

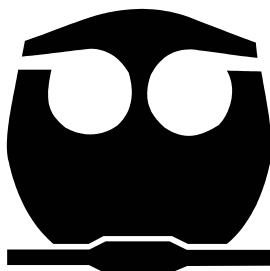


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EFFECTO DE LA PRESENCIA DE HIDROXIPOPIL-
ALFA, BETA Y GAMA- CICLODEXTRINA EN
EL PROCESO DE MICELIZACIÓN DEL
n-OCTIL-BETA-GLUCOPIRANÓSIDO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A:
SIBILA CONCHA SANTOS



MÉXICO, D.F.

2004



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.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Jesús Gracia Fadrique
Vocal	Prof. Silvia del Socorro Pérez Casas
Secretario	Prof. Luis Miguel Trejo Candelas
1er. Suplente	Prof. María Guadalupe Lemus Barajas
2do. Suplente	Prof. Gonzalo Rafael García Miaja

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 102 de Termofísica. Departamento de Fisicoquímica. Edificio B, Facultad de Química, UNAM, México DF 04510, México.

Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas
Asesor

Dr. Ángel Piñeiro Guillén
Supervisor técnico

Sibila Concha Santos
Sustentante

A MIS PADRES:

FLOR DE MARÍA Y ANTONIO

A MIS HERMANAS:

KARINA Y ELIZABETH

GRACIAS POR TODO SU APOYO

AGRADECIMIENTOS:

A la Dr. Silvia Pérez Casas por todo el apoyo brindado durante mi estancia en el laboratorio. Además de su confianza y sobre todo por su valiosa amistad. También le agradezco el tiempo que le brindo a la revisión de la tesis y sus comentarios.

Al Dr. Ángel Piñeiro Guillen por toda la paciencia que me tuvo y su apoyo. También agradezco sus valiosas sugerencias para esta tesis y el tiempo que le tomo a la misma.

Al Dr. Jesús Gracia Fadrique y al Dr. Luis Miguel Trejo por sus sugerencias y el tiempo que le prestaron a la revisión.

A mis super amigos Xiomara, Omar y Jorge por todos los muy buenos, buenos, malos y muy malos momentos compartidos a lo largo de nuestro paso por la facultad.

A Verónica, Tania y a Mireya por ser buenas amigas.

A los compañeros del laboratorio por aguantarme un buen rato: Abel, Héctor, Gerardo, Edgar, Ernesto, Jimena, Omar, Gonzalo, Aidee y Yuritzia.

A mi querido hijo “ el chinino” por su amor incondicional

A toda mi familia que ha contribuido de alguna u otra manera en mi formación. En especial a mi primo Ahmed por siempre sacarme de mis apuros y de su hospitalidad en Praga.

A mi tío José Domingo, Kika y Max por su valiosa amistad y apoyo. Y a Jack por robarme una sonrisa con sus chistes.

A los cuates de “oceánica” por los momentos inolvidables que pasamos juntos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la facultad de química por dejarme formar parte de ellas

A CONACYT y a DGAPA por el financiamiento para los proyectos:

- a) CONACYT (proyecto 32253-E)
- b) DGAPA (proyecto 41328)
- c) CONACYT (proyecto 41328) por la beca otorgada por 7 meses

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	4
Capítulo 1. Antecedentes	
1.1 Tensoactivos	6
1.1.1 Clasificación de los tensoactivos	8
1.1.2 Formación micelar y concentración micelar crítica	11
1.1.3 Medición de la CMC acuosa	11
1.1.4 n-Octil- β -D-glucopiranosido	14
1.1.5 Aplicaciones generales de los tensoactivos	16
1.2 Ciclodextrinas	17
1.2.1 Historia	18
1.2.2 Estructura y propiedades de las ciclodextrinas	18
1.2.3 Síntesis	26
1.2.3.1 Ciclodextrinas modificadas	26
1.2.4 Aplicaciones de las ciclodextrinas	28
1.3 Termodinámica de la complejación de las ciclodextrinas	29
1.3.1 Termodinámica de la formación del complejo de inclusión	30
1.3.2 Fuerzas débiles involucradas en la complejación	32
1.3.3 Determinación de las propiedades termodinámicas	34
Capítulo 2. Desarrollo experimental	
2.1 Objetivos	37
2.2 Hipótesis	38

2.3	Reactivos	38
2.4	Metodología	39
2.5	Tratamiento de resultados	42
2.6	Termodinámica de micelización y formación de complejo	44
2.7	TAM (Termal Avtivity Monitor)	48

Capítulo 3. Resultados

3.1	Resultados correspondientes al OGP	51
3.2	Resultados correspondientes al proceso de micelización del OGP en presencia de hidroxipropil- β -ciclodextrina	54
3.3	Resultados correspondientes al proceso de micelización del OGP en presencia de hidroxipropil- γ -ciclodextrina	59
3.4	Resultados correspondientes al proceso de micelización del OGP en presencia de hidroxipropil- α -ciclodextrina	64

Capítulo 4. Análisis de resultados

4.1	Análisis de resultados para el OGP	69
4.2	Análisis de resultados del efecto de la presencia de HPCD's en el proceso de micelización del OGP	71
4.3	Análisis de resultados de la complejación de las HPCD's con el OGP	76

Capítulo 5. Conclusiones

5.1	Sobre el proceso de micelización del OGP	80
5.2	Sobre la complejación de HPCD - OGP	81
5.3	Recomendaciones para trabajos futuros	82

Congresos en los que se ha presentado este trabajo de tesis	84
Apéndice A	85
Apéndice B	87
Apéndice C	88
Referencias	93

RESUMEN

La autoorganización de anfifilos en agua para formar micelas ha sido objeto de una gran variedad de investigaciones. En particular la concentración micelar crítica (CMC) ha sido determinada por numerosos investigadores usando diferentes técnicas. El desarrollo de nuevos calorímetros de alta sensibilidad ha hecho muy atractiva la aplicación de esta técnica a este tipo de estudios. Por lo que, para este proyecto se empleó la técnica de calorimetría de titulación isotérmica (CTI), técnica analítica ampliamente utilizada en áreas de investigación.

En este trabajo se determinó la concentración micelar crítica y la entalpía de desmicelización (ΔH_{desm}) del tensoactivo no iónico n-octil- β -D-glucopiranosido (OGP) a 25 °C, utilizando un microcalorímetro de titulación TAM (Termal Activity Monitor) (Thermometric Suecia). Para este tensoactivo se obtuvo una CMC de $27.83 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y un ΔH_{desm} de -6.9 kJ mol^{-1} en disolución acuosa a 25 °C. Para este tensoactivo el valor de CMC que se encuentra reportado en la literatura es de 17 – 25.4 mM y para el ΔH_{desm} se reporta un valor de -6.9 kJ mol^{-1} en un rango de temperatura de 25 – 30 °C.

Las ciclodextrinas (CD) son moléculas que han tomado importancia en los últimos años por la capacidad que tienen de formar complejos de inclusión con moléculas hidrofóbicas, esto se debe a que las CD's poseen una cavidad hidrofóbica mientras que la superficie es hidrofílica. El término de ciclodextrina engloba una familia de oligosacáridos cuya estructura está formada por unidades de glucopiranososa. Las más importantes son las denominadas α , β y γ -ciclodextrinas compuestas por 6, 7 y 8 unidades de glucopiranososa, respectivamente. Esta peculiar característica de formar complejos de inclusión estables permite que las CD tengan multitud de aplicaciones en farmacología, biotecnología, tecnología de alimentos, cosmética, química analítica, etc. Debido a esta particular característica, se decidió estudiar, por la técnica de, el efecto que tienen las

ciclodextrinas modificadas sobre el proceso de micelización del OGP. Las ciclodextrinas modificadas utilizadas fueron las Hidroxipropil- α , β y γ -ciclodextrina (HP- α , β y γ -CD) y los parámetros determinados para el proceso de complejación entre HPCD-OGP fueron la constante de equilibrio (K_{11}) y la entalpía de formación de complejos (ΔH_{11}) en un intervalo de concentración de $5 - 30 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ de HPCD. Para los dos procesos estudiados, formación de complejos y desmicelización, se calcularon también los cambios de energía de Gibbs y de entropía. En general, este estudio está enfocado al análisis de la termodinámica de formación de micelas y a la formación de complejos de inclusión HPCD – OGP, con lo cual se pretende demostrar cómo todas las propiedades termodinámicas estudiadas pueden ser determinadas por la técnica de calorimetría de titulación isotérmica.

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES

En este capítulo se hace referencia a los fundamentos que preceden a este trabajo de tesis. Describiremos de manera general las características de los dos grupos de moléculas con los que hemos realizado nuestros experimentos: tensoactivos y ciclodextrinas. Hablaremos de su clasificación, de su estructura tanto a nivel molecular como de los diversos niveles de agregación en los que se pueden organizar, de sus particularidades fisicoquímicas y de las diversas técnicas experimentales que se utilizan para su estudio.

1.1 Tensoactivos

A lo largo del extenso espectro de temas relacionados con las superficies y coloides, hay uno que se refiere a las especies químicas que tienen una propensión especial a localizarse en la interfase hidrofóbicas/hidrofílicas o líquido/vapor, o a organizarse en solución acuosa en concentraciones molares muy bajas. A tales materiales se les ha dado el nombre general de agentes con actividad superficial o tensoactivos.

Los tensoactivos son sustancias versátiles, utilizados en una variedad de áreas, incluyendo la cinética química y como simuladores de membrana. Los tensoactivos los podemos encontrar en diversos productos de consumo diario como son aceite de motor, productos farmacéuticos, alimentos extrudidos, detergentes, cosméticos, etc.

Los tensoactivos son compuestos cuyas moléculas se caracterizan por tener una estructura polar (hidrófilo)- no polar (hidrófobo) (figura 1.1), con tendencia a localizarse en la interfase formando una capa monomolecular adsorbida en la interfase ¹.

Entre los materiales que poseen grupos importantes químicos que afectan la superficie, se mencionan generalmente a los anfílicos (preferencia por ambos), indicando que éstos presentan cierta afinidad por las dos fases que son parcialmente inmiscibles.

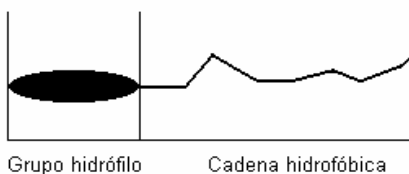


Fig. 1.1. Estructura molecular básica de un material con actividad superficial.

Las moléculas de la superficie en una disolución tienen una energía potencial mayor que las moléculas en el interior, esto es porque las moléculas que se encuentran en la superficie interactúan más fuertemente con las moléculas del interior que con las moléculas de gas que se encuentran encima de ellas.

Los agentes con actividad superficial tienen una característica peculiar, que consiste en que cuando son disueltos, la presencia del grupo hidrofóbico en el interior del disolvente causa distorsión de la estructura del disolvente, incrementando la energía libre del sistema, lo que implica que se necesita un menor trabajo para llevar una molécula de tensoactivo que una de agua a la superficie; por lo tanto el tensoactivo se concentra en la superficie. La estructura anfílica del tensoactivo no solamente causa la concentración de éste en la superficie, sino que también causa la reducción de la tensión superficial ^{XXI}.

Puesto que se requiere menor trabajo relativamente para atraer las moléculas de tensoactivo hacia la interfase que para atraer a las moléculas del solvente, la presencia del tensoactivo decrece el trabajo requerido para incrementar el área interfacial. La estructura anfílica de las moléculas de tensoactivo en la interfase y la consecuente alteración de las energías interfaciales correspondientes, resulta en la orientación de las moléculas adsorbidas tal que el grupo hidrofóbico queda fuera del bulbo del solvente (fig. 1.2). El resultado de la orientación molecular produce importantes efectos macroscópicos observados en estos compuestos con actividad superficial. La estructura química de los tensoactivos pueden

modificarse para variar su solubilidad de acuerdo a la naturaleza del solvente y del sistema donde será disuelto y las condiciones de su uso.

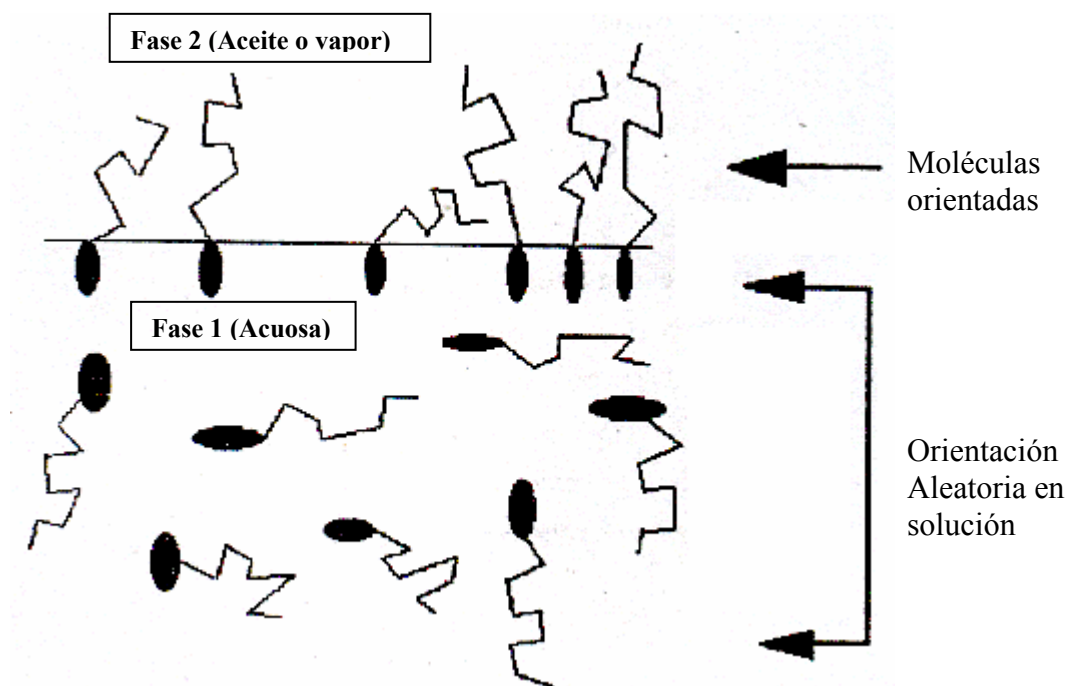


Fig. 1.2 Ilustración esquemática de la orientación preferencial de las moléculas de tensoactivo en la interfase.

1.1.1 Clasificación de los tensoactivos

Tensoactivos iónicos: Son los que se disocian en agua y a la vez se clasifican en:

Tensoactivos aniónicos: Se les da este nombre porque el extremo polar de la molécula es un anión y están constituidos por una cadena alquílica lineal o ramificada.

Tensoactivos catiónicos: Son aquellos compuestos que su extremo polar es un catión, ejemplos compuestoscuaternarios de amonio, o una amina grasa en medio ácido.

Tensoactivos anfotéricos: Como su nombre lo indica, actúan dependiendo del medio en que se encuentren, en medio básico son aniónicos y en medio ácido son catiónicos. Presentan en su molécula a grupos aniónicos y catiónicos,

constituidos por una cadena grasa y un nitrógeno cuaternario conteniendo un radical aniónico, son productos completamente estables en sistemas ácidos y alcalinos, son básicos en el área cosmética por su inocuidad a la piel, también tienen aplicación en inhibidores de corrosión y en la neutralización de cargas.

Tensoactivos no iónicos: Los no iónicos son los que se disuelven, pero no se disocian en agua. El término "tensoactivo no-iónico" se refiere principalmente a los derivados polioxietilenados y polioxipropilenados, también se incluyen en esta categoría los derivados anhídridos, sorbitán, alcanolamidas, grasas, etc. Esta clase de tensoactivos poseen propiedades hidrófilas que dependen de los grupos polifuncionales que forman enlaces de hidrógeno. Los tensoactivos no-iónicos tienen la ventaja de que son estables con la mayoría de los productos químicos en las concentraciones usuales de empleo. Al no ionizarse en agua, no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas o duras. Su naturaleza química los hace compatibles con otro tipo de tensoactivos aniónicos, catiónicos y coloides cargados positiva y negativamente. Estas características, los hacen valiosos como materia prima para la formulación de diversos productos industriales como:

Agricultura : concentrados emulsionables y polvos mojables.

Látex : emulsionantes primarios y coemulsionantes.

Curtido : desengrase, teñido, engrasado.

Textiles : mercerizado, blanqueado, teñido, descruce.

Procesos de metales: limpiadores alcalinos.

Pintura : humectación y dispersión de pigmentos.

Petróleo : tratamiento de pozos de gas, aditivos para lodos de perforación.

Pulpa y papel : lavado de pulpa, desentintado de papel, humectantes y suavizantes.

Química : intermediario de síntesis de otros tensoactivos aniónicos y catiónicos.

Limpiadores en general : limpiadores de pisos, detergentes de lavandería combinados en pequeña proporción con los tensoactivos aniónicos.

Tabla 1.1. Clasificación de los tensoactivos

Clasificación	Tipo	Ejemplo
<p>Tensoactivos iónicos</p> <p>a) Aniónicos</p>	<p>Jabones</p> <p>Alcoholes grasos saturados</p> <p>Ésteres grasos sulfatados</p> <p>Ac. Carboxílicos sulfatados</p> <p>Alfa-olefinas sulfonadas</p>	<p>Estereato sódico</p> <p>Lauril sulfato sódico</p> <p>Ácido o grasasulfatada</p> <p>Sales sódicas del ac. Oleico sulfatado</p>
<p>b) Catiónicos</p>	<p>Sales cuaternarias de amonio</p> <p>Aminas en medio ácido</p>	<p>Aminas grasas primarias</p> <p>Aminas grasas secundarias</p> <p>Aminas grasas terciarias</p>
<p>Tensoactivos no iónicos</p>	<p>Esteres de ácido grasos</p> <p>Alcanolamidas</p> <p>Alcoholes de alquiaril poliéter</p> <p>Alquil glucósidos</p>	<p>Monoestearato de etilenglicol</p> <p>Lauril monoetanolamida</p> <p>Tritón X-100</p> <p>Alcohol láurico etoxilado</p> <p>n-Octil-β-D-glucopiranosido</p>
<p>Tensoactivos anfotéricos</p>	<p>Betaínas</p> <p>Derivados de imidazolinas</p>	<p>Alquil amida propilmetil-betaína</p> <p>N-dodecil-N:N-dimetil betaína</p>

1.1.2. Formación micelar y concentración micelar crítica

Cuando la estructura molecular de un compuesto es tal que su molécula contiene partes solubles en agua y otras insolubles, el comportamiento del compuesto frente al disolvente cambia, ya que no se distribuyen uniformemente en el disolvente, siendo su concentración en la superficie de una solución acuosa y en sus proximidades, mayor que en el resto del líquido. Los tensoactivos, debido a la estructura polar-apolar de sus moléculas, presentan este fenómeno y disminuyen la tensión superficial del agua en concentraciones por debajo de la concentración en la que el tensoactivo ha cubierto la totalidad de la superficie. Arriba de esta concentración las moléculas de tensoactivo se dirigen hacia el interior del líquido formando agregados de moléculas resultando una estructura con una orientación específica de alto peso molecular. Alrededor de esta concentración se observan cambios bruscos en las propiedades fisicoquímicas como son conductividad, presión osmótica, turbidez, tensión superficial, etc. La concentración a la cual se da este cambio se le llama concentración micelar crítica (CMC). Esta propiedad es característica de los tensoactivos y cada valor de CMC va a depender de la naturaleza del mismo, de la temperatura, de la presencia de terceros componentes, etc ¹.

1.1.3. Medición de la CMC acuosa

El valor de la CMC puede ser determinado por el cambio de algunas propiedades fisicoquímicas del tensoactivo ó de la solución del tensoactivo. Algunas propiedades fisicoquímicas que han sido estudiadas para este propósito son: la detergencia, viscosidad, densidad, conductividad, humectación, tensión superficial, presión osmótica, tensión interfacial, turbidez, solubilización, índice de refracción y dispersión de la luz. Otras técnicas más sofisticadas también pueden ser empleadas como son difracción de rayos-X, espectroscopía de

resonancia magnética nuclear, calorimetría, cromatografía, potenciometría, espectroscopía de emisión fluorescente y espectroscopía de absorción de UV-visible ^{III}. Estas propiedades fisicoquímicas y posiblemente otro tipo de mediciones son evidencia de la formación de agregados o micelas en soluciones con concentraciones relativamente bien definidas de tensoactivo.

A continuación se muestra una gráfica en la cual se ilustra, cómo a partir de algunas propiedades fisicoquímicas, se puede determinar la CMC.

Los resultados de los estudios de las propiedades de tensoactivos en solución, se interpretan de forma clásica en términos de la asociación esférica de las moléculas de tensoactivo denominada “micela”.

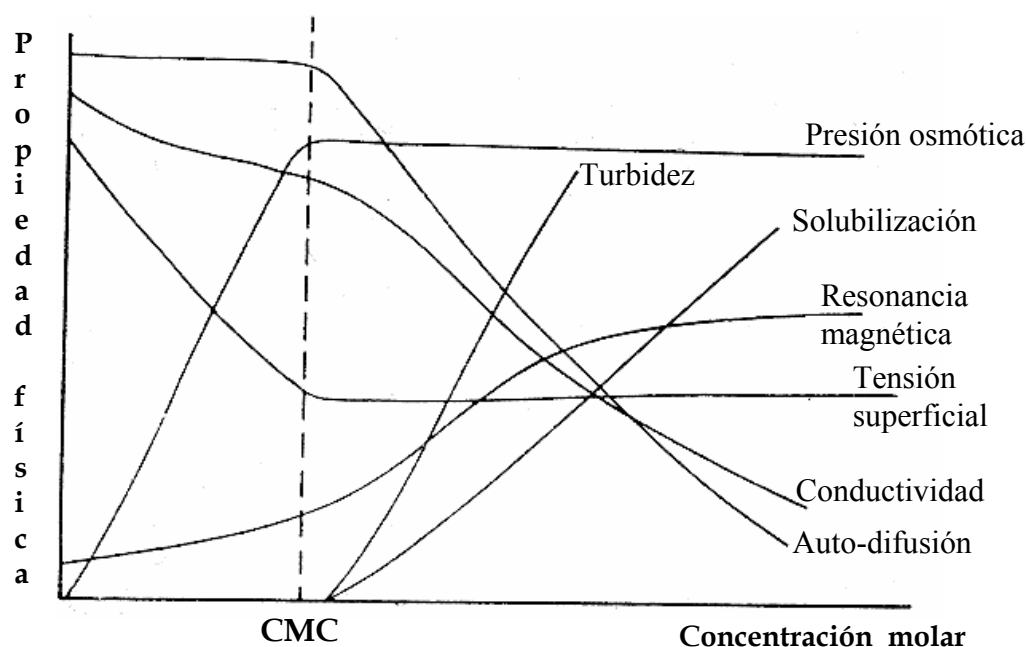


Fig. 1.3. Determinación de la CMC a partir de algunas propiedades termodinámicas.

El interior de la micela se describe esencialmente como de naturaleza hidrocarbonada, mientras que la superficie consiste de una capa de grupos polares parcialmente neutralizados por los iones contrarios. Estudios recientes en los que se han utilizado nuevas técnicas rinden mayor información acerca de la

naturaleza microscópica de las estructuras asociadas. Las micelas no son especies estáticas, sino que son, especies dinámicas con rápidos intercambios permanentes de moléculas entre los agregados y la fase en solución ($1 - 10 \mu s$)¹ (fig. 1.4).

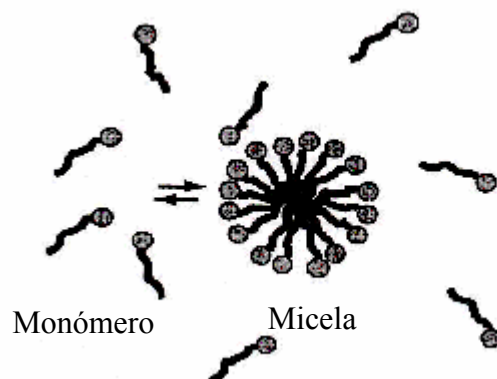


Fig.1.4. Equilibrio micelar

A pesar de que la imagen clásica de una micela es la de una esfera, la evidencia sugiere que las micelas esféricas no son la regla. Debido al empaque geométrico requerido, las estructuras elipsoidal, forma de disco y como barra, pueden ser formas más comunes de encontrar en micelas (figura 1.5), sin embargo, desde el punto de vista práctico, el modelo esférico resulta como una herramienta útil¹.

