemas de notación para designar las bandas de

Tabla 3. Resumen de transiciones y estructura electrónica.

Estructura electrónica	Muestra	Transición electrónica	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$	Banda
σ	Etanol	$\sigma \rightarrow \sigma^*$	135	-	-
n	Agua	$n \rightarrow \sigma^*$	167	7000	-
	Metanol	$n \rightarrow \sigma^*$	183	500	-
	1-hexanotiolol	$n \rightarrow \sigma^*$	224	126	-
	Yoduro de n-butilo	$n \rightarrow \sigma^*$	257	486	-
π	Etileno	$\pi \rightarrow \pi^*$	165	10000	-
	Acetileno	$\pi \rightarrow \pi^*$	173	6000	-
π y n_n	Acetona	$\sigma \rightarrow \sigma^*$	≥ 150	-	-
		$n \rightarrow \pi^*$	188	1860	-
		$n \rightarrow \pi^*$	279	15	R
π - π	1,3-butadieno	$\pi \rightarrow \pi^*$	217	21000	K
	1,3,5-hexatrieno	$\pi \rightarrow \pi^*$	258	35000	K
π - π y n	Acroleína	$\pi \rightarrow \pi^*$	210	11500	K
		$n \rightarrow \pi^*$	315	14	R
π aromático	Benceno	$n \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	180	60000	E1
		$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	200	8000	E2
		$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	255	215	B
π - π aromático	Estireno	$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	244	12000	K
		$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	282	450	B
π - σ aromáticos (hiperconjugado)	Tolueno	$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	208	2460	E2
		$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	262	174	B
aromático π - π y n	Acetofenona	$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	240	13000	K
		$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	278	1110	B
		$n \rightarrow \pi^*$	319	50	R
π -n aromáticos auxocromo	Fenol	$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	210	6200	E2
		$\pi \rightarrow \pi^*_{\text{arom}}$	270	1450	B

absorción UV. Una forma es la asignación con letra por Burawoy¹⁰ como se indica en la tabla 3.

Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ también denominadas bandas R de los grupos auxocromo (un grupo insaturado covalentemente que es responsable de la absorción electrónica, por ejemplo, C=C, C=O y NO₂) simples tal como el grupo carbonilo o nitro son prohibidas y las bandas correspondientes se caracterizan por bajas absorptividades molares, siendo $\epsilon_{\text{máx}}$ por lo general menor que 100. También se caracterizan por el desplazamiento hipsocrómico (desplazamiento de la absorción a una menor longitud de onda debido a un efecto de solvente o sustitución) que se observa con el aumento de la polaridad del disolvente. Con frecuencia permanecen en el espectro cuando las modificaciones de la estructura molecular introduce bandas adicionales a menores longitudes de onda. Cuando las bandas adicionales hacen su aparición, la transición $n \rightarrow \pi^*$ se desplaza a una mayor longitud de onda, pero puede quedar traslapada en bandas de mayor intensidad.

Las bandas atribuidas a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ (bandas K) aparecen en el espectro de las moléculas que tienen estructuras $\pi - \pi$ conjugadas tal como el butadieno o el óxido de mesitilo. Tales absorciones también aparecen en los espectros de las moléculas aromáticas que tienen sustitución cromofórica (estireno, benzaldehído o acetofenona). Estas transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ están caracterizadas por una alta absorptividad molar, $\epsilon_{\text{máx}} > 10000$.

Las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ (bandas K) de los sistemas di o polieno conjugados pueden distinguirse de las correspondientes a los sistemas de enona al observar el efecto de cambiar la polaridad del disolvente. Las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los sistemas dieno y polieno no son esencialmente sensibles a la polaridad del disolvente. El desplazamiento batocrómico (desplazamiento de la absorción a una mayor longitud de onda debido a un efecto de solvente o sustitución) probablemente resulta de la reducción del nivel de energía del estado excitado que acompaña a la interacción dipolo-dipolo y el enlazamiento de hidrógeno.

Las bandas B (banda bencenoide) son características de los espectros de moléculas aromáticas y heteroaromáticas. El benceno muestra una banda de absorción amplia, con picos múltiples o estructura fina, en la región del UV cercano entre 230 y 270 nm (ϵ de la banda más intensa es cercano a 230 nm). La estructura fina se deriva de los subniveles vibracionales que acompañan a las transiciones electrónicas. Cuando un grupo cromóforo está unido al anillo aromático, las bandas B se observan a mayores longitudes de onda que las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ más intensas. Por ejemplo, el estireno tiene una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ a $\lambda_{m\acute{a}x}$ de 244 nm ($\epsilon_{m\acute{a}x} = 12000$) y una banda B a $\lambda_{m\acute{a}x}$ 282 nm ($\epsilon_{m\acute{a}x} = 450$).

