

DIVISION DE CIENCIAS BASICAS E INGENIERIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA

**ESTUDIO DE ESPECIACIÓN QUÍMICA DE
LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS
TENOXICAM Y PIROXICAM CON
CATIONES METÁLICOS DE INTERÉS
BIOLÓGICO.**

TESIS QUE PRESENTA LA

M. EN F.Q. MARÍA DEL ROSARIO MOYA HERNÁNDEZ

PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

ASESOR: DR. ALBERTO ROJAS HERNÁNDEZ

MAYO DE 2003



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alberto Rojas Hernández por haber dirigido la presente Tesis.

A los demás integrantes del jurado por la cuidadosa revisión de la tesis que permitió mejorar sensiblemente el trabajo original: Dra. Laura Ma. Gasque Silva, Dr. Arturo Rojo Domínguez, Dr. Michel Picquart y Dr. Julio Arturo Soto Guerrero.

Al Dr. Enrique González Vergara, por su propuesta de trabajo con oxicams.

Al Dr. Alfredo Mederos Pérez por dirigir el trabajo experimental durante mi estancia en la Universidad de La Laguna, Islas Canarias, España, dentro del proyecto ALFA, financiado por la Comunidad Europea dentro del proyecto “Metales y Problemas Medioambientales”.

Al Dr. Sixto Domínguez Roldán, por su apoyo durante mi estancia en la Universidad de la Laguna.

A las áreas de Electroquímica y Química Analítica de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, donde se realizó la mayor parte del trabajo experimental de esta tesis.

Al grupo de trabajo del Istituto per lo Studio della Stereochimica ed Energetica dei Composti di Coordinazione, Florencia, Italia; por su colaboración en la síntesis y refinamiento de las estructuras cristalinas.

A la Q.M. Cecilia González Ibarra, por permitirme realizar parte del trabajo experimental en los laboratorios de Investigación de la Sección de Química Analítica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, por permitirme formar parte de esta institución y por el apoyo otorgado para realizar mis estudios de doctorado.

Al Dr. Josef Havel y al Dr. Ignasi Puigdomenech, por la copia de la aplicación del programa MEDUSA.

Al CONACyT, por el apoyo económico brindado durante mis estudios de doctorado.

ÍNDICE

RESUMEN.	<i>i</i>
1. INTRODUCCIÓN.	1
2. OBJETIVOS.	11
Hipótesis.	13
Objetivo General.	14
Objetivos Específicos.	15
3. ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM EN MEDIO ACUOSO.	17
3.1 Introducción.	19
3.2 Procedimiento Experimental.	24
3.3 Resultados.	26
3.4 Análisis de resultados con el programa computacional SQUAD.	32
3.5 Estructura cristalina de la especie Htenox.	40
4. ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON Cu(II).	43
4.1 Introducción.	45
4.2 Procedimiento Experimental.	49
4.3 Resultados.	50
4.4 Resultados del estudio de especiación en solución de los sistemas Cu(II)-tenoxicam y Cu(II)-piroxicam.	55
4.5. Estimación de la constante de precipitación de los complejos Cu(tenox) _{2(s)} y Cu(pirox) _{2(s)} .	67
4.6 Comparación de los resultados obtenidos con los reportados en la literatura.	73
4.7 Simulación de la distribución de los complejos de Cu(II)-tenoxicam en el organismo.	83

4.8 Estructura cristalina del complejo $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$.	86
5. ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON Fe(III) EN MEDIO ACUOSO, METANOL Y ACETONA.	91
5.1. Introducción.	93
5.2 Determinación de las constantes de hidrólisis de Fe(III).	96
5.3 Sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam en medio acuoso.	98
5.4 Resultados del estudio de especiación en medio acuoso de los sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam.	105
5.5 Simulación de la distribución de los complejos de Fe(III)-piroxicam en el organismo.	116
5.6 Especiación en metanol de los sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam.	118
5.7 Estudio de especiación en acetona de los sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam.	136
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.	155
6.1 Conclusiones.	157
6.2 Perspectivas.	161
7. REFERENCIAS.	163
APÉNDICE 1. Datos cristalográficos de Htenox.	175
APÉNDICE 2. Datos cristalográficos de $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$.	185
APÉNDICE 3. Diagramas de distribución como distribuciones de variable discreta.	193
A3.1 Introducción.	195
A3.2 Fracciones de Cantidad para la distribución de L en M.	197

A3.3 Fracciones de Concentración para la distribución de L en M.	202
A3.4 Fracciones de Cantidad para la distribución de M en L.	205
A3.5 Fracciones de Concentración para la distribución de M en L.	208
A3.6 Fracciones de Cantidad para la distribución total.	211
A3.7 Fracciones de Concentración para la distribución total.	214
A3.8 Aplicación de los Diagramas de Distribución de variable discreta al sistema Fe(III)-piroxicam-acetona..	216
A3.9 Nomenclatura de las fracciones definidas en este apéndice.	247
A3.10 Nomenclatura de los parámetros de las distribuciones definidas en este apéndice.	248
APÉNDICE 4. Estudio de especiación química de los fármacos piroxicam y tenoxicam con los cationes alcalinotérreos Mg(II), Ca(II),Sr(II) y Ba(II).	249
A4.1 Resultados del estudio de especiación de Mg(II), Ca(II), Sr(II) y Ba(II) con los fármacos piroxicam y tenoxicam.	251
APÉNDICE 5. Descripción de los programas computacionales utilizados para la especiación	263
A5.1 Descripción del programa SQUAD.	265
A5.2 Descripción del programa TRIANG.	269
A5.3 Descripción del programa MEDUSA.	271
APÉNDICE 6. Equipo y Reactivos.	273

RESUMEN

El estudio de los diferentes papeles que juegan los metales en las diferentes áreas de la Química Inorgánica Medicinal es objeto cada vez más de un estudio amplio y profundo.

Dada su importancia biológica y sus implicaciones farmacéuticas, se ha incrementado el interés en la química de coordinación de ligantes con átomos metálicos durante las últimas décadas.

Los fármacos piroxicam y tenoxicam, quienes forman parte de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos se han utilizado con éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide, debido a sus propiedades analgésicas y antipiréticas. Por otra parte, el potencial del cobre como agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades reumáticas es conocido desde hace mucho tiempo. En el presente trabajo, se realizó un estudio de especiación de dichos fármacos con Cu(II) y otros cationes de interés biológico, como Fe(III), Mg(II) y Ca(II), extendiéndose a Sr(II) y Ba(II), dado que el área de Química Analítica de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, tiene muchos años de experiencia en estudios de especiación en soluciones acuosas, tanto en sistemas orgánicos como inorgánicos y puede realizar contribuciones significativas en este campo.

A continuación, se describe brevemente el contenido de cada uno de los capítulos que conforman esta tesis.

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN. Se describe la importancia de la Química Inorgánica Medicinal, su desarrollo y la importancia de los iones metálicos en los sistemas vivos. Se

trata también la relación del cobre con las enfermedades reumáticas y el uso cada vez más común de los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de este padecimiento.

Capítulo 2: OBJETIVOS. Se plantea una hipótesis y un objetivo general que posteriormente es desglosado en objetivos particulares.

Capítulo 3: ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM EN MEDIO ACUOSO. Se estudian los antecedentes del comportamiento ácido-base de los fármacos estudiados. Se presenta el comportamiento espectrofotométrico de estos fármacos en función del pH y se calculan sus valores de pKas. Finalmente se presenta la estructura cristalina refinada del monocristal de la especie Htenox.

Capítulo 4: ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON Cu(II). Se estudian los antecedentes sobre la influencia de los complejos de Cu(II) con la acción de los fármacos piroxicam y tenoxicam. Se presentan los resultados del comportamiento espectrofotométrico de los sistemas Cu(II)-tenoxicam y Cu(II)-piroxicam en medio acuoso en función del pH. Se estiman las constantes de precipitación de los complejos sólidos $\text{Cu}(\text{tenox})_{2(s)}$ y $\text{Cu}(\text{pirox})_{2(s)}$. También se realiza una comparación de los resultados obtenidos en este trabajo, con los reportados en la literatura. Finalmente, se presenta la estructura cristalina del complejo $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$.

Capítulo 5: ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON Fe(III). Se estudian los antecedentes sobre los complejos de Fe(III) con los fármacos piroxicam y tenoxicam. Se determinan las constantes de hidrólisis de

Fe(III) bajo condiciones fisiológicas. Se presentan los resultados del estudio de especiación en medio acuoso de los sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam. Además, se realiza un estudio de especiación de estos sistemas en metanol y acetona.

Capítulo 6: CONCLUSIONES. Se presentan los resultados más importantes, así como las aportaciones del presente trabajo.

Capítulo 7: REFERENCIAS.

APÉNDICE 1. Se muestran las tablas correspondientes a los datos cristalográficos de Htenox.

APÉNDICE 2. Se muestran las tablas correspondientes a los datos cristalográficos de $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$.

APÉNDICE 3. Se muestra la distribución de especies como una distribución de variable discontinua, la cual resulta ser el coeficiente estequiométrico y se propone una forma diferente de representar los Diagramas de Distribución de Especies, en función de sus variables naturales (coeficientes estequiométricos). Además se definen dos nuevos tipos de fracciones, las fracciones de concentración y las fracciones totales, se muestran los diagramas obtenidos con esta metodología para los sistemas de Fe(III) estudiados en el capítulo 5. Se demuestra que esta forma de representar las distribuciones es una manera más clara de extraer toda la información contenida en un Diagrama de Distribución.

APÉNDICE 4. Se presenta el estudio de especiación de los fármacos piroxicam y tenoxicam con los cationes alcalinotérreos Mg(II), Ca(II), Sr(II) y Ba(II).

APÉNDICE 5. Se muestra una descripción de los programas utilizados para la especiación química de los sistemas.

APÉNDICE 6. Se muestra una lista de los reactivos y los equipos utilizados en el desarrollo del trabajo experimental.

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, el hombre ha usado diferentes compuestos químicos para curar enfermedades⁽¹⁾. Sobre estos compuestos se ignoraba tanto su estructura molecular hasta ahora su acción precisa sobre el correspondiente organismo. En la actualidad, los químicos sintetizan moléculas con propiedades farmacológicas bien determinadas que constituyen la base de los medicamentos⁽²⁾.

En realidad, el diseño y síntesis de nuevas moléculas con propiedades determinadas es la base del trabajo de los químicos que se dedican a la búsqueda de nuevos medicamentos⁽³⁾. En este caso, el trabajo del químico está en el área de la química médica, un campo interdisciplinario que comprende la Química, Bioquímica, Fisiología y la Toxicología, e implica el descubrimiento, desarrollo y comercialización de fármacos incluyendo el diseño⁽⁴⁾.

Es bien conocido, desde hace muchos años, que la salud humana y la vida animal, requiere de la provisión de cantidades adecuadas de numerosas sustancias orgánicas (proteínas, azúcares, vitaminas, etc.) y de componentes inorgánicos como calcio y hierro. Los requerimientos de muchos otros elementos inorgánicos no fueron conocidos en mucho tiempo, ya que ellos están presentes en los tejidos humanos en concentraciones muy pequeñas⁽⁵⁾.

Cuando existe un exceso de un ion metálico o se acumula sin control en un órgano de un sistema del ser humano, aparecen desórdenes que es necesario controlar. Por otra parte, también pueden aparecer desórdenes por la deficiencia del ion metálico. Actualmente, los grandes adelantos del análisis químico han permitido que las

enfermedades provocadas por la deficiencia o exceso de algunos metales hayan sido ampliamente reconocidas. ⁽⁵⁻⁷⁾

Es fundamental considerar la importancia de trazas de elementos para mantener la salud humana, pues una deficiencia o bien un exceso de ciertos iones metálicos puede provocar una enfermedad. En casos de sobreconcentración del metal, la terapia de quelación con ligantes poderosos puede ser usada para reducir el riesgo de serios efectos sobre la salud, por la aceleración de la velocidad natural de excreción del metal dañino ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

La Química Inorgánica Medicinal ha existido como una disciplina, desde los últimos 30 años, aunque ha sido practicada desde hace más de 5000 años ⁽¹¹⁾. El estudio de los diferentes papeles que juegan los metales en las diferentes áreas de la Química Inorgánica Medicinal es objeto cada vez más de un estudio amplio y profundo: el papel de los elementos esenciales (Fe, Cu, Zn, Se, etc.); el control de la toxicidad por metales tóxicos o esenciales en exceso, especialmente mediante la terapia de quelación; el uso de agentes de diagnóstico para detectar tejidos enfermos en el organismo vivo; agentes de contraste usando RMN con agentes paramagnéticos externos como es el caso de Gd(III) o agentes de contraste para imágenes con Rayos X como Ba, W, Mo, etc; agentes terapéuticos para combatir diferentes enfermedades utilizados principalmente como compuestos de coordinación como Li (contra la depresión), Pt (anticáncer), Au (antiartrítico) y Bi (antiulcerante); y radiofármacos usados en forma de compuestos de coordinación tanto como agentes de diagnóstico (⁹⁹Tc) como terapéuticos, especialmente para combatir células cancerosas como Re ^{186(12,-14)}.

Dado que los iones metálicos pueden formar compuestos de coordinación con diferentes fármacos; los estudios de especiación química son fundamentales tanto para conocer el papel de las metaloenzimas en los seres vivos así como en el uso de compuestos metálicos como agentes de diagnóstico o terapéuticos en medicina. De ahí lo citado por Helmut Siegel⁽⁸⁾: “If you think that Biochemistry is the Organic Chemistry of living systems, then you are misled: **BIOCHEMISTRY IS THE COORDINATION CHEMISTRY OF LIVING SYSTEMS**”.

Actualmente, no existe la menor duda de que los iones metálicos presentan una gran variedad de papeles importantes en los sistemas biológicos. La presencia de fármacos que tengan la capacidad de competir con los ligantes naturales por los iones metálicos, cambia la distribución de estos iones en el plasma sanguíneo y en otros fluidos. A su vez, la presencia de iones metálicos puede afectar la biodisponibilidad del fármaco^(6,7,12).

Es factible que el conocimiento de la distribución de equilibrio y de las especies formadas durante la interacción de un fármaco, complejante potencial, y ciertos iones metálicos, proporcione información que pueda utilizarse no sólo para acercarse a mecanismos de acción del fármaco y de la enfermedad que combate, sino también a disminuir efectos colaterales y/o potenciar la acción del fármaco vía la formación de complejos metálicos. Los progresos en la química de coordinación medicinal, son ampliamente dependientes del conocimiento no sólo de la termodinámica (equilibrio y estructuras), también de la cinética (mecanismos) de reacciones de complejos metálicos, especialmente bajo condiciones biológicas.⁽¹²⁾

Con respecto a los problemas de contaminación ambiental^(15,16), la implementación de técnicas analíticas útiles en la detección de cationes metálicos contaminantes (Be (II), Cd (II), Pb (II), Hg(II), etc.) presentes en las aguas que serán utilizadas para el consumo humano o en aguas residuales es de importancia fundamental. En la propuesta, optimización y realización de dichas técnicas, es necesario el conocimiento químico detallado de tales cationes en solución. Para esto se requiere de la correcta determinación de parámetros fisicoquímicos de los sistemas que permitan lograr su adecuada especiación; y de esta manera implementar nuevos métodos de detección, cuantificación y eliminación. La terapia de quelación es el método más utilizado para luchar contra la contaminación por metales tóxicos o esenciales en exceso^(5,17). Actualmente, se ha tenido éxito en conseguir buenos agentes secuestrantes para diferentes iones tóxicos como Be(II)⁽¹⁸⁻²⁰⁾, el esencial en exceso Fe(III)^(21,22), Cd(II)^(22,23) y Pb(II)⁽²⁴⁾.

Dada su importancia biológica y sus implicaciones farmacéuticas, se ha incrementado el interés en la química de coordinación de ligandos durante las últimas décadas. El uso de átomos metálicos, que por sí mismos poseen propiedades farmacológicas⁽²⁵⁾, aplicados a ligandos que a su vez son drogas activas, puede desarrollar drogas más fuertes, más selectivas y menos tóxicas⁽²⁶⁾.

Actualmente, se han sintetizado una gran cantidad de complejos metálicos con diferentes drogas, los cuales mejoran la calidad del fármaco, disminuyendo sus efectos secundarios e incrementando su acción farmacológica^(25,27-30).

Una de las enfermedades más comunes en la actualidad es la artritis reumatoide, que causa inflamación en músculos y articulaciones^(5-7,12). Entre los fármacos utilizados en

estos últimos años se encuentra la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs); entre ellos se encuentran, el piroxicam, tenoxicam, meloxicam, isoxicam y lomoxicam⁽³⁰⁾. De estos, piroxicam y tenoxicam han sido de los fármacos más utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas, debido a sus propiedades analgésicas y antipiréticas.

El cobre es un elemento esencial y es requerido para el metabolismo normal del hombre. Así como las grasas esenciales, aminoácidos y enzimas, el cobre es requerido para un metabolismo normal de todos los tejidos. Éste existe en sistemas biológicos como una variedad de complejos. La sangre de un adulto contiene aproximadamente 76 mg de cobre, la concentración promedio en suero es $1.1-2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ ⁽³¹⁾. Con la excepción de la enfermedad de Wilson, el cual es un padecimiento genético asociado con la acumulación de cobre debido a la incapacidad de excretarlo, no se conocen enfermedades degenerativas en el hombre como resultado de la exposición al cobre.

Por mucho tiempo, la relación entre el cobre y la artritis reumatoide se mantuvo al nivel de remedio casero al utilizarse el metal en brazaletes, pulseras y anillos⁽³¹⁾. Pero tan pronto como se pudo comprobar la disolución de pequeñas cantidades de cobre por el sudor, se empezó a comprobar su actividad y a extenderse los estudios al respecto. El potencial del Cu como agente terapéutico en el tratamiento de enfermedades reumáticas, fue reconocido por Hangartner en 1939, cuando observó que los mineros de Cu en Finlandia estaban libres del reumatismo⁽³²⁾.

La actividad antiinflamatoria de los complejos de cobre ha sido demostrada en varios animales de experimentación y la alteración del metabolismo de este elemento por la artritis reumatoide, se ha hecho patente debido a que esta enfermedad genera un desbalance local de este elemento.

Ahora, se han sintetizado diferentes complejos de cobre y otros metales, con los antiinflamatorios no esteroidales, en los cuales se ha observado que es posible mejorar la calidad de la droga y disminuir los daños en el sistema gastrointestinal, y en general se observa que la actividad antiinflamatoria se incrementa.⁽³²⁻³⁸⁾

La predicción del comportamiento fisicoquímico, desde el punto de vista termodinámico, requiere del conocimiento de las constantes termodinámicas. En la literatura⁽³⁹⁻⁴³⁾, existen diferentes valores, pero frecuentemente son contradictorios, lo que hace poco confiable las predicciones hechas de esta manera.

La causa de esta incongruencia tiene su origen en la complejidad química de estos sistemas, especialmente con iones metálicos que se hidrolizan fuertemente. Dicha complejidad radica en la dificultad que existe para establecer condiciones de amortiguamiento, tales que favorezcan el predominio de un solo equilibrio; ya que por una parte los iones inorgánicos pueden además de la formación de especies hidrolíticas, presentar fenómenos de polinucleación, formación de compuestos mixtos, etc.

Es por esto que, para la correcta determinación de constantes de equilibrio y parámetros cinéticos, resulta indispensable tomar en cuenta la contribución de cada uno de estos fenómenos relacionados con este tipo de compuestos.

Actualmente resulta importante utilizar métodos numéricos⁽⁴⁴⁻⁵⁰⁾ que ofrecen mayor exactitud que los métodos gráficos comunes empleados en la determinación de estas constantes termodinámicas.

En esta tesis doctoral, se estudiará la interacción existente entre el Cu(II) con los fármacos antiartríticos no esteroideos (NSAIDs) piroxicam y tenoxicam, para lo cual es necesario conocer la especiación química correspondiente a las interacciones entre el ion Cu(II) y los fármacos citados. Para ello usamos los principios de la química de la coordinación, efectuando estudios tanto en solución, como en estado sólido.

Dado que el Fe(III) es un metal esencial también consideramos imprescindible estudiar su interacción con los fármacos citados. Como quiera que los iones alcalinotérreos Ca(II) y Mg(II) son también iones fundamentales en los organismos vivos, también se efectuarán estudios de especiación química con estos iones alcalinotérreos que ampliamos al Sr(II), Ba(II).

Durante el desarrollo de este trabajo se determinarán por medio de programas computacionales los parámetros fisicoquímicos de estos sistemas de interés en el análisis químico. En estos estudios resulta importante incorporar el análisis de los equilibrios ácido-

base y complejación, porque del conocimiento obtenido se pueden deducir las aplicaciones de los mismos.

2. OBJETIVOS

HIPÓTESIS

SI LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS TENOXICAM Y PIROXICAM TIENEN UNA ESTRUCTURA QUE PERMITE PREDECIR VARIOS CENTROS POSIBLES DE COORDINACIÓN, ENTONCES SE COORDINARÁN CON CATIONES METÁLICOS DE INTERÉS BIOLÓGICO COMO Cu(II) Y Fe(III), CUYO ESTUDIO DE ESPECIACIÓN QUÍMICA SERÁ POSIBLE UTILIZANDO BÁSICAMENTE LA TÉCNICA ESPECTROFOTOMÉTRICA.

OBJETIVO GENERAL

ESTUDIAR LA ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRAMACOS ANTIINFLAMATORIOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON CATIONES METÁLICOS DE INTERÉS BIOLÓGICO COMO Cu(II) Y Fe(III).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las propiedades ácido-base de los ligantes piroxicam y tenoxicam, bajo condiciones pseudofisiológicas ($37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl), utilizando la técnica espectrofotométrica.
2. En su caso, se obtendrán cristales de estos fármacos y se determinará su estructura por difracción de rayos X.
3. Estudio de especiación de los fármacos antiartríticos piroxicam y tenoxicam con el ion Cu(II), a $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl, determinando las especies complejas formadas y sus correspondientes constantes de estabilidad.
4. Estudio de especiación de los fármacos antiartríticos piroxicam y tenoxicam con el ion Fe(III), a $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl, determinando las especies complejas formadas y sus correspondientes constantes de estabilidad. Adicionalmente, se estudiarán los diferentes complejos formados en metanol y acetona.
5. Preparación de especies complejas sólidas cristalinas, con el fin de conocer mejor las interacciones ligando-metal; estudiando su estructura mediante la difracción de rayos X. El conocimiento de estas estructuras nos permitirá conocer mejor los mecanismos de la interacción entre el metal y el ligante en solución acuosa.