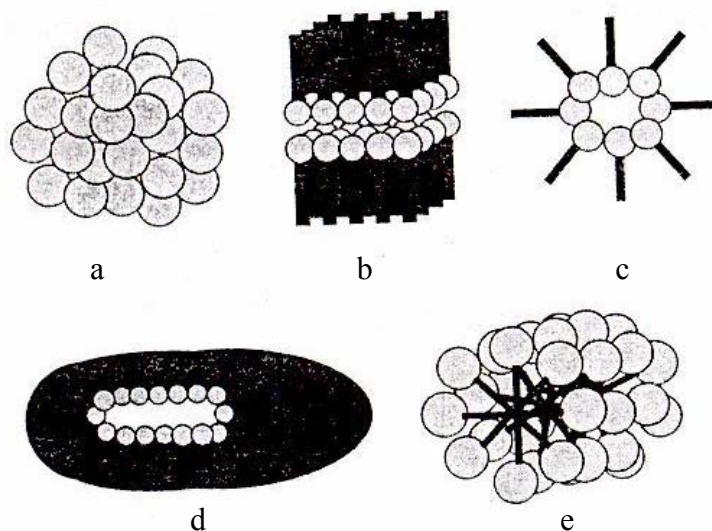


Fig.1.5.Las formas más comunes de micelas (a) esférica, (b) laminar, (c) esférica invertida, (d) elipsoidal, (e) rodillo

Como panorama general podemos citar que a una cierta concentración lo suficientemente grande (usualmente a concentraciones mayores a 10^{-4} M) ^{III}, el estado físico de las moléculas de tensoactivo disueltas en agua cambian dramáticamente. Por debajo de esta concentración crítica los tensoactivos se presentan como monómeros y por arriba de la CMC, el tensoactivo existe como agregado o micela en equilibrio con monómeros. Es importante tener presente que el estado de agregación de los anfifilos en solución acuosa es compleja, debido a que está en función de la estructura del anfifilo, la carga de las moléculas y de las propiedades del disolvente (concentración del detergente, fuerza iónica, pH, temperatura, etc). En tensoactivos con cadenas alifáticas generalmente su número de agregación es de 20 – 200, dependiendo de la estructura molecular del anfifilo ^{XIII}.

Existe una gran variedad de métodos para determinar la CMC ^{III}, el método utilizado en este proyecto, fue el método de calorimétrica de titulación isotérmica (CTI). Este método resulto ser bueno para los sistemas estudiados (OGP puro y HP- α , β e γ -CD-OGP). Esta técnica calorimétrica tiene la ventaja sobre otras, debido a que nos proporciona además de la CMC la entalpía de desmicelización.

1.1.4. n- Octil- β -D-glucopiranosido

El OGP (fig. 1.6) es un tensoactivo que pertenece al grupo de los tensoactivos denominados “tensoactivos derivados de azúcar” (“sugar surfactants”) o “alquil glucósidos”. Este tipo de tensoactivos están formados por una cadena alquílica y un sacárido derivado de D-glucosa, los cuales están unidos a través de un enlace glucosídico. Por lo general, la cadena alquílica de estos tensoactivos suele ser de 6 – 18 átomos de carbono

Desde el punto de vista de su aplicación, los “tensoactivos derivados de azúcar” tienen la ventaja de que son menos tóxicos, son biodegradables y son inocuos para la piel, por estas características especiales hay una demanda en ascenso. Estudios enfocados a los ésteres de sacarosa en varias aplicaciones relacionadas con la industria alimenticia, han mostrado que este tipo de tensoactivos tienen

buenas propiedades funcionales, estas características los hacen una opción interesante para esta industria. En ciertos casos las ésteres de sacarosa inhiben el crecimiento de microorganismos tales como *Escheriquia coli*. En sistemas biológicos tales como en alimentos, hay evidencia de interacción con proteínas, así como con otros componentes del alimento. Sin embargo, la síntesis de una variedad amplia de anfifilos basados en azúcares aparece reportada en literatura reciente, relativamente pocos estudios sistemáticos de estructura-función de estas moléculas han sido reportadas^V. Estos tensoactivos también son muy útiles en el proceso de cristalización de membranas proteicas como una precondition para determinar la estructura espacial.

El OGP fue utilizado por primera vez por Baron y Thompson en 1975 para el estudio de membranas^{XXIV}. El uso del OGP se ha ampliado por su habilidad de solubilizar las membranas proteicas con una perdida mínima de funcionalidad, por sus propiedades no desnaturalizantes en proteínas y por tener una elevada CMC^{VI, XVI, XVII}.

La CMC de los tensoactivos derivados de azúcar ha sido determinada por diferentes métodos, principalmente por tensión superficial, pero también se ha utilizado el método de fluorescencia, dispersión de luz, volúmenes molares aparentes, etc., en la tabla 1.2 se presentan algunos propiedades micelares reportadas en la literatura del OGP^{XXIV}.

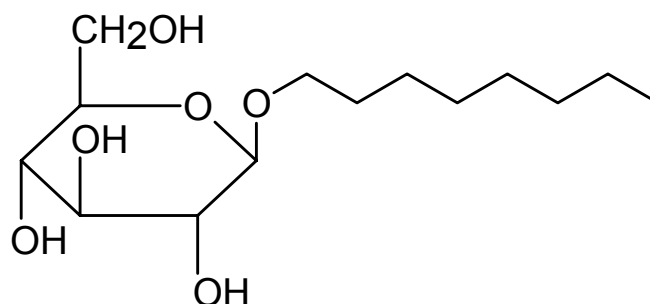


Fig. 1.6. Estructura del n-octil- β -D-glucopiránosido

Tabla 1.2. Propiedades micelares del OGP ^{XXIV}

Parámetro	Valor	Método utilizado
CMC (mM)	25	Tensión superficial, 25 °C
	24	Dispersión rotatoria, 25 °C
	23.2	Fluorescencia
	23.4	Fluorescencia
	17	Tensión superficial, 25 °C
	25.4	Dispersión de luz, 22 °C
	18-20	Tensión superficial, 22 °C
	19	Tensión superficial, 25 °C
	20	Tensión superficial, 25 °C
	24	Volúmenes molares aparentes
	25	Tensión superficial, 25 °C
	23.7	Titulación calorimétrica (buffer 0.1 M NaCl, 10 mM Tris, pH 7.4), 28 °C
Número de agregación	70	Sedimentación, 20 °C
	87	Dispersión de luz, 22 °C
	82	Sedimentación, 22 °C
	75±10	Sedimentación, 22 °C
	82	Dispersión de luz, 25 °C
	83	Sedimentación, 30 °C
Radio micelar (Å)	26-34	25 °C
	23.5	Auto-difusión, 22 °C
	23±3	Auto-difusión, sedimentación, 22 °C
	30	Auto-difusión
	25	Dispersión de luz, 25 °C
Radio axial <i>p</i>	3.4	Auto-difusión
	4.5	RMN

1.1.5. Aplicaciones generales de los tensoactivos

La aplicación de los tensoactivos en la actividad científica y en la industria son muy variados, en la tabla 1.3 se citan algunas de las principales aplicaciones de los tensoactivos, a nivel industrial y en productos de consumo.

Tabla 1.3. Aplicaciones actuales más importantes de los tensoactivos

Aplicación industrial	Artículos de consumo
Materiales de construcción	Adhesivos
Aditivos para cementos	Alimentos y bebidas
Cultivos agrícolas	Fármacos
Industria de la limpieza	Productos fotográficos
Lubricación	Detergentes, shampoos, cremas
Manufactura de papel	Impermeabilizantes
Textiles	Productos de limpieza y lavandería
Cosméticos	Impermeabilizantes
Recuperación del petróleo	
Procesamiento de piel	

1.2. Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas (CD) presentan un especial interés tanto para la industria como para la actividad científica, ya que son compuestos cíclicos orgánicos que tienen la capacidad de formar complejos de inclusión con algunas sustancias hidrofóbicas. Esta peculiar característica de formar complejos de inclusión estables permite que las ciclodextrinas tengan una multitud de aplicaciones en farmacología, biotecnología, tecnología de alimentos, cosmética, etc ^{VII}. Estos compuestos también son empleados como modelos para estudiar procesos complejos tales como la hidratación macromolecular, las interacciones hidrofóbicas y la interacción de enzimas con sustratos. Las ciclodextrinas pueden dividirse en dos grandes grupos: las nativas y las modificadas, a las primeras se les denomina así ya que se encuentran en su estado natural y las modificadas son aquellas en las que se ha sustituido un grupo funcional de forma covalente. Las aplicaciones de las modificadas son mayores con respecto a las nativas ya que sus

propiedades físicas y químicas dependen de las características de los sustituyentes.

1.2.1. Historia

Las ciclodextrinas también llamadas ciclooligosacáridos, dextrinas de Schardinger, ciclomaltooligosacáridos o cicloamilosas, (CD) son producto de la degradación del almidón causada por las enzimas ciclodextrin-glucosiltransferasas, CGTasas, de origen bacteriano. Algunas bacterias productoras de la enzima son el *Bacillus macerans* y *Alcaliphilic bacilli*.

Las ciclodextrinas fueron descubiertas en 1891 por Villiers, quien las aisló como producto de la degradación parcial del almidón de un cultivo de *Bacillus amilobácter*, las llamó celulosinas y descubrió que por lo menos había dos clases diferentes. En 1903, Schardinger publicó datos similares para la β -CD, que coincidían con Villiers, con los cuales se confirmaban como oligosacáridos cíclicos y en 1930, K. Freudenberg informó que las ciclodextrinas están constituidas por unidades de glucosa. Las masas moleculares de las ciclodextrinas más comunes (α , β , y γ) se determinaron 11 años después. En 1904, el mismo Freudenberg observó que las CD podían formar complejos de inclusión y D. Frec. Propuso los procedimientos para sintetizar las ciclodextrinas puras. Donald Cram durante la década de los cincuentas, inició el estudio sistemático de la formación de complejos de inclusión, además encontró que las ciclodextrinas por sí mismas, catalizan algunas reacciones e informó acerca de la resolución de racematos mediante estos oligosacáridos. Los trabajos de Cram durante los cincuentas establecieron las bases de la química de los complejos huésped-anfitrión ^{VIII}

1.2.2. Estructura y propiedades de las ciclodextrinas

Las ciclodextrinas están constituidas por unidades α -D(-)-glucopiranosas, conectadas entre sí por enlaces α -1,4 (fig. 1.7) en un número variable que va

desde 6 hasta 12. Estas glucopiranosas relativamente rígidas tienen conformación de silla.

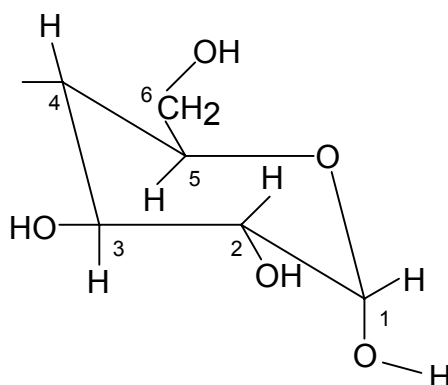


Fig. 1.7. Representación de las estructura anomérica de la α -D-(-)-glucopiranososa

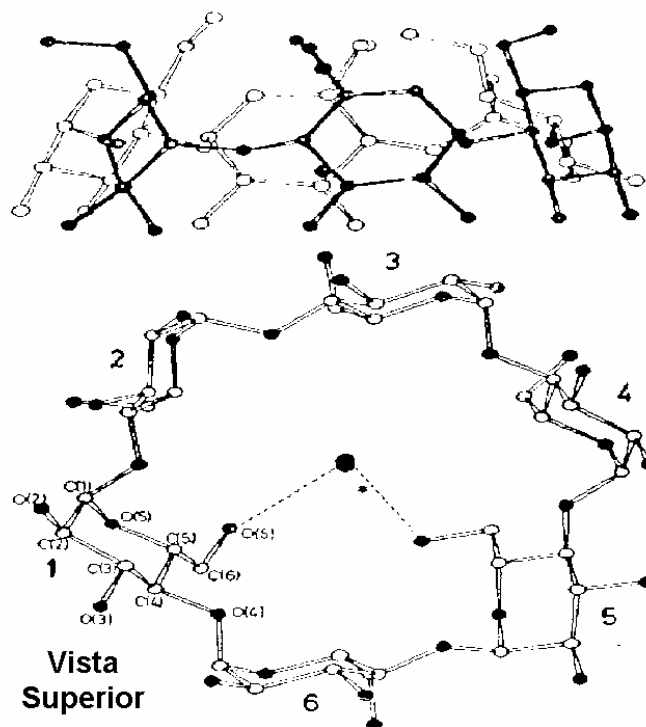


Fig. 1.8 Numeración de carbonos y oxígenos de la α -ciclodextrina.

Las ciclodextrinas más comunes son las de 6, 7 y 8 unidades de glucopiranososa, nombradas α , β y γ ciclodextrinas respectivamente (fig. 1.9). Existen otros

miembros de la familia tal como la δ -ciclodextrina que tiene nueve unidades de glucopiranososa, la ε -ciclodextrina con 10 unidades de glucopiranososa y compuestos cíclicos superiores y ramificados. Los ciclos de menos de seis unidades no se pueden formar por razones estéricas y los anillos de más elementos pueden ser sintetizados, sin embargo no presentan gran utilidad puesto que son muy solubles en agua y tienen poca capacidad de formar complejos. Los carbonos y los oxígenos de las unidades de glucopiranososa se numera para su referencia según la figura 1.8, en la vista superior de la molécula de agua asociada a ella en donde el asterisco muestra aproximadamente el centro del oxígeno.

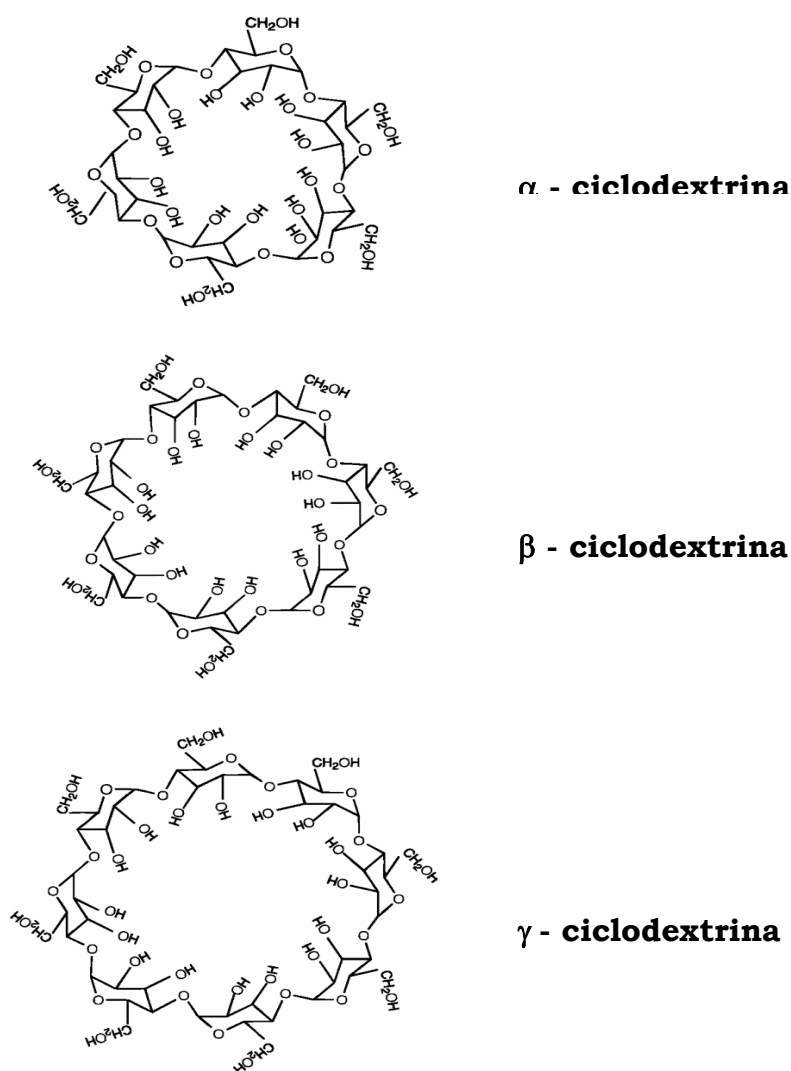


Fig. 1.9. α , β y γ - ciclodextrina

La estructura cónica formada a través de enlaces éter C(1) – O – C(4), permanece estable gracias a los grupos hidroxilo, tanto secundarios como primarios. Por un lado, existen puentes de hidrógeno entre los grupos OH(3) con los OH(2), ambos pertenecientes a diferentes unidades de glucopiranosas dentro de la misma macromolécula. Por otro lado, el tamaño de los grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$ tienen cierto impedimento estérico que evita la completa rotación de las unidades de glucopiranosas dentro de la misma macromolécula. Alrededor del enlace éter sólo existen pequeños cambios conformacionales en la estructura. Estas dos contribuciones permiten que grupos OH secundarios permanezcan en uno de los extremos de la estructura, el más ancho, y los primarios en el otro. Al mismo tiempo, los grupos hidroxilos secundarios OH(3) y OH(2) están en posiciones ecuatoriales; los OH(2) apuntan ligeramente hacia el interior de la cavidad y los OH(3) hacia afuera. Sin embargo, ambos coinciden con la dirección del eje de mayor simetría de la molécula, el cual puede ser considerado como el que pasa de un lado a otro de la estructura y por el centro de la cavidad, véase la figura 1.10.

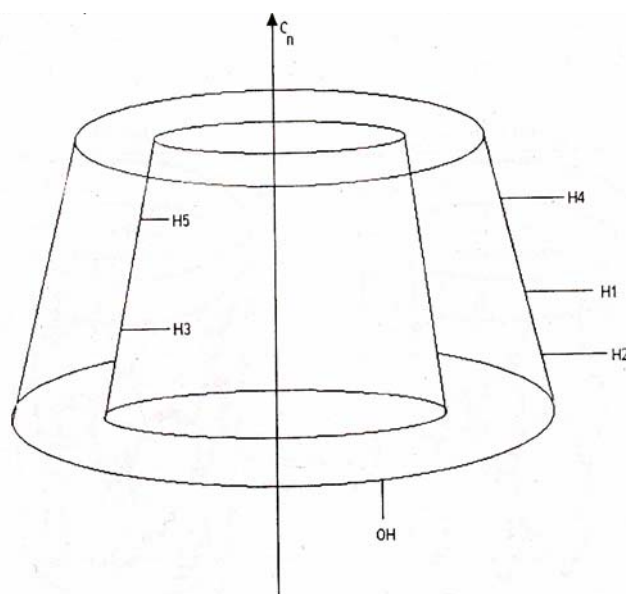


Fig.1.10. Posición de los hidrógenos y de los grupos OH en la molécula de CD.

Como consecuencia de este ordenamiento de grupos hidroxilo, los oxígenos de los enlaces éter y los hidrógenos (3) y (5) quedan adentro y apuntando hacia el centro de la cavidad, en tanto que los hidrógenos (1), (2) y (4) quedan afuera y en dirección perpendicular al eje de la molécula. Puede verse que la cavidad interna es hidrofóbica y la parte externa es un cinturón hidrofóbico con grupos hidrofílicos en los extremos.

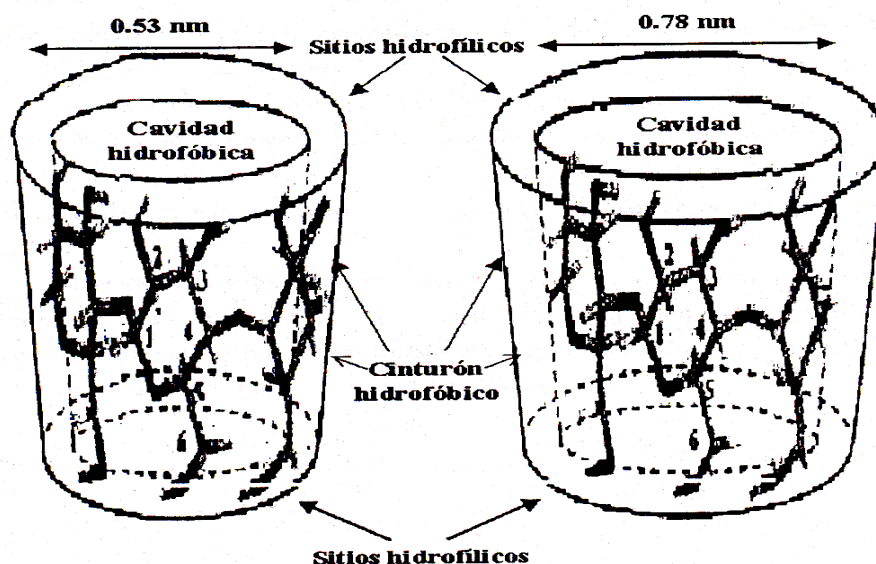


Fig. 1.11. Sitios hidrofóbicos e hidrofílicos de las CD's

Puesto que el lado más amplio de las ciclodextrinas tiene el doble de grupos hidroxilo que el lado más angosto, los momentos dipolares son relativamente grandes: aproximadamente igual a 5 Debyes y su dirección coincide con el eje de mayor simetría de la molécula. Nuevamente podemos decir que estos dos bordes les confieren un carácter polar a las ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas son moderadamente solubles en agua, etanol y metanol y perfectamente solubles en disolventes apróticos polares como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, piridina y las mezclas de éstos.

Debido a la forma de cono truncado que tienen las ciclodextrinas y sus desviaciones de la simetría ideal C_n , sus dimensiones sólo pueden darse con una aproximación de $\pm 0.3 \text{ \AA}$. El diámetro interno se incrementa con el número de

unidades de glucopiranososa. En tanto que la altura permanece constante VIII (fig.1.12)

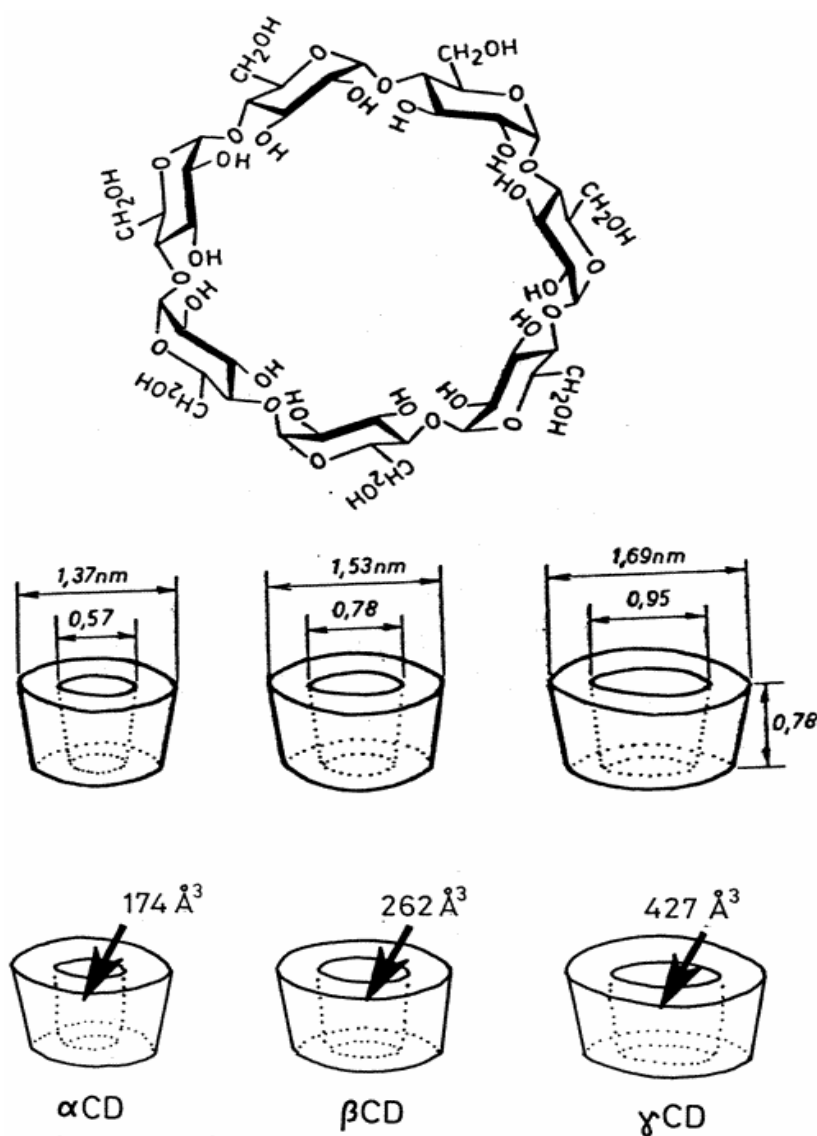


Fig. 1.12. Dimensiones geométricas de ciclodextrinas

Debido a la naturaleza enzimática de la síntesis de las ciclodextrinas, todas las unidades sacáridas que constituyen estos compuestos, presentan actividad óptica de tipo dextrorrotatorio. En la tabla 1.4. están descritas algunas de las propiedades físicas de las ciclodextrinas.

Otra característica más, es la actividad de los grupos hidroxilo como ácidos y/o bases. Los grupos OH son ácidos, aunque débiles ($pK_a = 12$) y pueden actuar en

un intervalo amplio de pH. En medio fuertemente básico, se disocian a los correspondientes aniones funcionando como bases. Estas características satisfacen las condiciones para ser modelo de ciertas enzimas que involucran catálisis ácida o básica.

Tabla. 1.4. Propiedades físicas de las ciclodextrinas.