Cuando una transición $n \rightarrow \pi^*$ aparece el espectro de un compuesto aromático que contiene transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ (incluyendo las bandas B), la transición $n \rightarrow \pi^*$ se desplaza a mayores longitudes de onda. La estructura fina característica de las bandas B puede estar ausente en los espectros de los

compuestos aromáticos sustituidos. La estructura fina frecuentemente se destruye mediante el uso de disolventes polares.

En la figura 1, se presentan los espectros de absorción en la región ultravioleta de la colestá-4-eno-3-ona (a) y el óxido de mesitilo. Los dos compuestos presentan doble enlace carbono-carbono que implican transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ (bandas K) cercano a 250 nm y enlace carbono-oxígeno que implican transiciones $n \rightarrow \pi^*$ (bandas R).

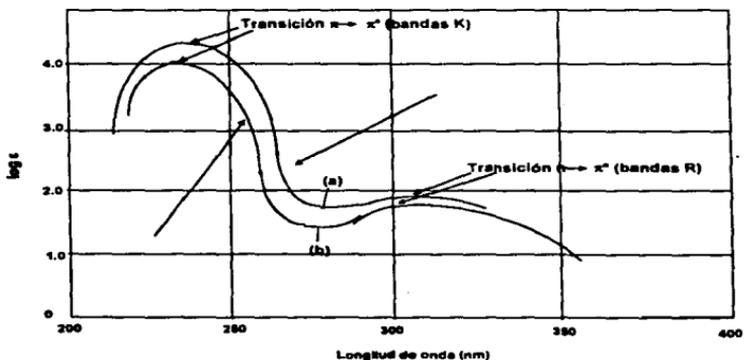


Figura 1. Espectro de absorción en la región ultravioleta de la colestá-4-eno-3-ona (a) y el óxido de mesitilo (b).

Las bandas E (bandas etilénicas), igual que las bandas B, son características de las estructuras aromáticas. Las bandas E1 y E2 del benceno se observan cerca de 180 nm y 200 nm respectivamente. La sustitución auxocrómica

(Un grupo saturado que, cuando se encuentra unido a un cromóforo, altera tanto la longitud de onda como la intensidad del máximo de absorción (por ejemplo, OH, NH₂ y Cl) lleva a la banda E2 a la región del UV cercano, aunque en muchos casos pudiera no aparecer a longitudes de onda bastante arriba de 210 nm. En la sustitución auxocrómica, el heteroátomo con el par solo de electrones comparte estos electrones con el sistema de electrón π del anillo, facilitando la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ y consecuentemente originando el desplazamiento batocrómico de las bandas E. La absorptividad molar de las bandas E generalmente varía entre 2000 y 14000.

Una banda E2 desplazada de modo batocrómico probablemente es responsable de las bandas intensas de estructura fina de los aromáticos polinucleares. Con la aparición de las bandas E como resultado de la sustitución auxocrómica, la banda B se desplaza a mayores longitudes de onda y frecuentemente aumenta la intensidad. Las moléculas tales como la bencilidenacetona, en que se presenta la sustitución cromofórica conjugada más compleja, producen espectros con bandas E y K; las bandas B son oscurecidas por las bandas K desplazadas.

Los compuestos heterocíclicos de cinco y seis miembros son transparentes a longitudes de onda mayores de 200 nm. Solamente los compuestos heterocíclicos insaturados (heteroaromáticos) muestran absorción en la región UV cercano.

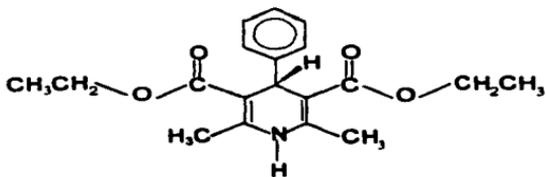
El espectro de la piridina es similar al del benceno. La banda B de la piridina es algo más intensa y tiene una estructura fina menos diferenciada que la del benceno. Esta transición es permitida para la piridina, pero prohibida para la molécula simétrica del benceno. La banda R débil esperada para la transición $n \rightarrow \pi^*$ en la piridina ha sido observada en los espectros de fase vapor. Esta banda generalmente queda traslapada en la banda B más intensa cuando el espectro se determina en disolución.

Un cambio en la polaridad del disolvente tiene poco o ningún efecto en la posición o intensidad de la banda B del benceno, pero produce un efecto hipercrómico en la banda B de la piridina y sus homólogos.

El efecto hipercrómico (aumento de la intensidad de absorción) indudablemente resulta del enlazamiento de hidrógeno a través del par soló de electrones del átomo de nitrógeno. El caso extremo es la absorción de la sal de piridinio.