**3. ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS
FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM EN
MEDIO ACUOSO.**

3.1 Introducción.

Entre los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas, se encuentra la familia de los “oxicams”⁽³⁰⁾, entre los cuales se encuentran, el meloxicam, piroxicam¹, tenoxicam², lomoxicam e isoxicam, cuyas estructuras se muestran en la figura 3.1.

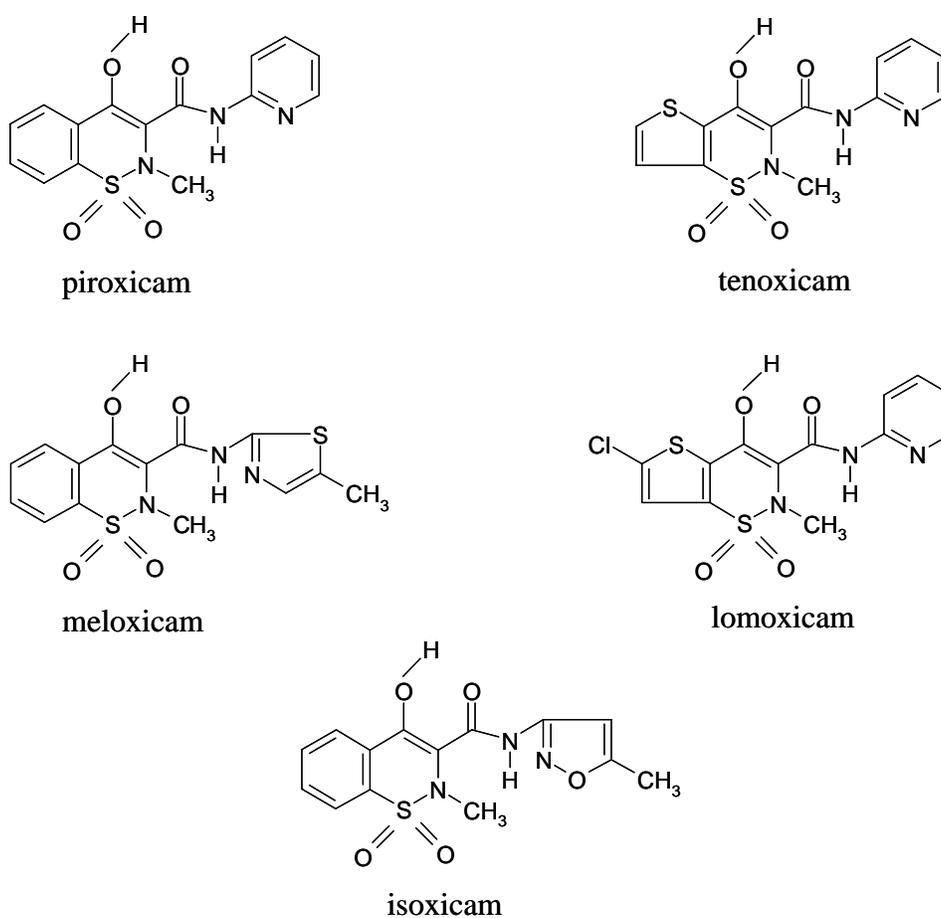
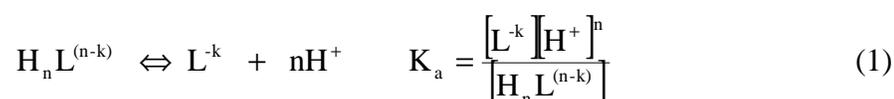


Figura 3.1. Estructura química de los miembros de la familia de los oxicams.

¹ (4-Hydroxy-2-methyl-3-[pyrid-2-yl-carbamoyl]-2,4-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide).

² (4-Hydroxy-2-methyl N-2 pyridinyl-2H-thieno [2,3-e]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide).

Es sabido que las propiedades ácido-base de los fármacos son de fundamental importancia en farmacología. Para caracterizar la capacidad de ionización (disociación/protonación) de las moléculas, se calculan los valores de pKa o bien log K (equilibrio 1). En la estructura química de los fármacos que se muestran en la figura 3.1, es posible observar que para piroxicam y tenoxicam existen dos centros con carácter ácido-base; el grupo enol y el nitrógeno piridínico.



En 1973, Lombardino⁽⁵¹⁾ reporta un pKa de 6.3 para piroxicam. Este valor fue obtenido por titulación potenciométrica en una mezcla dioxano-agua (2:1), con hidróxido de sodio como titulante. El valor fue asignado a la ionización del grupo enólico en la molécula.

Posteriormente, en 1984, Bernhard y Zimmermann⁽⁵²⁾, reportan un estudio espectrofotométrico para el comportamiento ácido-base de los oxicams. Aquí, ellos reportan dos valores de pKa para cada uno de los fármacos, piroxicam y tenoxicam. El estudio espectrofotométrico, se realizó en mezclas DMSO-reguladores en relación 1:100, a temperatura de 22±0.5°C, reportando así lo que ellos llaman “valores aparentes de pKa” denotados como pKa* (tabla 3.1).

Tabla 3.1.

Valores de pKa de piroxicam y tenoxicam, reportados por Bernhard y Zimmermann⁽⁵²⁾.*

SUSTANCIA	pKa*
piroxicam	$pK_1^*=1.86\pm 0.06$
	$pK_2^*=5.46\pm 0.04$
tenoxicam	$pK_1^*=1.07\pm 0.11$
	$pK_2^*=5.34\pm 0.06$

Los autores asignan el primer valor de pKa al grupo enólico y el segundo al grupo piridínico, explicando el valor tan bajo del pK_1^* por la formación de dos puentes de hidrógeno que dan lugar a la formación dos anillos de seis miembros que estabilizan la molécula.

En 1993, Ruey-Shivan Tsai⁽⁵³⁾, realiza un estudio del comportamiento ácido-base de los oxicams. Para asignar los valores correspondientes de pKa, realiza estudios potenciométricos en mezclas agua/etanol; sus resultados concuerdan con Bernhard y Zimmermann al asignar el primer valor de pKa al grupo enólico y el segundo al piridínico.

Estos autores explican la alta acidez del grupo enólico a partir de una caracterización del comportamiento de protonación, el cual revela cuatro procesos de protonación/desprotonación como se muestra en la figura 3.2.

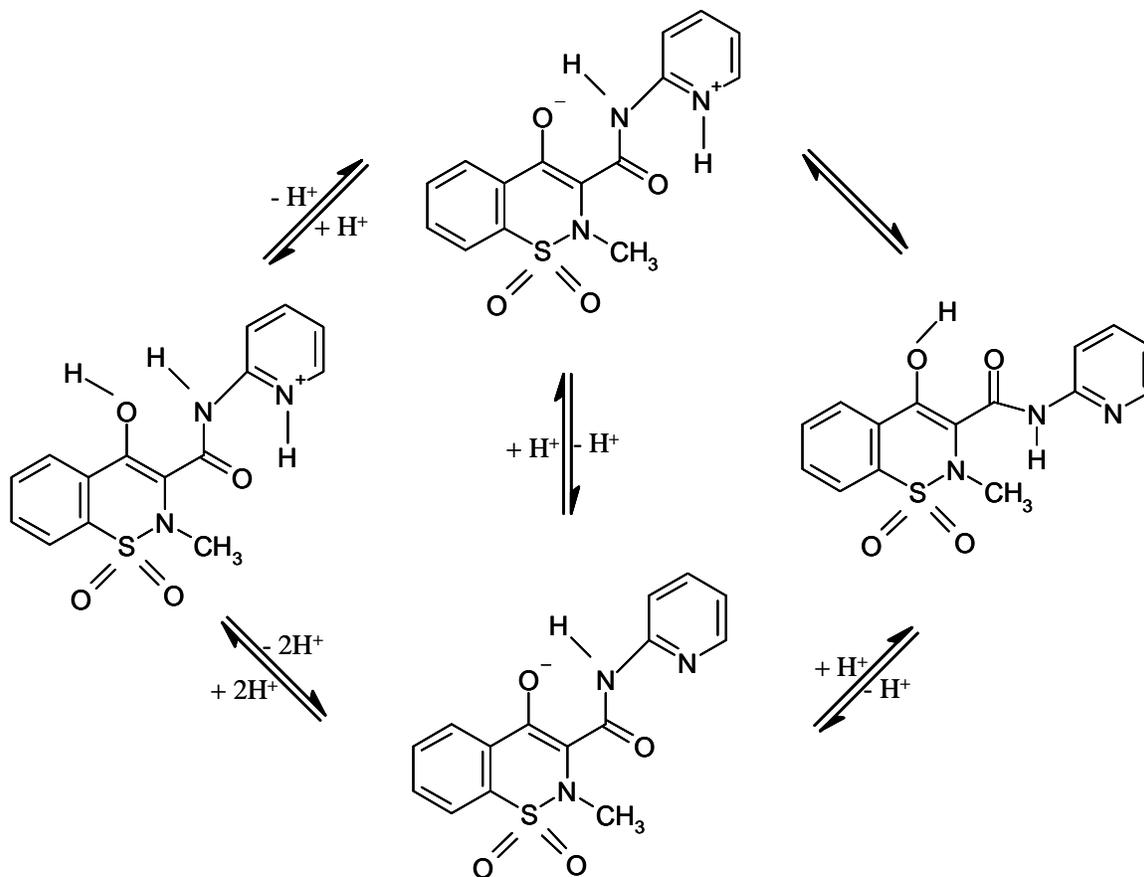


Figura 3.2. Comportamiento de ionización microscópico de piroxicam⁽⁵³⁾.

Finalmente, en el 2000, Krisztina Takács-Novák⁽⁵⁴⁾ estudia el comportamiento microscópico de ionización de diferentes fármacos polipróticos, entre ellos el piroxicam; a fuerza iónica impuesta de 0.15M y 25±0.5°C. Esto lo hace, a partir de valoraciones pHmétricas, seguidas espectrofotométricamente. Los resultados obtenidos para los pKa' de piroxicam se muestran en la tabla 3.2.

Tabla 3.2.

Valores de pKa' de piroxicam, calculados por Krisztina Takács-Novák.

SUSTANCIA	pKa'
piroxicam	pKa ₁ =1.88±0.01
	pKa ₂ =5.29±0.02

3.2. Procedimiento Experimental.

Se realizó un estudio de especiación química de los fármacos piroxicam y tenoxicam en medio acuoso, bajo condiciones pseudofisiológicas (temperatura de $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl), manteniendo una atmósfera inerte de N_2 .

Uno de los problemas que presenta la especiación química de la familia de los oxicams en medio acuoso es su baja solubilidad en agua. Sin embargo, los coeficientes de absorptividad molar son suficientemente grandes para permitir realizar el estudio a concentraciones donde la precipitación puede evitarse.

Se prepararon soluciones de piroxicam y tenoxicam de diferentes concentraciones, a las cuales se les modificó el pH tanto hacia medio ácido como básico para verificar si ocurría o no la precipitación del fármaco. Se eligió una concentración de $1.0 \times 10^{-4}\text{M}$ para realizar su especiación en medio acuoso.

Se prepararon soluciones de piroxicam y tenoxicam de concentración $1.0 \times 10^{-4}\text{M}$, disolviendo inicialmente las especies neutras (Hpirox y Htenox) con una cantidad equivalente de NaOH para obtener los aniones pirox^- y tenox^- , posteriormente se valoraron con HCl estandarizado de concentración 0.001M , obteniendo los espectros de absorción de los sistemas cada 0.2 unidades de pH en un intervalo de longitud de onda entre 230-450nm. El intervalo de pH trabajado fue de 1.2 pH 10.0 para piroxicam y de 0.5 pH 8.0.

Cada una de las valoraciones se repitió por triplicado para verificar la reproducibilidad de los resultados.

Todos los espectros obtenidos fueron corregidos por dilución para realizar los estudios de especiación.

3.3. Resultados.

Piroxicam.

La figura 3.3 muestra una selección de los espectros de absorción de piroxicam en función del pH.

En los valores más altos de pH se presenta un máximo en 350nm, otro a 285nm y uno más a 250nm. Al disminuir el valor de pH en el sistema, el máximo de 285nm comienza a desaparecer, mientras que el de 350nm se recorre a 360nm. Se observa la presencia de un punto isobéptico a 300nm, lo cual indica la existencia de un equilibrio que involucra el intercambio de protón.

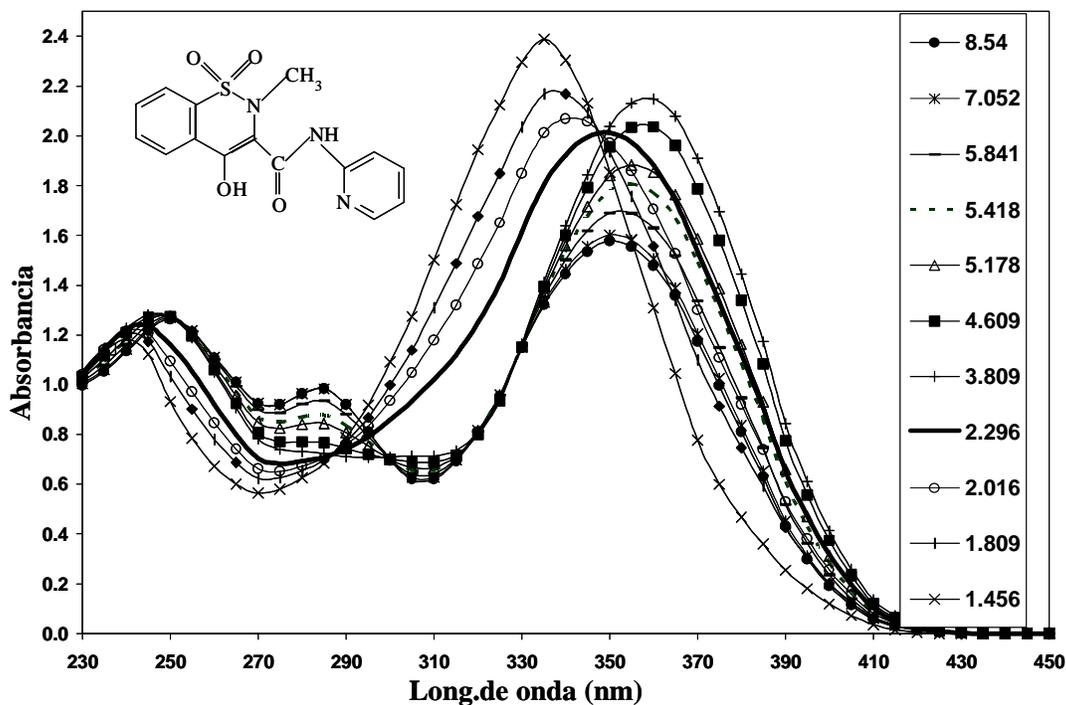


Figura 3.3. Espectros de absorción de piroxicam a una concentración $1.0 \times 10^{-4} M$ en función del pH.

Al seguir disminuyendo el pH, el máximo de 350nm se recorre a 335nm, mientras que el de 250nm se recorre a 240nm. Se observan 2 puntos isobésticos, uno a 290nm y otro a 350nm, lo que explica la existencia de otro equilibrio que involucra el intercambio de protón.

Para los valores más ácidos de pH, se presenta el máximo más importante en 335nm, y un segundo máximo más pequeño en 240nm.

En la siguiente figura, se muestra la absorbancia en función del pH para las longitudes de onda de máxima absorbancia de cada una de las tres formas diferentes en que absorbe el piroxicam.

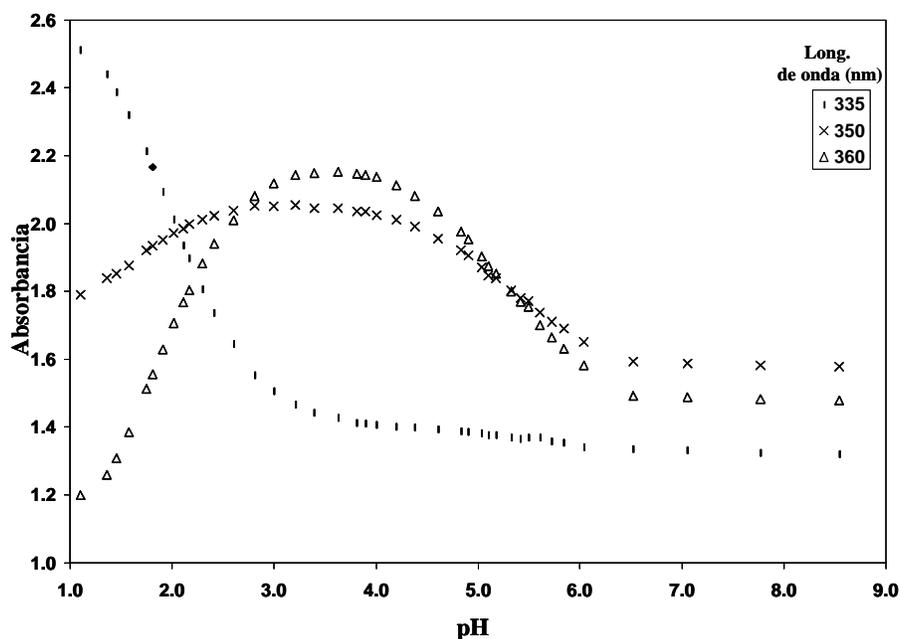


Figura 3.4. Absorbancia en función del pH para piroxicam a una concentración $1.0 \times 10^{-4} M$.

Se puede observar que la absorbancia a 335nm presenta una dependencia muy importante en función del pH a valores cercanos a 2.0, mientras que el máximo de 360 depende el pH en la zona cercana a 2.0 y también a 5.0. Finalmente, el máximo de 350 también se modifica a valores de pH cercanos a 2.0, pero su variación más importante se encuentra en pH cercano a 5.0. En todos los casos, para pH mayor a 6.0, la absorbancia tiende a ser constante.

Tenoxicam.

Una selección de los espectros de absorción del tenoxicam en función del pH se muestra en la figura 3.5.

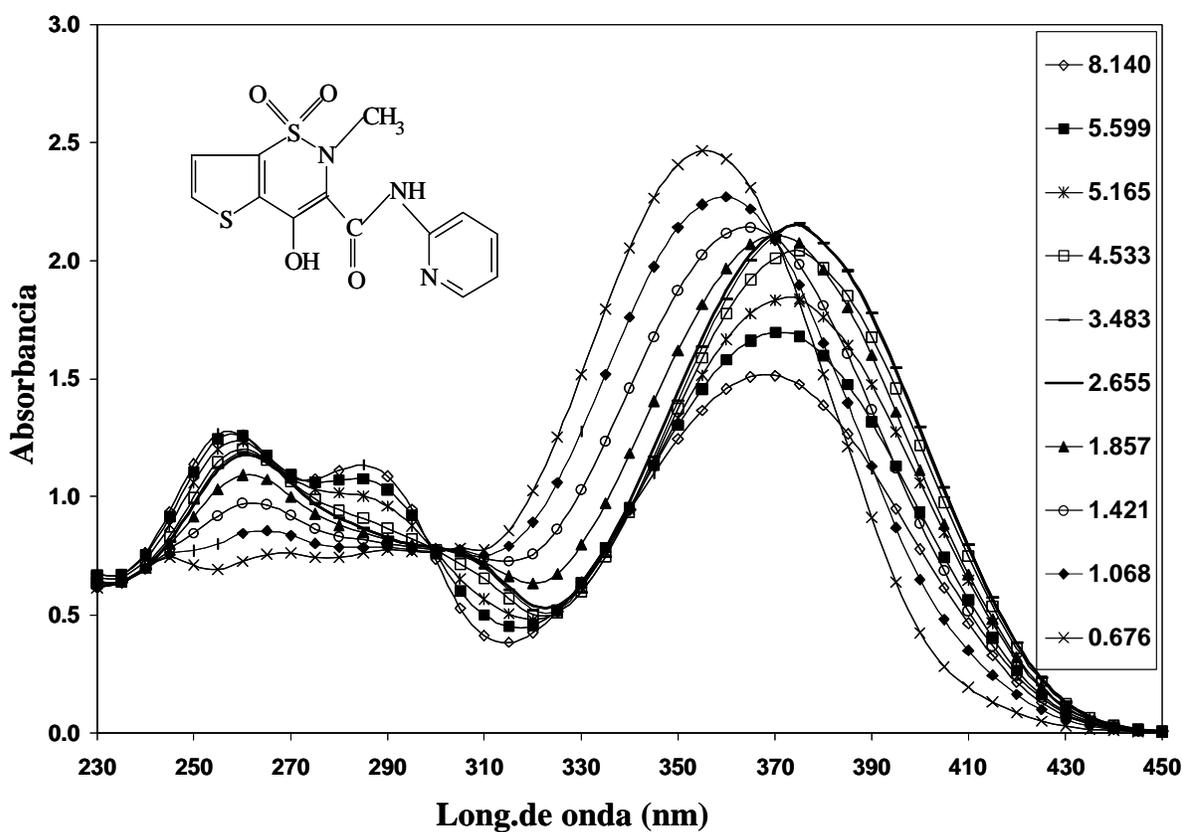


Figura 3.5. Espectros de absorción del tenoxicam a una concentración $1.0 \times 10^{-4} M$ en función del pH.

A pH mayor a 5.0, el máximo de los espectros se presenta en 370nm, otro máximo se observa a 285nm y uno más a 255nm. Al disminuir el valor de pH en el sistema, el máximo de 285nm comienza a desaparecer, mientras que el de 370nm se recorre a 375nm.

Se observa la presencia de un punto isobéptico a 300nm, lo cual indica la existencia de un equilibrio que involucra el intercambio de protón.