Propiedad	α- ciclodextrina	β- ciclodextrina	γ- ciclodextrina
Número de unidades de glucopiranososa	6	7	8
Masa molar	972	1135	1297
Solubilidad en g en 100 mL de agua a 25 °C	14.5	1.85	23.2
Altura del anillo (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Diámetro de la cavidad (Å)	4.7 – 5.3	6.0 – 6.5	7.4 – 8.3
Diámetro de la periferia del anillo (Å)	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1	7.9 ± 0.1
Volumen aproximado de la cavidad (Å³)	174	262	427
Volumen aproximado de la cavidad en un mol de CD (mL)	104	157	256
Volumen aproximado de la cavidad en 1 g de CD (mL)	0.10	0.14	0.20
Formas cristalinas	Plato hexagonal	Paralelogramo monoclinico	Prisma cuadrático

Dada su estructura, estas moléculas pueden formar complejos de inclusión en solución acuosa hospedando moléculas en el interior de la cavidad formada por la estructura en forma de bote. En el interior de la cavidad se alojan moléculas de agua, la formación del complejo ciclodextrina-huésped en solución acuosa resulta de un rearrreglo substancial y una remoción de las moléculas de agua que originalmente se encuentran solvatando tanto a la ciclodextrina como a la molécula huésped, y este proceso también induce la liberación de moléculas de agua en la cavidad de la ciclodextrina hacia el exterior de la ciclodextrina ^{VIII}, ver figura 1.13.

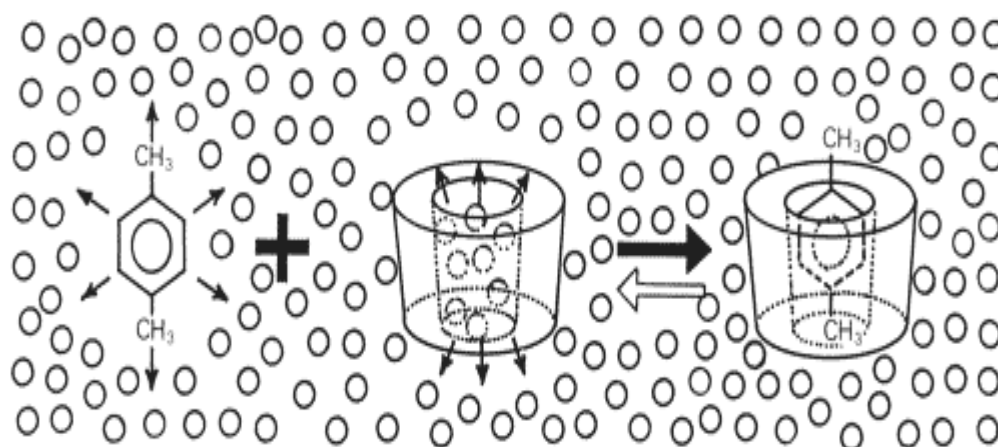


Figura 1.13. Ejemplo de la formación del complejo de Inclusión ciclodextrina-huésped con el p-xileno.

Las ciclodextrinas ofrecen la posibilidad de estudiar interacciones de tipo no covalente a través de la formación de los complejos. La formación de estos complejos imita de algún modo los mecanismos de reconocimiento molecular que forman parte de los procesos importantes bioquímicos de catálisis enzimática que se llevan a cabo en los seres vivos.

Además de la variedad de usos que se han encontrado para estos compuestos, las ciclodextrinas son sustancias relativamente económicas, biodegradables y, al menos en concentraciones relativamente bajas, no son tóxicas.

1.2.3. Síntesis

Las ciclodextrinas se obtienen mediante la precipitación selectiva de la mezcla de productos que resultan de la degradación enzimática del almidón. Las enzimas responsables de la formación de estos compuestos, así como una serie de polímeros lineales análogos, pertenecen a un grupo de enzimas de origen bacteriano que se conocen con el nombre de ciclodextrina-glucosil-transferasas (CGT). Por lo general, estas enzimas no actúan selectivamente respecto al número de unidades de glucopiranososa que componen el ciclo. Por esta razón, la síntesis de un tipo particular de ciclodextrinas se realiza mediante la extracción continua, por medio de precipitación selectiva. Con el 1-decanol, se precipita la α -ciclodextrina, el tolueno es usado para la β -CD y con la γ -CD es usada la ciclohexadeca-8-enona.

1.2.3.1. Ciclodextrinas modificadas

Las ciclodextrinas nativas son moléculas que ofrecen una utilidad limitada en términos de tamaño, forma y disponibilidad de grupos funcionales útiles. Los modelos experimentales de sistemas de interés biológico pueden diversificarse y mejorarse modificando su tamaño, su forma y lo más importante, mediante la introducción de cualquier grupo funcional disponible. Considerando que la α , β - y γ -CD contienen 18, 21 y 24 grupos hidroxilo sustituibles respectivamente, el número de ciclodextrinas modificadas es ilimitado. Debido a que puede variar el número de hidroxilos sustituidos, la sustitución está descrita por un término denominado sustitución molecular (SM), que indica el número de grupos hidroxipropilo por anillo de glucopiranososa, éste es un promedio ya que puede haber unas ciclodextrinas que estén más sustituidas que otras.

Los grupos C_6 -OH son más reactivos que los grupos C_3 -OH, esta diferencia de reactividad no es muy grande por lo que para tener una mezcla homogénea, se deben controlar las condiciones de reacción como la temperatura y la alcalinidad,

la modificación selectiva de las ciclodextrinas no es tarea fácil, por ende las ciclodextrinas modificadas puras, no se producen a escala industrial. En la industria se obtienen mezclas, las cuales después se purifican y en otros casos se usan las mezclas directamente.

A partir de los años 90's el número de publicaciones y patentes con referencia a la preparación, propiedades y usos potenciales de las ciclodextrinas modificadas ha aumentado considerablemente. Muchos de estos trabajos son dedicados al estudio de las ciclodextrinas como modelos de enzimas, ya que éstas pueden catalizar reacciones en la molécula huésped. Las ciclodextrinas modificadas ofrecen enormes oportunidades y retos, ya que hay muy pocos trabajos calorimétricos realizados sobre éstas.

A causa de las dimensiones moleculares (diámetro de la cavidad) de la β -CD y su costo relativamente bajo, los derivados de la β -CD tienen una importancia considerable en la industria farmacéutica. Uno de los inconvenientes es la baja solubilidad, esto se explica porque la β -CD se forma un cinturón completo de puentes de hidrógenos en los hidroxilo secundarios (C_2 -OH y C_3 -OH) haciendo rígida la estructura.

Para la α -CD, el cinturón de enlaces está incompleto debido a que una unidad de glucopiranososa está en una posición distorsionada. Como consecuencia sólo 4 ó 6 puentes de hidrógeno son posibles. La γ -CD tiene una estructura no coplanar más flexible y por lo tanto, es la más soluble de las tres ciclodextrinas.

La solubilidad de muchos huéspedes se ve aumentada por la formación del complejo, esta propiedad es aprovechada en la industria farmacéutica, pero presenta la limitante de la baja solubilidad de la β -CD. Otra de las razones por las que no se usa la β -CD en soluciones inyectables, es debido a que ésta no es metabolizable y forma complejos insolubles con el colesterol. Con la adición de sustituyentes de características polares a cualquiera de los grupos hidroxilo, la solubilidad aumenta considerablemente.

Las ciclodextrinas modificadas tienen ventajas sobre las nativas, ya que generalmente, las ciclodextrinas modificadas son mucho más solubles que las nativas, por ejemplo, la solubilidad en agua de la β -ciclodextrina es de 18 g L^{-1} , mientras que la β -ciclodextrina modificada es de 500 (o más) g L^{-1} XII. En la

fig.1.14 se dan ejemplos de algunas ciclodextrinas modificadas que se encuentran disponibles. Otra propiedad importante de las ciclodextrinas modificadas es su actividad superficial ^{XXIII}.

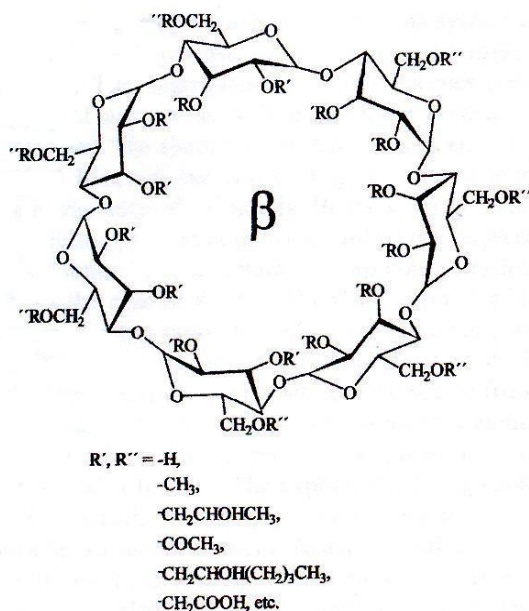


Fig. 1.14. Ejemplos de ciclodextrinas modificadas

1.2.4. Aplicaciones de las ciclodextrinas

Las aplicaciones de las ciclodextrinas, se derivan de los beneficios obtenidos debido a la formación de complejos. Algunos de estos beneficios se encuentran en la alteración de la solubilidad del huésped, la estabilización del huésped con respecto a la luz, al calor y a la oxidación, el enmascaramiento de propiedades no deseadas y la reducción de la volatilidad.

En la industria alimentaria los polímeros de la β -CD son empleados en vegetales y frutas para remover compuestos fenólicos que producen oscurecimiento debido a la acción de la enzima polifenol oxidasa, la enzima no puede actuar sobre el compuesto porque éste se encuentra protegido en la cavidad de la ciclodextrina.

Estos polímeros también han sido utilizados en el tratamiento de jugos cítricos para remover los componentes amargos del naranjano y limoneno. También son utilizadas en el recubrimiento de las latas para eliminar el sabor rancio producido por aldehídos y cetonas. Las ciclodextrinas son utilizadas para remover sustancias indeseables en los alimentos, tal es el caso de la remoción del colesterol del huevo y grasas de animales. Los complejos formados por las ciclodextrinas y el colesterol son insolubles en agua y también en grasas, de tal manera que la separación se puede hacer por filtración o centrifugación. De esta manera es posible separar aproximadamente un 80% del colesterol. El complejo separado se suspende en agua y se calienta, esto lo desestabiliza separándose el colesterol de la ciclodextrina. El colesterol se puede utilizar en otros procesos y la ciclodextrina se puede reutilizar en el proceso de remoción del colesterol. Los efectos tóxicos de los insecticidas mediante su complejación con las ciclodextrinas.

Las ciclodextrinas nativas y sus derivados, también son utilizadas en la separación de enantiómeros por medio de la técnica de electroforesis capilar de alta resolución. La adición de ciclodextrinas a micelas de dodecil sulfato de sodio, ha sido aplicada recientemente para la separación de los enantiómeros D y L de muchos aminoácidos ^{XIV-XV}.

1.3. Termodinámica de la complejación de las ciclodextrinas

Para comprender la relación que se establece entre las moléculas que participan en la formación de un complejo de inclusión, es necesario aclarar el lenguaje a emplear. El proceso de inclusión es el resultado de la capacidad de un compuesto con ciertas características estructurales y estéricas, así como de polaridad, para “englobar” de manera especial a un segundo componente. El compuesto que es incluido (sustrato o huésped) está situado en la cavidad de la molécula ocluyente (ligante o anfitrión) sin afectar significativamente la estructura. A la especie formada, se le llama complejo de inclusión o complejo molecular, pero también se

le conoce con otros nombres como aducto, clatrato, compuesto molecular, criptato o simplemente complejo. Este complejo surge a partir de las dos especies unidas mediante un enlace no covalente y presenta una estequiometría sustrato-ligante definida. De acuerdo a este tipo de interacción, una característica importante de un complejo de inclusión es la posibilidad de establecer un equilibrio de disociación – asociación en solución. Una característica del ligante, es la capacidad para formar una estructura con espacios libres, cuyas dimensiones permitirán la inclusión de otra molécula.

De acuerdo con las características que presentan los complejos se han clasificado de diferentes formas. Una es dependiendo de la estructura del ligante y el espacio libre de éste, puede tener la forma de una rejilla, de un canal o de una capa. Otro criterio de clasificación puede ser el número de moléculas, que participan en la formación del complejo, dividiéndose en monomoleculares y polimoleculares. De los primeros los mas conocidos son los formados con urea y de los segundos, los formados con ciclodextrinas, que presentan una estructura cristalina estable.

1.3.1. Termodinámica de la formación del complejo de inclusión

Las ciclodextrinas se encuentran naturalmente con una estructura de cono truncado con una cavidad de 7.9 Å de profundidad. Los diámetros interno y externo de las ciclodextrinas más utilizadas son 4.7 y 6.3 Å para α -ciclodextrina, 6.0 y 6.5 Å para β -ciclodextrina y 7.5 y 8.3 Å para la γ -ciclodextrina, respectivamente. La cavidad hidrofóbica central de estas moléculas permite que éstas formen complejos de inclusión con varias moléculas^{VIII}. El modo más probable de unión involucra que la inserción se lleve a cabo con la parte menos polar de la molécula “huésped” dentro de la cavidad, mientras que la parte más polar del huésped queda expuesta al solvente.

En solución acuosa, la cavidad ligeramente hidrofóbica de la ciclodextrina está ocupada por moléculas de agua, las cuales están energéticamente desfavorecidas debido a la interacción polar-apolar, y por lo tanto esta interacción favorece la

sustitución de moléculas de agua por moléculas del huésped apropiado, las cuales son menos polares que el agua.

La ciclodextrina en disolución es la molécula “anfitrión” y la fuerza impulsora (driving force) para la formación del complejo es la sustitución de las moléculas de agua por la molécula apropiada “huésped”. Una, dos o tres moléculas de ciclodextrina (M) atrapan moléculas huésped (L). La estequiometría más frecuente para los complejos de inclusión (ML) es 1:1. Esta es la esencia de la “encapsulación molecular”, pero este es el caso más simple y frecuente. Sin embargo se han encontrado estequiometrías 2:1 ($M_2 \cdot L$), 1:2 (ML_2), 2:2 ($M_2 L_2$) o asociaciones más complejas existen, aunque de manera simultánea, y cada una tiene una constante de formación (K_{11}), debido a que este proceso de inclusión está gobernado por un equilibrio termodinámico IX.



$$K_{11} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (2)$$

El agua asociada a las soluciones acuosas de ciclodextrinas y a los huéspedes juegan un papel importante en la complejación. Dependiendo de la ciclodextrina, ésta contiene x número de moléculas de agua y el huésped contiene y número de moléculas de agua de tal modo que se puede escribir la siguiente ecuación:



Donde z representa el número de moléculas de agua que se pierden por el evento de la complejación. Dos características importantes cambian al final de este proceso: el número de moléculas de agua y el arreglo conformacional del complejo formado.

La complejación de inclusión del huésped por la ciclodextrinas en solución acuosa resulta de una reestructuración y remoción de las moléculas de agua que solvatan a la ciclodextrina y a la molécula huésped. Este proceso induce la liberación de

moléculas de agua que se encuentran dentro de la cavidad. Los principales factores involucrados en la formación del complejo son principalmente fuerzas de van der Waals, sin embargo, hay otros factores que se encuentran involucrados como son: puentes de hidrógeno y efectos estéricos, los cuales juegan un papel importante. Las propiedades termodinámicas obtenidas para la formación de los complejos de inclusión con ciclodextrinas son una consecuencia de todas estas contribuciones.

Las reacciones de complejación con ciclodextrinas son importantes en la industria farmacéutica y en la alimenticia, por lo que este tipo de reacciones sirven como excelente modelo para el entendimiento del fenómeno de los complejos de inclusión, así como en la interacción enzima – sustrato. Muchas clases de compuestos que pueden ser incluidos en ciclodextrinas nativas han sido sujetas a estudios termodinámicos. Esto cubre al menos cada clase de compuestos, tales como, hidrocarburos, alcoholes alifáticos, dioles, aminas, ácidos, derivados del ciclohexano, aminoácidos, oligopéptidos, azúcares, fenoles, aminas aromáticas, azo compuestos, derivados del naftaleno y otros compuestos aromáticos. Sin embargo, sólo un número limitado de ciclodextrinas modificadas han sido reportadas en la literatura ^{IX}.

1.3.2. Fuerzas débiles involucradas en la complejación

Las interacciones involucradas en los complejos de inclusión son solamente interacciones de tipo no covalente, tales como electrostáticas (ión-ión, ión-dipolo, dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, etc), van der Waals, hidrofóbicas, puentes de hidrógeno, transferencia de carga, interacciones entre electrones π , y efectos estéricos. Es importante notar que cada interacción en general no es suficiente para permitir la asociación específica de dos moléculas. La asociación molecular se hace posible no por una sola interacción débil, sino por una cooperación simultánea de varias interacciones débiles. De hecho, en el caso de los complejos de inclusión formados con la ciclodextrina, las fuerzas débiles que están involucradas trabajan localmente pero no siempre son de naturaleza cooperativa,

en cambio pueden actuar independientemente, o algunas veces se contrarrestan entre sí. La contribución termodinámica más importante en la complejación de las ciclodextrinas se cree que se origina de ^{IX}:

- (a) La introducción de la parte hidrofóbica de la molécula huésped dentro de la cavidad de la ciclodextrina
- (b) La deshidratación del huésped orgánico. Puesto que la cavidad de la ciclodextrina es altamente hidrofóbica, la transferencia de la parte hidrofóbica de la molécula huésped dentro de la cavidad de la ciclodextrina (un proceso que sufre de efectos combinados de las contribuciones a y b ya citadas) puede ser comparado con procesos típicos de interacción hidrofóbica. Usualmente la suma de las contribuciones a y b pueden ser consideradas debidas al efecto hidrofóbico, sin embargo ocasionalmente el efecto (a) solo contribuye con una pequeña parte ya que se considera que la contribución mayoritaria es debido a las fuerzas de van der Waals.

Se ha observado, que es posible que este involucrado un tercer factor:

- (c) Que son los puentes de hidrógeno los cuales contribuyen a la estabilización de los complejos de la ciclodextrina con la molécula huésped. Aparte hay otros dos factores que contribuyen a la termodinámica de la complejación de las ciclodextrinas, las cuales difieren de los efectos hidrofóbicos clásicos, y estos factores son
- (d) La liberación de las moléculas de agua incluidas originalmente dentro de la cavidad de la ciclodextrina y
- (e) Los cambios conformacionales o la relajación de las moléculas de la complejación. No se sabe exactamente cuántas moléculas de agua existen dentro de la cavidad de las ciclodextrinas, ni cuántas moléculas de agua son liberadas de la cavidad en el momento de la formación del complejo, pero para la α -ciclodextrina este número se ha estimado entre 2 o 3. Por medio de rayos-X, se muestra entre 5 o 6 moléculas de agua dentro de la cavidad de la α -ciclodextrina, de las cuales dos se encuentran formando puentes de hidrógeno con los grupos hidroxilo de la periferia. En el caso de la β -ciclodextrina, seis o siete moléculas de agua pueden estar distribuidas dentro de la cavidad, sin

embargo la cavidad es tan grande que puede albergar por lo menos a once moléculas.

1.3.3. Determinación de propiedades termodinámicas

Una amplia variedad de métodos experimentales han sido empleados en la determinación de las propiedades termodinámicas para las reacciones de complejación de las ciclodextrinas. Esto incluye:

Calorimetría. Este método involucra el cálculo directo de las propiedades termodinámicas y hay varios tipos de calorimetría ^{IX}.

- Microcalorimetría batch
- Microcalorimetría de flujo
- Calorimetría de titulación
- Calorimetría de flujo

Absorción de UV (ultravioleta)-Visible. Tal método se basa en el concepto de absorción de energía de los compuestos. Se agrega un compuesto cromofórico que actúa como un agente complejante competitivo y se determina la constante de equilibrio a diferentes temperaturas para obtener las cantidades termodinámicas a través de la constante de formación.

Espectroscopía RMN (Resonancia magnética nuclear). Esta técnica es utilizada ampliamente en los estudios de discriminación quiral.

Espectroscopía de RSE (Resonancia del spin del electrón). Se utiliza generalmente para determinar constantes de equilibrio entre radicales estables y ciclodextrinas.

Dicroísmo circular. Es uno de los mejores métodos para el estudio del compartamiento de los complejos formados con huéspedes cromofóricos, resultando más sensible que el método de la absorción UV (ultravioleta) – visible.

Electrodos selectivos y potenciometría. Dos técnicas equivalentes son las de uso de electrodos selectivo de ión y la potenciometría. En la primera técnica se mide directamente la concentración del huésped en la disolución, mientras que en la segunda se necesitan procedimientos matemáticos más elaborados para evaluar las concentraciones basadas en el pH.

Cromatografía en fase gaseosa y en fase líquida. También han sido utilizadas para determinar las cantidades termodinámicas a partir de los tiempos de retención en conocimiento de la temperatura.

Electroforesis capilar. Se utiliza en los estudios de reconocimiento quiral. Usando este método se pueden determinar las concentraciones relativas del huésped libre y el huésped complejado.

Otros métodos experimentales que son raramente utilizados en la investigación de la termodinámica de complejos con ciclodextrinas, como conductividad, presión de vapor y tensión superficial, etc. A pesar de todos los métodos citados para la medición de parámetros termodinámicos de los complejos de inclusión formados, la calorimetría es el único método directo para la determinación de la entalpía de reacción y la constante de equilibrio, sin embargo, este método no es ampliamente utilizado, lo cual, puede deberse a las cantidades relativamente grandes de muestra a utilizar, además, del equipo sofisticado y delicado que se requiere. La titulación microcalorimétrica es un método moderno y el de mayor sensibilidad disponible hasta el momento.

En resumen, las propiedades termodinámicas de la complejación con ciclodextrinas no pueden ser completamente explicadas en términos del número formal de átomos de carbono en la molécula huésped, sino que una interacción convencional de soluto – disolvente debe ser bien cuantificada. La termodinámica

de la complejación, huésped – anfitrión, puede ser correlacionada a la parte del huésped que penetra en la cavidad de la ciclodextrina. Cualquier diferencia en las interacciones soluto – disolvente del huésped libre antes de complejación no contribuye cuantificablemente a la termodinámica de complejación. Sólo algunas partes de la molécula del huésped experimentan cambios con su entorno hacia el evento de complejación y contribuyen a las cantidades termodinámicas.

CAPÍTULO 2

DESARROLLO EXPERIMENTAL

En este capítulo se enuncian los objetivos y las hipótesis de este trabajo y se describe la metodología experimental. Además, se dan a conocer los reactivos utilizados junto con algunas de sus principales propiedades. También se menciona el tratamiento de los resultados obtenidos en este estudio, así como las características del microcalorímetro denominado TAM.

2.1. Objetivos

- 1) Validación de la técnica calorimétrica de titulación isotérmica (CTI), por medio de la reproducción de resultados reportados en la literatura.
- 2) Determinar la concentración micelar crítica y la entalpía de desmicelización para el tensoactivo no iónico n-octil- β -D-glucopiranosido, mediante la técnica CTI.
- 3) Determinar la entalpía de formación y la constante de equilibrio de los complejos formados entre el n-octil- β -D-glucopiranosido y la hidroxipropil- α , β y γ - ciclodextrina en solución acuosa a 25 °C, en un intervalo de concentración de ciclodextrina de 5 – 30 x 10⁻³ mol kg⁻¹, por medio de CTI.
- 4) Estudiar el efecto que sobre la concentración micelar crítica y la entalpía de desmicelización tiene la presencia de la hidroxipropil- α , β y γ - ciclodextrina en solución acuosa a diferentes concentraciones de ciclodextrinas (5 – 30 x 10⁻³ mol kg⁻¹).
- 5) Determinar la energía de Gibbs y la entropía para el proceso de desmicelización y de complejación, a partir de relaciones termodinámicas.

2.2. Hipótesis

- 1) Para los dos procesos estudiados (desmicelización y complejación), se espera que se produzca un intercambio de calor detectable por el calorímetro, cuya variación con la concentración permita calcular los parámetros termodinámicos que se pretenden encontrar.
- 2) Dado que el OGP es un tensoactivo constituido por una cadena hidrofóbica de 8 carbonos y las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con compuestos hidrofóbicos, entonces la presencia de ciclodextrinas en una solución de OGP desplazará su CMC a concentraciones más altas, debido a que se formará el complejo HPCD – OGP.

2.3. Reactivos

Agua (H₂O). Propiedades ^{XIX}: Masa molar (M.M) 18.0153 g/mol, punto ebullición (P.eb.) 100.00 °C, punto de fusión (P.f.) 0.00 °C y densidad ρ_{25} 0.997047 g/cm³. El agua fue destilada y desionizada en un sistema Nonopure de Barnsted con resistividad de alrededor de 18 M Ω cm⁻¹. También fue desgasificada mediante agitación y vacío. Las disoluciones fueron preparadas por pesada (Metler AT250). Se utilizó como disolvente para todas las disoluciones preparadas.

n-Octil- β -D-glucopiranosido (C₁₄H₂₈O₆). Propiedades ^{XX}: Polvo blanco cristalino. M.M. 292.4 g/mol, P.f. 67-68 °C. Se usó OGP marca Sigma con una pureza del 98 %.

Hidroxiopropil- α -ciclodextrina. Propiedades ^{XX}: polvo blanco cristalino. M.M ~ 1180 g/mol, P.f. 245 °C, SM 0.6, porcentaje en masa de agua 7.44644 . Esta ciclodextrina fue adquirida en Aldrich.