2.2.1 TRANSICIONES DE LA DFDDHP

La DFDDHP tiene la siguiente estructura:



Esta molécula tiene como base el anillo piridínico, que presenta vibraciones de alargamiento C-H (sus bandas aparecen en 257 y 270nm), sustituido por dos grupos cromóforos importantes, como son el fenil, el etilénico y el etoxicarbonil, además de dos sustituyentes metilo.

Los grupos metilo provocan un corrimiento hipsocrómico de la banda B en el espectro de la piridina. También se sabe que el grupo carbonilo además de contener un par de electrones σ , tiene también un par de electrones π y dos pares de electrones de no enlace (n o π). La transición π - π^* absorbe cerca de 150 nm; la transición n - σ^* cerca de 190nm y la tercera banda (banda R) aparece cerca de 270 a 300nm, esta es débil y resulta de la transición prohibida de un electrón n retenido débilmente al orbital π^* , es decir el orbital más bajo sin ocupar del grupo carbonilo. Esto provoca un efecto batocrómico en el espectro de la molécula.

Por último el acoplamiento directo de un grupo insaturado al anillo bencénico produce un corrimiento batocrómico intenso de las bandas y la aparición de una banda K en la región de 200 a 250nm.

3 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1 SOLUBILIDAD DE LA DFDDHP

El procedimiento utilizado para determinar la solubilidad en agua se llevó a cabo de la siguiente manera: Se pesaron 2.6 mg de la dihidropiridina en una balanza analítica Mettler, modelo AB204, y se suspendieron en 50 mL de agua desionizada y se agitó la solución durante 20 minutos. Posteriormente se agregaron volúmenes de 100 mL hasta un volumen total de 1 L de tal manera que se pudiera disolver el compuesto (observándose que se disolvió entre los volúmenes de 0.95 L y 1 L) con un tiempo de agitación total de 8 horas.

Se pesaron 32.9mg del compuesto y se mezclaron con 10 mL de 1-octanol (Mallinckrodt), agitando la solución, y se hicieron adiciones de 5 mL hasta un volumen total de 50 mL (observándose que se disolvió la DFDDHP entre los volúmenes de 0.045 L y 0.050 L) manteniendo la agitación durante 4 horas.

3.2 COMPORTAMIENTO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE LOS SISTEMAS DFDDHP-AGUA Y DFDDHP-1-OCTANOL

Para obtener los espectros de absorción en cada uno de los medios se midió la absorbancia de las soluciones preparadas anteriormente, en el intervalo de longitud de onda de 200 a 700nm, en un espectrofotómetro Beckman-DU 65, con celdas de vidrio de 1cm de longitud, utilizando blanco agua para el sistema dihidropiridina-agua y dihidropiridina-1-octanol.

3.3 ESTUDIO CINÉTICO DE LA DFDDHP DISUELTA EN 1-OCTANOL

Se preparó una solución de concentración $7.683 \times 10^{-5} \text{ M}$ de DFDDHP en 1-octanol; se obtuvieron los espectros correspondientes en el intervalo de longitud de onda de 200 a 700 nm,. A partir de la preparación de la solución anterior se hicieron lecturas en intervalos de 10 minutos durante un tiempo de noventa minutos. Posteriormente, a la solución anterior se le determinó un espectro a las 24 horas de su preparación.

3.4 CURVA DE CALIBRACIÓN

Se mezclaron 0.1 mL de la DFDDHP $1.997 \times 10^{-3} \text{ M}$ con 2 mL de octanol, y se obtuvo su espectro, se hicieron adiciones de 1 mL de octanol, hasta completar un volumen adicionado de 9 mL de octanol, hasta un volumen total de 11.1 mL. A cada adición se le determinó el espectro correspondiente. Este procedimiento se repitió por triplicado.

3.5 REPARTO DE LA DFDDHP EN FUNCIÓN DEL pH

Se prepararon soluciones acuosas a diferentes valores de pH utilizando ácido fosfórico concentrado (Merck), de la siguiente manera: Se tomaron 6 mL de ácido fosfórico concentrado y se aforaron en un matraz volumétrico de 100 mL. De esta solución, se tomaron 5 mL, y antes de llegar al volumen de aforo de 50 mL, se agregó una solución de hidróxido de sodio concentrada para ajustar el pH

y finalmente se determinó el pH de la solución después de aforarla. Las lecturas de pH se hicieron con un potenciómetro Corning modelo 250 con electrodo combinado. La concentración total de fosfato en todos los sistemas acuosos es de 0.01M.