Al seguir disminuyendo el pH, el máximo de 375nm se recorre a 355nm, mientras que el de 255nm desaparece. Se observan dos puntos isobéuticos, a 300nm y otro a 370nm, lo que explica la existencia de otro equilibrio que involucra el intercambio de protón.

En la zona más ácida, el tenoxicam muestra su máximo más importante en 355nm.

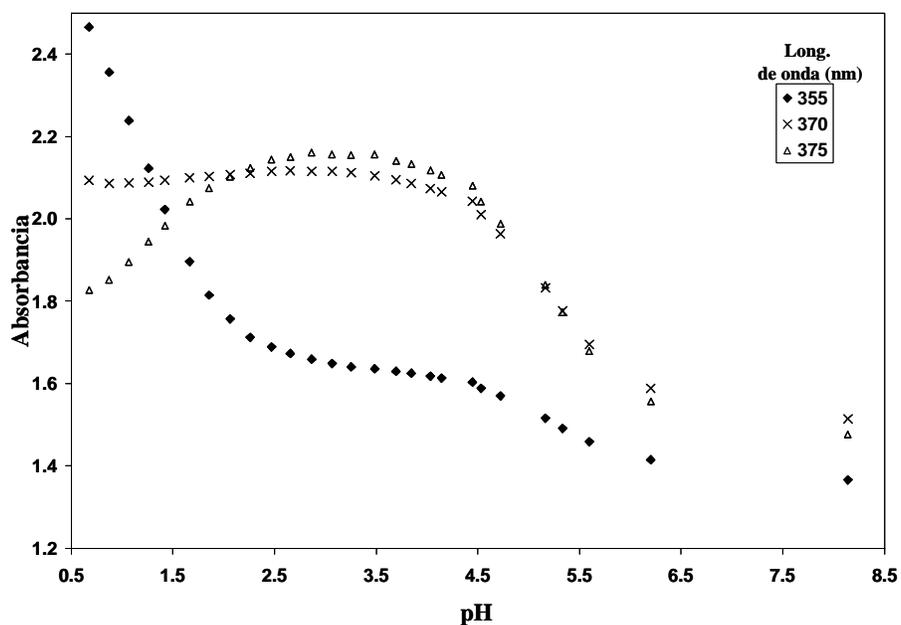


Figura 3.6. Absorbancia en función del pH para tenoxicam a una concentración $1.0 \times 10^{-4} M$.

En la figura 3.6 se presenta la absorbancia en función del pH para el sistema de tenoxicam, donde se puede observar que el máximo de 355nm depende fuertemente del pH

alrededor de 1.0, mientras que el máximo de 375nm presenta una dependencia del pH a valores de pH alrededor de 1.0 y 5.0. Finalmente, el máximo de 370 muestra una dependencia del pH a valores cercanos a 5.0.

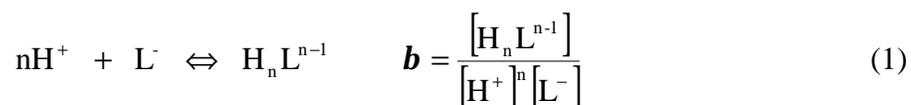
3.4. Análisis de resultados con el programa computacional SQUAD.

Los datos espectrofotométricos obtenidos para cada uno de los fármacos, fueron alimentados al programa SQUAD⁽⁴⁴⁾, diseñado para refinar constantes de equilibrio con datos espectrofotométricos a partir de un modelo químico propuesto, cuya descripción se muestra en el apéndice 5. A la vez, se calcularon los coeficientes de absortividad molar de las diferentes especies ácido-base de estos fármacos.

En total se alimentaron al programa 24 espectros para cada ligante con un total de 45 datos de absorbancia cada uno, en un intervalo de longitud de onda de 230 a 450nm cada 5nm.

Se utilizaron diferentes modelos, considerando como base los estudios publicados en la literatura sobre estos sistemas. Finalmente, los modelos químicos que se eligieron fueron en base a la mejor convergencia de SQUAD considerando sus parámetros estadísticos, así como los coeficientes de absortividad molar calculados para las diferentes especies ácido-base de los ligantes y su congruencia con los resultados experimentales.

La tabla 3.3 muestra las mejores convergencias de SQUAD obtenidas para los dos ligantes, de acuerdo a equilibrios del tipo:



donde $\text{L}^- = \text{tenox}^-$, pirox^-

Tabla 3.3.

Constantes de acidez de los fármacos piroxicam y tenoxicam calculadas por el programa SQUAD.

Especie	Log β (desv. estándar)	pKa's	σ	U
H ₂ pirox ⁺	7.031 (0.007)	pKa ₁ =1.89	7.80X10 ⁻³	5.73X10 ⁻²
Hpirox	5.139 (0.007)	pKa ₂ =5.14		
H ₂ tenox ⁺	6.113 (0.004)	pKa ₁ =1.14	6.28X10 ⁻³	3.72X10 ⁻²
Htenox	4.969 (0.004)	pKa ₂ =4.97		

Donde σ es la desviación estándar sobre los datos de absorbancia y U corresponde a la suma de los residuos de absorbancia cuadráticos (definido en el apéndice 5).

Como se puede observar en las figuras 3.3 y 3.5, al ir de medio básico a ácido, se observa un desplazamiento batocrómico del máximo de 350nm a 360nm para piroxicam y de 370 a 375nm para tenoxicam. Al comparar este desplazamiento con respecto a otras especies que contienen anillos piridínicos; nos damos cuenta que, por ejemplo, el PAR ((4-(2-Pyridylazo) resorcinol), cuya estructura se muestra en la figura 3.7⁽⁵⁶⁾, presenta su máximo de absorbancia en 385nm, y al protonarse el nitrógeno piridínico, este máximo se recorre 10nm, a 395nm. De acuerdo a esta comparación, y con los autores Bernhard y Zimmerman, el valor del segundo pKa (pKa₂) calculado para estos ligantes, sería el correspondiente al grupo piridínico.

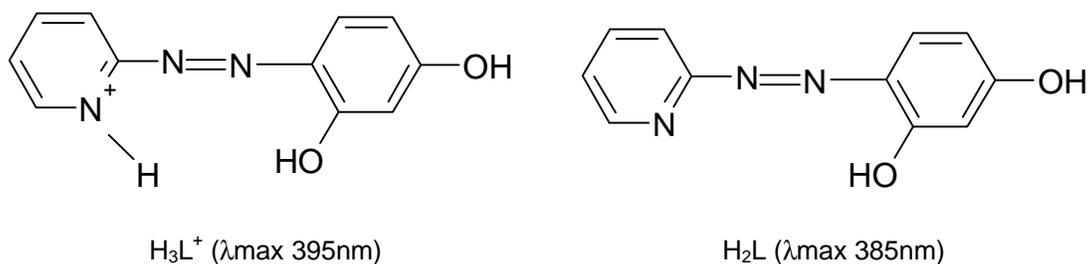


Figura 3.7. Estructura química del PAR con su correspondiente protonación sobre el nitrógeno piridínico.

Por otro lado, Bernhard y Zimmermann⁽⁵²⁾ también estudian el comportamiento ácido-base de isoxicam, cuya estructura se muestra en la figura 3.8.

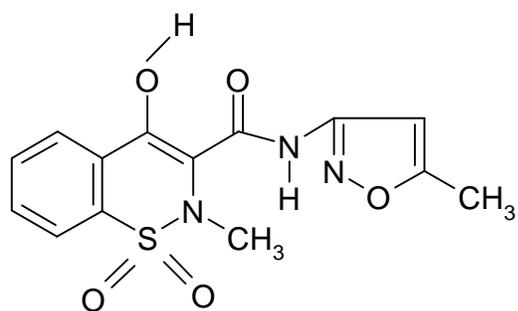


Figura 3.8. Estructura química del isoxicam.

Como se puede observar, sólo presenta el grupo enólico y no contiene anillo piridínico en su estructura. De acuerdo a su comportamiento ácido-base, seguido espectrofotométricamente por estos autores, muestra un desplazamiento hipsocrómico de 345nm a 320nm, al ir de medio básico a medio ácido. Este comportamiento es muy similar a lo que ocurre con los fármacos piroxicam y tenoxicam en valores de pH menores a 3.0. De acuerdo a esto, en el presente trabajo, también se le asigna el primer valor de pKa (pK_{a1}) al grupo enólico. Por otra parte, el valor de pKa tan pequeño de debe a la

estabilización de la molécula al formarse dos puentes intramoleculares de hidrógeno, que implican la formación de dos anillos de seis miembros que estabilizan la molécula.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que existen tres especies ácido-base diferentes para cada uno de los fármacos. De esta forma, de aquí en adelante definen como se muestra en la figura 3.9 para piroxicam y de manera análoga para tenoxicam.

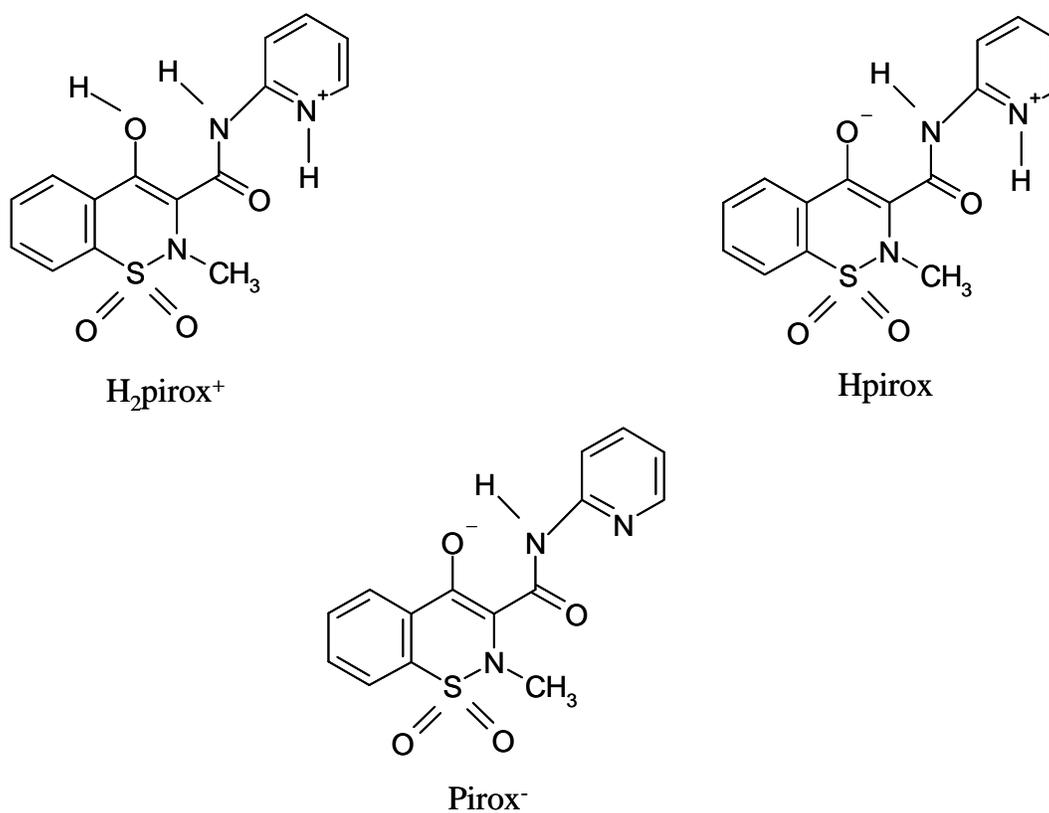


Figura 3.9. Diferentes especies ácido-base de piroxicam.

La tabla 3.4, muestra una comparación de los valores de pKa obtenidos hasta ahora en la literatura, con los valores refinados por SQUAD.

Tabla 3.4.

Valores de pKa de los fármacos piroxicam y tenoxicam calculados por diferentes autores.

Fármaco	pKa			
	Lombardino ⁽⁵¹⁾ (1973)	Bernhard ⁽⁵²⁾ (1984)	Takács-Novák, ⁽⁵⁴⁾ (2000)	Moya-Hernández, <i>et al.</i> ⁽⁵⁷⁾ (2003)
Condiciones	Dioxano-Agua 2:1	DMSO-reguladores 22±0.5°C	I=0.15M con KCl 25±0.5°C	I=0.15M con NaCl 37±0.5°C
piroxicam	pKa=6.3	pKa ₁ =1.86±0.06 pKa ₂ =5.46±0.04	pKa ₁ =1.88±0.01 pKa ₂ =5.29±0.02	pKa ₁ =1.892±0.010 pKa ₂ =5.139±0.007
tenoxicam		pKa ₁ =1.07±0.11 pKa ₂ =5.34±0.06		pKa ₁ =1.143±0.004 pKa ₂ =4.970±0.004

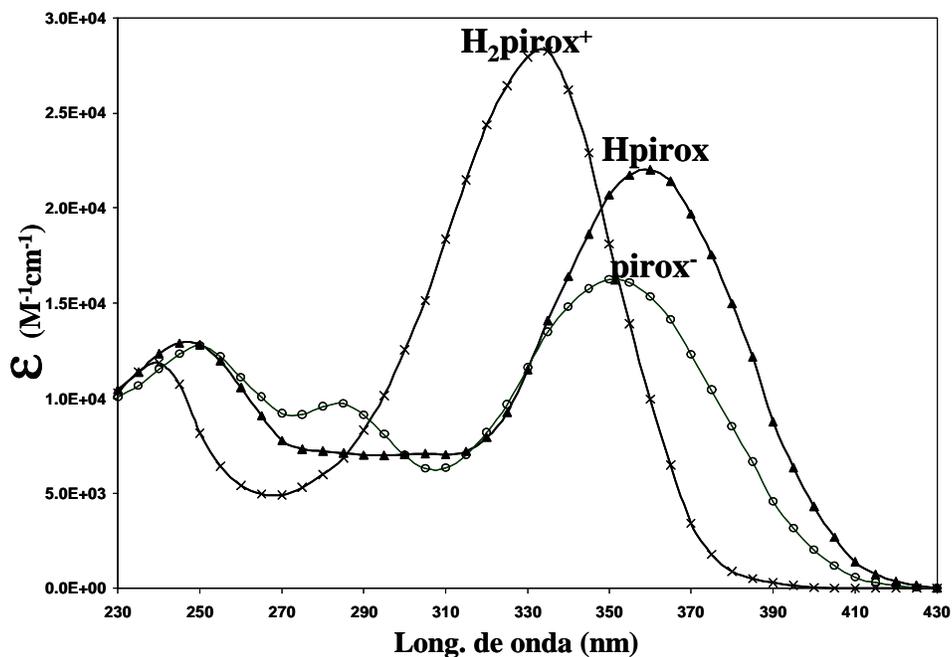
Con lo que respecta a piroxicam, se puede observar que los valores obtenidos por Moya-Hernández, concuerdan con lo reportado por K. Takács-Novák⁽⁵⁴⁾, que son los últimos estudios; ambos se trabajaron a fuerza iónica 0.15M; sin embargo, debe considerarse que mientras K. Takács-Novák trabajó a 25±0.5°C, el presente trabajo se realizó a 37±0.5°C, lo cual supone un ligero cambio en los valores de las constantes calculadas.

Con respecto a tenoxicam, sólo se tiene la referencia de Bernhard y Zimmermann, quienes trabajaron en mezclas DMSO-reguladores, sin control de temperatura y sin fuerza iónica impuesta, lo que hace más difícil su comparación. Sin embargo, tampoco se alejan sustancialmente los valores de pKa calculados por ambos autores.

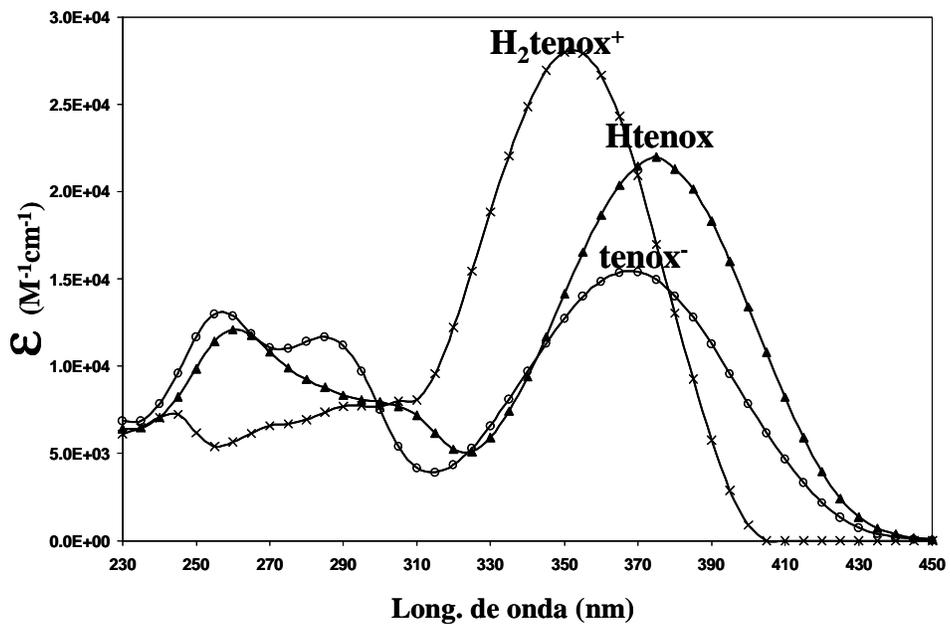
En ambos fármacos, la desviación estándar de las constantes es menor para los resultados obtenidos en este trabajo.

En ninguno de los estudios realizados hasta ahora, se ha considerado el cálculo de los coeficientes de absorptividad molar; propiedad sumamente importante cuando se estudian sustancias espectrofotométricamente. El uso del programa SQUAD ha permitido el cálculo de los coeficientes de absorptividad molar de cada una de las especies ácido-base de los fármacos, además del cálculo de las constantes.

La figura 3.10, muestra los coeficientes de absorptividad molar, calculados por SQUAD para las diferentes especies ácido-base de los fármacos piroxicam y tenoxicam.



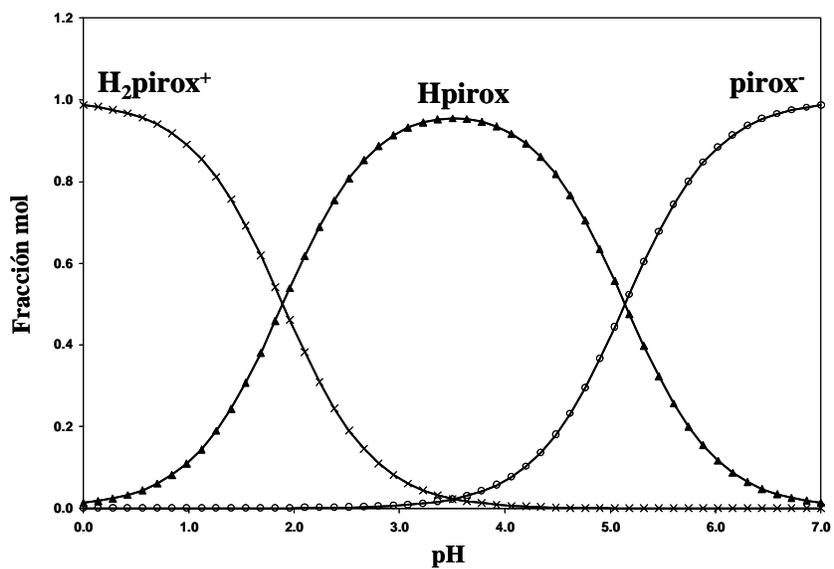
a)



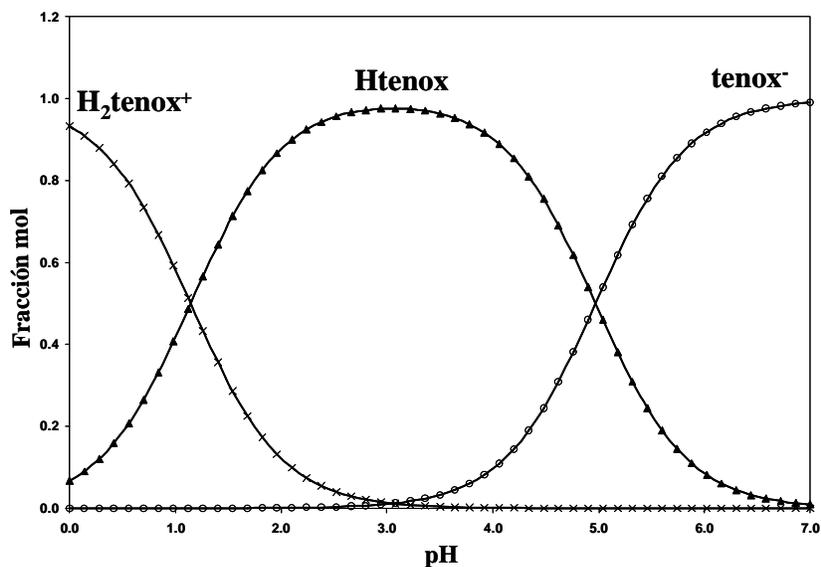
b)

Figura 3.10. Coeficientes de absortividad molar de las diferentes especies ácido-base de a)piroxicam y b)tenoxicam.

De acuerdo a los valores de pKa calculados para ambos fármacos, sus correspondientes Diagramas de Distribución de Especies en función de pH, se muestran en la figura 3.11



a)



b)

*Figura 3.11. Diagrama de Distribución de especies para los fármacos en función del pH
a) piroxicam y b) tenoxicam.*

3.5. Estructura cristalina de la especie Htenox.

Se pesaron 337mg de tenoxicam, los cuales se disolvieron en metanol y el solvente se evaporó lentamente. Se obtuvieron monocristales adecuados para su estudio por rayos X.

Los datos de difracción fueron obtenidos a temperatura ambiente en un difractómetro automático Enraf Nonius CAD4. Los parámetros de la celda unitaria fueron determinados por un refinamiento de mínimos cuadrados estableciendo ángulos de 25 reflexiones cuidadosamente centradas.