Hidroxiopropil- β -ciclodextrina. Propiedades ^{xx}: polvo blanco cristalino. M.M. \sim 1460 g/mol, P.f. 267 °C, SM. 0.8, porcentaje en masa de agua 5.22148. Esta ciclodextrina fue adquirida en Aldrich.

Hidroxiopropil- γ -ciclodextrina. Propiedades ^{xx}: polvo blanco cristalino. M.M. \sim 1580 g/mol, P.f. 250 °C, SM 0.6, porcentaje en masa de agua 15.3433. Esta ciclodextrina fue adquirida en Aldrich.

Tritón X-100 (C₃₄H₆₂O₁₁). Propiedades ^{xx}: líquido viscoso ligeramente amarillento. M. M. 646.86 g/mol, densidad (ρ) = 1.082 g/mL. Este reactivo fue adquirido en Aldrich.

Deoxicolato de sodio (C₂₄H₄₁O₅Na). Propiedades ^{xx}: sólido blanco cristalino. M.M. 432.6 g/mol, P.f. 174 – 176 °C. Reactivo adquirido en Sigma-Aldrich

Colato de sodio (C₂₄H₃₉O₅Na). Propiedades ^{xx}: sólido blanco cristalino. M.M. 430.6 g/mol, Reactivo adquirido en Sigma

Dodecil sulfato de sodio (C₁₂H₂₅O₄SNa). Propiedades ^{xx}: sólido blanco cristalino. M.M. 288.38 g/mol, P.f 204-206 °C. Reactivo adquirido en Sigma con una pureza de 98 %.

Tergitol NP-10 (C₃₅H₆₂O₁₁). Propiedades ^{xx}: líquido ligeramente amarillento. M.M. 658 g/mol, P. f. 6 °C, P. e. 250 °C, ρ 1.06 g/mL, Solubilidad moderada en agua. Reactivo adquirido en Sigma.

2.4. Metodología

Todas las mediciones se realizaron a 25 °C, mediante un nanocalorímetro isotérmico de titulación TAM (Termal Activity Monitor, Thermometric, Suecia). Se

hicieron entre 40 y 70 titulaciones de 16 μL , cada una. La concentración de las ciclodextrinas varió entre $5 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y $30 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$. En todos los experimentos la concentración de OGP fue siempre 10 y 12 veces arriba de la concentración micelar crítica, esta disolución de OGP fue inyectada a la celda de muestra, a través, de una jeringa de 1000 μL marca Halmiton, la cual se caracteriza por tener una cánula de acero inoxidable con una longitud de 100 cm. Las cánulas de las jeringas llegan a la celda de muestra y de referencia respectivamente.

El émbolo de ambas jeringas (muestra y referencia) está acoplado a un motor de pasos digital de alta precisión, el cual está conectado a una computadora con el software del TAM.

Las celdas contenían aproximadamente 2.2 mL de agua pura, desionizada y desgasificada, para las determinaciones de los parámetros termodinámicos del OGP y en la celda de referencia se inyectó agua.

Las jeringas antes de ser utilizadas son lavadas cinco veces con agua desionizada y después son lavadas nuevamente 3 veces con la disolución a utilizar. Las celdas fueron lavadas solamente con agua desionizada y acetona y después eran secadas con nitrógeno y siempre se usaron guantes para el manejo de las celdas.

En los experimentos para estudiar el efecto de la presencia de hidroxipropil- α , β y γ - ciclodextrinas en el proceso de micelización, se colocó en la celda de muestra y de referencia la disolución de Hidroxipropil-ciclodextrina correspondiente al experimento y fue inyectada una disolución de OGP aproximadamente $225 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ o $270 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a la celda de muestra según lo requiriera el experimento; mientras que en la celda de referencia se inyectó agua pura. El calor de dilución del OGP y de la correspondiente HPCD fueron restados automáticamente mediante el software del equipo.

Todos los experimentos se llevaron a acabo con agitación constante, los agitadores utilizados fueron de teflón en forma de cilindro con el cual el volumen mínimo que se podía colocar en la celda era de 2.0 mL y un máximo de 3 mL. Por esta razón se utilizaron dos concentraciones diferentes de OGP. La disolución de OGP de aproximadamente $250 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ fue utilizada cuando la concentración de HPCD era de 5 a $15 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y la disolución de aproximadamente

$270 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ fue utilizada para concentraciones de HPCD de 20 a $30 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$, con la finalidad de alcanzar la CMC a estas concentraciones de HPCD.

Todas las variables experimentales dependientes del instrumento, así como, número de inyecciones, volumen por inyección, tiempo de titulación, tiempo de línea base, tiempo de calibración, etc. se programan desde el soporte del software que incluye el TAM. Otras variables como temperatura y sensibilidad se controlaban desde el TAM. Una vez determinados todos estos parámetros experimentales para la realización de un experimento éste se realizaba de forma automática por el equipo.

A continuación se enumera de manera general los pasos a seguir en la preparación de una titulación:

1. Determinación (con la plantilla de excel elaborada para tal efecto) de la concentración de la disolución de tensoactivo a utilizar de tal manera que la relación final de concentración $[\text{OGP}] / [\text{HPCD}] = 8 \text{ ó } 10$.
2. Preparación de las disoluciones de tensoactivo e HPCD por pesada
3. Lavado de las celdas y los agitadores con agua y acetona y secado con nitrógeno.
4. Colocación de los agitadores hasta la marca establecida, con la finalidad de que éstos no rocen con las cánulas ni con las celdas y llenar las celdas con la respectiva disolución.
5. Colocación de las celdas en la flecha del TAM e introducir las en el equipo en tres tiempos y esperar a que se estabilice (30 – 60 minutos)
6. Lavado de las jeringas con agua y después con su respectiva disolución, luego llenado de las mismas con la disolución a utilizar teniendo cuidado de no dejar burbujas y después colocarlas en los inyectores
7. Una vez estabilizado el equipo, es decir que la línea base se reestablezca aproximadamente a cero, se introducen las cánulas a través de la flecha, pero antes de introducir las se saca un poco de disolución manualmente con el inyector, con la finalidad de eliminar posibles burbujas
8. Se espera a que el equipo de nuevo se estabilice y se encienden los agitadores.

9. Una vez más se espera a que el equipo se estabilice nuevamente y se programan todas las condiciones experimentales requeridas por el experimento a correr con el software del TAM, llamado Digitam (ver apéndice en donde se encuentra la manera de programar el equipo).
10. Por último se programa el experimento con el software del equipo (Digitam) con las condiciones experimentales requeridas por el experimento y se llena una hoja de datos (ver apéndice) en donde se concentran todas las condiciones experimentales utilizadas para la titulación.

2.5. Tratamiento de resultados

El resultado calorimétrico obtenido del equipo está dado en potenciogramas, en los cuales se representa potencia (μW , microwatts) vs tiempo (hrs, horas), (figura 2.1). La primera y última señales del potenciograma corresponde a la calibración que realiza el equipo automáticamente, la cual esta programada para que se realice de manera exotérmica; las demás señales corresponden a las inyecciones de tensoactivo. El área de cada señal es equivalente al calor liberado (áreas positivas) o absorbido (áreas negativas) del proceso que se este llevando a cabo.

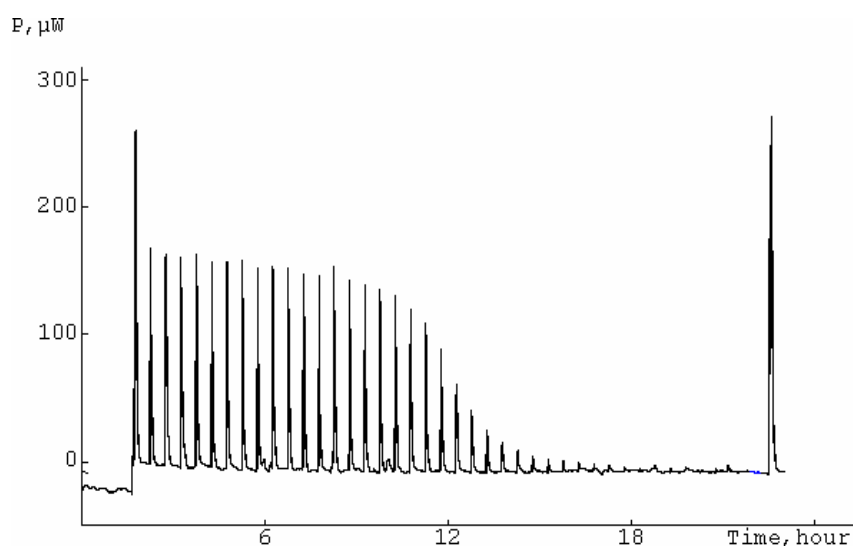


Fig.2.1. Potenciograma como resultado de una titulación calorimétrica

Para obtener la concentración de tensoactivo al momento de cada inyección se elaboró una hoja de cálculo (ver apéndice A), esta hoja de cálculo proporciona los datos de concentración del OGP (molalidad, mol kg⁻¹) por cada inyección a la celda de muestra., la fracción mol del mismo, el volumen en la celda por cada inyección (mL). A partir de los datos de concentración del OGP y las áreas de cada señal, se procede a la determinación de los parámetros termodinámicos

Debido a que el proceso de micelización del OGP tiene un comportamiento sigmoïdal, la ecuación de Boltzmann (ec. 1) fue ajustada a los datos experimentales para determinar la CMC y ΔH_{desmic} . Como puede observarse de la ecuación 1, la CMC se obtiene directamente de la ecuación, ya que es un parámetro resultante del ajuste, mientras que el ΔH_{desmic} se obtiene de la diferencia de Q_{max} y Q_{min} y $[S]$ corresponde a la concentración de OGP por cada inyección. En la figura 2.2 se muestra el ajuste a la ecuación de Boltzmann.

$$Q = \frac{Q_{\text{max}} - Q_{\text{min}}}{1 + \exp\left(\frac{[S]_i - \text{CMC}}{d}\right)} + Q_{\text{min}} \quad (1)$$

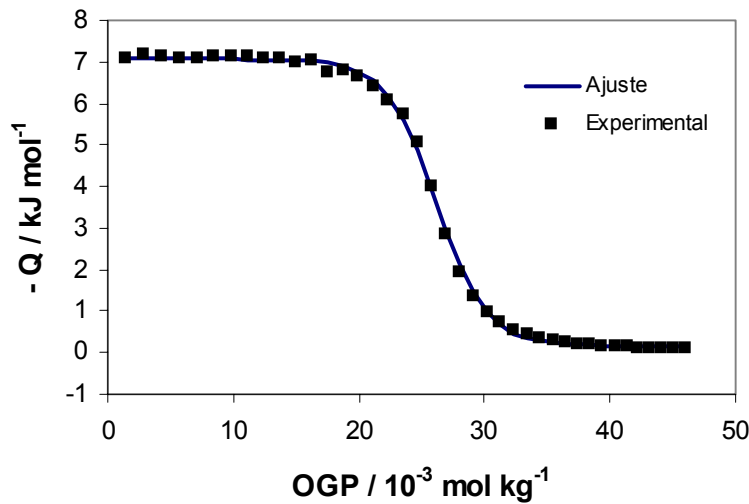


Fig. 2.2 Ajuste de los datos experimentales a la ecuación de Boltzmann

2.6. Termodinámica de micelización y formación del complejo

Para determinar la entalpía de formación del complejo (ΔH_{11}^0) y la constante de equilibrio (K_{11}) en el proceso de complejación de la ciclodextrina con el tensoactivo fue utilizado el software del TAM (Digitam 4.1).

Asumiendo que la estequiometría de la formación de los complejos de inclusión entre la HPCD's y el OGP es 1:1^{xxv}, es decir,



Donde M denota la ciclodextrina y L corresponde al tensoactivo y ML al complejo formado por la inclusión de L en M, la concentración de estas tres especies está relacionada con la concentración total de M y L en solución, m_2 y m_3 respectivamente,

$$[M] = m_2 - [ML] \quad (2)$$

$$[L] = m_3 - [ML] \quad (3)$$

Considerando que los coeficientes de actividad (γ) para estos compuestos son la unidad, la constante de equilibrio es:

$$K_{11} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (4)$$

Denotamos como ΔH_j^* al cociente de la suma de las áreas de cada señal hasta la titulación j y la masa de la disolución contenida en la celda

$$\Delta H_j^* = \frac{\sum_1^j Q_i}{m_i} \quad (5)$$

La entalpía molar debida a la inclusión del OGP dentro de la correspondiente de la hidroxipropil-ciclodextrina es,

$$\Delta H_{11}^0 = \frac{\Delta H_j^*}{[ML]} \quad (6)$$

Usando las ecuaciones 2, 4 y 6, se obtiene la siguiente expresión para el complejo 1:1,

$$\frac{m_2}{\Delta H_j^*} = \frac{1}{\Delta H_{11}^0} + \frac{1}{\Delta H^0 K_{11} [L]} \quad (7)$$

Si se gráfica $m_2 / \Delta H_j^*$ contra $1/[L]$ es posible obtener ΔH_{11}^0 y K_{11} . Los valores de $m_2 / \Delta H_j^*$ pueden ser computarizados directamente de las áreas del experimento, pero los valores obtenidos de $[L]$ requieren una aproximación.

Otro término importante a definir es ΔH^* (sat), que corresponde al valor de ΔH_j^* en la titulación j donde todas las moléculas de ciclodextrinas están saturadas con el tensoactivo, por lo que $[ML] = m_2$. Por lo tanto, la entalpía de complejación puede ser calculada de la siguiente manera,

$$\Delta H^0 \approx \frac{\Delta H^*(\text{sat})}{m_2} \quad (8)$$

De la ecuación 6 y 8, tenemos que,

$$[ML] \approx \left[\frac{\Delta H_j^*}{\Delta H^*(\text{sat})} \right] m_2 \quad (9)$$

y de las ecuaciones 3 y 9, se obtiene una expresión para $[L]$

$$[L] \approx m_3 - \left[\frac{\Delta H_j^*}{\Delta H^*(\text{sat})} \right] m_2 \quad (10)$$

Graficando los valores experimentales de $m_2 / \Delta H_j^*$ contra los valores de $[L]$ obtenidos de la ecuación 10, se obtiene un valor más aproximado de ΔH_{11}^0 y K_{11} .

La K_{11} y ΔH_{11} , así como sus respectivos errores fueron determinados de manera iterativa por el software del TAM. Este software es un programa para el manejo de datos del huésped – ligante en una titulación. El programa da el análisis de la regresión, el cual incluye:

- Los parámetros termodinámicos con sus respectivas desviaciones estándar
- La concentración y el volumen en la celda de la muestra
- Una tabla en la que se muestra los volúmenes de inyección, el calor experimental y calculado; y la diferencia entre los calores calculados y experimentales

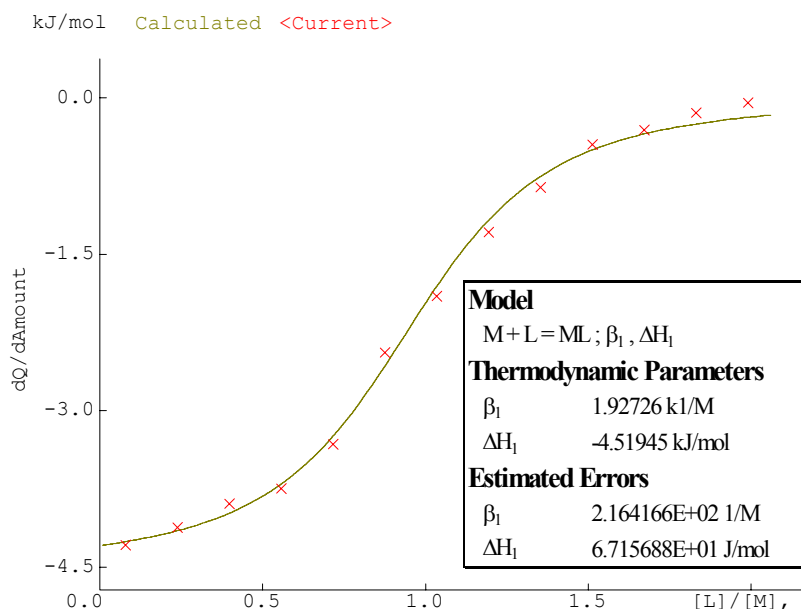


Figura 4.15 Ajuste del software Digitam para la determinación de K_{11} y ΔH^{011} de la HP- β -CD $10.00 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$.

Para estas determinaciones es preciso tener en cuenta que: el calor total (Q_{tot}) de una inyección corresponde a la suma del calor producido a la ruptura de micelas (Q_{rup}), al calor producido por la formación del complejo ciclodextrina – tensoactivo (Q_{com}), al calor producido por la dilución de monómeros del tensoactivo ($Q_{\text{dil-mon}}$) y al calor de dilución de la HPCD ($Q_{\text{dil-CD}}$), (ecuación 11).

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{rup}} + Q_{\text{com}} + Q_{\text{dil-mon}} + Q_{\text{dil-CD}} \quad (11)$$

El calor total depende de varios procesos, pero como ya se comentó el calor de dilución de monómeros se determinó simultáneamente a la titulación por lo que este calor de dilución es restado al calor total producido por cada inyección, ésta resta es realizada automáticamente por el software del equipo, mientras que el calor de dilución de la HPCD fue determinado por separado y se pudo comprobar que es prácticamente cero, por lo tanto, el calor total sólo se debe al calor producido por la ruptura de micelas y por la formación del complejo de inclusión (ec. 12).

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{rup}} + Q_{\text{com}} \quad (12)$$

Para determinar la K_{eq} y ΔH_{form} de los complejos de inclusión necesitamos determinar el Q_{com} , el cual lo obtenemos despejandolo de la ecuación 12,

$$Q_{com} = Q_{tot} - Q_{rup} \quad (13)$$

El Q_{tot} es el calor producido por una inyección de tensoactivo, mientras que para determinar el calor de ruptura de micela se tiene que sacar un promedio de los datos donde se está llevando a cabo el proceso de la ruptura de micelas y que es aproximadamente constante. En el apéndice A, se muestra una hoja de cálculo, en donde se encuentra este procesamiento. Los datos sombreados corresponden al Q_{rup} , de los cuales se saca un promedio y se restan al calor total, para obtener Q_{com} .

Para las determinaciones del ΔG^0_{mic} , ΔS^0_{mic} , ΔG^0_{11} y ΔS^0_{11} tanto para el proceso de micelización del OGP y para los complejos de inclusión formados respectivamente, estos fueron calculados de la siguiente manera ^{XXI, XXII}:

En el proceso de micelización del anfifilo en estado monomérico (μ_f) y en estado micelar (μ_m) están en equilibrio, por lo tanto, sus potenciales químicos son iguales:

$$\mu_f = \mu_m \quad (14)$$

Debido a que la concentración de monómero es baja cuando alcanza la CMC, su actividad termodinámica es igual a la fracción mol X_{CMC} , correspondiente a la CMC

$$\mu_f = \mu_f^0 + RT \ln X_{CMC} \quad (15)$$

Puesto que el material micelar se encuentra en estado estándar,

$$\mu_m = \mu_m^0 \quad (16)$$

Por lo tanto, si ΔG^0_{mic} es el cambio de la energía libre estándar de la transferencia de una mol de tensoactivo del estado monomérico al micelar, nos queda,

$$\Delta G^0_{mic} = \mu_m^0 - \mu_f^0 \quad (17)$$

$$= \mu_m - \mu_f + RT \ln X_{CMC} \quad (18)$$

$$= RT \ln X_{CMC} \quad (19)$$

El ΔS^0_{mic} para el proceso de micelización se obtiene a partir de la ecuación de Gibbs – Helmholtz,

$$\Delta S^0_{mic} = (\Delta H^0_{mic} - \Delta G^0_{mic}) / T \quad (20)$$

Para determinar ΔG^0_{11} de formación del complejo de inclusión 1:1, la relación que existe entre ΔG^0_{11} y K_{11} , es la siguiente,

$$\Delta G^0_{11} = - RT \ln K_{11} \quad (21)$$

El ΔS^0_{11} , también se determina a partir de la ecuación de Gibbs – Helmholtz,

$$\Delta S^0 = (\Delta H - \Delta G) / T \quad (22)$$

2.7. TAM (Thermal Activity Monitor)

La calorimetría de titulación isotérmica es una técnica analítica ampliamente utilizada en diversas áreas de investigación: química, bioquímica, física, biofísica, biotecnología, biomedicina, farmacología; así como en las industrias de cosméticos, alimentos, procesos de control, etc. El microcalorímetro (fig. 2.3) denominado Termal Activity Monitor (TAM), es un sistema calorimétrico diseñado para monitorear una amplia variedad de reacciones químicas y biológicas.

Esta técnica mide directamente el calor liberado o absorbido en una reacción que pone en juego interacciones intermoleculares o intramoleculares, las asociaciones proteína-ligante, proteína-proteína, proteína-ADN/ARN son ejemplos de indudable interés biológico. El TAM maneja 7 sensibilidades que son 3, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 μW , con las cuales se pueden abarcar un gran número de reacciones.

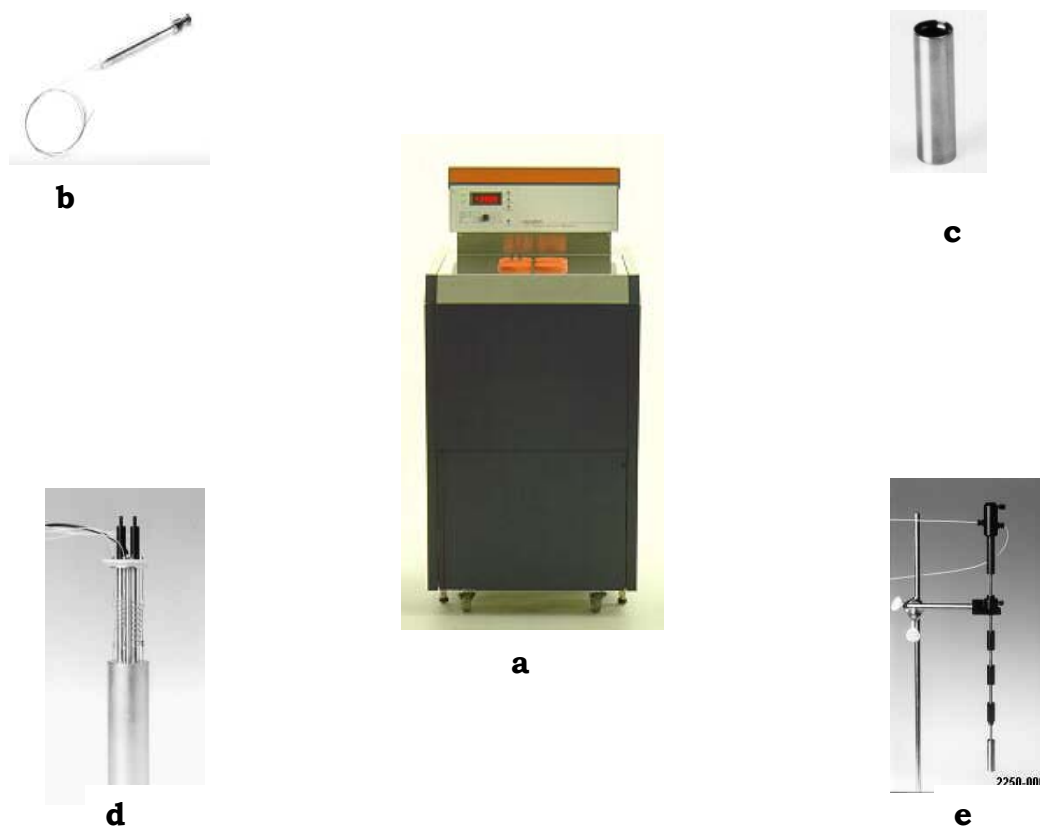


Fig. 2.3. (a) Microcalorímetro TAM, (b) Jeringa con cánula, (c) Celda
(d) Unidad calorimétrica y (e) Flecha

El sistema está diseñado para detectar tanto procesos exotérmicos (liberación de calor) como endotérmicos (absorción de calor). Los procesos térmicos que involucran potencias de ordenes de magnitud de microwatts que pueden ser observados en el TAM, esto significa que la diferencia de temperatura es menor a lo equivalente a 10^{-6} °C, la cual puede ser detectada. Este nivel único de detección, demanda alta precisión termostática y los detectores más sensibles disponibles hasta el momento en el mercado. El funcionamiento del calorímetro esta basado en el principio del flujo de calor. Este calor se mide directamente a presión constante, mide directamente la entalpía de la reacción. Como consecuencia, es posible en muchos casos obtener una caracterización completa de una interacción. La técnica proporciona simultáneamente la estequiometría y los parámetros termodinámicos.

Este calorímetro utiliza la configuración diferencial, en la cual una de las celdas actúa como celda de reacción y la otra como referencia. Los efectos térmicos que se producen en cada una de las celdas se detecta por el correspondiente sensor o termopila, ambos sensores se conectan en oposición, así los efectos comunes accidentales o no deseados que se produzcan con la misma amplitud y velocidad en ambas celdas, se cancelan.

Por otro lado, las termopilas del semiconductor en estos microcalorímetros son elementos Peltier que cumplen la ecuación de Seebeck y por consiguiente generan fuerza electromotriz proporcional a la diferencia de las temperaturas de su superficies opuestas. Los elementos Peltier son dispositivos bimetálicos contruidos de materiales semiconductores, los cuales son capaces de responder a gradientes de temperatura menores a un millonésimo de grado Celsius. Los elementos Peltier están compuestos de un número grande de semiconductores ensamblados en serie y en forma de sándwich ^x, figura 2.4. El resultado final, es una señal eléctrica proporcional al flujo de calor o potencia térmica neta.