Los sistemas de extracción se prepararon mezclando en un embudo de separación, 5 mL de la solución acuosa, con 0.1 mL de la DFDDHP 1.997×10^{-3} M y 2 mL de octanol. Se agitaron los sistemas durante 3 minutos con un tiempo de reposo, para la posterior separación, de 40 minutos. A la fase acuosa se le midió el pH, y a la fase octanólica se le determinó el espectro de absorción en el intervalo de longitud de onda de 200 a 450nm.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 SOLUBILIDAD DE LA DFDDHP

La solubilidad de un compuesto se define como la cantidad máxima que se puede disolver en un volumen de disolvente, comúnmente se expresa en unidades de concentración molar (moles/litro), gramos/litro, etc.

De acuerdo con la definición de solubilidad y con el procedimiento de disolución, la solubilidad de la DFDDHP en agua desionizada (a pH=6.5) se encuentra en un intervalo de 0.0260 g/L y 0.0289 g/L; mientras que en 1-octanol se encuentra un intervalo de 0.658 g/L y 0.7311 g/L, es decir que el volumen de disolución se encuentra entre 1 L y 0.95 L en agua desionizada y, 0.05 L y 0.045 L en octanol respecto a los intervalos de solubilidad expresados anteriormente.

Se sabe que se puede hacer una estimación del logaritmo del coeficiente de reparto ocupando la relación de solubilidad, es decir:

$$\log D = \log (\text{Solubilidad en octanol} / \text{solubilidad en agua}) = \log (\bar{S} / S)$$

En particular, como sólo se sabe el intervalo en que se encuentra la solubilidad para cada uno de los disolventes se puede determinar el intervalo de log D de la DFDDHP ($\log D_{DFDDHP}$), por lo que, si S_1 es el límite inferior y S_2 el límite superior de solubilidad en agua, y S la solubilidad en agua y además \bar{S}_3 y \bar{S}_4 son los límites superior e inferior de solubilidad en octanol y S la solubilidad en agua se tiene lo siguiente:

$$S_1 < S < S_2 \quad (1)$$

$$\bar{S}_3 < \bar{S} < \bar{S}_4 \quad (2)$$

$$\log D_{DFDDHP} = \log (\bar{S} / S) \quad (3)$$

redefiniendo los límites en donde se encuentra la solubilidad en agua (1), se tiene lo siguiente:

$$1 / S_1 > 1 / S > 1 / S_2$$

$$1 / S_2 < 1 / S < 1 / S_1$$

Sustituyendo en la ecuación (3), de acuerdo con los intervalos y consistencia con las acotaciones hechas se tiene que:

$$\log (\bar{S}_3 / S_2) < \log D_{DFDDHP} < \log (\bar{S}_4 / S_1)$$

Utilizando la deducción anterior y los resultados experimentales se obtiene que, el $\log D_{DFDDHP}$ se encuentra en el siguiente intervalo, que es:

$$1.3575 < \log D_{DFDDHP} < 1.4490$$

El resultado anterior expresa una estimación del intervalo en que se encuentra el $\log D_{DFDDHP}$ en el medio octanol-agua.

4.2 ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LA DFDDHP

El octanol no presenta insaturaciones por lo que no contiene grupos cromóforos que absorban en la región ultravioleta, aunque presenta electrones n debidos al oxígeno y por lo tanto transiciones n- σ^* que se presentan cerca de 190nm.

En la figura 2, se presentan los espectros de absorción (A vs λ) para la DFDDHP disuelta en octanol y en agua, en donde se puede notar que son muy

parecidos en forma, pero la absorbancia es pequeña en el medio acuoso comparada con el medio octanólico. Ya que los espectros de absorción fueron hechos a diferentes concentraciones, se procedió a graficar el coeficiente de absorptividad en función de la longitud de onda (figura 3).

En la figura 3, se presenta la gráfica del coeficiente de absorptividad en función de la longitud de onda, en donde, se puede ver que existe un corrimiento hipercrómico en el medio octanólico con respecto al medio acuoso, esto es, debido al cambio de polaridad del medio de disolución.

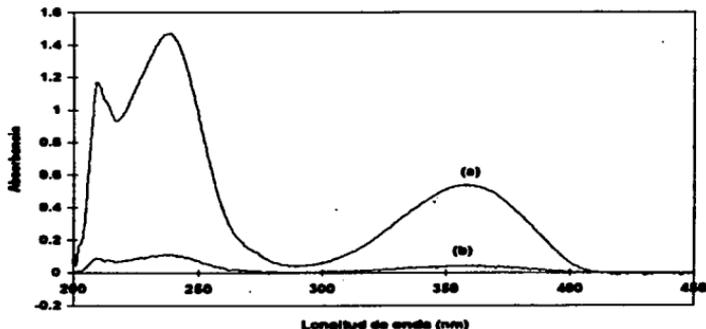


Figura 2. Espectros de absorción de la DFDDHP, a) de concentración 7.68×10^{-6} M disuelta en 1-octanol y b) 3.95×10^{-6} M disuelta en agua desionizada.