Durante la recolección de los datos, la estabilidad del cristal se revisó por mediciones periódicas de 3 estándares de reflexión. Después de la corrección base de las intensidades, se asignó el valor de 0.03 para el factor k de inestabilidad⁽⁵⁸⁾. Las intensidades fueron corregidas por los efectos de polarización de Lorentz y por absorción⁽⁵⁹⁾.

Los factores atómicos de dispersión para átomos neutros fueron tomados de las *Internacional Tables of X-Ray Crystallography*⁽⁶⁰⁾. Ambos componentes de dispersión anómala $\Delta f'$ y $\Delta f''$, fueron incluidos para todos los átomos que no son de hidrógeno⁽⁶¹⁾.

La estructura de Htenox fue resuelta directamente por el método (SIR92)⁽⁶²⁾, y refinada nuevamente F^2 usando SHELX93⁽⁶³⁾. Todos los átomos que no son hidrógenos fueron asignados por los parámetros térmicos de anisotropía. Los átomos de hidrógeno fueron introducidos en posiciones calculadas, montados sobre el átomo al cuál ellos están

adheridos con parámetros térmicos 20% más grandes. El hidrógeno enólico, transferido desde el oxígeno hidroxílico al nitrógeno piridínico en la forma zwitteriónica, fue detectado por una diferencia de Fourier. La función minimizada durante el refinamiento fue $F^2 = \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$, con $w = [1/\sigma^2(F_o^2) + (0.0461P)^2 + 0.70P]$, $P = (\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$. Los detalles del refinamiento y las tablas de datos correspondientes al cristal de Htenox, se encuentran en el apéndice 1.

La estructura de Htenox, consiste en dos unidades cristalográficas independientes, las cuales presentan esencialmente la misma conformación, la mayor diferencia está en la orientación del grupo piridilo, como se muestra en la figura 3.12.

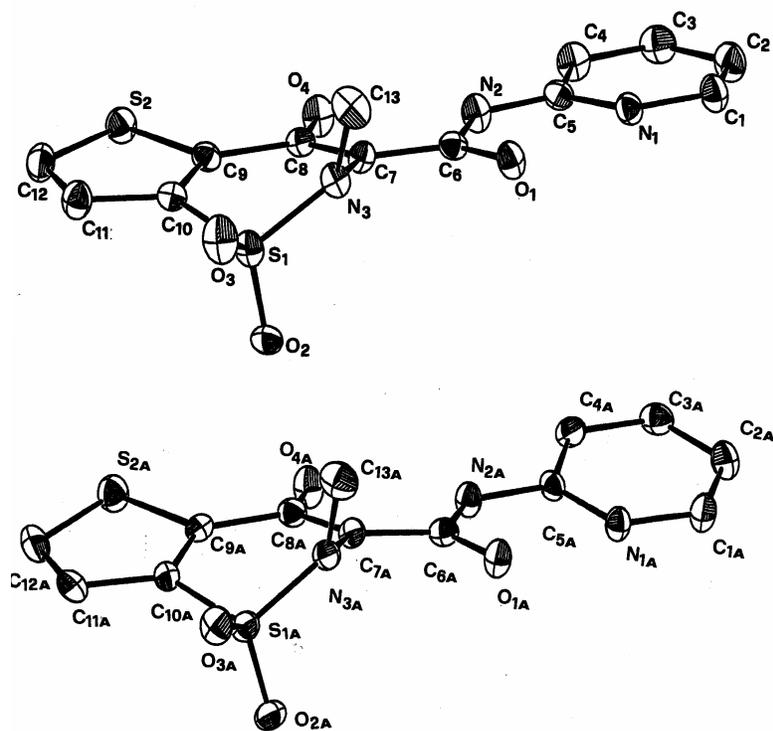


Figura 3.12. Unidades cristalográficas independientes de tenoxicam.

Las distancias y ángulos de enlace son muy similares en las dos moléculas, las cuales presentan un arreglo zwitteriónico (figura 3.13), estabilizado por la presencia de una fuerte interacción de puentes de hidrógeno intramoleculares, O(1)...N(1) 2.609, O (4)...N(2) 2.547, (2.651(4) y 2.589(4) Å, respectivamente en el zwitterion de piroxicam⁽⁶⁴⁾) y O(1A)...N(1A) 2.636 y O(4A)...N(2A) 2.592Å (en el zwitterion de piroxicam⁽⁶⁴⁾ 2.671(4) y 2.624(4) Å).

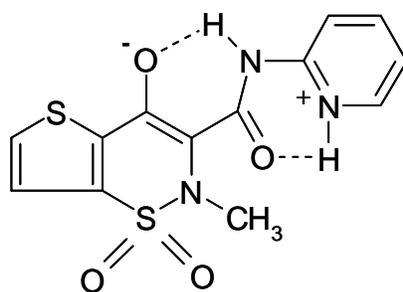


Figura 3.13. Forma zwitteriónica de Htenox.

Este tipo de estabilización, se obtiene por los fuertes puentes de hidrógeno intramolecular, y se encuentran reportados muy a menudo en la literatura para los tautómeros ceto-enol⁽⁶⁵⁾. Esta estructura es muy similar a la que se encuentra en el cristal obtenido por recristalización del tenoxicam en etanol-acetonitrilo⁽⁶⁶⁾.

**4. ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS
FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON
Cu(II).**

4.1 Introducción.

La actividad antiinflamatoria de los complejos de cobre ha sido demostrada en varios animales de experimentación y la alteración del metabolismo de este elemento por la artritis reumatoide, se ha hecho patente debido a que genera un desbalance local de este elemento.

En 1976, Sorenson ⁽⁶⁷⁾ reporta que la administración de cobre en forma de acetato cúprico junto con compuestos quelantes de conocida acción antiinflamatoria, resulta en la formación de quelatos de cobre y estos complejos son responsables del incremento de la actividad antiinflamatoria observada.

Posteriormente, en 1978, Graham E. Jackson, *et al.* ⁽³³⁾ discute el papel del cobre en la artritis reumatoide, apoyando la hipótesis de que la administración de complejos de bajo peso molecular de cobre es benéfica. Encuentra que por administración subcutánea, el grado de desinflamación es directamente proporcional a la cantidad de cobre inyectada. Estos complejos, según Graham son la forma en la cual el cobre se introduce dentro de los tejidos, ya que la membrana celular puede ser atravesada por estos complejos neutros, pues son solubles en la matriz lipoproteica.

Posteriormente, varios autores se dieron a la tarea de investigar la relación del Cu con una gran cantidad de agentes antiartríticos y como influía éste en la actividad antiinflamatoria ^(34-38, 68). A la fecha, se han sintetizado una gran cantidad de complejos de

cobre con agentes antiinflamatorios, y en general se observa que la actividad antiinflamatoria se incrementa.

Pero no es sino hasta 1987, cuando Bury y Underhill⁽⁶⁹⁾ reportan los primeros complejos metálicos de tenoxicam con Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) y Cu(II). Prepararon los complejos sólidos en metanol, mezclando el fármaco en su forma monoaniónica con los cationes en relación metal-ligante 1:2 para los cationes divalentes y 1:3 para Fe(III), se determinaron propiedades magnéticas, así como su espectroscopía IR. En todos los casos, se propone que el tenoxicam actúa como un quelato monoaniónico con coordinación en el oxígeno del enolato y el oxígeno del carbonilo del grupo amida. Los complejos parecen tener estructura octaédrica involucrando dos ligantes de tenoxicam en el caso de iones metálicos divalentes y tres en el complejo con Fe(III).

El primer estudio que reporta estudios de especiación química para la determinación de constantes de equilibrio entre Cu y estos fármacos (piroxicam y tenoxicam) es de El-Maali, *et al.*⁽⁷⁰⁾ quienes estudian la tendencia a complejarse de estos fármacos con Cu(II), Pb(II) y Cd(II), a partir de estudios de polarografía diferencial de pulso y voltamperometría cíclica, en metanol al 3%. En las tablas 4.1 y 4.2 se muestran los resultados obtenidos por estos autores para los sistemas de Cu(II).

Tabla 4.1.

Constantes de equilibrio calculadas por El-Maali, et al. para Cu(II) con piroxicam, a I=0.15M impuesta con NaClO₄, regulador de fosfatos 1mM y metanol al 3%.

Especie	pH de trabajo	log β
Cu(pirox) ₂	7.4	11.9
Cu(pirox) ₄	4.5 (regulador de acetatos)	19.4
Cu(pirox) ₄	4.5	20.7
Cu(pirox) ₂	2.1	10.1

Tabla 4.2.

Constantes de equilibrio calculadas por El-Maali, et al. para Cu(II) con tenoxicam, a I=0.15M impuesta con NaClO₄, regulador de fosfatos 1mM y metanol al 3%.

ESPECIE	pH de trabajo	log β
Cu(tenox) ₄	7.4	18.7
Cu(tenox) ₄	4.5 (regulador de acetatos)	24.4
Cu(tenox) ₄	4.5	20.7
Cu(tenox)	2.1	4.1
Cu(tenox) ₂	2.1	10.7
Cu(tenox) ₃	2.1	14.9

Finalmente, en 1990, Cini, et al⁽⁷¹⁾; describen la síntesis y caracterización de los complejos de Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) y Cd(II) con piroxicam y reportan la estructura del cristal de M(Pir)₂(DMF)₂ (donde: M=Cu, Cd; Pir=piroxicam; DMF=N,N-

dimetilformamida), donde la molécula de piroxicam enlaza ambos iones a través del oxígeno del grupo amida y del nitrógeno piridínico. La figura 4.1, muestra la estructura cristalina refinada para $\text{Cd}(\text{Pir})_2(\text{DMF})_2$, siendo la misma para el caso de $\text{Cu}(\text{II})$.

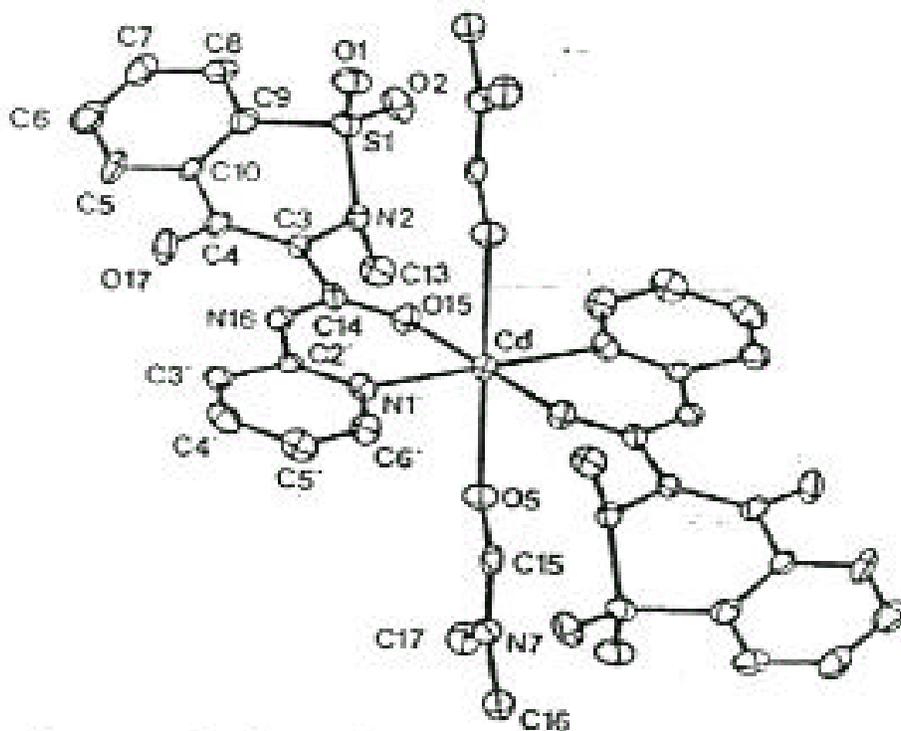


Figura 4.1. Estructura cristalina de $\text{Cd}(\text{Pir})_2(\text{DMF})_2$.

4.2. Procedimiento Experimental.

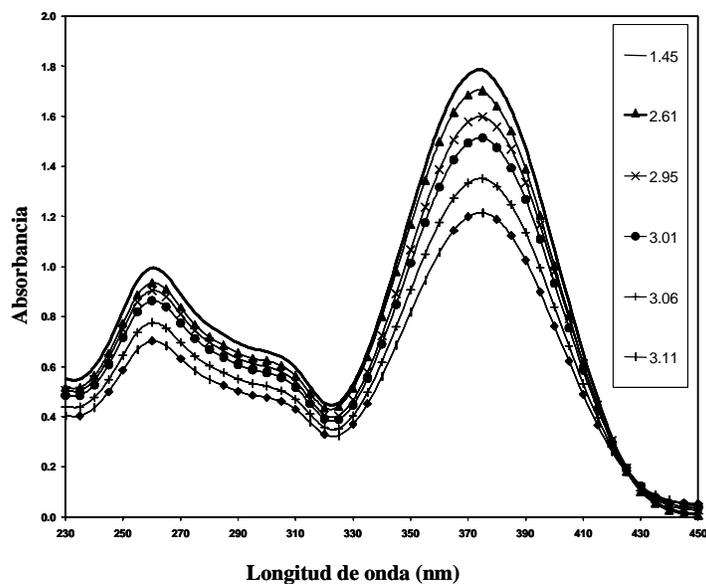
La especiación química de estos sistemas, se realizó en medio acuoso, bajo condiciones pseudofisiológicas (temperatura de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl), manteniendo una atmósfera inerte de N_2 .

Para la determinación de las constantes de estabilidad de los complejos formados de Cu(II) con tenoxicam y piroxicam, se estudiaron diferentes relaciones molares metal-ligante, 1:1, 1:2 y 2:1, todos en función del pH. Se prepararon las mezclas en medio ácido para posteriormente valorarlas con $\text{NaOH } 0.001\text{M}$. La concentración empleada para cobre en todos los casos fue de $4.0\times 10^{-5}\text{M}$ y para los ligantes la correspondiente para obtener la relación metal-ligante deseada. Debido a la baja solubilidad que presentan estos sistemas en agua, el intervalo de pH trabajado fue de $1.4 < \text{pH} < 3.5$. Se obtuvieron los espectros de absorción cada 0.02 unidades de pH en un intervalo de longitud de onda de 230-450nm. Las valoraciones fueron repetidas por triplicado para verificar que los resultados fueran reproducibles. Finalmente, todos los espectros fueron corregidos por dilución.

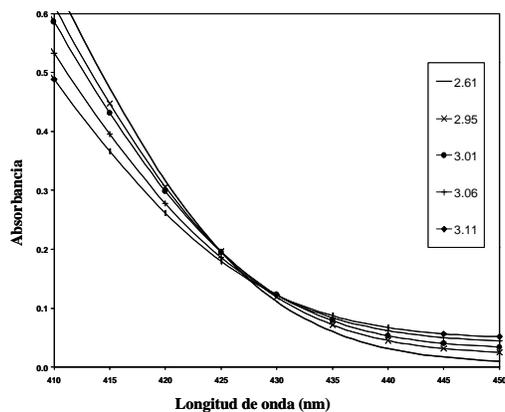
4.3. Resultados.

Tenoxicam.

Una selección de los espectros de absorción del sistema Cu(II)-tenoxicam en relación metal-ligante 1:2 como función del pH se muestra en la figura 4.2.



a)



b)

Figura 4.2. a) Espectros de absorción del sistema Cu(II)-tenoxicam en función del pH a $[Cu(II)] = 4.0 \times 10^{-5} M$ y $[Htenox] = 8.0 \times 10^{-5} M$ a $37 \pm 0.5^\circ C$ y $I = 0.15 M$ con NaCl, b) Ampliación de la zona del espectro de 410 a 450 nm.

Se seleccionó la relación metal-ligante 1:2, que es la que mejor muestra las diferencias con respecto al ligante libre.

Como puede observarse en la figura 4.2, este sistema muestra un comportamiento muy similar al que presenta el tenoxicam libre; sin embargo, el efecto hipercrómico con respecto al ligante libre es evidente, ya que la absorbancia se incrementa con respecto al tenoxicam. Por otra parte, un nuevo punto isobéptico aparece a 427nm, como se puede observar ampliación mostrada en la figura 4.2 b), lo cual implica la presencia de otro equilibrio que involucra intercambio de protón.

Los espectros de absorción a las diferentes relaciones molares es muy similar, el punto isobéptico aparece en las tres relaciones molares trabajadas. En la figura 4.3, se muestra cómo se modifica la absorbancia como función del pH a 375nm, la longitud de onda de máxima absorbancia.

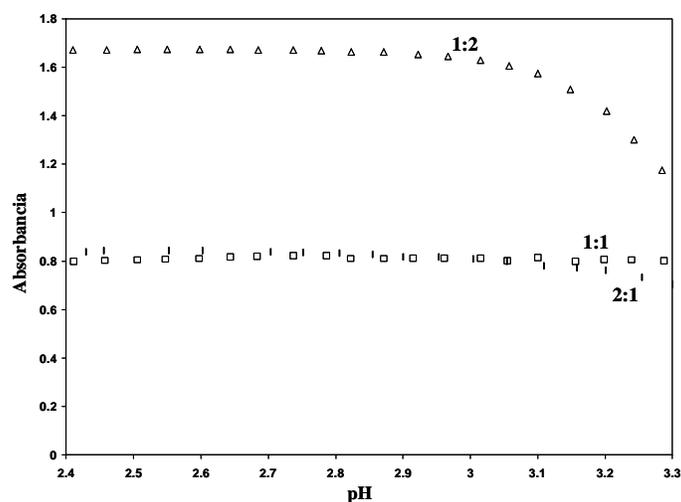


Figura 4.3. Absorbancia en función del pH de los sistemas Cu(II)-tenoxicam a diferentes relaciones molares metal-ligante, a 375nm.

Es claro que la relación Cu(II)-tenoxicam 1:2 es la que presenta la mayor dependencia del pH. Esta clara dependencia a pH mayor a 3.0 para la relación metal-ligante 1:2, esta relacionada con la formación en el sistema de la especie Cu(tenox)₂, la cual presenta una solubilidad muy baja y precipita rápidamente .

Piroxicam.

Una selección de los espectros de absorción del sistema Cu(II)-piroxicam en función del pH se muestra en la figura 4.4.

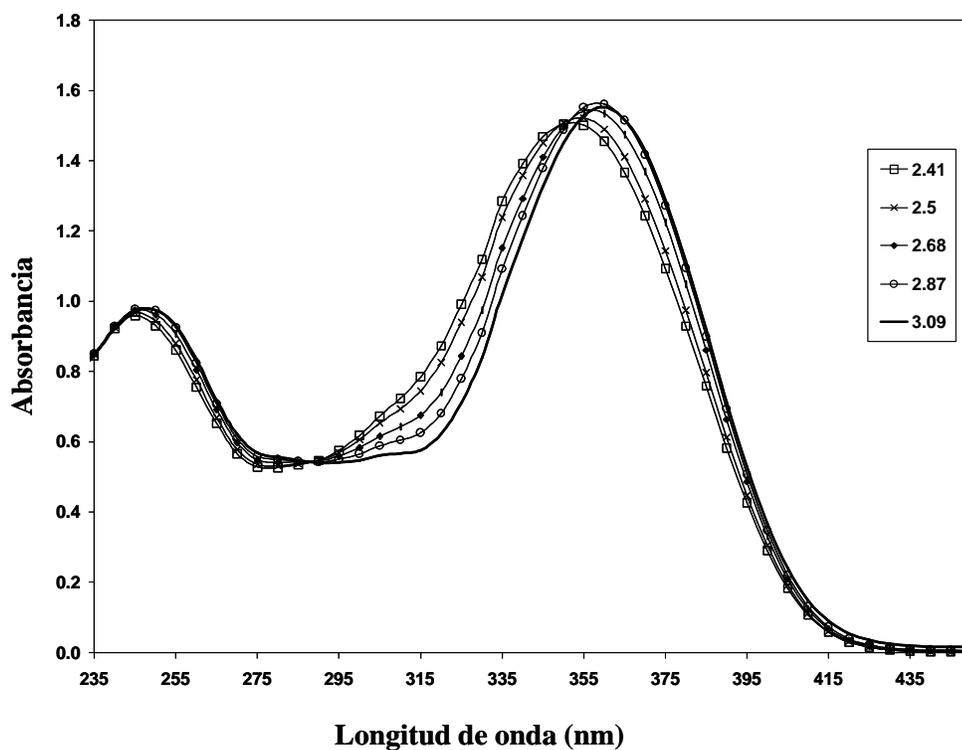


Figura 4.4. Espectros de absorción del sistema Cu(II)-piroxicam en función del pH a $[Cu(II)] = 4.0 \times 10^{-5} M$ y $[Hpirox] = 8.0 \times 10^{-5} M$ a $37 \pm 0.5^\circ C$ y $I = 0.15 M$ con NaCl.

Para este sistema se observa la formación de un punto isobéptico a 290nm, lo que indica la presencia de un equilibrio que involucra intercambio de protón, que puede estar relacionado con complejos de Cu con la especie $H_2\text{pirox}^+$, pues de acuerdo al intervalo de pH trabajado, se encuentra muy cerca del pK_{a1} del piroxicam (1.89) y por lo tanto, la espectrofotometría refleja la influencia de esta especie. Además, entre 305nm y 310 nm, se observa la aparición de un hombro, el cual no se observa para piroxicam libre. Finalmente, a diferencia de tenoxicam, estos sistemas no muestran el punto isobéptico alrededor de 427nm; lo que implica que el equilibrio ácido-base entre los complejos de Cu-tenoxicam, no se presenta para piroxicam.

Al igual que para tenoxicam, los espectros de absorción a las diferentes relaciones molares es muy similar. Para saber si estas nuevas especies presentes en el sistema dependen del pH, se grafica la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorbancia en función del pH. En la figura 4.5, se muestra cómo se modifica la absorbancia como función del pH a 360nm.