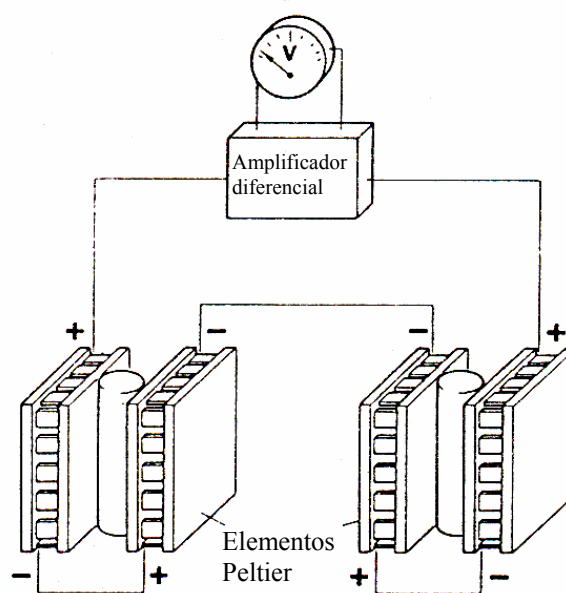


Fig. 2.4 Elementos Peltier

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos. Además se incluyen las tablas de datos, las condiciones experimentales para cada titulación, los potenciogramas obtenidos de todas las titulaciones y las gráficas correspondientes. Los resultados experimentales se presentan en el siguiente orden: OGP, HP- α -CD, HP- β -CD e HP- γ -CD.

3.1. Resultados correspondientes al OGP

El primer paso fue el de validar la técnica calorimétrica por medio de la reproducción de resultados reportados en la literatura ^{XI}, con el propósito de encontrar las condiciones experimentales ideales en la determinación de los parámetros termodinámicos. Los primeros tensoactivos propuestos fueron tensoactivos que se tenían en el laboratorio y estos fueron: tergitol NP-10, la CMC no se encontró reportada (fig.3.1.a), tritón X-100, con una CMC de 0.22 – 0.24 mM ^{XVIII} (fig. 3.1.b), dodecil sulfato de sodio, con una CMC de 7.8 mM a 28 °C (fig. 3.1.c). El primer tensoactivo citado fue descartado porque fue muy poco soluble en agua. El segundo tensoactivo dio señales alrededor de 2 μ W y los potenciogramas obtenidos no fueron buenos, debido a que la sensibilidad utilizada para este tensoactivo (10 μ W) hay que tener excelente control de la temperatura, ya que ligeros cambios en ésta alteran la respuesta del equipo, en la figura 3.2 se muestra el potenciograma correspondiente a este tensoactivo. El tercer tensoactivo usado, las señales correspondientes a las titulaciones fueron alrededor de -10 μ W, y no fue posible determinar su CMC, debido a que no se

encontraron las condiciones experimentales adecuadas en las que se pudiera observar el proceso de micelización de este tensoactivo.

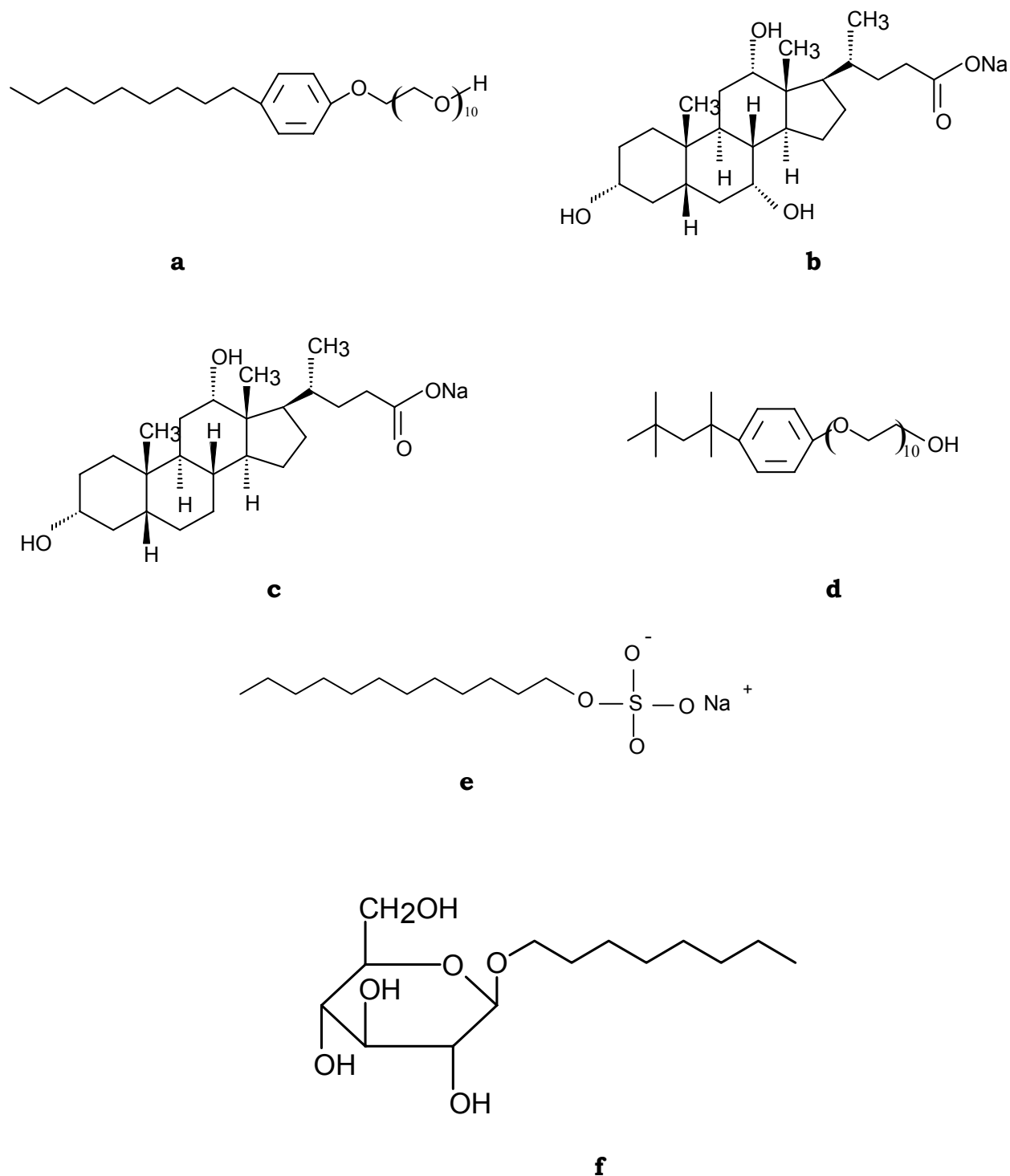


Fig. 3.1. (a). Tergitol NP-10, (b) Deoxicolato de sodio, (c) Colato de sodio, (d) Tritón X-100, (e) Dodecil sulfato de sodio, (f) Octil-β-D-glucopiranósido

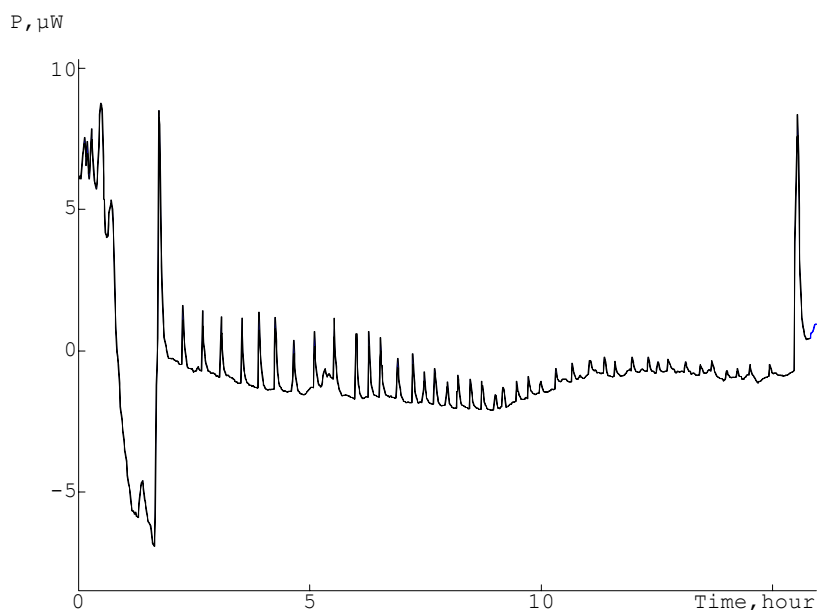


Fig. 3.2 Potenciograma del Tritón X-100. 40 titulaciones de 6 μL de tritón X-100 de concentración $0.837 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y sensibilidad de 10 μW .

Debido a estos problemas se decidió probar con otros tensoactivos los cuales fueron el colato de sodio, con una CMC reportada de 10-16 mM a 25 °C^{II} (fig. 3.1.d) y el deoxicolato de sodio, con una CMC de 5 mM a 15.85 °C² (fig. 3.1.e), éstos dos tensoactivos, caen dentro de la categoría de sales biliares. Con estos tensoactivos las titulaciones fueron alrededor de 10 y -5 μW respectivamente. De estos dos tensoactivos tampoco pudo ser determinada la CMC, por lo que se optó por buscar otro.

Revisando la literatura se encontró que el n-octil- β -D-glucopiranosido (fig. 3.1.f), el cual sobresalía de los demás por tener una CMC grande, lo cual hacía factible que fuera fácil de determinar.

En la figura 3.3 se muestra el potenciograma obtenido de la titulación del OGP sobre agua, la CMC determinada fue de $27.83 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C y el ΔH_{desm} fue de - 6.9 kJ mol⁻¹. La condiciones experimentales para esta titulación fueron: 40 inyecciones de 16 μL de OGP con concentración de $224.5 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$, a una sensibilidad de 300 μW y con un volumen de 2.2948 mL de agua en la celda de muestra.

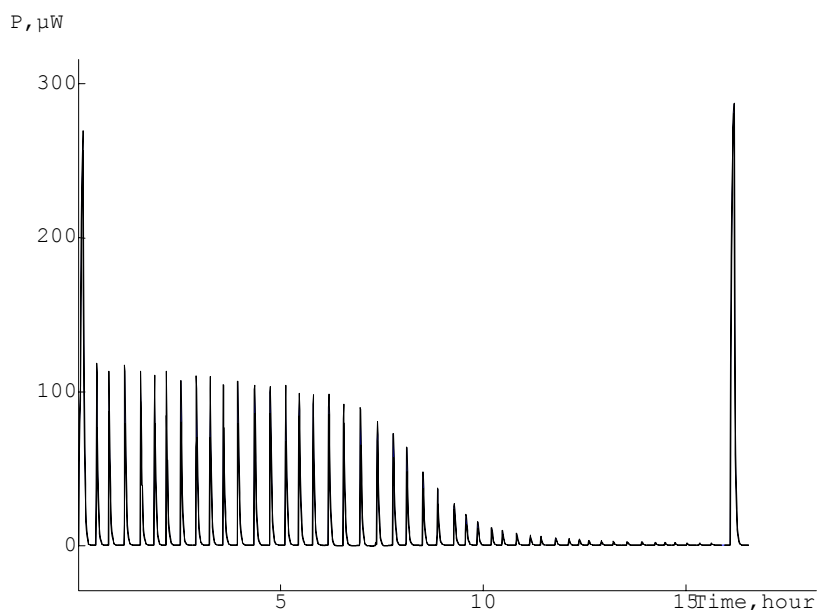


Fig. 3.3. Potenciograma del OGP. 40 inyecciones de 16 μL de OGP con concentración de $224.5 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y sensibilidad de $300 \mu\text{W}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

3.2. Resultados correspondientes al proceso de micelización del OGP en presencia de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

La primera ciclodextrina en utilizar para determinar sus propiedades termodinámicas fue la hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), en la figuras subsecuentes se muestran los potenciogramas obtenidos de las cinco diferentes concentraciones de HP- β -CD.

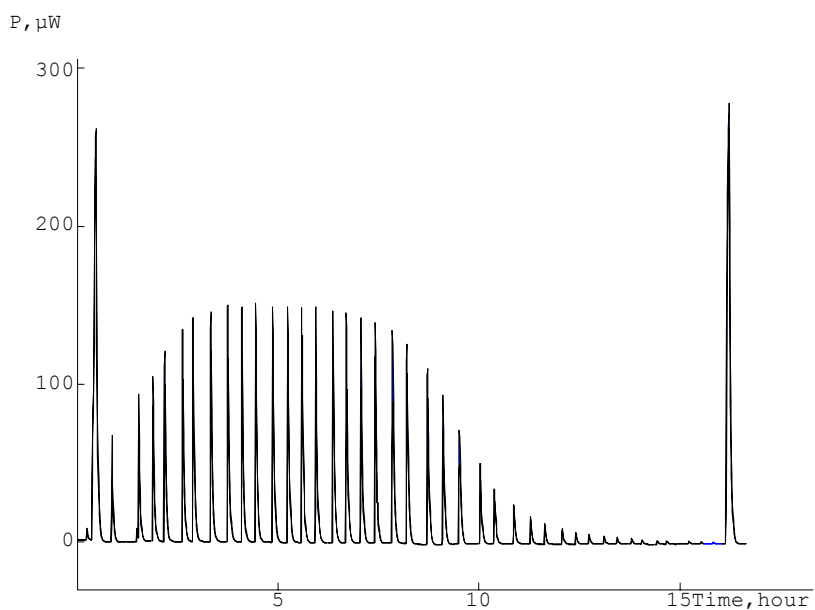


Fig. 3.4 Potenciograma del [HP-β-CD] = $5.01 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y [OGP] = $220.48 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C.

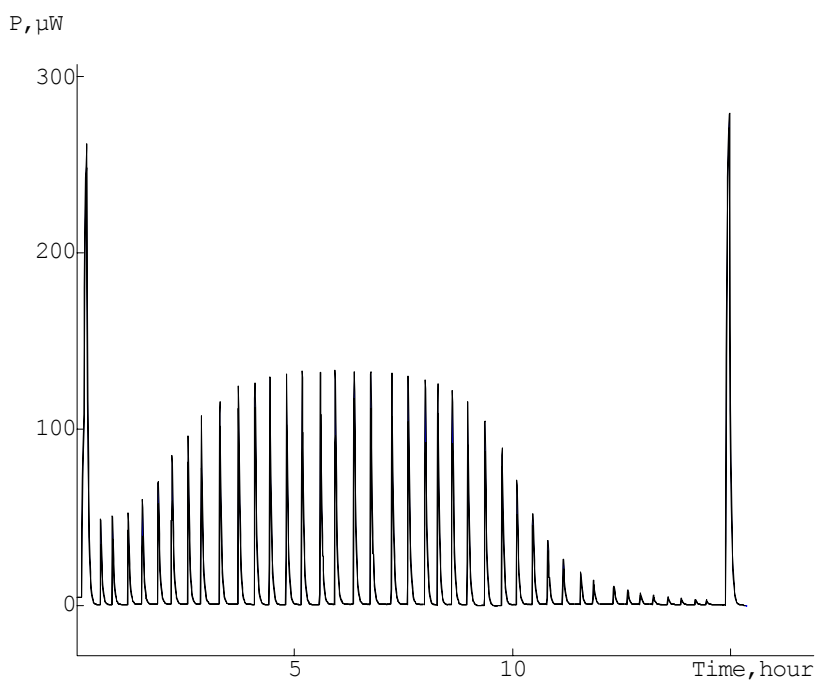


Fig. 3.5 Potenciograma del [HP-β-CD] = $10.001 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y [OGP] = $220.48 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C.

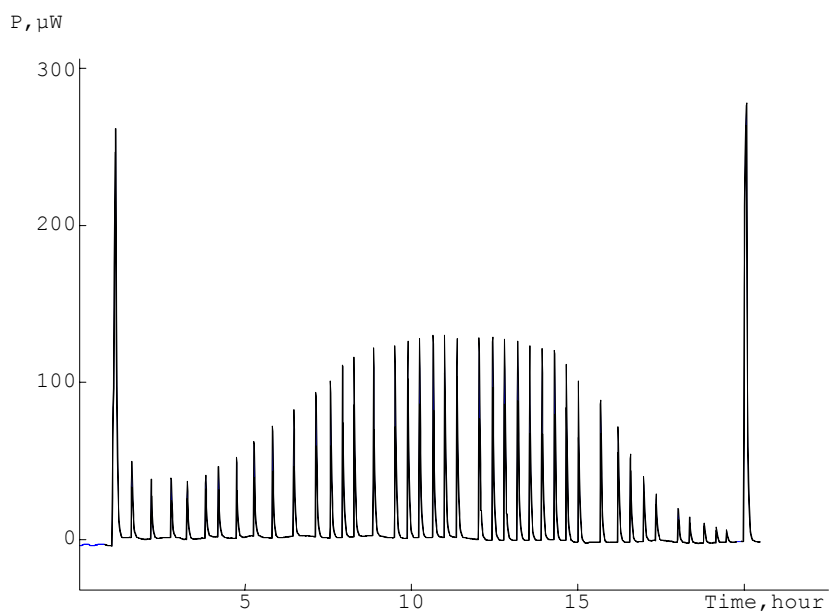


Fig. 3.6 Potenciograma del $[\text{HP-}\beta\text{-CD}] = 15.79 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[\text{OGP}] = 220.48 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

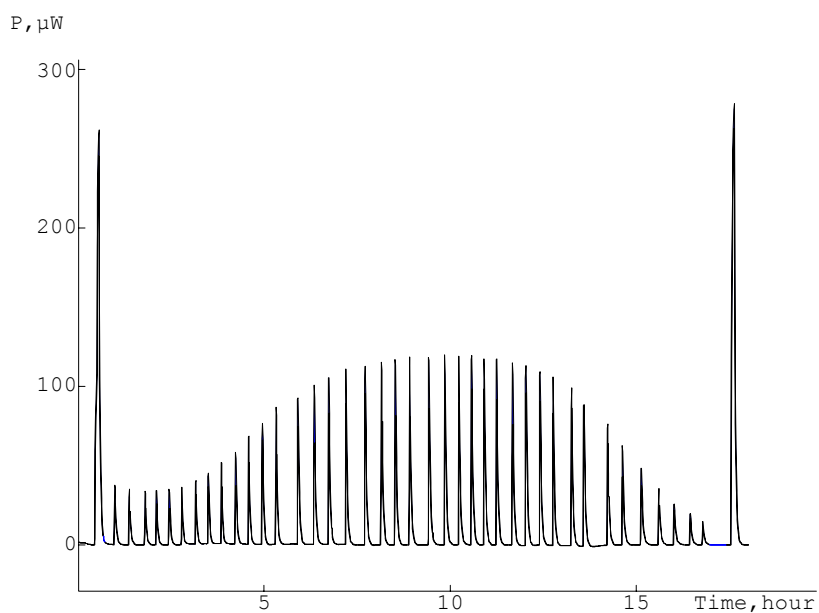


Fig. 3.7 Potenciograma del $[\text{HP-}\beta\text{-CD}] = 19.83 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[\text{OGP}] = 220.48 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

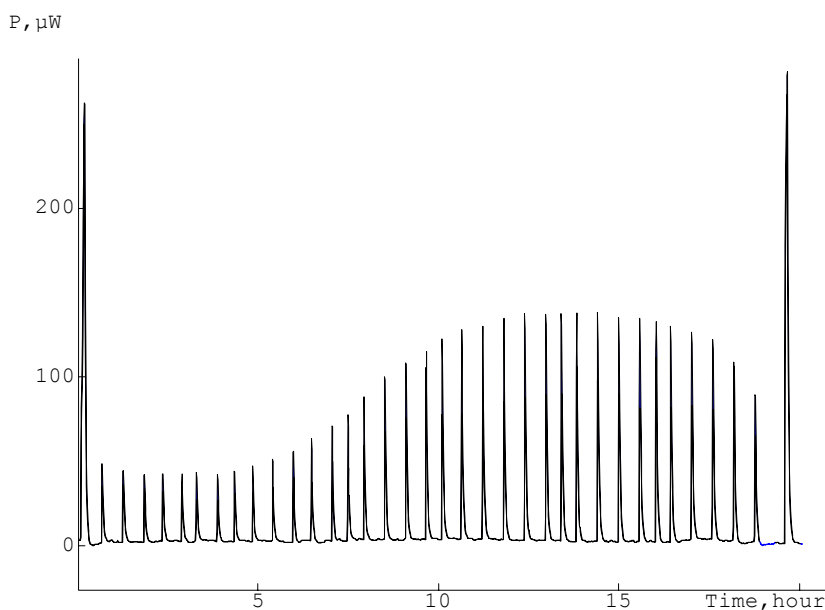


Fig. 3.8 Potenciograma del $[\text{HP-}\beta\text{-CD}] = 29.96 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y $[\text{OGP}] = 270.34 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Se puede observar como varían los potenciogramas conforme la concentración de HP- β -CD aumenta. En la figura 3.9 se muestra una gráfica de calor vs concentración de OGP, la gráfica corresponde a la HP- β -CD $10.001 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$.

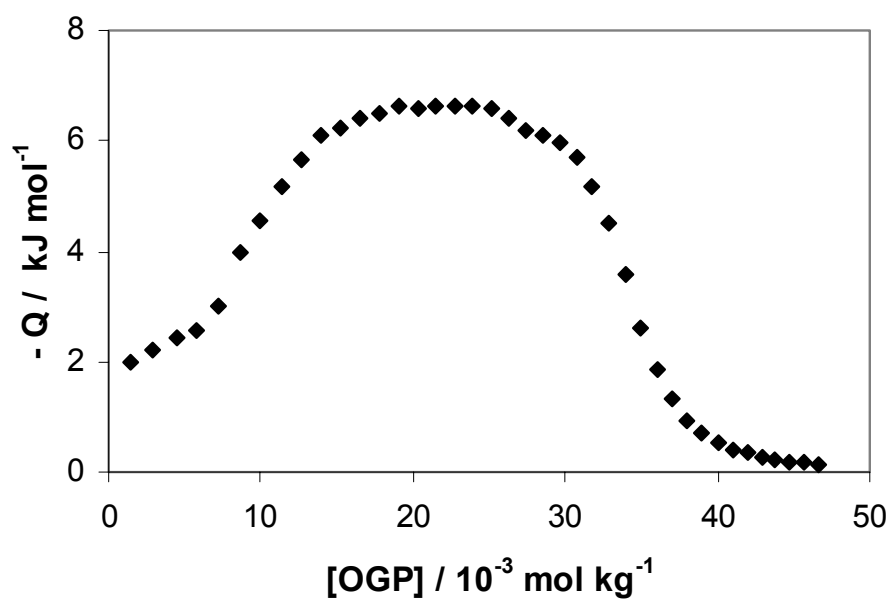


Fig. 3.9 Gráfica de $-Q$ vs $[\text{OGP}]$ en presencia de $[\text{HP-}\beta\text{-CD}] = 10.00 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$

Tabla 3.1. Condiciones experimentales a las que se llevaron las determinaciones para el OGP en presencia de HP- β -CD

[HP- β -CD]	# de inyecciones	Volumen de inyección / μ L	Volumen en celda de muestra/ mL	[OGP] / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	Sensibilidad/ μ W	Tiempo máximo de titulación/ min
5.01	40	16	2.221	220.48	300	25
10.00	50	16	2.207	220.48	300	25
15.79	50	16	2.211	220.48	300	25
19.83	70	16	2.236	220.48	300	25
29.55	60	16	2.141	270.34	300	20

Tabla 3.2 Parámetros termodinámicos determinados para el proceso de micelización del OGP en presencia de HP- β -CD .

[HP- β -CD] / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	CMC / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	ΔH^0_{mic} / kJ mol $^{-1}$	ΔG^0_{mic} / kJ mol $^{-1}$	$T\Delta S^0_{mic}$ / kJ mol $^{-1}$
5.01	31.50 \pm 0.06	6.393 \pm 0.120	18.529 \pm 0.007	26.036 \pm 0.062
10.00	36.31 \pm 0.06	6.007 \pm 0.060	18.179 \pm 0.007	25.419 \pm 0.063
15.79	42.19 \pm 0.06	5.578 \pm 0.050	17.806 \pm 0.006	24.783 \pm 0.056
19.83	44.70 \pm 0.06	5.488 \pm 0.060	17.663 \pm 0.006	24.636 \pm 0.050
29.55	53.97 \pm 0.14	5.373 \pm 0.101	17.194 \pm 0.005	24.250 \pm 0.111

Tabla 3.3 Parámetros termodinámicos en el proceso de complejación del OGP en presencia de HP- β -CD.