A la longitud de onda de 358 nm el coeficiente de absorptividad de la DFDDHP es de $7.12 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ en octanol y $2.55 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ en agua

desionizada. Las bandas de máxima absorción en 212 nm y de 238 nm las cuales se deben a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los grupos cromóforos del anillo piridínico y del anillo bencénico (las bandas anteriores hay que tomarlas con cierta reserva en la magnitud, porque, si bien se presentan máximos de absorción, se debe tomar en cuenta que las celdas utilizadas absorben en la región de 200 a 250 nm aproximadamente) y en 358 nm se deben a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ del grupo cromóforo carbonilo.

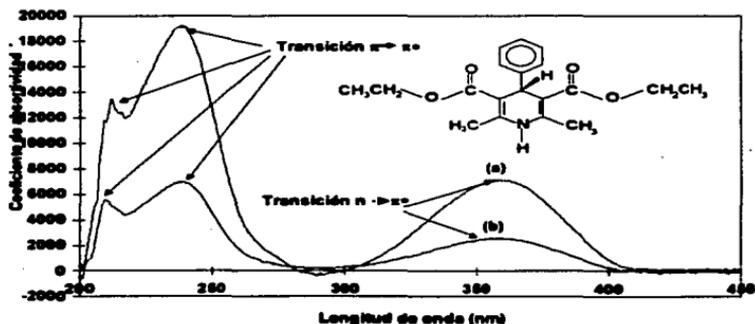


Figura 3. Variación del coeficiente absorptividad (ϵ) en función de la longitud de onda, para la DFDDHP. (a) en 1-octanol y (b) en agua desionizada.

4.3 ESTUDIO CINÉTICO

Se obtuvieron los espectros de absorción en función de la longitud de onda en intervalos de tiempo de 10 minutos durante 90 minutos y una determinación posterior de 24 horas. Estos resultados se presentan en la figura 4, donde se puede ver que los espectros de absorción varían poco.

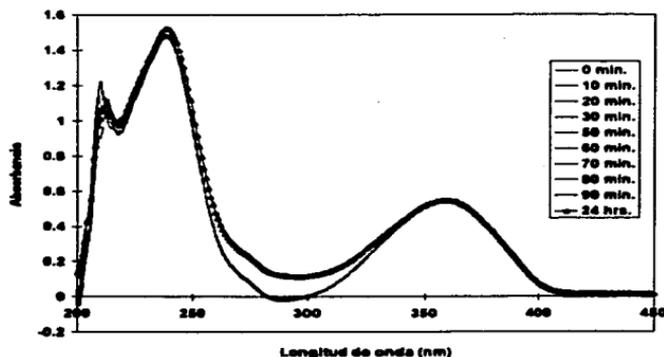


Figura 4. Comparación de los espectros de absorción de la DFDDHP en un intervalo de tiempo de 0-90 minutos con el espectro de absorción de la misma muestra 24 horas después.

Para comprobar lo anterior se hizo un estudio a tres diferentes longitudes de onda, para determinar la variación.

En el estudio estadístico se obtiene una gran dispersión de datos a 210 nm, sin embargo, a 350 y 358 nm se presenta una desviación estándar de

0.002404 y 0.002958 en un intervalo de 0-90 minutos y de 0.003529 y 0.003206 en un intervalo de 0-24 horas respectivamente.

De lo anterior puede concluirse que la absorbancia de la dihidropiridina no varía apreciablemente en función del tiempo a las longitudes de onda de 350 y 358 nm.

En la figura 5, se presenta una gráfica de absorbancia en función del tiempo a 210, 350 y 358 nm.

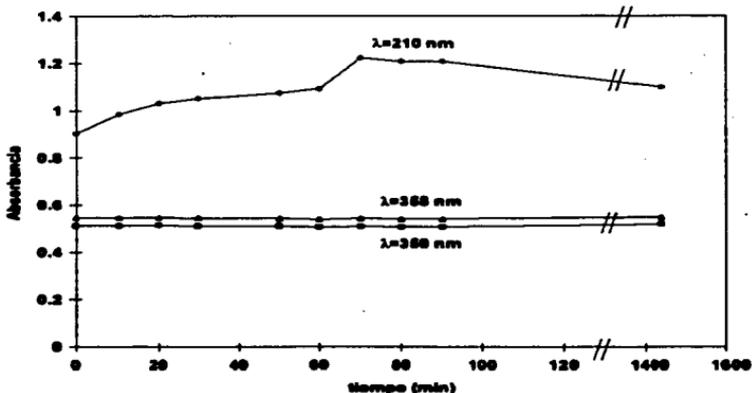


Figura 5. Resultados experimentales de la absorbancia de la DFDDHP disuelta en 1-octanol en función del tiempo.