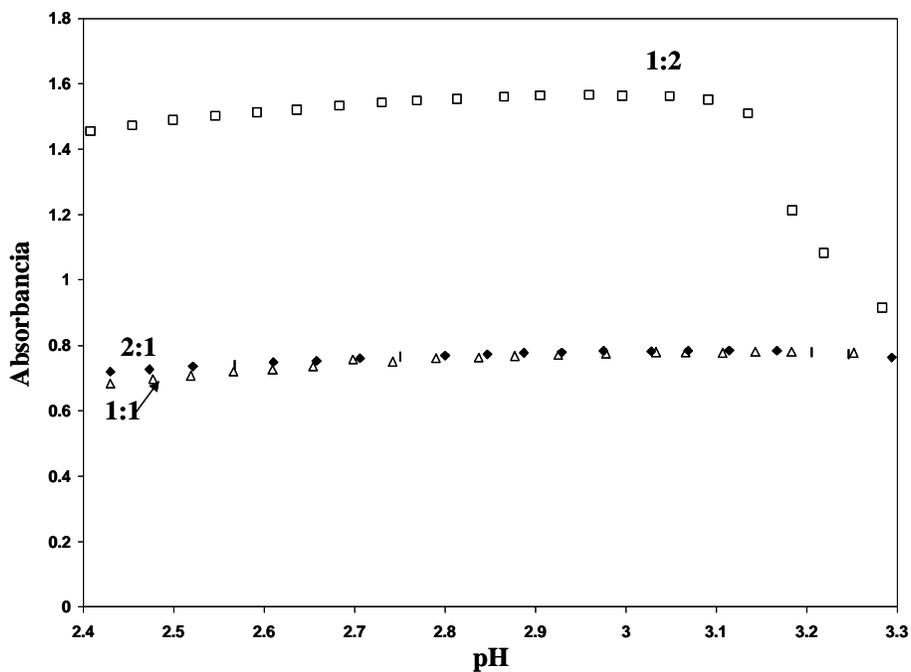


Figura 4.5. Absorbancia en función del pH para los sistemas Cu(II)-piroxicam a diferentes relaciones molares metal-ligante, a 360nm.

También para este sistema la relación Cu(II)-piroxicam 1:2 es la que presenta la mayor dependencia del pH. Al igual que para tenoxicam, se observa que a pH mayores a 3 para la relación Cu-piroxicam 1:2, comienza la precipitación de la especie neutra Cu(pirox)_{2(s)}.

4.4. Resultados del estudio de especiación en solución de los sistemas

Cu(II)-tenoxicam y Cu(II)-piroxicam.

Los datos de todas las relaciones molares trabajadas, fueron alimentados al programa computacional SQUAD con diferentes modelos de equilibrios químicos propuestos. Para cada relación molar se alimentaron 24 espectros, obtenidos en un intervalo de longitud de onda entre 230 y 450nm cada 5nm, con un total de 44 datos por espectro. Para optimizar el refinamiento, se alimentaron las constantes de acidez de los fármacos, así como los coeficientes de absortividad molar de cada una de sus diferentes especies ácido-base como datos fijos.

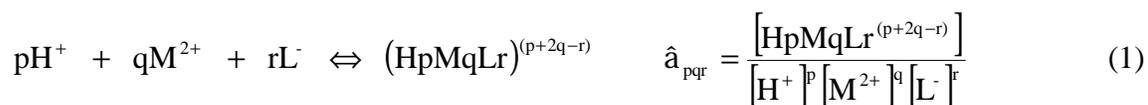
Se propusieron diferentes modelos para cada una de las relaciones molares trabajadas, considerando inicialmente la formación de los complejos de estequiometría metal-ligante 1:2 publicados en la literatura. Con estos modelos, el programa SQUAD no convergía, o bien no se obtenía una buena estadística. Posteriormente se trabajó con la relación metal-ligante 1:1 proponiendo la formación de complejos metal-ligante 1:1. Aunque los parámetros estadísticos eran aceptables, los coeficientes de absortividad molar calculados para las diferentes especies ácido-base no reflejaban las observaciones experimentales, por otra parte no eran congruentes.

Finalmente, se decidió unir en un solo archivo de SQUAD las relaciones metal-ligante 1:1 y 1:2 y trabajar con complejos de ambas estequiometrías.

Sistema Cu(II)-tenoxicam.

Inicialmente se consideraron especies del tipo $\text{Cu}(\text{tenox})^+$ y $\text{Cu}(\text{tenox})_2$. Sin embargo, aunque SQUAD refinaba el modelo, los coeficientes no eran congruentes, se intentó eliminar alguna de estas especies o bien cambiar los valores de constantes de equilibrio alimentadas inicialmente a SQUAD. Por otra parte, considerando que la presencia del punto isobéptico a 427 nm indica un equilibrio que involucra el intercambio de protón, se propusieron además de los anteriores, complejos de Cu(II) con la especie neutra Htenox obteniendo así una buena convergencia del programa y unos coeficientes congruentes que coinciden con lo observado experimentalmente. Los complejos con Htenox se propusieron para ambas estequiometría metal-ligante 1:1 y 1:2, obteniendo la mejor convergencia al considerar la formación de ambos.

El mejor modelo obtenido para este sistema se muestra en la tabla 4.3, donde las constantes de equilibrio reportadas corresponden a equilibrios del tipo:



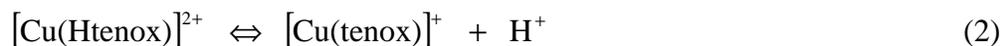
donde $\text{M}^{2+}=\text{Cu}^{2+}$ y $\text{L}^-=\text{tenox}^-$

Tabla 4.3

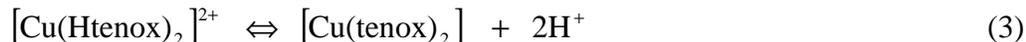
Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Cu(II)-tenoxicam a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con $\text{NaCl}^{(57)}$.

ESPECIE	Log β (desv. estándar)	σ	U
$\text{Cu}(\text{Htenox})_2$	20.05 (0.08)	5.54×10^{-3}	2.62×10^{-2}
$\text{Cu}(\text{tenox})_2$	13.6 (0.1)		
$\text{Cu}(\text{Htenox})^{2+}$	10.52 (0.08)		
$\text{Cu}(\text{tenox})^+$	7.0 (0.2)		

De acuerdo a la tabla 4.3 existen dos equilibrios ácido-base en el sistema Cu-tenoxicam, los cuales son:



y



Con los $\log\beta_{111}$ (donde los números del subíndice indican el coeficiente estequiométrico de cada uno de los componentes del complejo formado, de acuerdo a la definición mostrada en la ecuación 1), y $\log\beta_{011}$, se encontró el pKa correspondiente al equilibrio (2), cuyo valor es pKa=3.5. Mientras que a partir de los $\log\beta_{212}$ y $\log\beta_{012}$, se calcula el pKa correspondiente al equilibrio (3), cuyo valor es pKa=6.4 y $\frac{1}{2}$ pKa=3.2.

Comparando estos valores de pKa obtenidos de la especiación de este sistema, con los de tenoxicam libre, se observa que el valor de pKa disminuye con respecto al del ligante; lo que indica que el protón del nitrógeno piridínico en los complejos protonados $\text{Cu}(\text{Htenox})^{2+}$ y $\text{Cu}(\text{Htenox})_2^{2+}$, es sujeto a repulsión por el $\text{Cu}(\text{II})$, que tiende a desplazarlo para formar el enlace Cu-N.

De acuerdo con Bury y Underhill⁽⁶⁹⁾, el $\text{Cu}(\text{II})$ se enlaza en principio por el oxígeno del enolato y el oxígeno carbonílico del grupo amida, posteriormente el protón del nitrógeno piridínico es desplazado por el $\text{Cu}(\text{II})$, para formar el enlace con nitrógeno y formar de esta manera el anillo de seis miembros, el cual se presenta en el cristal de $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{pyr})_2 \text{EtOH}$, como se muestra más adelante.

La figura 4.6 muestra los coeficientes de absortividad molar de las diferentes especies de tenoxicam presentes en este sistema a las relaciones molares metal-ligante 1:1 y 1:2; calculados por SQUAD.

Los coeficientes de absortividad molar de los complejos de estequiometría 1:2 $\text{Cu}(\text{Htenox})_2^{2+}$ y $\text{Cu}(\text{tenox})_2$ son prácticamente el doble que el de los complejos en la relación 1:1 $\text{Cu}(\text{Htenox})^{2+}$ y Cutenox^+ , confirmando que estas bandas son fundamentalmente del ligante.

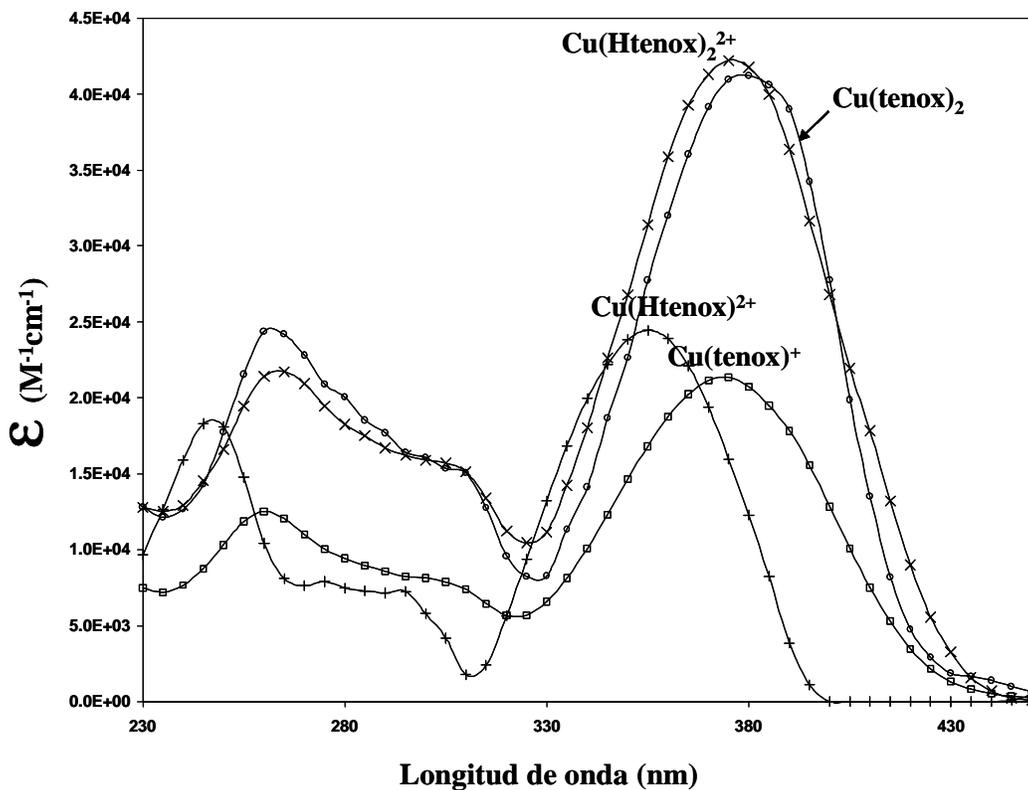


Figura 4.6. Coeficientes de absorción molar para los diferentes complejos de Cu(II)-tenoxicam.

De acuerdo a los coeficientes de absorción molar calculados para los diferentes complejos de Cu(II) con tenoxicam, se puede observar que el punto isobéptico a 427nm observado en este sistema corresponde al equilibrio 3.

La nueva banda a 440-445nm, es probablemente una transición de transferencia de carga^(72,73). En complejos como $\text{Cu}(\text{mef})_2\text{L}_2$ (mef=mefanato; L=3-pyridilcarbinol, nicotinamida, N,N-dietilnicotinamida (Et_2nia), 2,6- dimetanol piridina o nicotina), un hombro similar a 435nm es atribuido a una banda de transferencia de carga⁽⁷⁴⁾; en este trabajo se analizó $\text{Cu}(\text{mef})(\text{Et}_2\text{nia})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ por rayos X y se caracterizó una geometría

bipiramidal tetragonal con respecto al Cu(II). En el plano tetragonal CuO_2N_2 , los enlaces Cu-O vía el átomo de oxígeno del carboxilato unidentado y los enlaces Cu-N vía el átomo de nitrógeno del anillo piridínico del ligante neutro Et_2nia , fueron encontrados en posición trans; la banda d-d se detecta a 680nm. En el complejo $\text{Cu}(\text{piroxicam})_2(\text{DMF})_2$ ($\text{DMF}=\text{N.N-Dimetilformamida}$)⁽⁷¹⁾, el ion Cu(II) enlaza a la molécula de piroxicam a través del oxígeno de la amida y el nitrógeno piridínico, el espectro visible del cristal muestra una absorción a 620nm y un hombro a 480nm, pero las bandas no son identificadas. Además, recientemente⁽⁷⁵⁾, en una serie de compuestos de Cu(II) con ligantes aminopiridínicos de número de coordinación variable, las bandas de transferencia de carga Cu-piridina en 260nm dominan el espectro UV de todos estos compuestos, y las bandas d-d se encuentran alrededor de 600nm, excepto $\text{Cu}(\text{AM-pyr})_2$ con banda d-d a 700nm. Un estudio espectroscópico de la interacción de Cu(II) con imidazol en solución acuosa, atribuye la transferencia de carga del nitrógeno piridínico del imidazol al Cu(II) al hombro de 330nm⁽⁷⁶⁾. Las bandas de transferencia de carga del imidazol al Cu(II) fueron previamente estudiadas⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾, tres bandas de transferencia de carga de Cu(II) fueron encontradas alrededor de 220, 260 y 330nm. Con esta revisión de la literatura, se precisa la naturaleza de la transición de transferencia de carga de Cu(II) en el hombro a 445nm. Por otra parte, el punto isosbético a 427nm está relacionado con la desprotonación del nitrógeno piridínico como lo indican los espectros de las bandas UV.

Con el fin de observar los cambios en las bandas de absorción d-d de Cu(II) al coordinarse con los fármacos, se leyeron los sistemas en la zona visible del espectro. Debido a los bajos valores del coeficiente de absorptividad molar de Cu(II), fue necesario incrementar su concentración a $5.0 \times 10^{-4}\text{M}$, obteniéndose los espectros a pH de 2.0, antes de

que precipitara la especie $\text{Cu}(\text{tenoxicam})_{2(s)}$. Se prepararon soluciones con tenoxicam en relaciones metal-ligante 1:0, 2:1, 1:1 y 1:2 y se tomaron cada uno de los espectros en un intervalo de 500 a 900nm. La figura 4.7 muestra los espectros obtenidos para estos sistemas.

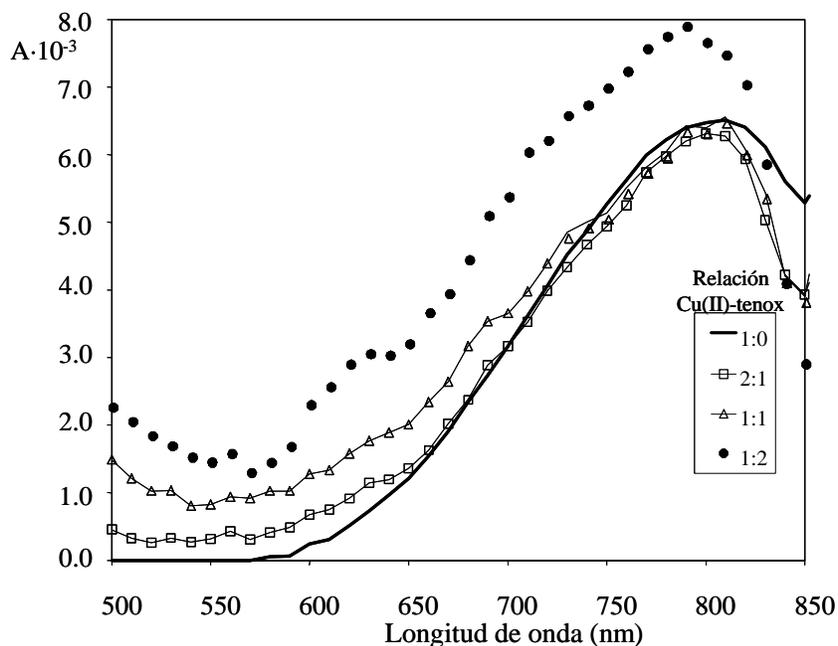


Figura 4.7. Espectros de absorción del sistema $\text{Cu}(\text{II})$ -tenoxicam a pH 2.0, en diferentes relaciones metal-ligante.

Como se observa en la figura 4.7, el máximo de absorción de $\text{Cu}(\text{II})$ de 820nm es modificado a 775nm ($\epsilon=16\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), sobre todo en la relación metal-ligante 1:2, donde el átomo donador de tenoxicam reemplaza las moléculas de agua ecuatoriales de la esfera de coordinación del ion metálico⁽⁸⁰⁾. A pH de 2.0, predominan los complejos protonados $\text{Cu}(\text{Htenox})^{2+}$ y $\text{Cu}(\text{Htenox})_2^{2+}$, donde los átomos de nitrógeno piridínico están protonados,

de acuerdo a los espectros UV. En estos complejos protonados, la coordinación es probablemente a través del oxígeno enolato, con un donador O_2O_2 en el plano ecuatorial⁽⁷⁰⁾.

Los espectros del sistema Cu-tenoxicam en la zona visible del espectro fueron alimentados al programa SQUAD obteniéndose un $\log\beta_{111}=10.45$ (0.33) para la especie $Cu(Htenox)^{2+}$, valor muy similar al $\log\beta_{111}=10.52$ (0.08) obtenido de los espectros en el UV (tabla 4.3).

En la literatura, se reportan complejos de Cu(II) con Etnia $[Cu(Etnia)_2L_2(H_2O)_2]$ con pirámide tetragonal trans- $N_2-O_2-O_2$ que presentan bandas d-d en el rango de 637-622nm⁽⁸¹⁾. En complejos con piridina $[CuL_2(py)_2H_2O]$, la banda d-d es aproximadamente a 720nm⁽⁸²⁾. En complejos de CuN_6 , con dos nitrógenos piridínicos trans, y cuatro nitrógenos de imina, la banda a 709nm es atribuida a bandas d-d⁽⁸³⁾. Para el complejo $Na_2[Cu(pdc)_2]\cdot 3H_2O$ el ligante pdc^{2-} (2,6-piridincarboxilato) en solución acuosa, la banda d-d aparece a 774nm ($\epsilon=43 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) con Cu(II) en coordinación pseudooctaédrica⁽⁸⁴⁾. En el complejo sólido $Cu(pdc)_2(2,6\text{-dimetanolpiridina})$, la banda d-d del espectro con un máximo a 777nm es típica para una disposición tetragonal alrededor del átomo de Cu(II)⁽⁸⁵⁾. Por otra parte, las bandas d-d en soluciones acuosas para los complejos $Cu(py)(H_2O)_5^{2+}$ y $Cu(py)_2(H_2O)_4^{2+}$ aparece a 775nm y 700nm, respectivamente⁽⁸⁶⁾. Por lo tanto, la banda d-d concuerda con la coordinación del ligante protonado Htenox a través del oxígeno enolato y el oxígeno carbonílico del grupo amida en los complejos $Cu(Htenox)^{2+}$ y $Cu(Htenox)_2^{2+}$, formando un anillo de seis miembros, similar a la estructura propuesta para $Cu(tenox)_2\cdot H_2O$ reportada por Bury y Underhill⁽⁶⁹⁾. Posteriormente, al desprotonarse los complejos como lo muestran

los equilibrios 2 y 3, el Cu(II) se coordina a través del nitrógeno piridínico como lo muestran los espectros en el UV.

Sistema Cu(II)-piroxicam.

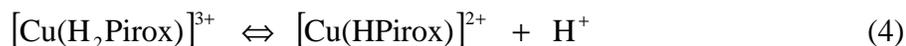
Aunque este sistema no presenta el punto isobéptico observado para el sistema de tenoxicam, esto no implica que no existan equilibrios ácido-base entre los complejos de Cu(II) con piroxicam. Para iniciar a trabajar con SQUAD, se propusieron especies del tipo Cu(II)pirox^+ y Cu(II)(pirox)_2 . SQUAD refinaba el modelo, sin embargo los coeficientes no eran congruentes, obteniendo en todos los casos unos coeficientes de absorptividad molar demasiado grandes para estos complejos y por otra parte, tenían la forma de los coeficientes de la especie neutra Htenox o bien la especie protonada H_2tenox^+ . Haciendo una comparación con los resultados que se obtuvieron para tenoxicam, el equilibrio ácido-base que se presenta en el punto isobéptico de 427 nm no se presenta en este caso, sin embargo sí existe suficiente cantidad de la especie protonada H_2pirox^+ como para proponer la formación de complejos con esta especie. Se obtuvo un buen refinamiento del programa considerando complejos del tipo $\text{Cu(H}_2\text{pirox)}^{3+}$ y $\text{Cu(H}_2\text{pirox)}_2^{4+}$ y unos coeficientes congruentes que coinciden con lo observado experimentalmente. El mejor modelo obtenido para este sistema se muestra en la tabla 4.4.

Tabla 4.4.

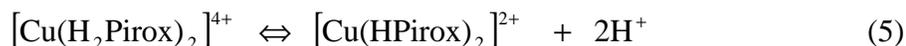
Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Cu(II)-piroxicam a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl.

ESPECIE	Log β (desv. estándar)	σ	U
Cu(H ₂ pirox) ₂	25.32 (0.03)	7.64X10 ⁻³	4.18X10 ⁻²
Cu(Hpirox) ₂	20.64 (0.03)		
Cu(H ₂ pirox) ²⁺	12.97 (0.02)		
Cu(Hpirox) ⁺	11.07 (0.02)		

De acuerdo a la tabla 4.4, existen dos equilibrios ácido-base en el sistema Cu(II)-piroxicam, los cuales son:



y



Con los $\log\beta_{211}$ y $\log\beta_{111}$, se encuentra el pKa correspondiente al equilibrio (4), cuyo valor es $\text{pKa} = 1.902$, mientras que a partir de los $\log\beta_{412}$ y $\log\beta_{212}$, el pKa correspondiente al equilibrio (5), cuyo valor es $\text{pKa} = 2.34$. Comparando estos valores con los pKa's de piroxicam libre, se observa que el complejo formado inicialmente con la especie H_2pirox^+ , pierde el protón enólico para formar los correspondientes complejos con la especie Hpirox.