[HP- β -CD] / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	ΔH_{11}^0 / kJ mol $^{-1}$	K_{11} / 10^3 mol kg $^{-1}$	ΔG_{11}^0 / kJ mol $^{-1}$	$T\Delta S_{11}^0$ / kJ mol $^{-1}$
5.01	4.943 \pm 0.204	1.175 \pm 0.230	17.534 \pm 0.432	22.474 \pm 0.229
10.00	4.520 \pm 0.671	1.927 \pm 0.216	18.754 \pm 0.048	23.274 \pm 0.661
15.79	4.299 \pm 0.810	1.838 \pm 0.299	18.635 \pm 0.112	22.936 \pm 0.128
19.83	4.143 \pm 0.544	2.200 \pm 0.278	19.079 \pm 0.062	23.219 \pm 0.327
29.55	3.940 \pm 0.760	1.961 \pm 0.315	18.792 \pm 0.096	22.732 \pm 0.135

3.3. Resultados correspondientes al proceso de micelización del OGP en presencia de hidroxipropil- γ - ciclodextrina

En esta sección se presentan los datos correspondientes a la HP- γ -CD, a continuación se muestran los potenciogramas obtenidos para esta ciclodextrina a las diferentes concentraciones.

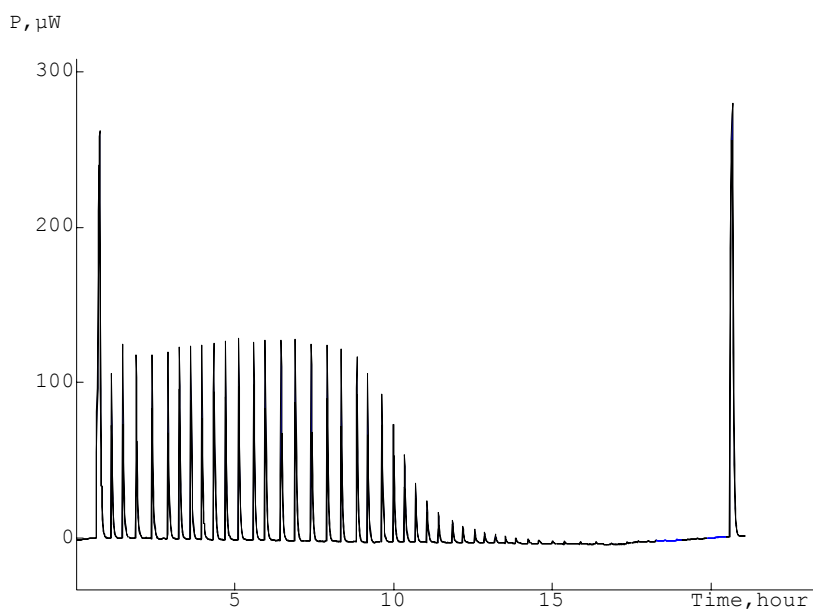


Fig. 3.10 Potenciograma del $[\text{HP-}\gamma\text{-CD}] = 4.94 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[\text{OGP}] = 225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

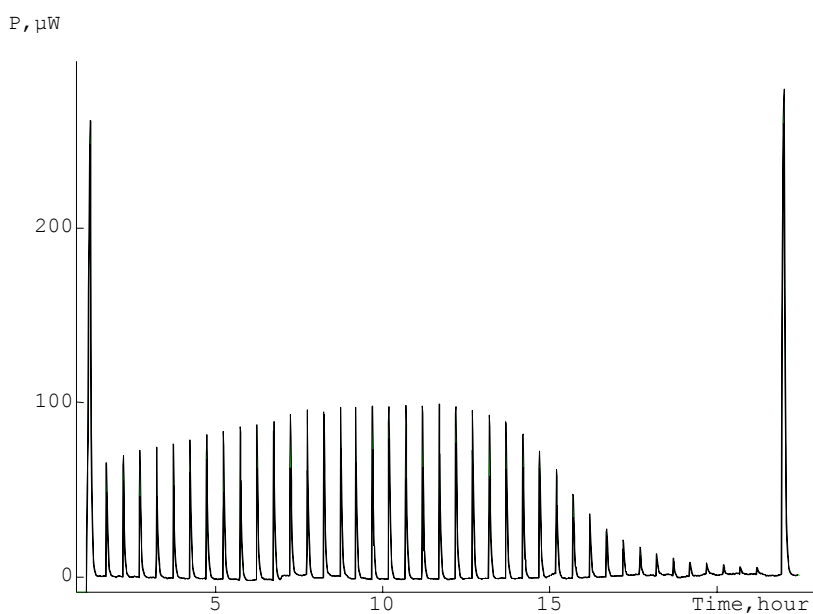


Fig. 3.11 Potenciograma del $[\text{HP-}\gamma\text{-CD}] = 9.80 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[\text{OGP}] = 225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

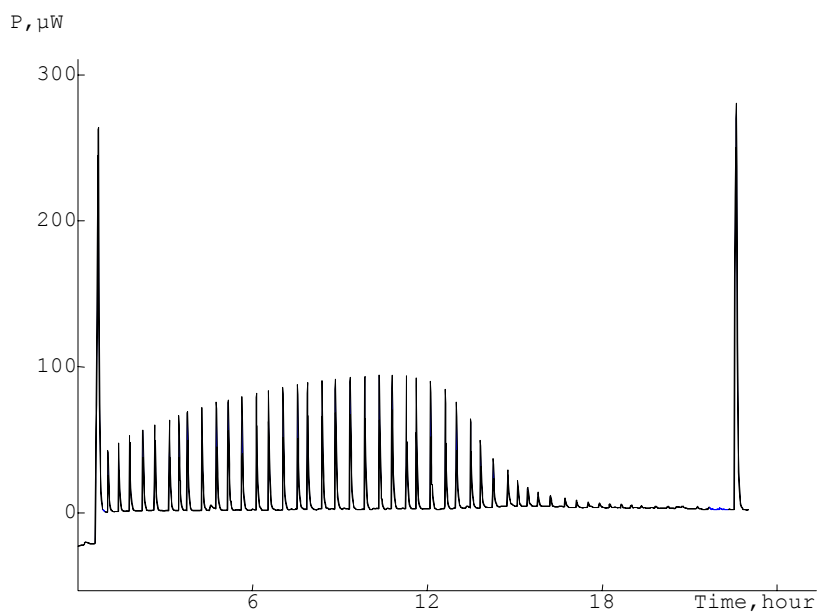


Fig. 3.12 Potenciograma del [HP-γ-CD] = $14.92 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y [OGP] = $225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C.

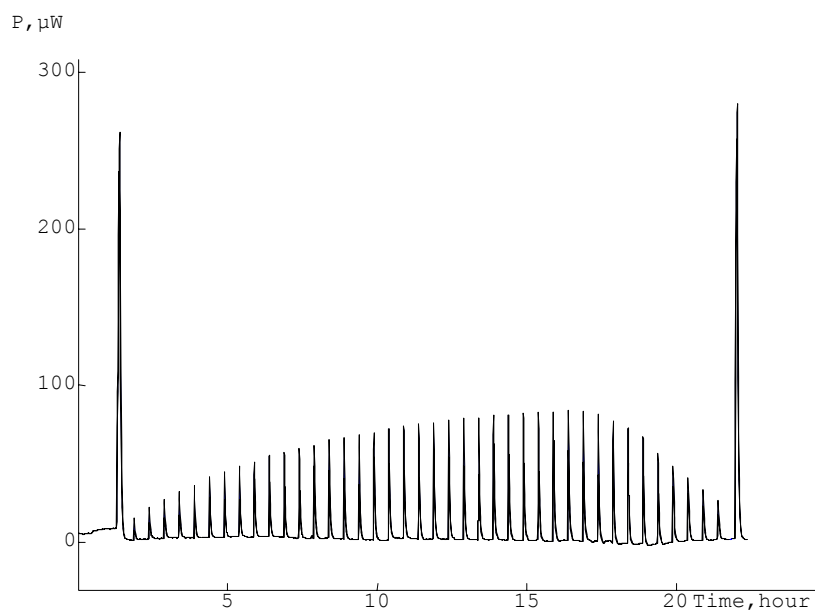


Fig. 3.13 Potenciograma del [HP-γ-CD] = $19.99 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y [OGP] = $225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C.

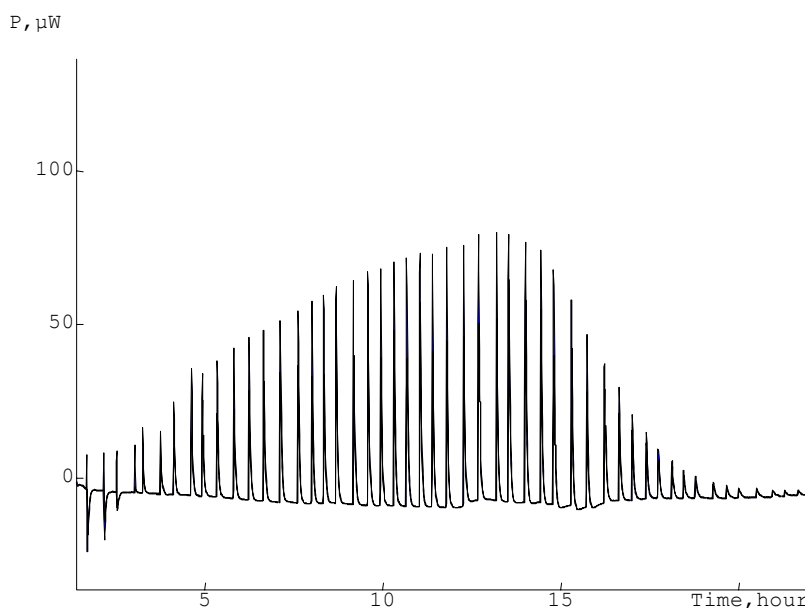


Fig. 3.14 Potenciograma del $[HP-\gamma-CD] = 29.55 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[OGP] = 270.34 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

Tabla 3.4. Condiciones experimentales a las que se llevaron las determinaciones para el OGP en presencia de HP- γ -CD

[HP- γ -CD]	# de inyecciones	Volumen de inyección / μL	Volumen en celda de muestra / mL	[OGP] / $10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$	Sensibilidad / μW	Tiempo máximo de titulación / min
4.94	50	16	2.112	225.61	300	15
9.80	55	16	2.222	225.61	300	15
14.92	57	16	2.215	225.61	300	15
19.99	60	16	2.208	225.61	300	15
29.55	55	16	2.118	270.34	300	15

Tabla 3.5 Parámetros termodinámicos determinados para el proceso de micelización del OGP en presencia de HP- γ -CD.

[HP- γ -CD] / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	CMC / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	ΔH^0_{mic} / kJ mol $^{-1}$	ΔG^0_{mic} / kJ mol $^{-1}$	$T\Delta S^0_{mic}$ / kJ mol $^{-1}$
4.94	33.44 \pm 0.07	5.322 \pm 0.016	18.385 \pm 0.009	24.873 \pm 0.059
9.80	39.14 \pm 0.06	4.287 \pm 0.042	17.995 \pm 0.007	23.601 \pm 0.053
14.92	43.69 \pm 0.11	4.033 \pm 0.057	17.719 \pm 0.011	23.189 \pm 0.068
19.99	48.88 \pm 0.10	3.318 \pm 0.051	17.441 \pm 0.009	22.322 \pm 0.060
29.55	58.38 \pm 0.20	3.160 \pm 0.075	17.001 \pm 0.017	21.940 \pm 0.090

Tabla 3.6 Parámetros termodinámicos en el proceso de complejación del OGP en presencia de HP- γ -CD.

[HP- γ -CD] / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	ΔH^0_{11} / kJ mol $^{-1}$	K_{11} / 10^3 mol kg $^{-1}$	ΔG^0_{11} / kJ mol $^{-1}$	$T\Delta S^0_{11}$ / kJ mol $^{-1}$
4.94	2.178 \pm 0.124	0.250 \pm 0.039	13.688 \pm 0.390	15.866 \pm 0.266
9.80	2.534 \pm 0.140	0.180 \pm 0.029	12.873 \pm 0.389	15.407 \pm 0.249
14.92	2.224 \pm 0.084	0.430 \pm 0.082	15.032 \pm 0.479	17.255 \pm 0.395
19.99	2.482 \pm 0.075	0.530 \pm 0.085	15.550 \pm 0.401	18.032 \pm 0.326
29.55	3.169 \pm 0.272	0.220 \pm 0.089	13.371 \pm 1.064	16.540 \pm 0.792

3.4. Resultados correspondientes al proceso de micelización del OGP en presencia de hidroxipropil- α -ciclodextrina

A continuación se presentan los potenciogramas obtenidos para el proceso de micelización del OGP en presencia de la HP- α -CD.

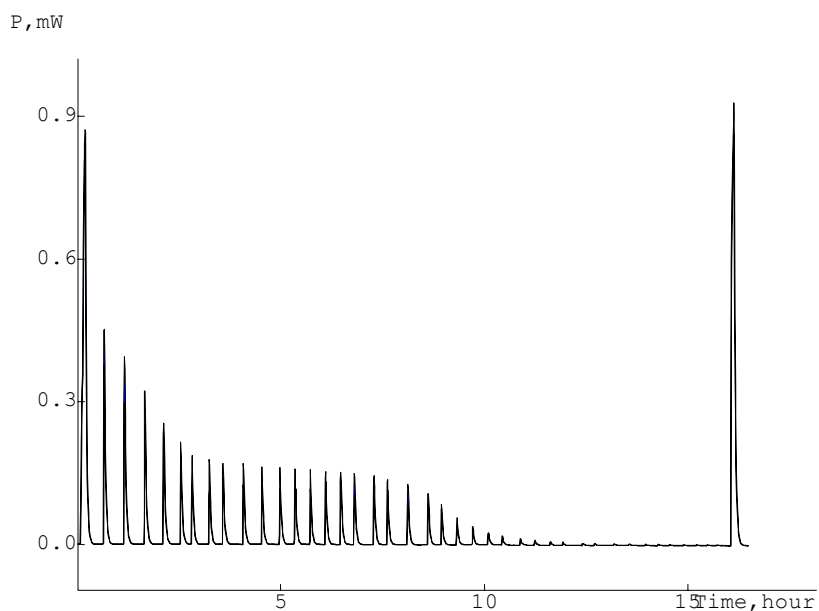


Fig. 3.15 Potenciograma del $[\text{HP-}\alpha\text{-CD}] = 5.06 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y $[\text{OGP}] = 225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

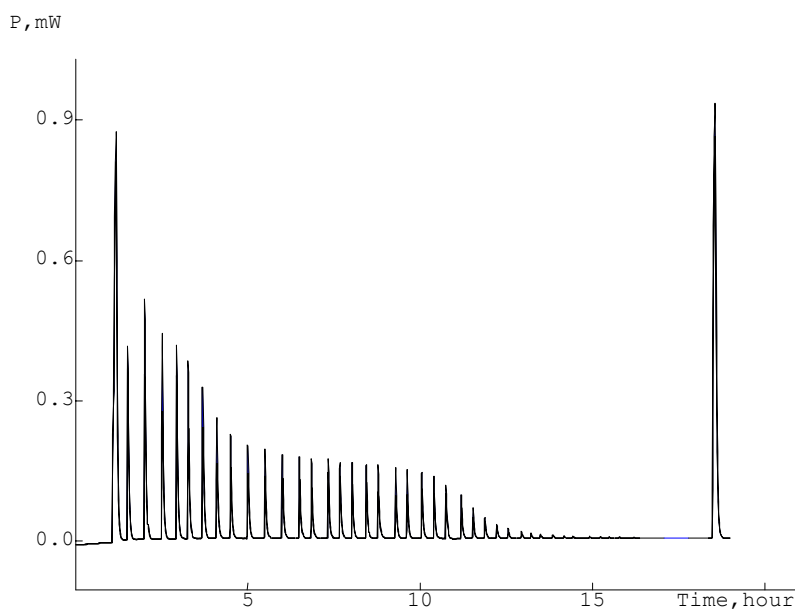


Fig. 3.16 Potenciograma del $[\text{HP-}\alpha\text{-CD}] = 10.01 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[\text{OGP}] = 225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

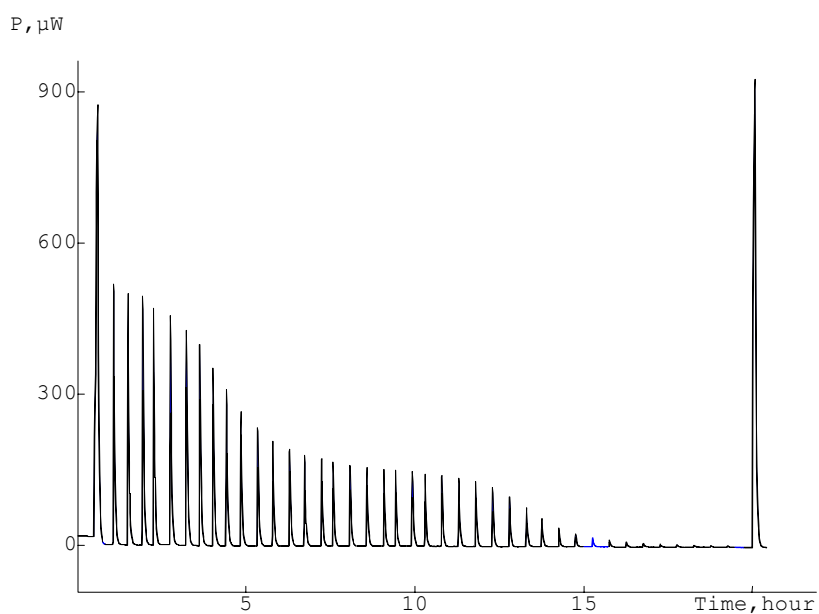


Fig. 3.17 Potenciograma del $[\text{HP-}\alpha\text{-CD}] = 14.97 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$
y $[\text{OGP}] = 225.61 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

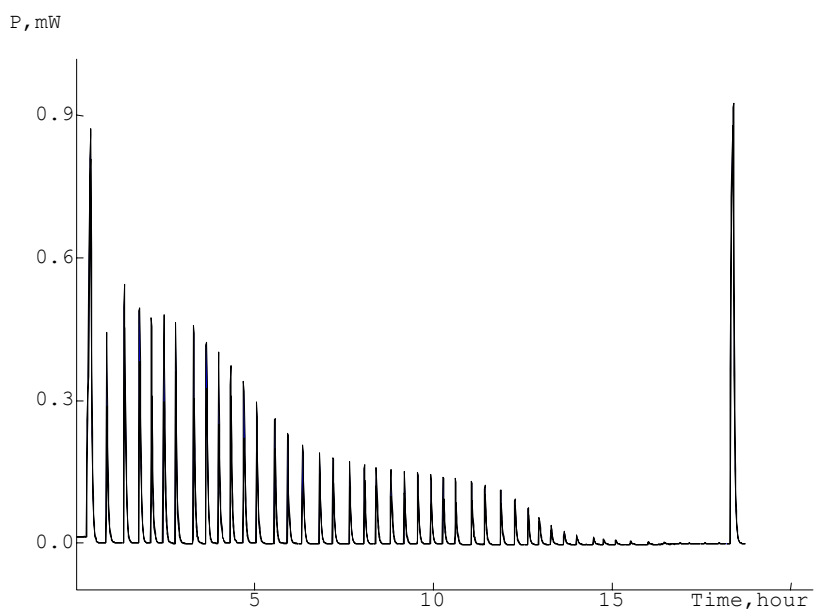


Fig. 3.18 Potenciograma del [HP- α -CD] = $19.99 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y [OGP] = $270.34 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C.

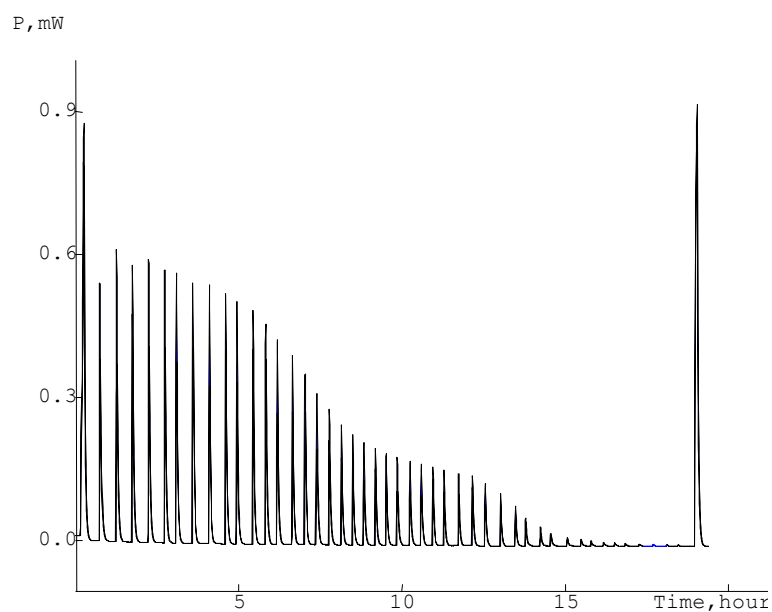


Fig. 3.19 Potenciograma del [HP- α -CD] = $29.87 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ y [OGP] = $270.34 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$ a 25 °C.

Tabla 3.7. Condiciones experimentales a las que se llevaron las determinaciones para el OGP en presencia de HP- α -CD

[HP- α -CD]	# de inyecciones	Volumen de inyección / μL	Volumen en celda de muestra / mL	[OGP] / $10^{-3}\text{mol kg}^{-1}$	Sensibilidad / μW	Tiempo máximo de titulación / min
5.06	40	16	2.113	225.61	1000	15
10.01	45	16	2.095	225.61	1000	15
14.97	60	16	2.105	225.61	1000	15
19.99	45	16	2.107	270.34	1000	15
29.87	45	16	2.114	270.34	1000	15

Tabla 3.8 Parámetros termodinámicos determinados para el proceso de micelización del OGP en presencia de HP- α -CD.

[HP- α -CD] / $10^{-3}\text{mol kg}^{-1}$	CMC / $10^{-3}\text{mol kg}^{-1}$	ΔH^0_{mic} / kJ mol^{-1}	ΔG^0_{mic} / kJ mol^{-1}	$T\Delta S^0_{\text{mic}}$ / kJ mol^{-1}
5.06	31.16 \pm 0.09	6.886 \pm 0.085	18.554 \pm 0.011	25.440 \pm 0.097
10.01	35.65 \pm 0.08	6.396 \pm 0.090	18.219 \pm 0.009	24.615 \pm 0.099
14.97	39.06 \pm 0.09	6.477 \pm 0.057	17.994 \pm 0.009	24.471 \pm 0.066
19.99	43.47 \pm 0.09	6.300 \pm 0.099	17.730 \pm 0.008	24.030 \pm 0.107
29.87	52.86 \pm 0.10	6.135 \pm 0.140	17.245 \pm 0.012	23.380 \pm 0.152

Tabla 3. Parámetros termodinámicos en el proceso de complejación del OGP en presencia de HP- α -CD.

[HP- γ -CD] / 10^{-3} mol kg $^{-1}$	ΔH^0_{11} / kJ mol $^{-1}$	K_{11} / 10^3 mol kg $^{-1}$	ΔG^0_{11} / kJ mol $^{-1}$	$T\Delta S^0_{11}$ / kJ mol $^{-1}$
5.06	14.931 \pm 0.334	2.016 \pm 0.269	18.867 \pm 0.332	3.937 \pm 0.666
10.01	15.395 \pm 0.709	1.607 \pm 0.528	18.305 \pm 0.844	2.915 \pm 1.553
14.97	15.276 \pm 0.237	1.540 \pm 0.189	18.195 \pm 0.307	2.925 \pm 0.544
19.99	15.415 \pm 0.388	1.480 \pm 0.306	18.096 \pm 0.520	2.686 \pm 0.908
29.87	15.153 \pm 0.231	1.379 \pm 0.199	17.923 \pm 0.360	2.773 \pm 0.591

Tabla 3.10 Promedios de los parámetros termodinámicos de la complejación de las tres HPCD's.

HPCD	K_{11} / 10^3 mol Kg $^{-1}$	ΔH^0_{11} / kJ mol $^{-1}$	ΔG^0_{11} / kJ mol $^{-1}$	$T\Delta S^0_{11}$ / k J mol $^{-1}$
α	1.610 \pm 0.298	15.23 \pm 0.197	18.277 \pm 0.473	3.047 \pm 0.937
β	1.822 \pm 0.904	4.37 \pm 0.354	18.559 \pm 0.149	22.927 \pm 0.296
γ	0.322 \pm 0.646	2.52 \pm 0.139	14.103 \pm 0.544	16.620 \pm 0.405

CAPÍTULO 4

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este capítulo está enfocado al análisis de los resultados experimentales obtenidos en este trabajo de tesis. Primero se realiza un análisis de los resultados obtenidos para el OGP, después se analiza el efecto de la presencia de la HP- α , β y γ -ciclodextrina en el proceso de micelización del OGP y por último se hace el análisis de los parámetros termodinámicos determinados para los complejos de inclusión ciclodextrina-tensoactivo.

4.1 Análisis de resultados para el OGP

Como ya se dijo, el tensoactivo que dio los mejores resultados fue el OGP, por lo cual fue elegido. Además que este tensoactivo tuvo ventajas sobre los demás porque no es tóxico, es inocuo a la piel, es biodegradable, una característica importante es que posee una CMC elevada, y además es un tensoactivo muy soluble en agua, lo cual facilita la preparación de las disoluciones.