4.4 SISTEMAS DE EXTRACCIÓN EN FUNCIÓN DEL pH

En la figura 6, se presentan los espectros de absorción de la DFDDHP en función del pH. Los espectros tienen una variación apreciable a valores de pH de 1.48, 1.63 y 1.72. A pH de 1.42 la absorbancia disminuye con respecto a los demás espectros lo que indica que la concentración de la DFDDHP en el medio octanólico disminuye lo cual indica indirectamente que la concentración en agua ha aumentado y que el reparto es menos afín a el medio octanólico. En cambio, a los valores de pH de 1.63 y 1.72 la absorbancia aumenta lo cual indica que la DFDDHP es más afín al medio octanólico que al medio acuoso y a valores de pH de 2.14 y mayores la absorbancia permanece casi constante.

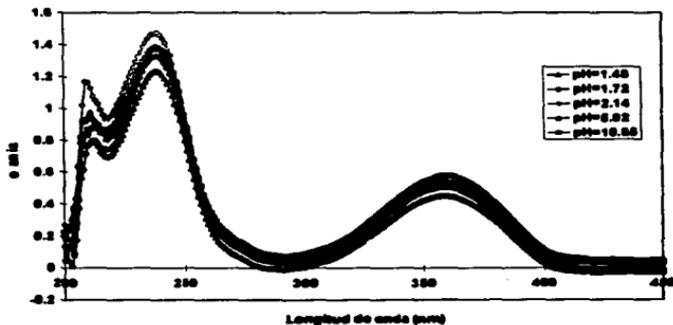


Figura 6. Espectros de absorción de la DFDDHP a diferentes valores pH.

4.5 CURVA DE CALIBRACIÓN

En la figura 7, se presenta el ajuste a una recta de los datos experimentales, de absorbancia a 350nm, de la curva de calibración de la DFDDHP en medio octanólico, la recta tiene un coeficiente de regresión de 0.99978 y una ecuación de ajuste con ordenada al origen ($b = -0.006964$) y una pendiente ($m = 5927.0919$).

Para determinar la concentración en la fase octanólica de los sistemas de extracción en función del pH; se tomaron los datos absorbancia correspondientes a 350 nm para cada uno de los sistemas.

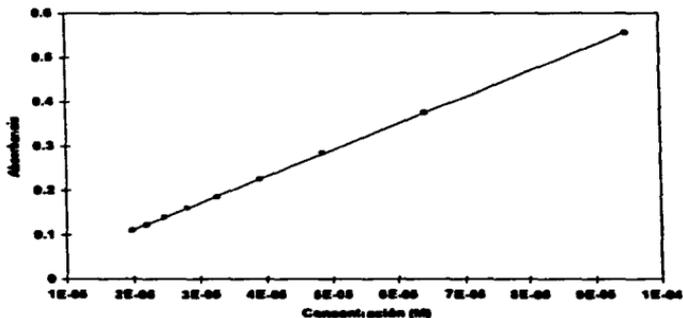


Figura 7. Curva de calibración de la DFDDHP disuelta en 1-octanol ($\lambda=350\text{nm}$). Los puntos marcados son los datos experimentales con respecto a la línea recta producto de la regresión lineal de los datos experimentales.

4.6 CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE LA DFDDHP EN AGUA

Para poder determinar la concentración de la dihidropiririna en agua, en cada uno de los sistemas en función del pH, fue necesario saber la concentración en 1-octanol después del reparto. Se sabe que después del reparto la cantidad total de la dihidropiridina es la cantidad disuelta en fase acuosa más la cantidad disuelta en 1-octanol. De aquí tenemos que la cantidad disuelta en fase acuosa es la diferencia de la cantidad total menos la cantidad disuelta en fase orgánica que se puede determinar a partir de multiplicar 2.1 mL por la concentración que se determinó a partir de la curva de calibración. A la cantidad de DFDDHP se divide entre el volumen de solución acuosa (5 mL).

4.7 CÁLCULO DE LA CONSTANTE DE REPARTO CONDICIONAL

Sabiendo las concentraciones en cada una de las fases se procede a determinar el valor de la constante de reparto condicional a diferentes valores de pH, dividiendo la concentración en fase orgánica entre la concentración en fase acuosa.