Aunque es muy probable que las especies Cu(II)pirox^+ y Cu(pirox)_2 se estén formando a valores de pH más altos, no es posible calcular sus constantes de formación, ya que la presencia del precipitado de $\text{Cu(pirox)}_{2(s)}$ impide realizar la especiación a pH mayores.

La figura 4.8 muestra los coeficientes de absorción molar de las diferentes especies de piroxicam presentes en este sistema a las relaciones molares metal-ligante 1:1 y 1:2 refinados por SQUAD.

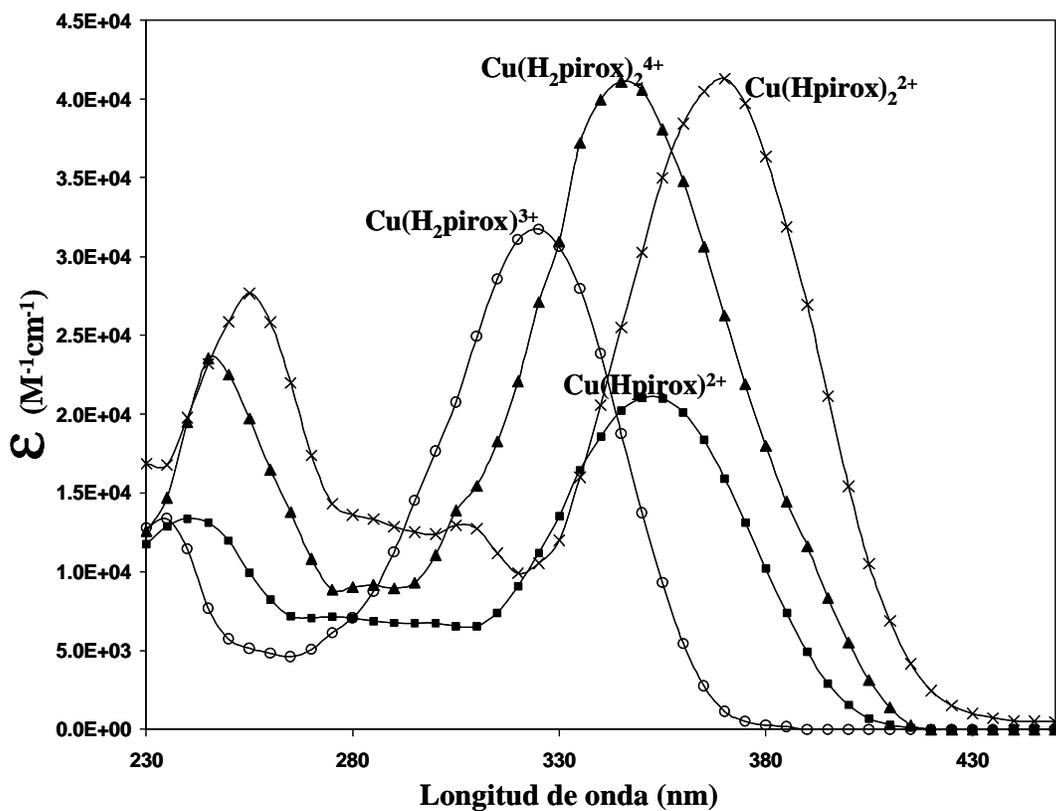


Figura 4.8. Coeficientes de absorción molar para los diferentes complejos que se forman en el sistema Cu(II)-pirox.

A diferencia de tenoxicam, para el caso de piroxicam no es posible observar en solución la formación de los complejos $\text{Cu}(\text{pirox})^+$ y $\text{Cu}(\text{pirox})_2$ por presentarse antes la precipitación del complejo $\text{Cu}(\text{pirox})_{2(s)}$.

Por otra parte, el ensanchamiento de las bandas alrededor de 300nm, de acuerdo a la literatura⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾ puede atribuirse a bandas de transferencia de carga de los compuestos de $\text{Cu}(\text{II})$.

4.5. Estimación de la constante de precipitación de los complejos $\text{Cu}(\text{tenox})_{2(s)}$ y $\text{Cu}(\text{pirox})_{2(s)}$.

Los espectros correspondientes a $\text{pH} > 3.05$ no fueron incluidos para el cálculo de constantes de equilibrio; pues estos sistemas presentaban partículas suspendidas debido a la formación de las especies insolubles $\text{Cu}(\text{tenox})_{2(s)}$ y $\text{Cu}(\text{pirox})_{2(s)}$ respectivamente. Ya que SQUAD no puede refinar constantes de equilibrio para especies insolubles, se estimó el valor de estas constantes de formación, considerando que la precipitación de estas especies comienza a un $\text{pH} \approx 3.1$. Con la ayuda del programa computacional MEDUSA ⁽⁸⁷⁾, las constantes obtenidas por SQUAD para las especies solubles y una hoja de cálculo; se fueron simulando las absorbancias de los sistemas en función del pH a diferentes $\log\beta_{012(s)}$ propuestos para cada uno de los sistemas, hasta encontrar que la mejor simulación para los sistemas de Cu(II)-tenoxicam se presenta a un $\log\beta_{012(s)}=18.7$ y para los sistemas Cu(II)-piroxamicam a un $\log\beta_{012(s)}=19.4$. Las figura 4.9 y 4.10, muestran las simulaciones de los datos comparadas con los datos experimentales a relaciones molares metal-ligante 1:2 y 1:1.

La figura 4.11, muestra los Diagramas de Distribución de Especies para tenoxicam, en el sistema Cu(II)-tenoxicam con las relaciones molares 1:1 y 1:2 estudiadas en este trabajo. Mientras que la figura 4.12, muestra los Diagramas de Distribución de Especies para Cu(II), en el sistema Cu(II)-tenoxicam con las relaciones molares 1:1 y 1:2 estudiadas en este trabajo.

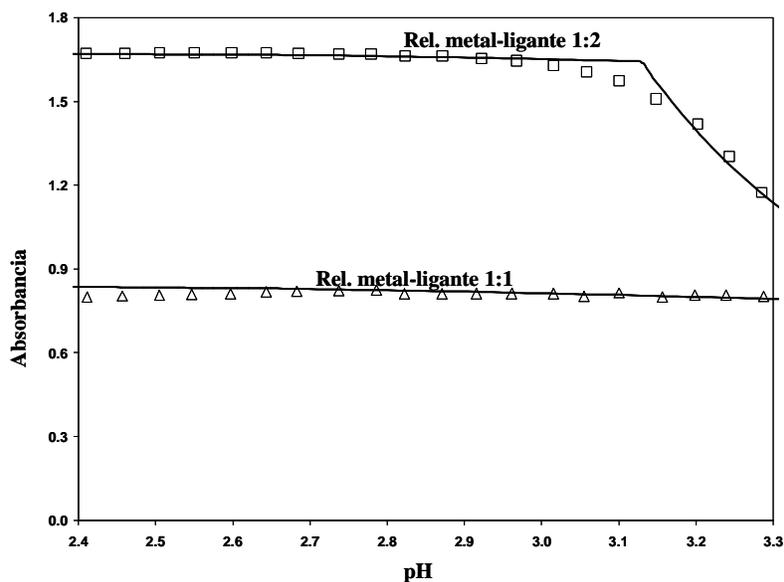


Figura 4.9. Comparación de las absorbancias simuladas (línea continua) con las absorbancias experimentales (marcas) a 375nm para el sistema Cu(II)-Htenox.

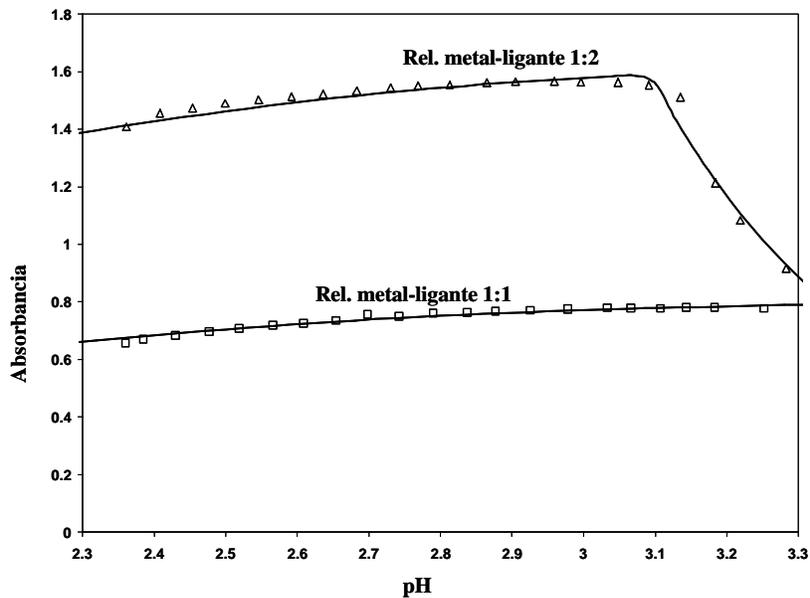
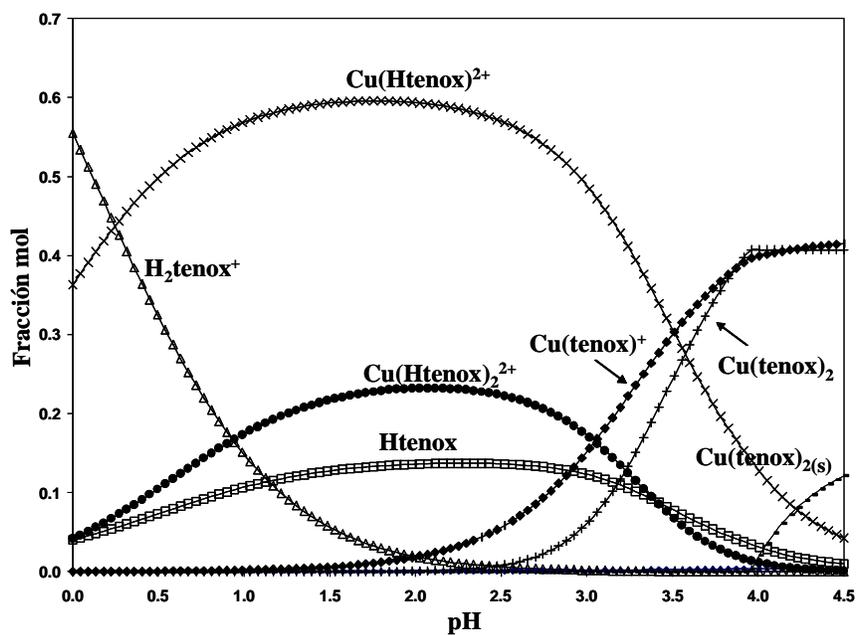
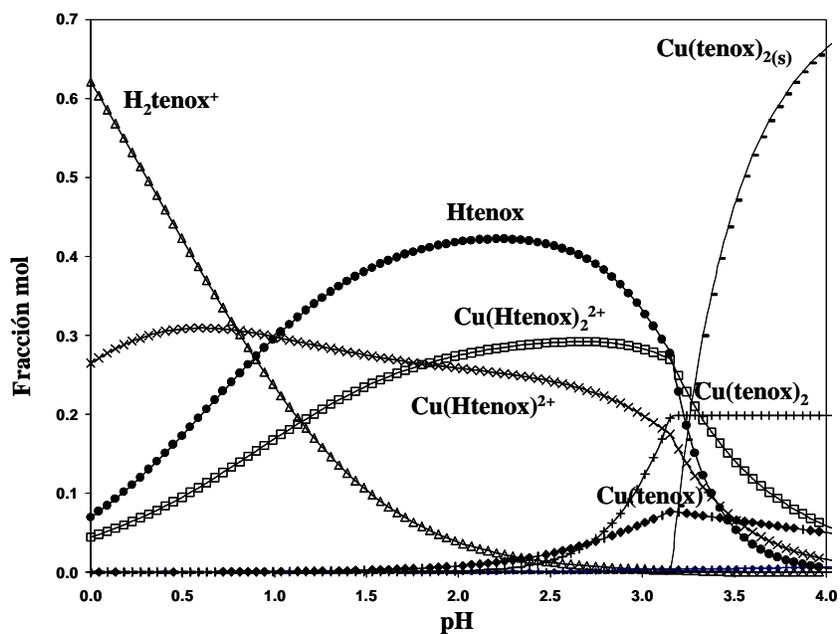


Figura 4.10. Comparación de las absorbancias simuladas (línea continua) con las absorbancias experimentales (marcas) a 360nm para el sistema Cu(II)-Hpirox.

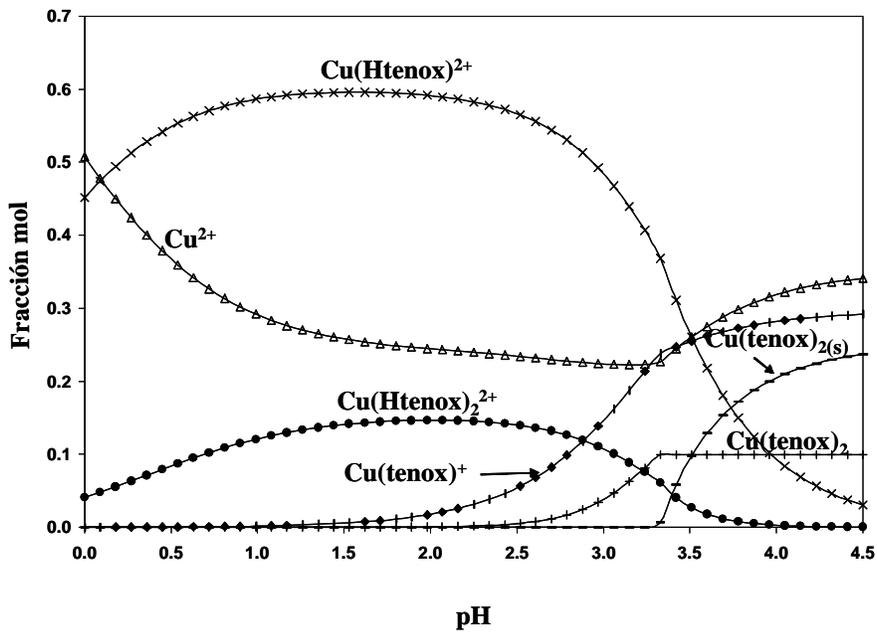


a)

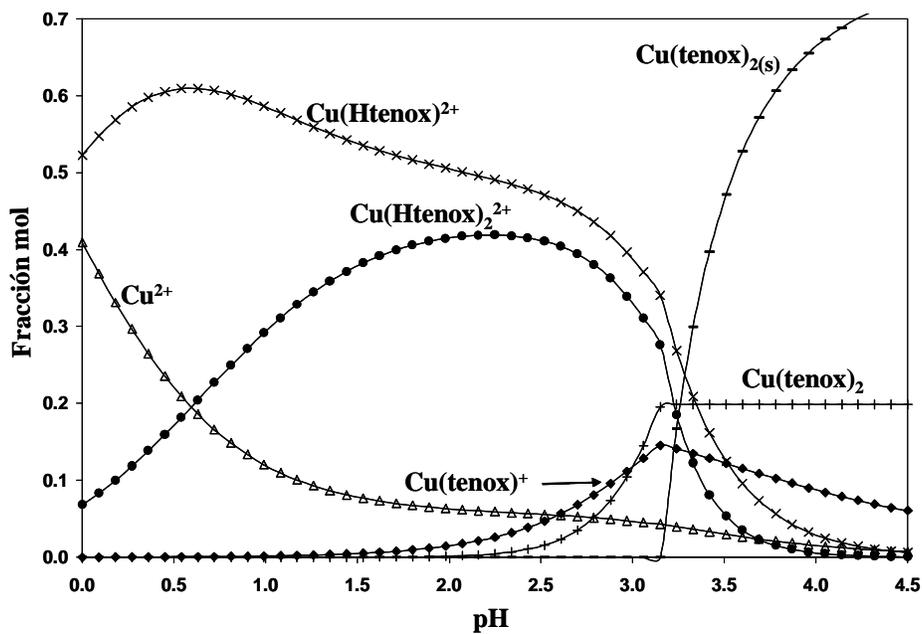


b)

Figura 4.11. Diagramas de Distribución para las especies de tenoxicam en el sistema Cu(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones experimentales trabajadas.



a)



b)

Figura 4.12. Diagramas de Distribución para las especies de Cu(II) en el sistema Cu(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

La figura 4.13, muestra los Diagramas de Distribución de Especies para piroxicam, en el sistema Cu(II)-piroxicam con las relaciones molares 1:1 y 1:2 estudiadas en este trabajo, y la figura 4.14, muestra los Diagramas de Distribución de Especies para las especies de Cu(II) a las mismas condiciones.

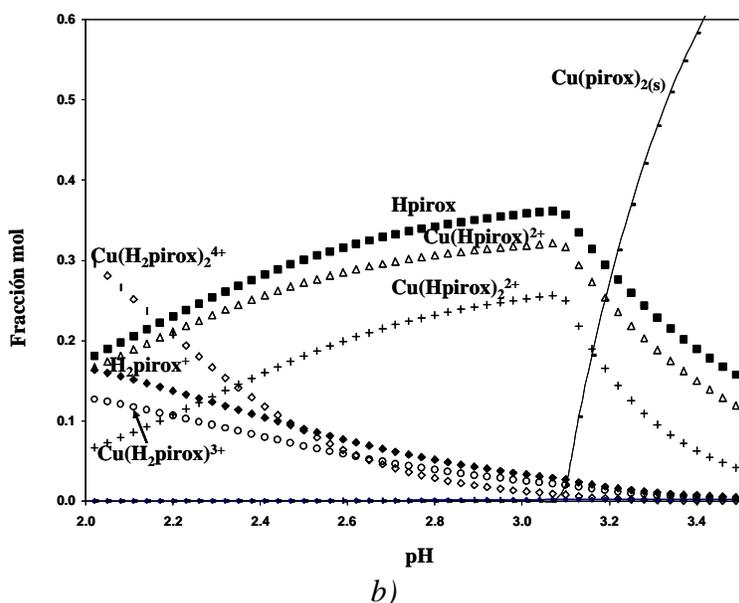
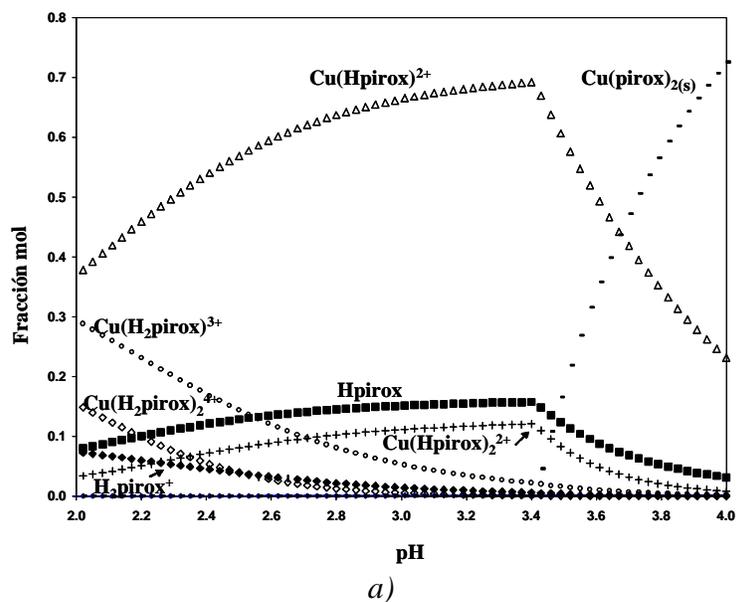
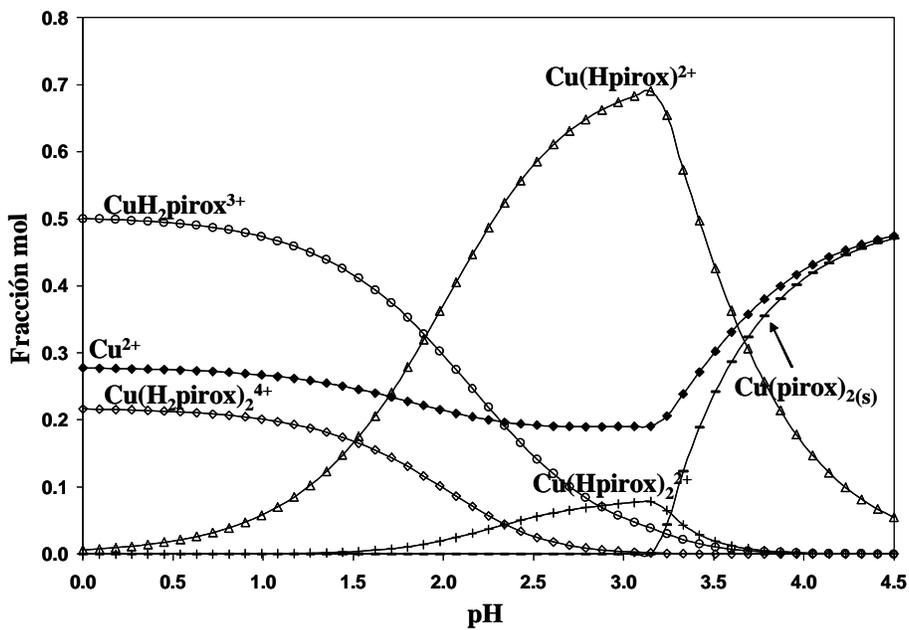
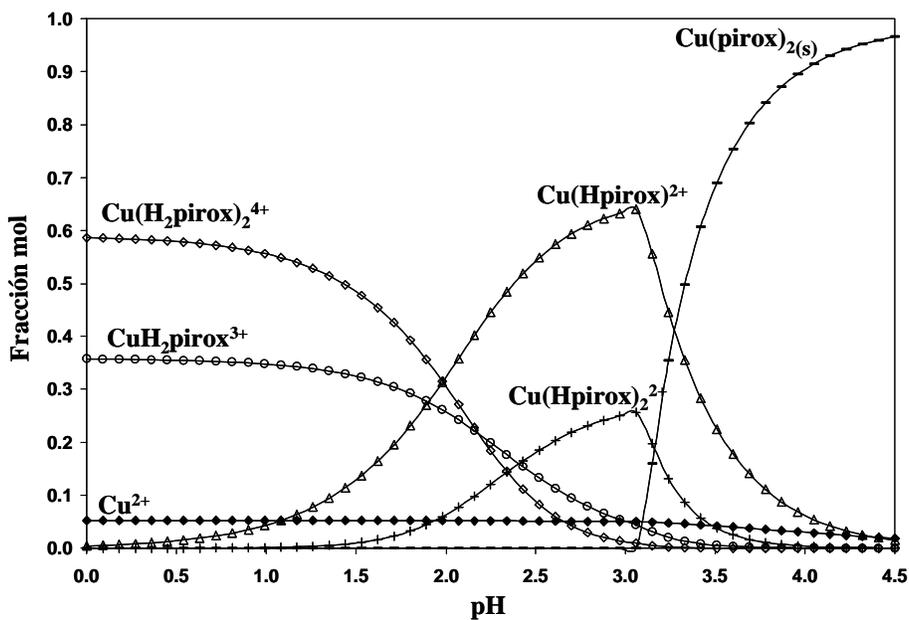


Figura 4.13. Diagramas de Distribución para las especies de piroxicam en el sistema Cu(II)-piroxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.



a)



b)

Figura 4.14. Diagramas de Distribución para piroxicam en el sistema Cu(II)-piroxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

4.6. Comparación de los resultados obtenidos, con los reportados en la literatura.

Una vez concluida la especiación de estos sistemas, se procedió a comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura. Como se mencionó anteriormente, la única fuente que reporta constantes de formación de cobre con tenoxicam y piroxicam es del autor El-Maali ⁽⁷⁰⁾, quién realizó el estudio en un medio al 3% de metanol y utilizando diferentes soluciones reguladoras para imponer el pH de los sistemas.