En la figura 4.1 se observa la gráfica resultante de la titulación del OGP puro. La forma de esta titulación es la de una sigmoidea; a lo largo de esta titulación suceden una serie de procesos que son enumerados en la figura 4.1 y los cuales se explican.

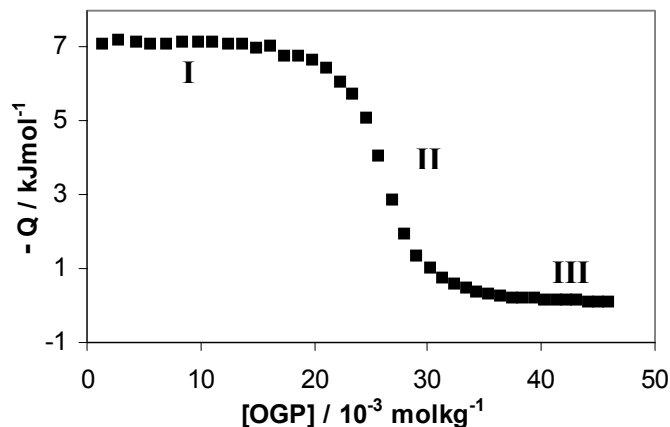


Fig. 4.1. Gráfica de calor vs [OGP]

- (I) Esta primera parte del potenciograma corresponde a la ruptura de las micelas de OGP que son inyectadas a la celda de muestra y también se debe a la dilución de monómeros, esto se debe a, que en esta etapa del proceso, la concentración de OGP en la celda de muestra esta por debajo de la CMC.
- (II) En esta región se alcanza la CMC de este tensoactivo, por esta razón es que la entalpía cambia bruscamente, siendo la razón de fondo que dejan de romperse las micelas.
- (III) En esta región la intensidad de las titulaciones disminuyen hasta llegar a ser constantes y esto se debe a la dilución de micelas sin ruptura de las mismas.

Por medio de la técnica de CTI, fue posible determinar el valor de la CMC para el OGP en solución acuosa a 25 °C, el valor determinado fue de $27.83 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$. Este valor es próximo a los valores que se encuentran reportados en la literatura (tabla 1.2). El valor obtenido para la ΔH_{desm} fue de -6.9 kJ mol^{-1} y no se encontraron datos reportados.

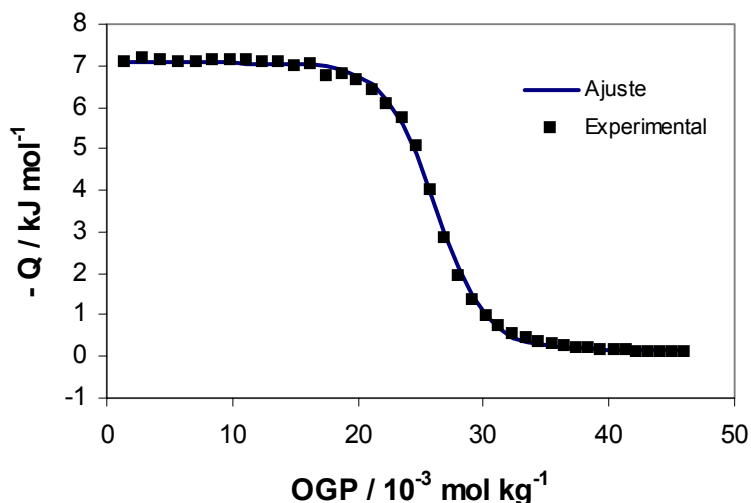


Fig. 4.2 Ajuste a la ecuación de Boltzmann de los datos experimentales del OGP

Con la técnica de CTI la CMC y ΔH_{desm} son determinados en un solo experimento, lo cual tiene ventaja sobre otras técnicas usadas para este tipo de determinaciones termodinámicas. Una vez obtenida la CMC y el ΔH_{desm} del OGP, el siguiente paso fue estudiar el efecto de la presencia de la hidroxipropil- α , β y γ -ciclodextrina en el proceso de micelización del OGP.

4.2 Análisis de resultados del efecto de la presencia de HPCD en el proceso de micelización del OGP

En la figura 4.5 y 4.6 se muestran las gráficas de calor vs concentración de OGP en ausencia y presencia de HP- β -CD respectivamente, con la finalidad de observar el efecto que tiene la presencia de HP- β -CD en el proceso de micelización del OGP. La gráfica 4.6 corresponde a la HP- β -CD $10.00 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$.

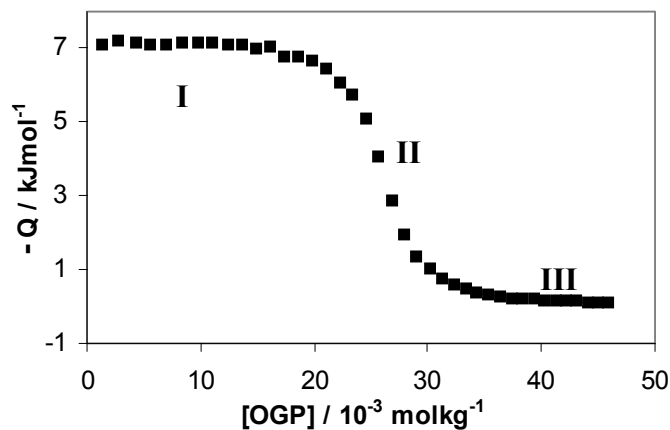
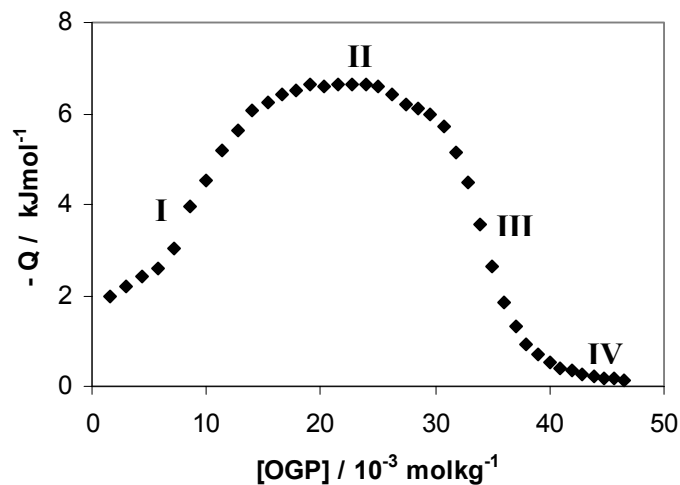


Fig. 4.5. Gráfica de calor vs [OGP]

Fig. 4.6 Gráfica de la HP-β-CD 10.00 x 10⁻³ mol kg⁻¹

En la titulación de ciclodextrina con OGP, se llevan a cabo varios procesos, ver figura 4.6 y se deben a los siguientes fenómenos:

- (I) Dentro de esta primera parte hay dos procesos, uno es la ruptura de las micelas inyectadas y el otro proceso que se lleva a cabo simultáneamente corresponde a la formación del complejo ciclodextrina-tensoactivo; esta formación de complejos termina hasta que todas las ciclodextrinas quedan saturadas.

- (II) Esta segunda parte del potenciograma se debe a la ruptura de micelas, debido a que todos los monómeros de tensoactivo en (I) formaron complejos de inclusión con las ciclodextrinas presentes en disolución. También otro proceso involucrado en esta etapa es la dilución de monómeros.
- (III) En esta zona se alcanza la CMC y conforme la concentración de HP- β -CD aumenta, la CMC se recorre hacia la derecha.
- (IV) Esta región se debe solamente a la dilución de micelas sin ruptura de las mismas.

Estos cuatro procesos también se presentaron con la HP- α y γ -CD.

Para determinar la CMC y el ΔH_{desm} en presencia de HP- β -CD se tomaron los datos de los procesos II, III y IV, ya que corresponden al proceso de micelización del tensoactivo, figura 4.7.

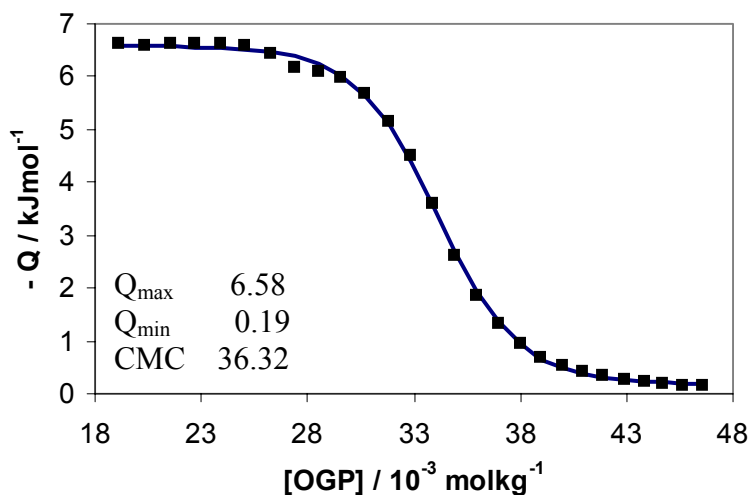


Fig. 4.7 Ajuste a la ecuación de Boltzmann para la
 $[\text{HP-}\beta\text{-CD}] = 10.00 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$

Una vez obtenidos los datos de CMC y ΔH_{desm} para el OGP y de haber identificado cada uno de los procesos a lo largo de una titulación, se puede hacer un análisis sobre el efecto que tiene la presencia de las tres HPCD's en el proceso de micelización del OGP.

En la figura 4.8 se muestra una gráfica de la CMC vs concentración de HP- α , β y γ -CD, en la cual se observa que la presencia de HPCD tiene un efecto marcado sobre la CMC del OGP puro.

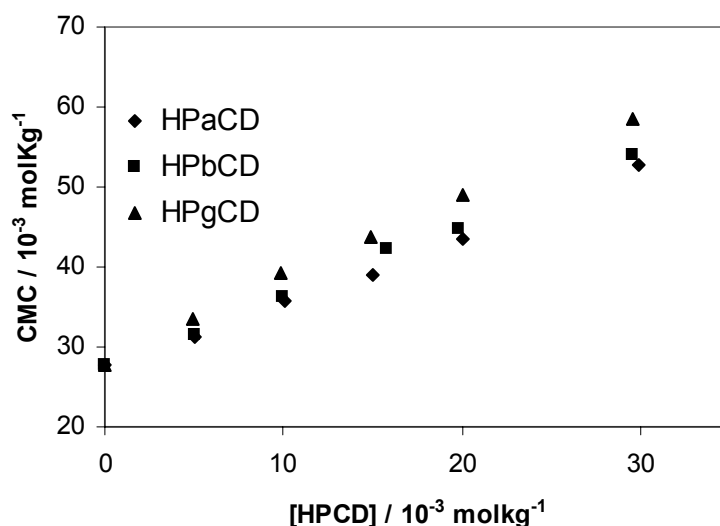


Fig. 4.8 Gráfica de CMC vs [HP- α , β y γ -CD]

En la figura 4.8 se observa que conforme se incrementa la concentración de HPCD la CMC se incrementa, esto se debe que a mayor concentración de ciclodextrina hay un mayor número de moléculas de HPCD disponibles para formar complejos las cuales tienen que saturarse antes de que se presente la etapa (II). Con estos resultados, se puede afirmar que la CMC tiene una tendencia lineal al aumentar la concentración de HP- α , β y γ -ciclodextrina. De los tres ajustes, si interpolamos la concentración de HPCD a cero, la CMC del OGP se aproxima mucho al valor experimental obtenido que fue de $27.83 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$. En la tabla 4.1 se presentan los resultados del ajuste correspondiente a la siguiente ecuación:

$$\text{CMC} = m [\text{HPCD}] + b \quad (1)$$

Tabla 4.1. Resultados del ajuste correspondiente a la CMC

HPCD	m	b	r ²
α	0.8367	27.201	0.9960
β	0.8909	27.513	0.9978
γ	1.0247	28.373	0.9986

Con respecto al calor de desmicelización el efecto es contrario al de la CMC; disminuyó conforme la concentración de HP- α , β o γ -CD aumenta. En la figura 4.9 se observa tal efecto, y el como varía el ΔH_{desm} para cada HPCD.

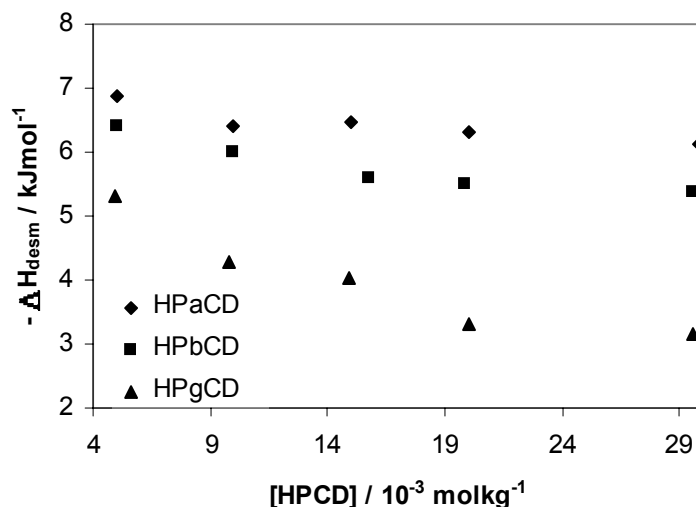


Fig. 4.9 Gráfica de $-Q$ vs [HP- α , β y γ -CD]

En la figura 4.9 se puede apreciar que la HPCD que presenta una mayor disminución en el ΔH_{desm} es la HP- γ -CD, después le sigue la HP- β -CD y por último la HP- α -CD. Posiblemente esta disminución se deba a que pueda existir una interacción entre los complejos de inclusión y las micelas presentes en disolución. En la tabla 4.2 se muestran los ajustes realizados para las HPCD's de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\Delta H_{\text{desm}} = m [\text{HPCD}] + b \quad (2)$$

Tabla 4.2. Parámetros del ajuste correspondiente al ΔH_{desm} .

HPCD	m	b	r ²
α	0.0259	-6.8523	0.7769
β	0.0409	-6.4261	0.8488
γ	0.0845	-5.3622	0.8597

De acuerdo a los resultados presentados de ΔH^0_{mic} , $T\Delta S^0_{\text{mic}}$ y ΔG^0_{mic} para las tres HPCD's el proceso de micelización (proceso inverso al de desmicelización) del OGP en presencia de la HP- α , β y γ -CD es un proceso espontáneo ya que ΔG^0_{mic} es

menor a cero. Para las tres ciclodextrinas modificadas la ΔH^0_{mic} es un proceso endotérmico y $T\Delta S^0_{mic}$ es mayor a cero, lo cual podría deberse a que la fuerza impulsora en el proceso de micelización del OGP se deba probablemente a la deshidratación de las moléculas de OGP al formar micelas.

4.3 Análisis de resultados de la complejación de las HPCD's con el OGP.

La complejación de la ciclodextrina con el tensoactivo, es uno de los primeros procesos que se lleva a cabo en la titulación del OGP en presencia de HPCD junto con la ruptura de micelas. En las siguientes figuras se muestran las gráficas de calor vs concentración de OGP al titular este en una disolución de HP- α , β y γ -CD.

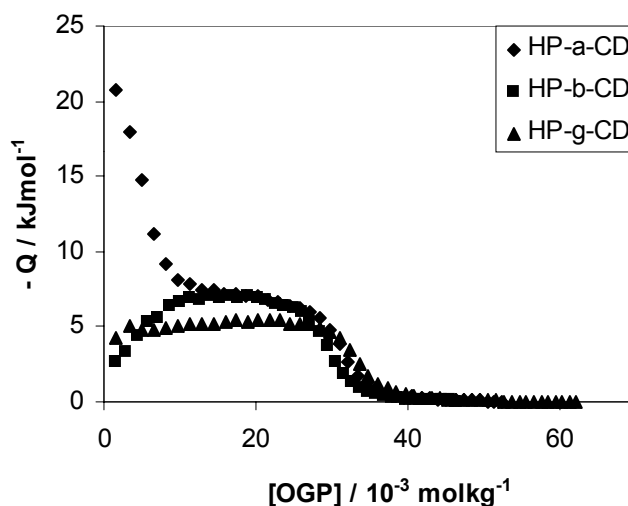


Fig 4.10. - Q vs [OGP] de la HP- α , β y γ -CD $\sim 5 \times 10^{-3}$ molkg⁻¹

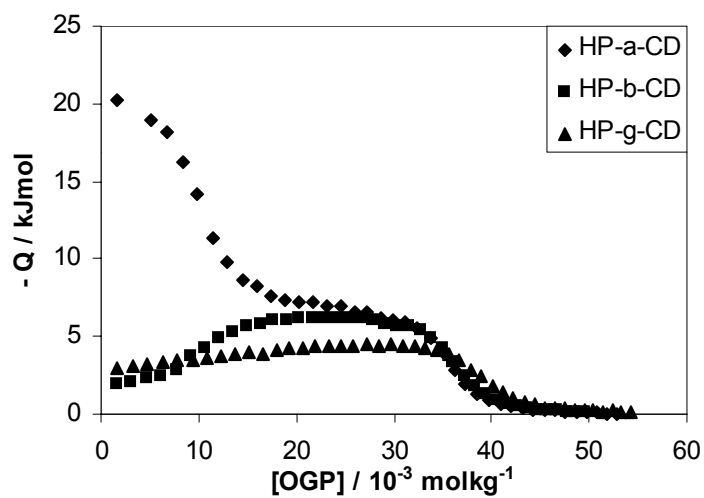


Fig 4.11. $-Q$ vs $[OGP]$ de la HP- α , β y γ -CD $\sim 10 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$

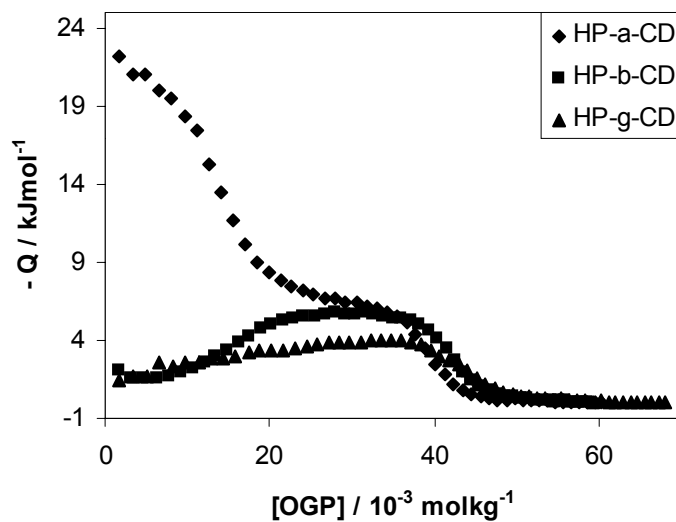


Fig 4.12. $-Q$ vs $[OGP]$ de la HP- α , β y γ -CD $\sim 15 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$

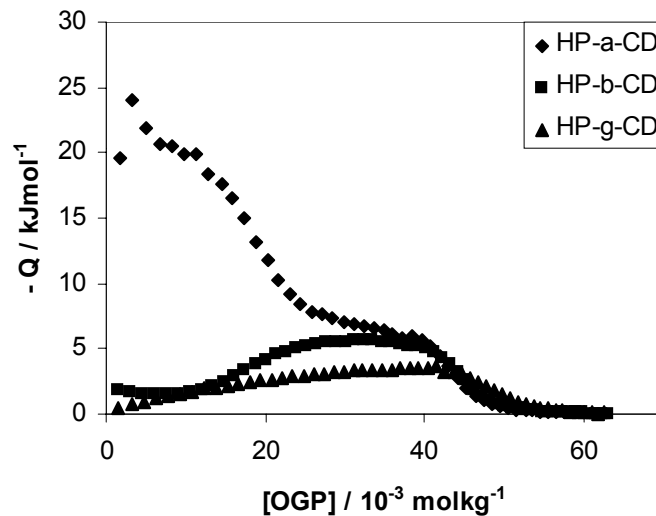


Fig 4.13. - Q vs [OGP] de la HP- α , β y γ -CD $\sim 20 \times 10^{-3} \text{ molkg}^{-1}$

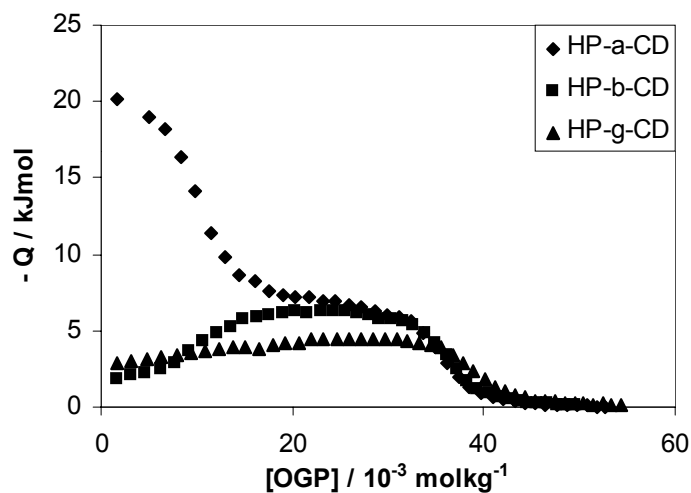


Fig 4.14. - Q vs [OGP] de la HP- α , β y γ -CD $\sim 30 \times 10^{-3} \text{ mol kg}^{-1}$

En las figuras 4.10 – 4.14 se observa que la complejación de las HPCD's es diferente para las tres, la HP- α -CD tiene un comportamiento contrario al de HP- β y γ -CD, ya que la formación del complejo ciclodextrina – tensoactivo de la HP- α -CD es un proceso exotérmico al igual que la ruptura de las micelas. Como resultado se suman estos dos procesos; en cambio, para la HP- β -CD e HP- γ -CD la formación del complejo de inclusión es un proceso endotérmico y como la ruptura de micelas es exotérmica, en consecuencia, estos dos procesos se restan. Éste comportamiento se presentó en cada una de las concentraciones de HPCD's.

Esta diferencia en la entalpía de formación del complejo de inclusión puede deberse a la diferencia de volumen de la cavidad de cada ciclodextrina, ya que la cavidad de la HP- α -CD tiene un diámetro de 4.7 Å, es posible que a esta longitud de la ciclodextrina sea la más adecuada entalpicamente de las tres HPCD's para la formación del complejo de inclusión y por esta razón la inclusión del tensoactivo en la ciclodextrina sea un proceso exotérmico.

De acuerdo a los resultados presentados de ΔH^0_{11} , ΔS^0_{11} y ΔG^0_{11} (tabla 3.10) para las tres HPCD's se observa que el proceso de complejación de las tres HPCD's con el OGP es un proceso espontáneo ya que ΔG^0_{11} es menor a cero. En el caso de la formación del complejo con HP- β -CD y con HP- γ -CD, el ΔH^0_{11} es positivo, es decir se trata de procesos endotérmicos; por lo que la fuerza impulsora en estos casos es entrópica. En contraste, la formación del complejo HP- α -CD es un proceso exotérmico; la entalpía es la fuerza impulsora para la formación de este complejo.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

5.1 Sobre el proceso de micelización del OGP

- ✓ Se logró validar la técnica calorimétrica de titulación tomada de la literatura para el tensoactivo no iónico n-octil- β -D-glucopiranosido.
- ✓ Se logró controlar el proceso de micelización del OGP utilizando ciclodextrinas modificadas
- ✓ Se determinó una concentración micelar crítica para el OGP de 27.83×10^{-3} mol kg⁻¹ y un ΔH_{desm} de -6.9 kJ mol⁻¹ en disolución acuosa a 25 °C, por medio de la técnica calorimétrica de titulación isotérmica.
- ✓ La presencia de las tres HPCD's tiene un efecto marcado sobre la CMC del OGP puro, de manera que la CMC se ve incrementada de manera lineal conforme la concentración de HP- α , β y γ -CD aumenta en disolución.
- ✓ El ΔH_{desm} disminuye conforme la concentración de HP- α , β y γ -CD aumenta, lo cual posiblemente se deba a que pueda existir una interacción entre los complejos de inclusión que se encuentran en disolución y las micelas presentes.