En la tabla 6 se muestran los datos de pH, absorbancia en la fase octanólica, concentración de $\overline{\text{DFDDHP}}$, la concentración de DFDDHP repartida a la fase acuosa y por último el log D'. También se puede ver que a pH de 1.48 se tiene la mayor concentración de DFDDHP repartido en el medio acuoso; a pH de 3.03, 5.02, 5.97, 7.94 y 10.85 se tiene un intervalo de concentración de DFDDHP alrededor de 3.6×10^{-6} mg y 4.13×10^{-6} M, se puede decir que a estos cinco

valores de pH permanece casi constante la cantidad de DFDDHP en la fase acuosa; y por último a pH de 2.14 se tiene la menor concentración repartida en la fase acuosa.

De acuerdo con lo anterior y apoyanse en la figura 8 para ver la trayectoria del $\log D'$, se puede concluir que a valores de pH de 3.03, 5.02, 5.97, 7.94 y 10.85 el $\log D'$ permanece casi constante lo cual quiere decir que el reparto es independiente del pH y por lo tanto el reparto que se presenta es un reparto simple de la forma:

$$DFDDHP \rightleftharpoons \overline{DFDDHP} \quad \log D'_{DFDDHP} = \log D_{DFDDHP}$$

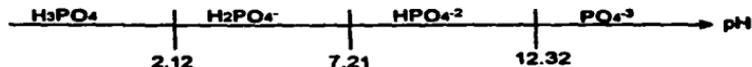
donde la especie DFDDHP y \overline{DFDDHP} son las formas neutras de la DFDDHP en los medios acuoso y octanólico respectivamente.

Tomando en cuenta la estimación donde se reporta un intervalo de $\log D_{DFDDHP}$ en función del intervalo en el que se encuentra la solubilidad de la DFDDHP en cada medio de disolución ($1.3575 < \log D_{DFDDHP} < 1.4490$, a pH=6.5 en la fase acuosa) y se comparan con los datos anteriores se puede ver que son muy parecidos y que dos valores están dentro de dicho intervalo y tres están no muy lejos del límite inferior (cambió 0.0431 unidades logarítmicas) lo que no ocurre a los demás valores de pH.

Tabla 6. Resultados de los cálculos de concentración molar en octanol, cantidad (mg) disuelta en agua y log D' de la DFDDHP a 358 nm.

pH	Absorbancia	[DFDDHP] X10 ⁻⁶ M	[DFDDHP] X 10 ⁻⁶ M	log D'
1.48	0.449	7.67	7.62	1.0046
1.63	0.518	8.86	2.75	1.5076
1.72	0.520	8.89	2.61	1.5322
2.14	0.536	9.17	1.44	1.8035
3.03	0.500	8.56	3.99	1.3313
5.02	0.506	8.65	3.60	1.3806
5.97	0.503	8.60	3.84	1.3502
7.94	0.498	8.53	4.13	1.3144
10.85	0.502	8.59	3.85	1.3487

A pH de 2.14 se tiene el valor más grande de log D', esto implica que se tiene la mayor cantidad de DFDDHP disuelta en el medio octanólico, pero cabe la hipótesis que la DFDDHP pueda estar formando un complejo DFDDHP con el ácido fosfórico en el medio octanólico y este complejo sólo puede formarse cuando existe una concentración mayor del ácido fosfórico con respecto a las demás especies conjugadas del mismo ácido, es decir, que el ácido fosfórico predomine. Los valores de pKa del ácido fosfórico son 2.12, 7.21 y 12.32¹¹ y pueden representarse de la siguiente forma:



Si con los valores anteriores y la concentración de ácido fosfórico experimental se realiza el diagrama de distribución de especies se encuentra que el ácido fosfórico ya no está presente a $\text{pH} > 4.667$ aproximadamente. Si se toma en cuenta lo anterior y se revisa la tendencia del $\log D'$ en la figura 8 se encuentra que a valores de $\text{pH} > 3.03$ el $\log D'$ es casi constante como se dijo anteriormente, pero lo más interesante a $\text{pH} < 3.03$ el $\log D'$ depende del pH .

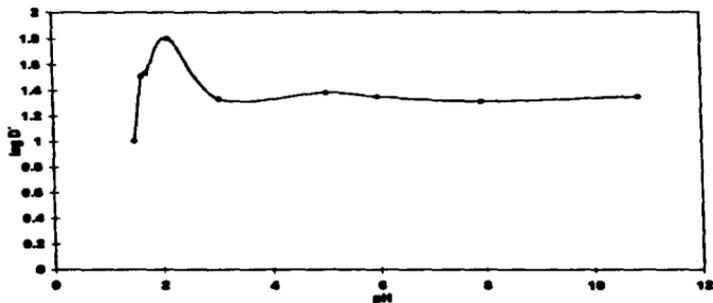
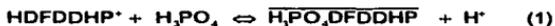


Figura 8. Logaritmo de la constante de reparto condicional ($\log D'$) en función del pH .