Sistema Cu(II)-tenoxicam.

En la tabla 4.5 se muestran los resultados obtenidos por El-Maali y los obtenidos en este trabajo para el sistema Cu(II)-tenoxicam.

Debido a las bajas concentraciones utilizadas por El-Maali y al efecto de las soluciones reguladoras de pH sobre el Cu(II), se evitó la precipitación de la especie $\text{Cu}(\text{tenox})_{2(s)}$. Se procede entonces, a comparar los valores de constantes de equilibrio correspondientes a los mismos valores de pH. Según El-Maali, a pH de 2.1 se forman tres complejos Cu-tenox de estequiometrías 1:1, 1:2 y 1:3. Sin embargo, no mencionan si estos complejos están protonados o libres y no se debe olvidar que a ese pH la forma ácido-base de tenoxicam predominante es Htenox y no tenox^- , pero no existe ninguna aclaración al respecto.

Tabla 4.5.

Constantes de equilibrio para el sistema Cu(II)-tenoxicam reportados por El-Maali, et al y Moya-Hernández, et al.

El-Maali, et al ⁽⁷⁰⁾ .			Moya-Hernández, et al ⁽⁵⁷⁾		
ESPECIE	pH	Log β	ESPECIE PREDOMINANTE	pH	Log β
Cu(tenox)	2.1	4.1	Cu(tenox)⁺	1.4-3.1	7.0 (0.2)
Cu(tenox) ₂	2.1	10.7	Cu(Htenox) ²⁺	1.4-3.1	10.52 (0.08)
Cu(tenox) ₃	2.1	14.9	Cu(tenox)₂	1.4-3.1	13.6 (0.1)
Cu(tenox) ₄	7.4	18.7	Cu(Htenox) ₂	1.4-3.1	20.05 (0.08)
Cu(tenox) ₄	4.5	24.4	Cu(tenox) _{2(s)}	1.4-3.1	18.7

Con el fin de corroborar sus valores de constantes de complejación, se realizó el Diagrama de Distribución de Especies de tenoxicam bajo las mismas condiciones experimentales trabajadas por ellos.

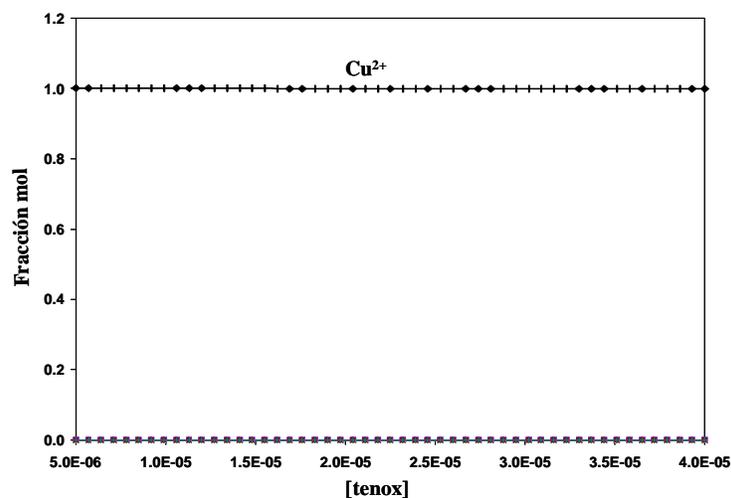


Figura 4.15. Diagrama de Distribución de Especies para el sistema Cu(II)-tenoxicam a $pH=2.1$, $[Cu(II)]=5.0 \times 10^{-6} M$ y variando la concentración de tenoxicam de $5.0 \times 10^{-6} M$ a $4.0 \times 10^{-5} M$; con el modelo químico refinado por El-Maali y colaboradores.

La figura 4.15 muestra la inconsistencia de los valores reportados por El-Maali con respecto a lo que se observa experimentalmente; pues el Diagrama de Distribución de especies de tenoxicam indica que, de acuerdo a sus constantes reportadas y a las concentraciones trabajadas, la única especie de Cu(II) que predomina es Cu^{2+} , pero ninguno de los complejos con tenoxicam. Esto no concuerda con lo observado por los autores, quienes encuentran un cambio en el comportamiento del sistema al agregar tenoxicam al cobre.

Recordando que, a un valor de pH de 2.1, la especie predominante de tenoxicam no es $tenox^-$, sino Htenox. Se calculan nuevamente las constantes reportadas por El-Maali considerando equilibrios del tipo (6) para sus valores de logK; es decir, la especie Htenox

en vez de tenox⁻. De esta forma, se recalcularon los valores de las constantes reportadas y se muestran en la tabla 4.6.



Tabla 4.6.

Constantes de equilibrio del sistema Cu(II)-tenoxicam reportados por El-Maali, et al (considerando equilibrios del tipo (6)), y Moya-Hernández, et al.

El-Maali, et al ⁽⁷⁰⁾ .			Moya-Hernández, et al ⁽⁵⁷⁾		
ESPECIE	pH	Log β	ESPECIE PREDOMINANTE	pH	Log β
Cu(Htenox)²⁺	2.1	9.07	Cu(tenox) ⁺	1.4-3.1	7.0 (0.2)
Cu(Htenox)₂²⁺	2.1	20.64	Cu(Htenox)²⁺	1.4-3.1	10.52 (0.08)
Cu(Htenox) ₃ ⁻	2.1	29.81	Cu(tenox) ₂	1.4-3.1	13.6 (0.1)
			Cu(Htenox)₂²⁺	1.4-3.1	20.05 (0.08)
			Cu(tenox) _{2(s)}	1.4-3.1	18.7

Ahora los valores calculados por El-Maali para los complejos Cu(Htenox)⁺ y Cu(Htenox)₂²⁺ son similares a los refinados en este trabajo.

Recalculando el Diagrama de Distribución de Especies con estos valores, se obtiene la figura 4.16.

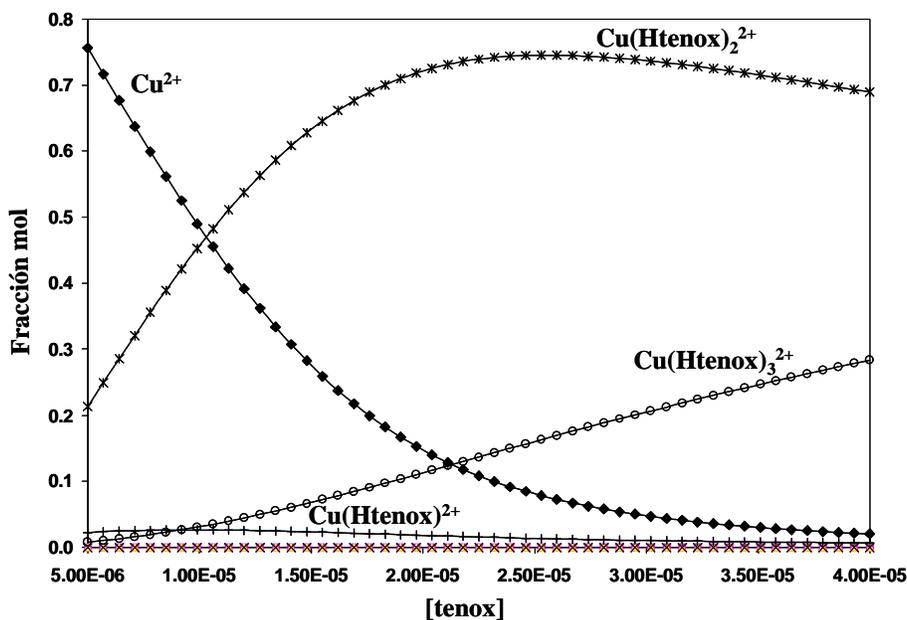


Figura 4.16. Diagrama de Distribución de Especies para el sistema Cu(II)-tenoxicam a $\text{pH}=2.1$, $[\text{Cu(II)}]=5.0 \times 10^{-6} \text{M}$ y variando la concentración de tenoxicam de $5.0 \times 10^{-6} \text{M}$ a $4.0 \times 10^{-5} \text{M}$; con el modelo químico refinado por El-Maali, considerando equilibrios del tipo (6).

Lo anterior nos lleva a concluir que es muy probable que las constantes que reporta El-Maali sean de equilibrios del tipo (6). De acuerdo a este modelo, sí es posible observar experimentalmente la presencia de los complejos de estequiometría 1:2 y 1:3, pero no se tiene suficiente información para refinar el complejo de estequiometría 1:1.

Para probar si el modelo propuesto en este trabajo es capaz de predecir la formación de los complejos de estequiometría 1:1 y 1:2 bajo sus condiciones experimentales, se construyó el Diagrama de Distribución de Especies con los valores de constantes obtenidos por SQUAD. La figura 4.17 muestra los resultados.

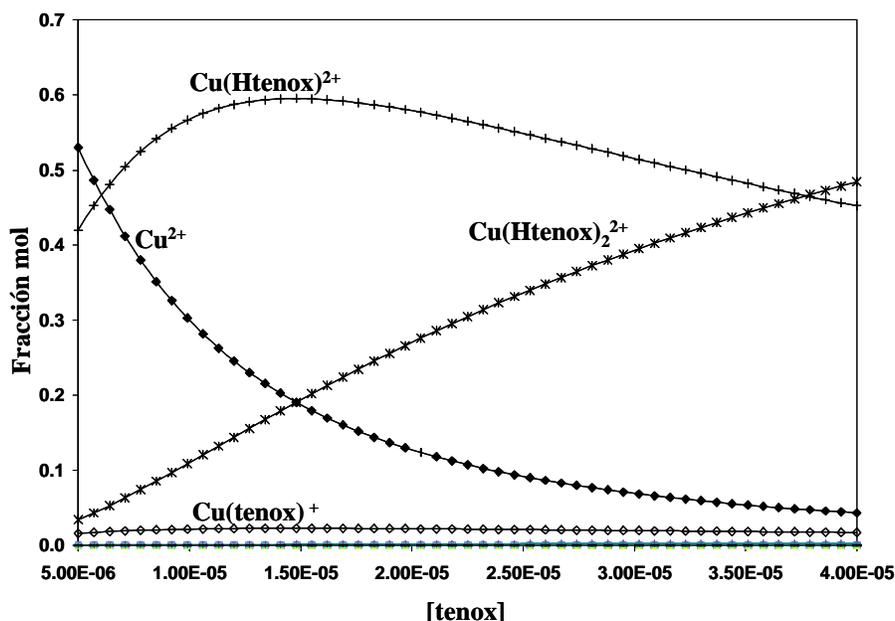


Figura 4.17. Diagrama de Distribución de Especies para el sistema Cu(II)-tenoxicam a $pH=2.1$, $[Cu(II)]=5.0 \times 10^{-6} M$ y variando la concentración de tenoxicam de $5.0 \times 10^{-6} M$ a $4.0 \times 10^{-5} M$; con el modelo químico refinado en este trabajo.

Como se observa, el modelo químico de los diferentes complejos de Cu-tenoxicam propuesto en este trabajo sí predice la formación de los complejos protonados $Cu(Htenox)^{2+}$ y $Cu(Htenox)_2^{2+}$, bajo las condiciones experimentales de El-Maali, y se tiene suficiente información para su refinamiento. Además, puede observarse que el predominio de la especie $Cu(Htenox)^{2+}$, es muy parecido al de la especie $Cu(Htenox)_2^{2+}$ de El-Maali, mientras que el de la especie $Cu(Htenox)_2^{2+}$ lo es con la especie $Cu(Htenox)_3^{2+}$.

Sistema Cu(II)-piroxicam.

La tabla 4.7 muestra una comparación de los resultados obtenidos por El-Maali con el modelo obtenido en este trabajo.

Tabla 4.7.

Constantes de equilibrio para el sistema del sistema Cu(II)-piroxicam reportados por El-Maali, et al y Moya-Hernández, et al.

El-Maali, et al.			Moya-Hernández, et al		
ESPECIE	pH	Log β	ESPECIE PREDOMINANTE	pH	Log β
Cu(pirox) ₂	2.1	10.1	Cu(H ₂ pirox) ³⁺	2.0-3.1	13.0 (0.2)
Cu(pirox) ₂	7.4	11.9	Cu(Hpirox) ²⁺	2.0-3.1	11.1 (0.2)
Cu(pirox) ₄	4.5	19.4	Cu(H ₂ pirox) ₂ ⁴⁺	2.0-3.1	25.3 (0.3)
Cu(pirox) ₄ (regulador)	4.5	20.7	Cu(Hpirox) ₂ ²⁺	2.0-3.1	20.6 (0.3)
			Cu(pirox) _{2(s)}	2.0-3.1	19.44

Los valores obtenidos por El-Maali para pH de 7.4 y 4.5, no se pueden comparar, ya que a las concentraciones trabajadas por nosotros, a esos valores de pH se encuentra precipitada la especie Cu(pirox)_{2(s)}, la cual no observan ellos por las mismas razones que para tenoxicam. Sin embargo, a pH=2.1, sí es posible realizar una comparación; según El-Maali, se forma el complejo Cu-pirox de estequiometría 1:2. Pero, al igual que en el caso de tenoxicam, no se debe olvidar que a este valor se encuentran presentes dos especies

ácido-base de piroxicam, $H_2\text{pirox}^+$ y $H\text{pirox}$. Se realizó el Diagrama de Distribución de Especies de piroxicam bajo las mismas condiciones experimentales trabajadas por ellos y se encontró el mismo resultado que para tenoxicam, es decir solo puede predominar la especie Cu_{2+} . Por lo tanto se consideraron nuevamente equilibrios del tipo 6 encontrando los valores correspondientes a $\log\beta$ y los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4.8.

Constantes de equilibrio del sistema Cu(II)-piroxicam reportados por El-Maali et al considerando equilibrios del tipo (7), y Moya-Hernández, et al.

El-Maali, <i>et al.</i>			Moya-Hernández, <i>et al.</i>		
ESPECIE	pH	Log β	ESPECIE PREDOMINANTE	pH	Log β
$\text{Cu}(\text{Hpirox})_2$	2.1	20.38	$\text{Cu}(\text{H}_2\text{pirox})^{3+}$	2.0-3.1	13.0 (0.2)
			$\text{Cu}(\text{Hpirox})^{2+}$	2.0-3.1	11.1 (0.2)
			$\text{Cu}(\text{H}_2\text{pirox})_2^{4+}$	2.0-3.1	25.3 (0.3)
			$\text{Cu}(\text{Hpirox})_2^{2+}$	2.0-3.1	20.6 (0.3)
			$\text{Cu}(\text{pirox})_{2(s)}$	2.0-3.1	19.44

Comparando el valor obtenido, se puede observar que es similar al refinado en este trabajo, lo cual nos lleva a pensar que efectivamente, El-Maali reporta equilibrios del tipo (6). Así, se construyó el Diagrama de Distribución de Especies bajo sus condiciones de trabajo como lo muestra la figura 4.18.

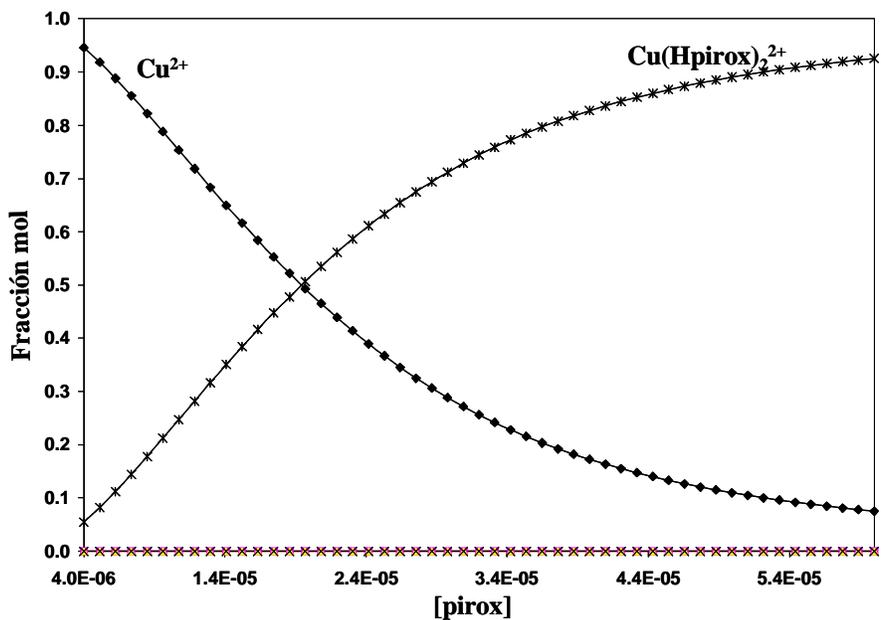


Figura 4.18. Diagrama de Distribución de Especies para el sistema Cu(II)-piroxicam a $pH=2.1$, $[Cu(II)]=1.0\times 10^{-5}M$ y variando la concentración de piroxicam de $4.0\times 10^{-6}M$ a $6.0\times 10^{-5}M$; con el modelo químico refinado por El-Maali, con equilibrios del tipo (7).

Considerando equilibrios del tipo (6), efectivamente es posible observar la formación de complejo $Cu(Hpirox)_2^{2+}$ bajo sus condiciones experimentales. Por otro lado, se consideró el modelo químico obtenido en este trabajo y se realizó el Diagrama de Distribución de Especies de Cu(II) bajo las mismas condiciones, para verificar si este modelo es capaz de predecir sus observaciones experimentales. La figura 4.19 muestra los resultados.

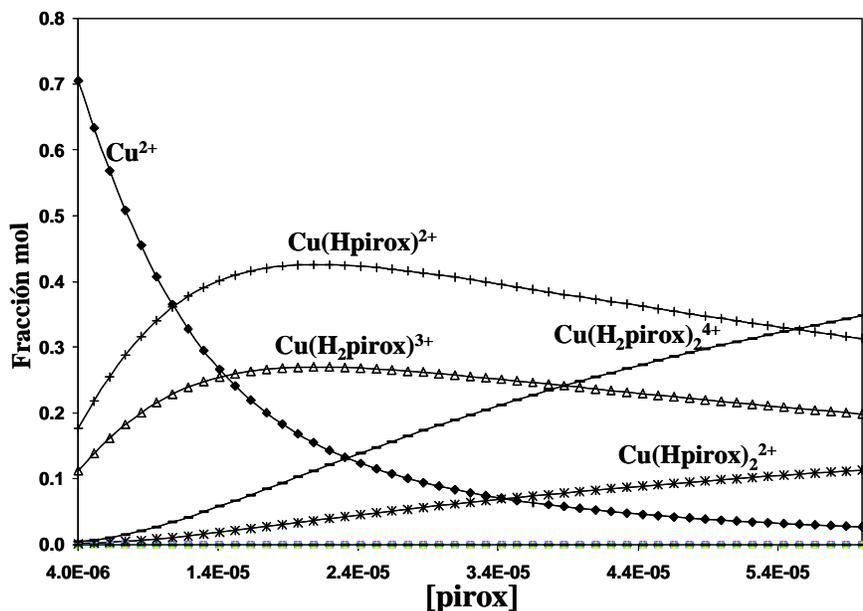


Figura 4.19. Diagrama de Distribución de Especies para el sistema Cu(II)-piroxicam a pH=2.1, [Cu(II)]=1.0×10⁻⁵M y variando la concentración de piroxicam de 4.0×10⁻⁶M a 6.0×10⁻⁵M; con el modelo químico refinado en este trabajo.

El modelo químico obtenido con SQUAD sí predice la formación de complejos de Cu-piroxicam bajo las condiciones experimentales de El-Maali; éstos son los complejos protonados Cu(H₂pirox)³⁺, Cu(Hpirox)²⁺, Cu(H₂pirox)₂⁴⁺, y Cu(Hpirox)₂²⁺. Se muestra que sí existe información suficiente para calcular también las constantes de los complejos de estequiometría 1:1.

4.7. Simulación de la distribución de los complejos de Cu(II)-tenoxicam en el organismo.

Aunque en la literatura se han publicado diferentes estudios sobre el aumento de la capacidad antiinflamatoria de los oxicams por la presencia de Cu(II)^(33-38, 67-70), hasta ahora no se conocen las especies responsables de este efecto.