5.2 Sobre la complejación de HPCD-OGP

- ✓ Los complejos de inclusión HPCD-OGP se formaron con las tres hidroxipropil-ciclodextrinas utilizadas a todas las concentraciones de HPCD.
- ✓ Los complejos de inclusión más estables son los formados con la HP- α -CD y el menos estable es el formado con la HP- β -CD.
- ✓ Se determinó la K_{11} , ΔH^0_{11} , ΔG^0_{11} y ΔS^0_{11} para cada uno de los complejos de inclusión formados entre el OGP y las HP- α , β y γ -CD.
- ✓ De acuerdo con el software del equipo, los complejos de inclusión formados con el OGP tienen una estequiometría 1:1, pero conforme la concentración de HPCD aumenta, podría presentarse la estequiometría 1:2 y no pueden quedar descartadas estequiometrías más complejas. Esto se intuye a partir del hecho de que los ajustes considerando solamente una estequiometría 1:1 no reproducen con precisión los datos obtenidos experimentalmente.
- ✓ La K_{11} y el ΔH^0_{11} no presentan cambios significativos en todo el rango de concentración de HP- α , β y γ -CD utilizada

5.3 Recomendaciones para trabajos futuros

Las ciclodextrinas son moléculas muy versátiles con los cuales todavía queda mucho por hacer, y aún más con ciclodextrinas modificadas de las cuales todavía no hay muchos datos termodinámicos reportados. De igual manera los tensoactivos son moléculas muy interesantes y de los cuales hay una amplia gama que pueden ser estudiados. Pero, teniendo en cuenta los reactivos que se encuentran en el laboratorio y los equipos que se tienen se proponen los siguientes estudios:

- ✓ En esta tesis la temperatura de trabajo fue de 25 °C y el TAM permite trabajar en un intervalo de temperatura de 10 – 80 °C., por lo que se podría realizar un estudio del proceso de micelización del OGP en todo este intervalo de temperatura con la finalidad de observar como se ve afectada la CMC y ΔH_{desm} por un cambio de temperatura.
- ✓ El estudio realizado en esta tesis podría llevarse a cabo en las mismas condiciones de trabajo pero con ciclodextrinas nativas, solo que el rango de concentración de ciclodextrina sería menor ya que estas son menos solubles que las ciclodextrinas modificadas.
- ✓ Las ciclodextrinas modificadas se caracterizan por tener diferentes valores de sustitución molecular, por lo que se propone hacer un estudio en el cual la variante sea la sustitución molecular de la ciclodextrina. En el laboratorio se cuenta con HP- β -CD con las siguientes sustituciones moleculares 0.6, 0.8 y 1, la cual podría ser estudiada.

- ✓ Otro grupo de tensoactivos interesantes son los denominados géminis; en el laboratorio se cuenta con uno del cual se puede determinar la CMC y el ΔH_{desm} y sería muy interesante estudiar el fenómeno de la complejación con las ciclodextrinas, ya sean las nativas o las modificadas.
- ✓ Encontrar los mismos parámetros determinados en esta tesis, cambiando la cadena alifática del OGP por cadenas alifáticas de mayor y menor número de átomos de carbono.

APÉNDICE A

C	14	12.011	168.154
H	28	1.008	28.224
O	6	15.999	95.994
		PM _{Glucosi} =	292.372
		PM _{H₂O} =	18.015

Fórmula mínima
C₁₄H₂₈O₆

Datos a introducir

CONCENTRACIÓN DE LA DISOLUCIÓN

	MASA(g)	MOLES	X	MOLALIDAD	% PESO
OGP	1.614	5.52E-03	3.96E-03	0.22050	6.056
AGUA	25.0356	1.39E+00	9.96E-01		

V _{H₂O celda} (mL)=	2.2254
V _{inyectado} (μL)=	16
n _{OGP inyectado} =	3.31E-06

CONCENTRACIÓN DE OGP POR TITULACIÓN

Inyección	Vol _{celda} (mL)	n _{OGP en celda}	X ^{CELDA}	Molalidad (x 10 ⁻³ mol kg ⁻¹)
1	2.2414	3.3143E-06	2.6638E-05	1.4787
2	2.2574	6.6287E-06	5.2897E-05	2.9364
3	2.2734	9.9430E-06	7.8785E-05	4.3736
4	2.2894	1.3257E-05	1.0431E-04	5.7908
5	2.3054	1.6572E-05	1.2948E-04	7.1882
6	2.3214	1.9886E-05	1.5430E-04	8.5664
7	2.3374	2.3200E-05	1.7878E-04	9.9257
8	2.3534	2.6515E-05	2.0293E-04	11.2666
9	2.3694	2.9829E-05	2.2674E-04	12.5893
10	2.3854	3.3143E-05	2.5024E-04	13.8943
11	2.4014	3.6458E-05	2.7343E-04	15.1819
12	2.4174	3.9772E-05	2.9630E-04	16.4524
13	2.4334	4.3086E-05	3.1888E-04	17.7063
14	2.4494	4.6401E-05	3.4115E-04	18.9437
15	2.4654	4.9715E-05	3.6314E-04	20.1651
16	2.4814	5.3029E-05	3.8485E-04	21.3708
17	2.4974	5.6344E-05	4.0627E-04	22.5610
18	2.5134	5.9658E-05	4.2742E-04	23.7360
19	2.5294	6.2972E-05	4.4830E-04	24.8962
20	2.5454	6.6287E-05	4.6892E-04	26.0418
21	2.5614	6.9601E-05	4.8928E-04	27.1731
22	2.5774	7.2915E-05	5.0939E-04	28.2903
23	2.5934	7.6230E-05	5.2925E-04	29.3938
24	2.6094	7.9544E-05	5.4886E-04	30.4837
25	2.6254	8.2858E-05	5.6824E-04	31.5603
26	2.6414	8.6173E-05	5.8737E-04	32.6239
27	2.6574	8.9487E-05	6.0628E-04	33.6747
28	2.6734	9.2802E-05	6.2496E-04	34.7129
29	2.6894	9.6116E-05	6.4342E-04	35.7388
30	2.7054	9.9430E-05	6.6166E-04	36.7525

Hoja de cálculo elaborada.

Datos experimentales obtenidos de la titulación del OGP sobre HP- α -CD 5×10^{-3} mol kg⁻¹.

OGP

Rup

	[OGP] x 10 ³ mol kg ⁻¹	Tot μJ	Tot kJ mol ⁻¹	Com J
1	1.6956	-75067.00	20.7960	4.97E-02
2	3.3658	-64937.00	17.9897	3.96E-02
3	5.0114	-53203.00	14.7390	2.79E-02
4	6.6327	-40210.00	11.1395	1.49E-02
5	8.2304	-33231.00	9.2061	7.91E-03
6	9.8049	-29406.00	8.1464	4.09E-03
7	11.3568	-28153.50	7.7994	2.84E-03
8	12.8865	-26983.50	7.4753	1.67E-03
9	14.3946	-26835.50	7.4343	1.52E-03
10	15.8814	-25798.50	7.1470	4.80E-04
11	17.3474	-25939.00	7.1860	6.21E-04
13	20.2188	-25232.00	6.9901	
14	21.6250	-24325.00	6.7388	
15	23.0121	-23992.00	6.6466	
16	24.3805	-23154.00	6.4144	
17	25.7305	-22556.00	6.2488	
18	27.0625	-21562.00	5.9734	
19	28.3768	-20092.50	5.5663	
20	29.6739	-17301.00	4.7929	
21	30.9540	-13810.00	3.8258	
22	32.2175	-9752.50	2.7018	
23	33.4647	-6216.00	1.7220	
24	34.6960	-4585.00	1.2702	
25	35.9115	-3128.00	0.8666	
26	37.1117	-2147.00	0.5948	
27	38.2968	-1500.50	0.4157	
28	39.4670	-982.00	0.2720	
29	40.6227	-1273.00	0.3527	
30	41.7642	-903.00	0.2502	
31	42.8917	-747.00	0.2069	
32	44.0054	-385.00	0.1067	
33	45.1056	-658.00	0.1823	
34	46.1926	-448.00	0.1241	
35	47.2666	-352.00	0.0975	
36	48.3278	-299.00	0.0828	
37	49.3764	-274.00	0.0759	
38	50.4127	-234.00	0.0648	
39	51.4369	-195.00	0.0540	
40	52.4491	-172.00	0.0476	

Hoja de recopilación de datos para una titulación

Medido por: Sibila
 Nombre del archivo de datos HPGCD10.XPT

Fecha de inicio del experimento 18/Febrero/2003

METODO

Canal <u>2</u>	Bomba número <u>1</u>	Número de titulaciones <u>40</u>
Vol. por titulación <u>16 µL</u>	Sensibilidad <u>300 µW</u>	Agitadores encendidos <u>si</u>
Vol. de la jeringa utilizada <u>1000 µL</u>	Duración máxima de la titulación <u>15 minutos</u>	
Duración máxima de la línea base después de la titulación <u>15 minutos</u>		

<p>CELDA DE MUESTRA</p> <p>Disolución <u>HP-γ-CD</u></p> <p>Masa o volumen (mínimo 2 g) <u>2.2219 g</u></p> <p>Concentración <u>10.01 x 10⁻³ mol kg⁻¹</u></p> <p>Fecha de preparación de la disolución <u>18/Febrero/2003</u></p>	<p>CELDA DE REFERENCIA</p> <p>Disolución <u>HP-γ-CD</u></p> <p>Masa o volumen (mínimo 2 g) <u>2.2129 g</u></p> <p>Concentración <u>10.01 x 10⁻³ mol kg⁻¹</u></p> <p>Fecha de preparación de la disolución <u>18/Febrero/2003</u></p>
<p>JERINGA DE MUESTRA</p> <p>Disolución <u>OGP</u></p> <p>Concentración <u>225.61 x 10⁻³ mol kg⁻¹</u></p> <p>Fecha de preparación de la disolución <u>18/Febrero/2003</u></p>	<p>JERINGA DE REFERENCIA</p> <p>Disolución <u>H₂O</u></p> <p>Concentración <u>100 %</u></p> <p>Fecha de preparación de la disolución <u>18/Febrero/2003</u></p>

<u>DATOS DE DISOLUCIONES</u>		
MUESTRA	PESO (g) DE MUESTRA	PESO (g) DE AGÜA
HP-γ-CD	0.4613	25.1387
OGP	1.6137	24.4941

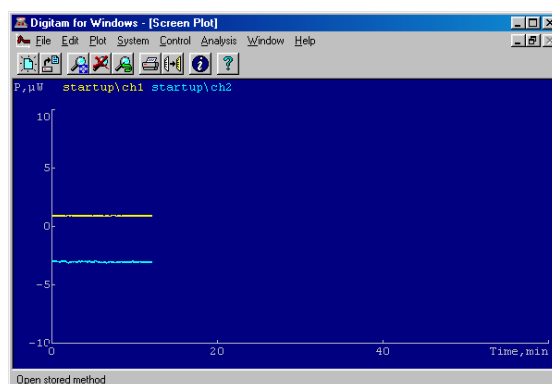
OBSERVACIONES

APÉNDICE C

En este apéndice se incluye la manera de programar el software del Digitam, con la finalidad de que sea más fácil el manejo de software para personas que tengan que utilizar éste equipo por primera vez.

Una vez que se obtiene de la plantilla de excel las condiciones experimentales para la titulación y que el equipo esta estabilizado se programa para que empiece la titulación, la manera de programarlo es la siguiente:

1. Una vez abierta la ventana de Digitam, la cual se presenta en la siguiente figura donde la línea color amarillo corresponde al canal 1 y la línea azul al canal 2.



2. En seguida se escoge del menú la opción de **Control** y después la de **Initiate Experiment...** con la cual se despliega el siguiente cuadro

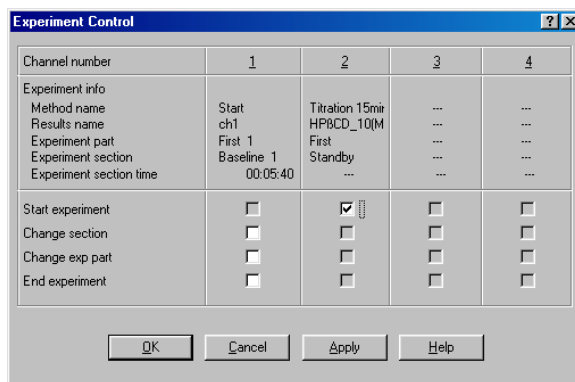
El cuadro anterior sirve para recopilar todos los datos referentes al experimento a enviar. En la casilla de **Chanel** se le indica el canal a utilizar, en la de **Operador** se introduce el nombre de la persona que va realizar la titulación, en la de **Results name** se indica el nombre del archivo en el que se va a guardar los datos de la titulación y la extensión de este archivo debe ser XPT, en la casilla de **Method name** se introduce el método que fue creado para la titulación a realizar, éste método contiene las condiciones experimentales a las que se va a enviar la titulación, y para recuperar éste método creado dentro de esta casilla se hace clic

con el botón izquierdo del ratón y se escoge la opción **Browse file** y se procede a buscar el archivo en el cual fue guardado el método creado, y por último se selecciona el método creado para que se guarde en esta casilla.

En la opción de **Sample information** la cual es opcional se recomienda que sea llenada, en la casilla de **Sample name** se coloca el nombre de la disolución colocada en la celda de muestra, en la casilla de **Sample id** se coloca la concentración de la disolución colocada en la celda de muestra, en **Sample amount** se coloca la cantidad de disolución pesada en la celda de muestra, en **Sample unit** la unidad de la medida realizada (gramos), en **Sample date** se pone la fecha en la que fue realizada la disolución que fue colocada en la celda.

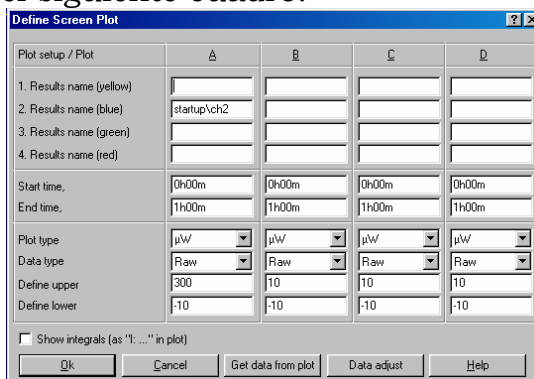
En la casilla de **Amplifier setting** se pone la sensibilidad a utilizar del equipo, en **Syringe pump number** se introduce el número del inyector a utilizar (1 si se utiliza el canal 1 y 2 para el canal 2). Por último en la casilla de **Additional info** se introduce algún comentario pertinente a la titulación. Una vez llenado este cuadro se da clic en **Close**.

- Una vez cerrado el cuadro anterior, en el menú de Digitam se da clic nuevamente a la opción **Control** y luego a **Experiment control** del cual se despliega el siguiente cuadro:



En este cuadro se selecciona el canal a utilizar en la titulación en la opción de **Start experiment**, después se da clic en **Apply** y por último se da clic en **Ok** y al hacer este clic se cierra esta ventana.

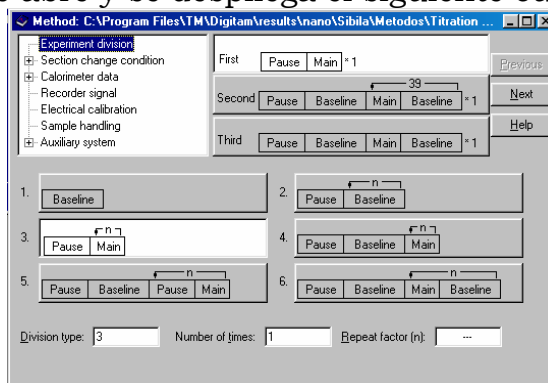
- Para poder observar el entalpograma correspondiente a la titulación, del menú Digitam se escoge la opción **Plot** y después **Define screen plot**, de la cual se despliega el siguiente cuadro.



Aquí en este cuadro se selecciona el color para el entalpograma (amarillo, azul, verde y rojo), en la opción **Results name** se hace clic en la casilla de la columna A en el color seleccionado y con el botón derecho del ratón se busca el archivo correspondiente a la titulación (el archivo guardado con la extensión XPT). Por último en la opción **Define upper** se introduce la sensibilidad utilizada para el experimento y se da clic en **Ok**, para la visualización del entalpograma y aquí comienza la titulación automáticamente.

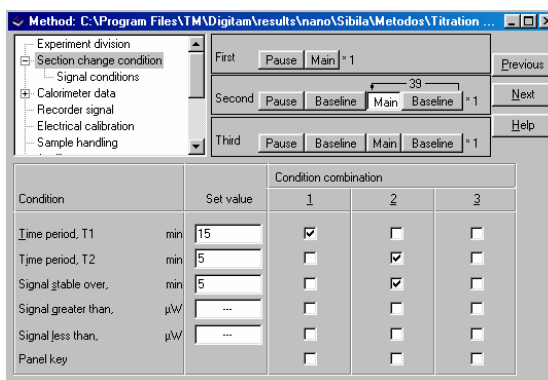
A continuación se indica como se programan las condiciones experimentales para una titulación calorimétrica en el software del Digitam.

1. Primero del menú de Digitam se escoge la opción **File**, después se elije **Open** y luego **Method**, y una vez seleccionada esta última opción se procede a buscar el método más similar al que se quiere crear. Ya que se escogió un método parecido se abre y se despliega el siguiente cuadro:



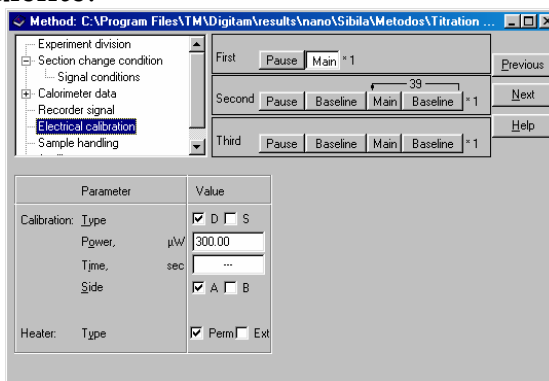
Las tres casillas indicadas como **First**, **Second** y **Third** se refieren a la primera calibración, a las inyecciones y a la segunda calibración respectivamente. Para introducir el número de titulaciones se hace clic en **Second** y después en la casilla **Repeat factor (n)** se introduce el número de titulaciones que se requieren, pero el número que se introduce debe ser n-1.

2. El siguiente paso es el de introducir los tiempos que se requieren para la calibración, línea base, titulación, etc., y para lo cual se escoge la opción **Section change condition** del menú de la cual se despliega la siguiente ventana:



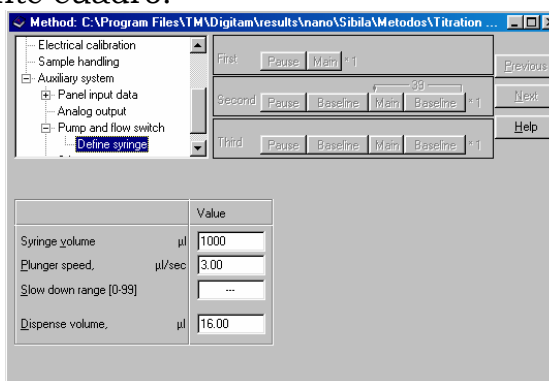
En este recuadro se introducen los tiempos necesarios para cada sección ya sean las calibraciones (**First** and **Third**) o la titulación (**Second**), estos tiempos son introducidos en la casilla **Time period T1**.

3. Luego del menú se escoge Electrical calibration para programar la sensibilidad a la cual la titulación se va a realizar y el cuadro que se despliega es el siguiente:



En este recuadro se programan las dos calibraciones que realiza el equipo en la titulación y esta solo se programan para **First** en **Main** y para **Third** en **Main**, los valores de sensibilidad se introducen en la casilla **Power**, en ambas calibraciones.

4. Por último, se escoge del menú la opción de **Auxiliary system**, después la opción **Pump and flow switch** y luego la opción **Define syringe** del cual se despliega el siguiente cuadro:



En la casilla **Syringe volume** se introduce el volumen de la jeringa a utilizar y en la casilla **Dispense volume** se introduce del volumen de la disolución a inyectar. Básicamente estos son los cambios que hay que modificar en la creación de un nuevo método. Y este método tiene que ser creado antes de empezar a correr la titulación.

REFERENCIAS

- I. D. Myers. *Surfaces, interfaces and colloids*. 2nd. Edition. Wiley – VCH. **1999**
- II. S. Voyutsky. *Colloid Chemistry*. Mir Publishers, Moscow. **1991**
- III. K. G. Furton and A. Noreius. Determining the Critical Micelle Concentration of Aqueous Surfactant Solutions. *J. Chem. Ed.*, **1993**, 70, 254-257
- IV. A. Adamson. *Physical Chemistry of Surfaces*. John Wiley and Sons. Inc. 5th edition. New York, **1990**.
- V. G. Garofalakis, B. Murray, D. Sarney. Surface Activity and Critical Aggregation Concentration of Pure Sugar Esters with Different Sugar Headgroups. *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, 229. 391-398.
- VI. R. Wenk, J. Seeling. Vesicle- Micelle Transformation of Phosphatidylcholine / Octyl- β -D-Glucopyranoside Mixtures As Detected with Titration Calorimetry. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, 101, 5224 -5231.
- VII. <http://www.redhucyt.oas.org/mercocyt/mercocyt/proyectosCB/pviii3.htm>.
Aplicaciones de las ciclodextrinas.
- VIII. J. Szejtli. *Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry*. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753.
- IX. Rekharsky, M.; Inoue, Y. *Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins*. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875-1917.
- X. Manual del TAM (Thermal Activity Monitor; Thermometric, Suecia)

- XI. S. Paula, W. Süs, J. Tuchtenhagen, A. Blume. *Thermodynamics of Micelle Formation as a Function of Temperature: A High Sensitivity Titration Calorimetry Study*. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 11742-11751.
- XII. S. Schmölzer, H. Hoffmann. *The Influence of Hydrophobically Modified Cyclodextrins (HM-CD) on the Aggregation Behaviour of Surfactants*. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* **2003**, 213, 157-166.
- XIII. P. Garidel, A. Hildebrand, R. Neubert, and A. Blume. *Thermodynamic Characterization of Bile Salt Aggregation as a Function of temperature and Ionic Strength Using Isothermal titration Calorimetry*. *Langmuir.* **2000**, 16, 5267 – 5275.
- XIV. G. Okafo, C. Bintz, S. Clarke and P. Camilleri. *Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography in a Mixture of Taurodeoxycholic Acid and β -Cyclodextrin*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1189 – 1193.
- XV. Z. Tan, X. Zhu, and G. Brown. *Formation of Inclusion Complexes of Cyclodextrins with Bile Salt Anions As Determined by NMR Titration Studies*. *Langmuir.* **1994**, 10, 1034 – 1039.
- XVI. M. Rosen, and S. Sulthana. *The Interaction of Alkylglycoside With Other Surfactants*. *Journal of Colloid and Interface Science.* **2001**, 239, 528 – 534.
- XVII. Z. Lattes, and A. Lattes. *Synthesis of New Sugar – Based Surfactants Having Biological Applications: Key Role of Their Self – Association*. *Colloid and surface A: Physicochem. Eng. Aspects.* **1997**, 123 – 124, 37-48.
- XVIII. www.sigma-sial.com/sigma/proddata/t6878.htm. Valor de CMC del Tritón X-100.

-
-
- XIX. CDATE, Database of Thermodynamic and transport properties for chemistry and Engineering. Department of Physical Chemistry. Institute for Chemical Technology (distributed by FIZ Chemie GmbH, Berlin); Praga **1991**.
- XX. Manual Sigma – Aldrich. **2003**.
- XXI. M. Rosen. *Surfactants and Interfacial Phenomens*. 2nd edition, John Wiley and sons. New York, **1989**.
- XXII. P. Molyneux, C. Rhodes, and J. Swarbrick. *Thermodynamic of micellization of N-Alkyl Betaines*. *Faraday Trans. 2*. **1965**, 61, 1043 - 1052.
- XXIII. S. Schmölzer and H. Hoffmann. *The Influence of Hyddrophobically Modified Cyclodextrins (HM-CD) on the Aggregation Behaviour of Surfactants*. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*. **2003**, 213, 157 – 166.
- XXIV. D. Balzer. *Nonionic surfactants. Alkyl polyglucosides*. Surfactant Science series. Vol. 91. **2001**
- XXV. A. Vega, A. Piñeiro and S. Pérez. *Thermodynamic of the interaction between hydroxipropyl- α -ciclodextrina and alkanols in aqueous solutions*. *Thermochimica acta*. **2003**, 405, 109 – 115.

CONGRESOS EN LOS QUE SE HA PRESENTADO ESTE TRABAJO DE TESIS.

Congreso: XXXII Reunión de invierno de Física Estadística

Tema: Microcalorimetry of surfactant - cyclodextrin interaction

Sesión: Póster

Autores: Sibila Concha-Santos, Héctor Chávez- Partida, Silvia Pérez-Casas y Ángel Piñeiro,

Ponente: Sibila Concha Santos

Fecha: 7 al 10 de enero del 2003

Lugar: Taxco, México

Congreso: XVIII Congreso Nacional de Termodinámica

Tema: Efecto de la presencia de hidroxipropil- α , β y γ – ciclodextrina en el proceso de micelización del *n*-octil- β -D-glucopiranosido.

Sesión: Póster

Autores: Sibila Concha-Santos, Silvia Pérez-Casas y Ángel Piñeiro,

Ponente: Sibila Concha Santos

Fecha: 8 al 12 de septiembre del 2003

Lugar: Celaya, México

Congreso: XVII European Colloid and Interface Society Conference

Tema: Micellization properties of *n*-octyl- β -D-glucopyranoside in presence of hydroxypropyl- α , β , y γ - cyclodextrins

Sesión: Póster

Autores: Sibila Concha-Santos, Silvia Pérez-Casas y Ángel Piñeiro

Ponente: Sibila Concha Santos

Fecha: 21 al 26 de septiembre del 2003

Lugar: Florencia, Italia.

Congreso: XVII European Colloid and Interface Society Conference

Tema: Thermodynamic study of the interaction between hydroxypropyl- α , β , y γ - cyclodextrins and *n*-octyl- β -D-glucopyranoside

Sesión: Póster

Autores: Sibila Concha-Santos, Ángel Piñeiro y Silvia Pérez-Casas

Ponente: Sibila Concha Santos

Fecha: 21 al 26 de septiembre del 2003

Lugar: Florencia, Italia.