Dada la explicación anterior, surge una hipótesis acerca del reparto que puede existir de la DFDDHP y que a partir de los posibles equilibrios que pudieran darse a $\text{pH} < 3.03$ son los siguientes:

Si $\text{pH} \leq 2.12$



Si $2.12 \leq \text{pH} \leq 2.14$



Si $2.14 \leq \text{pH} \leq 3.03$



Si $\text{pH} \geq 3.03$



Como puede verse, las constantes de equilibrio de reparto condicionales en (1), (2) y (3) dependen de la concentración del ácido fosfórico de los protones, mientras que para el equilibrio (4) no depende directamente del pH explícitamente.

Los equilibrios anteriores se presentan en forma de equilibrios representativos de reparto, debido a que se presentan las especies representativas en función del pH.

Si se hace una gráfica del $\log D^{**} = f(\text{pH}, \text{PO}_4)$ la trayectoria que resulta tiene: para el equilibrio (1) una pendiente positiva, para (2) se tiene una pendiente igual cero, para (3) se tiene una pendiente negativa y finalmente para (4) se tiene una pendiente igual a cero.

Es por lo anterior que el conjunto de equilibrios representativos es el que se ajusta a lo ocurrido experimentalmente.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

5 CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

Se hizo el estudio del reparto de la DFDDHP en un medio 1-octanol-agua. En primer lugar se realizó la determinación del intervalo del logaritmo de la constante de reparto, a partir del intervalo de solubilidad de la DFDDHP en cada uno de los medios por separado, obteniéndose que se encuentra en $1.3575 < \log D_{DFDDHP} < 1.4490$ a $\text{pH} \approx 6.5$.

También se determinó que la concentración de la DFDDHP disuelta en 1-octanol no varía apreciablemente en un lapso de tiempo de 24 horas, debido a que el 1-octanol volátil.

Posteriormente se determinó la constante de reparto condicional ($\log D'$) en función del pH.

Se encontró que a $\text{pH} > 3.03$ el $\log D'$ promedio es de 1.3450 con una desviación de 0.0355 unidades logarítmicas y comparándolo con el intervalo estimado de $\log D$ a partir del intervalo de solubilidad se puede decir que se encuentra muy cercano al límite inferior. En donde el equilibrio de reparto es:



También se determinaron valores de constante de reparto a $\text{pH} < 3.03$ sólo que a dicho intervalo se le atribuyen tres equilibrios de reparto hipotéticos

diferentes al equilibrio anterior en donde la DFDDHP se encuentra en la fase octanólica como una especie que está ligada al ácido fosfórico ($\overline{H_3PO_4DFDDHP}$).

Para poder demostrar la hipótesis anterior, se propone que se realice un estudio a $pH < 3.03$, variando la concentración del ácido fosfórico a diferentes valores de pH y además un estudio de la naturaleza ácido-base de la DFDDHP, dado que dichos estudios se encuentran fuera del alcance del presente trabajo.

6 REFERENCIAS

- 1 BOWMAN, W. C., M. J. RAND, G. B. West. *Farmacología*. 1ed. 1970. JIMS. Barcelona.
- 2 KARP, Gerald. *Biología celular*. 2ed. 1987. McGraw-Hill. México.
- 3 ANDERSON, Richard. *Sample pretreatment and separation*. 1987. John Wiley & sons. Gran Bretaña.
- 4 PAEZ, Hernández Maria Elena. *Reporte de servicio social: programa de consolidación del curso de análisis V. UNAM. FES-Cuautitlán*. 1994.
- 5 SKOOG, Douglas A., James J. Leary. *Análisis instrumental*. 4 ed. 1990. McGraw-Hill. México.
- 6 BOWMAN, W. C., M. J. RAND. *Farmacología: Bases bioquímicas y patológicas: Aplicaciones químicas*. 2ed. 1970. Interamericana. México.
- 7 GENNARO, Alfonso R., Grafton D. Chase, Melvin R. Gibson y colaboradores. *Remington's pharmaceutical sciences: tomo 1*. 17ed. 1985. Easton. USA.
- 8 GARCIA, Valdecasas Francisco, José Antonio Sava, José Laporte y Eduardo Cuenca. *Farmacología*. 7ed. 1978. Espaxs. España.
- 9 SILVERSTEIN, Robert M., G. Clayton Bassler y Terence C. Morrill. *Identificación espectrofotométrica de compuestos orgánicos*. 1980. DIANA. México.
- 10 BURAWOY, A., Ber., 63, 3155 (1930); *J. Chem. Soc.*, 1177 (1939)
- 11 DAY, Jr, R. A. y A. L. Underwood. *Química analítica cuantitativa*. 5ed. 1986. Prentice-Hall. México.