Para tener una propuesta de cuales son las especies de los ligantes presentes en el organismo si se administran en una relación Cu-fármaco 1:2, se utilizó el modelo químico obtenido en este trabajo para el sistema Cu(II)-tenoxicam y se construyeron los Diagramas de Distribución de Especies a las concentraciones a las que se recomienda la dosis diaria y las que se han cuantificado en sangre⁽⁸⁸⁾.

Considerando que la dosis diaria recomendada de tenoxicam es de 20mg por día y suponiendo que se administra con 500mL de agua, el tenoxicam se encontraría en el estómago a una concentración de $1.2 \times 10^{-4} \text{M}$ y considerando una concentración de Cu(II) de $6.0 \times 10^{-5} \text{M}$, se realizó el Diagrama de Distribución de Especies de tenoxicam y se obtuvo la figura 4.20.

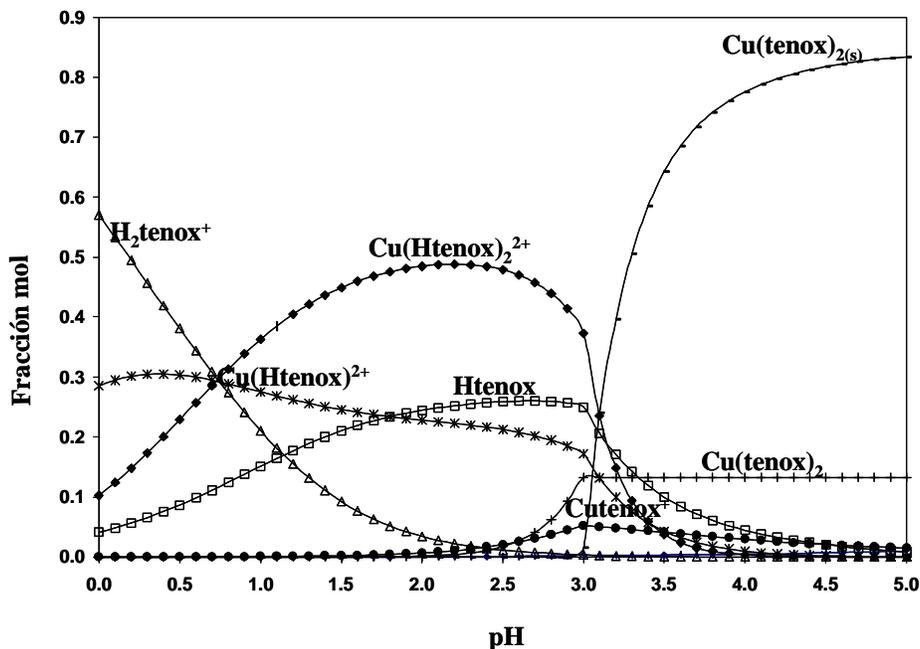


Figura 4.20. Diagrama de Distribución de Especies para tenoxicam en el sistema Cu(II)-tenoxicam a $[Cu(II)]=6.0 \times 10^{-5} M$ y $[tenoxicam]=1.2 \times 10^{-5} M$ en función del pH.

Se observa que a un pH aproximado al del estómago de 2.0, la especie predominante sería la especie $Cu(Htenox)_2^{2+}$, lo que implica que el tenoxicam se encuentra en forma de complejo con cobre bajo estas condiciones y formando una especie soluble con carga positiva.

Por otra parte, en sangre se ha detectado una concentración promedio de tenoxicam de $4.4 \times 10^{-6} M^{(88)}$. Se construyó el Diagrama de Distribución de Especies considerando esta concentración de tenoxicam y una concentración de Cu(II) de $2.2 \times 10^{-6} M$. Los resultados se observan en la figura 4.21.

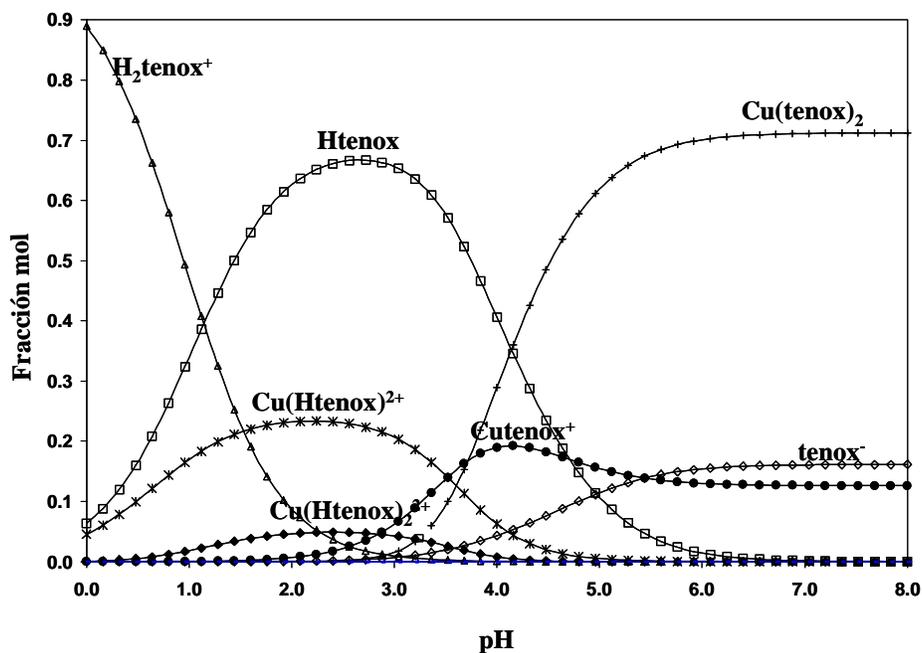


Figura 4.21. Diagrama de Distribución de Especies para tenoxicam en el sistema Cu(II)-tenoxicam a $[Cu(II)]=2.2 \times 10^{-6} M$ y $[tenoxicam]=4.4 \times 10^{-6} M$ en función del pH.

En sangre, a un pH alrededor de 7.0, la especie predominante de tenoxicam es el complejo con cobre $Cu(tenox)_2$ en su forma soluble, lo que implica que este compuesto puede atravesar la matriz lipoproteica y actuar como mejor antiinflamatorio que el tenoxicam solo.

Ahora que se conocen las especies predominantes a estas condiciones, se tiene el punto de partida para sintetizar un fármaco a partir de los complejos de cobre que mejore las propiedades de los fármacos utilizados actualmente.

4.8. Estructura cristalina del complejo [Cu(tenox)₂(py)₂] \cdot EtOH.

Como se mencionó anteriormente, en la literatura se encuentra ya reportada la estructura cristalina del complejo Cu(pirox)₂(DMF)₂⁽⁷¹⁾. Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado la estructura cristalina de ningún complejo de tenoxicam.

Con el fin de lograr obtener un monocristal del complejo Cu(tenox)₂, se preparó una solución de Htenox, disolviendo 337mg (1mmol) en piridina, la cual se agregó a una solución en piridina que contenía 100mg (0.5 mmoles) de Cu(O₂CCH₃)₂ \cdot H₂O. Se calentó a 50°C, hasta obtener un precipitado verde cristalino. Después de filtrarse, fue lavado con una mezcla diclorometano-etanol (4:1) y recristalizado en piridina-etanol por evaporación lenta a temperatura ambiente, obteniendo monocristales prismáticos apropiados para realizar los estudios de difracción de rayos X en monocristal.

La estructura del cristal fue refinada bajo las mismas condiciones que el cristal de Htenox.

Todos los átomos, excepto el carbono y el hidrógeno fueron asignados por los parámetros térmicos de anisotropía. Los átomos de hidrógeno fueron introducidos en posiciones calculadas, montados sobre el átomo al cuál ellos están adheridos con parámetros térmicos 20% más grandes. La función minimizada durante el refinamiento fue $\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$, con $w = 1/1[\sigma^2(F_o^2) + (0.0997P)^2 + 3.16P]$, donde $P = (\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$.

En la figura 4.22, se muestra la estructura cristalina refinada para el complejo $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2$. Los datos del cristal y detalles de la recolección de resultados se muestran en el apéndice 2.

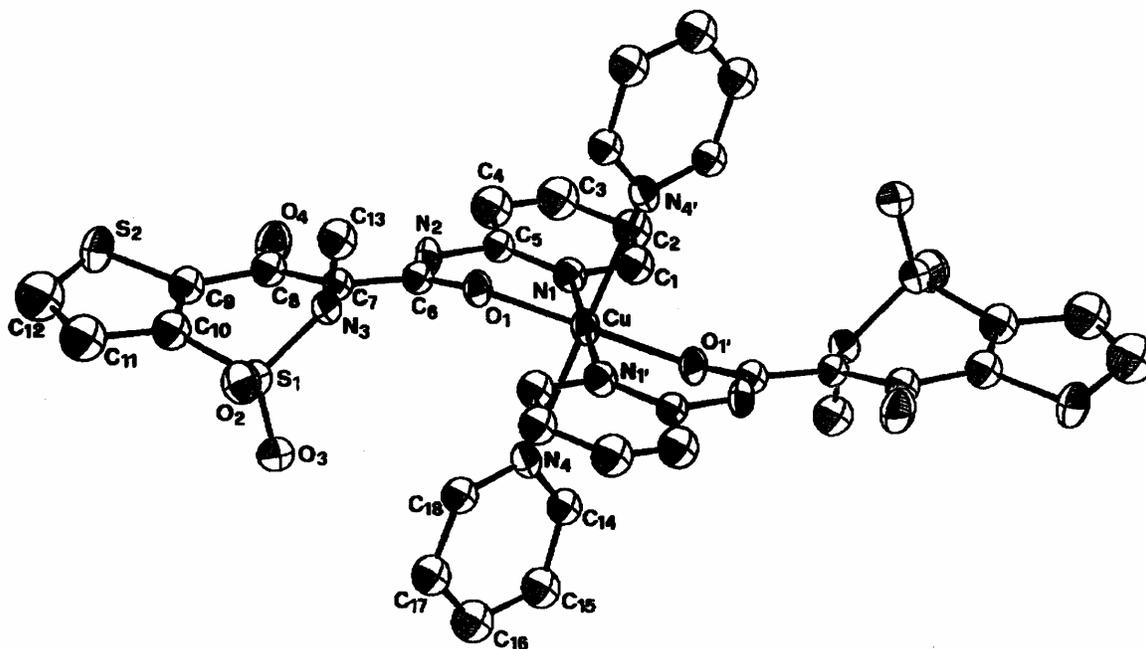


Figura 4.22. Estructura cristalina refinada para el complejo $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2$.

Como se observa en la figura 4.21, el ion metálico $\text{Cu}(\text{II})$, hexacoordinado ocupa el centro de simetría cristalográfico, con el ligante tenoxicam complejoado a través de su átomo de oxígeno carbonílico del grupo amida y el átomo de nitrógeno piridínico. Las posiciones axiales están ocupadas por dos moléculas de piridinas enlazadas al metal. El Cu, con los átomos donadores del tenoxicam, oxígeno y nitrógeno, forma un anillo de 6 miembros. Con la excepción de la elongación axial de Jahn-Teller, a lo largo de $\text{N}(4)\text{-Cu-N}(4')$; la geometría octaédrica es ligeramente distorsionada de los ángulos trans de 180° , la distancia

Cu-O(1) y Cu-N(1) es 1.934(5) y 2.038(7)Å, respectivamente; de las dos elongaciones axiales Cu-N(4) la distancia es 2.411(7)Å. El átomo de oxígeno O(4) está involucrado en un fuerte puente de hidrógeno intramolecular N-H...O con el N(2)-O(4), distancia de 2.575(6) Å, más fuerte que esta misma encontrada para la forma zwitteriónica del ligante (2.609 y 2.636 Å). La estructura es similar a la del complejo Cu(pirox)₂(DMF)₂⁽⁷¹⁾, donde las posiciones axiales son ocupadas por dos moléculas de DMF enlazadas al cobre a través de sus átomos de oxígeno. La distancia de las dos elongaciones axiales Cu-O es 2.43(1)Å.

La figura 4.23, muestra el diagrama de empaquetamiento de [Cu(tenox)₂(py)₂]·EtOH.

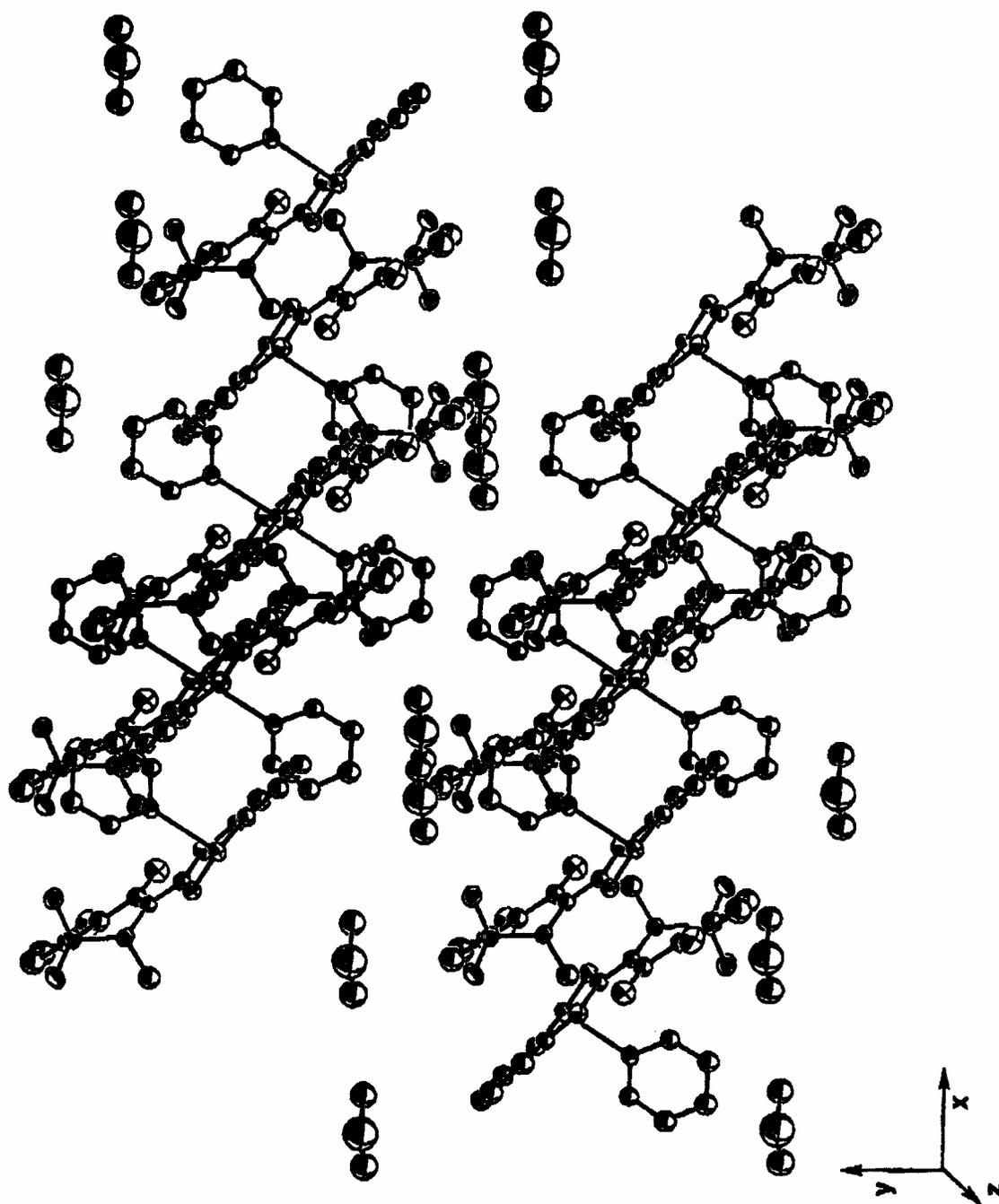


Figura 4.23. Diagrama de empaquetamiento de $[Cu(tenox)_2(py)_2] \cdot EtOH$.

**5. ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS
FÁRMACOS PIROXICAM Y TENOXICAM CON
Fe(III) EN MEDIO ACUOSO, METANOL Y
ACETONA.**

5.1 Introducción.

El hierro es un elemento esencial para todas las cosas vivas. Ésta es una consecuencia del gran número de enzimas y proteínas en las cuales el hierro tiene un lugar esencial⁽⁸⁹⁾.

El 70% del hierro presente en el cuerpo humano se encuentra en la hemoglobina o mioglobina y un 1% en forma de hemoproteínas o hemoenzimas. El hierro restante forma parte de una serie de otras enzimas y proteínas. El hierro puede ser almacenado en forma de ferritina o circular en el torrente sanguíneo. Varios autores han encontrado recientemente proteínas de hierro distintas a la ferritina y similares a la transferrina, habiéndose indicado que funcionan como transportadores del hierro intracelular en dichas células. El hierro en la sangre está unido a la apotransferrina, que actúa como transportador, para lo que debe estar en el estado de Fe(III), siendo entonces transportado a los huesos planos y al hígado, donde se utiliza para formar hemoglobina y otras hemoproteínas⁽⁹⁰⁾.

Se ha demostrado que el transporte de hierro a través de la mucosa depende de proteínas específicas que están controladas genéticamente y cuya naturaleza no se ha investigado. La constante de estabilidad de la unión del hierro al lugar aceptor de la membrana, puede estar entre 10^{12} - 10^{13} . Al pH ordinario ($\text{pH} > 2$) el Fe(III) no puede existir como Fe_{ac} por lo que, en orden a su utilización, debe estar en forma de quelatos con algún tipo de agente. Si la constante de estabilidad del quelato de hierro es $< 10^{12}$ es transportado

a través de la membrana de la mucosa, pero si es superior a este valor, predomina la acción del agente quelante en su competencia para el hierro con el lugar aceptor de la mucosa ⁽⁷⁹⁾.

Por otra parte, el hierro es el sexto veneno doméstico más común en los Estados Unidos, y muchos agentes secuestrantes han sido desarrollados como potenciales antidotos para tratar su aguda toxicidad ⁽⁹¹⁾. Es por esto que existe un gran interés por el desarrollo de nuevos agentes quelantes de hierro para sus potenciales aplicaciones médicas, como el tratamiento por sobredosis, terapia antioxidante, agentes anticancerígenos, etc. ⁽⁹²⁾

Debido a que el Fe(III) es uno de los cationes más abundantes en el plasma sanguíneo, resulta de vital importancia el conocimiento de su interacción con diferentes fármacos suministrados al organismo, es por esto, que se hace necesario un estudio que nos permita determinar su caracterización fisicoquímica.

Hasta ahora, el estudio de Fe(III) en solución ha sido punto de varias controversias, debido a la complejidad que presenta dicho sistema. Esto es, entre otras cosas, por su comportamiento cinético, y la formación de especies polinucleares con hidróxidos que presenta este catión.

Un dímero $\text{Fe}_2(\text{OH})_2^{4+}$ y dos especies mononucleares FeOH^{2+} y $\text{Fe}(\text{OH})_2^+$ son formadas en soluciones ácidas. En soluciones neutras y básicas se presenta la formación de las especies $\text{Fe}(\text{OH})_3$ y $\text{Fe}(\text{OH})_4^-$. A concentraciones relativamente elevadas de Fe(III), se reporta la formación de la especie $\text{Fe}_3(\text{OH})_4^{5+}$ ⁽³⁹⁾.

En la literatura, se encuentran reportadas las constantes de formación de estas especies⁽³⁹⁾, así como los espectros de absorción de algunas de ellas. Sin embargo, estos valores no han sido calculados bajo condiciones fisiológicas (37°C y I=0.15M). Esto hace necesario un estudio preliminar de la hidrólisis de Fe(III).

Por lo que respecta a los complejos de Fe(III) con diferentes oxicams, en 1985⁽⁹³⁾ se reporta la formación del complejo Fe-isoxicam, encontrando una estequiometría metal-ligante 1:3. Se considera que el isoxicam actúa como un quelato monoaniónico con una coordinación que involucra al átomo de oxígeno del enolato y el oxígeno carbonílico del grupo amida. Posteriormente, Bury y Underhill⁽⁶⁹⁾ reportan la formación de un complejo Fe(III)-tenoxicam, también con una estequiometría metal-ligante 1:3, en donde el piroxicam también coordina al Fe(III) por el oxígeno del enolato y el oxígeno carbonílico del grupo amida. Finalmente, en 1994⁽⁹⁴⁾, el mismo grupo reporta la formación del compuesto de Fe(III)-piroxicam también en relación 1:3, proponiendo el mismo tipo de coordinación.

Por otro lado, en 1999⁽⁹⁵⁾, se reporta la determinación de tenoxicam por espectrofotometría de inyección en flujo. Una de las técnicas es en metanol, donde a partir de los métodos de relaciones molares y variaciones continuas encuentran una estequiometría Fe(III)-tenoxicam 1:2, obteniendo una constante de formación para este complejo de 1.63 ± 0.26 ($\log\beta=8.21 \pm 0.08$). También reportan un coeficiente de absorptividad molar para este complejo a la longitud de onda de máxima absorbancia de $\epsilon^{540}=1.04 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

5.2. Determinación de las constantes de hidrólisis de Fe(III).

Experimentación.

Para la determinación de las constantes de estabilidad de los hidroxocomplejos de Fe (III), se preparó una solución $5.0 \times 10^{-4} \text{M}$ de Fe^{3+} a la cual se le ajustó una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y una $I=0.15\text{M}$ impuesta con NaCl en atmósfera inerte de N_2 . Esta solución se valoró con NaOH 0.01M, seguida espectrofotométricamente hasta llegar a la precipitación de $\text{Fe}(\text{OH})_{3(s)}$. Se realizaron tres valoraciones para verificar la reproducibilidad. El intervalo de pH trabajado fue $1.0 < \text{pH} < 3.0$. Se obtuvieron los espectros de absorción cada 0.1 unidades de pH en un intervalo de longitud de onda de 210-450nm. Los espectros fueron corregidos por dilución.

Se alimentaron 24 espectros de absorción al programa SQUAD, considerando como base el modelo reportado en la literatura⁽³⁹⁾ para estas concentraciones de Fe(III).

Resultados.

La siguiente tabla muestra las constantes de formación calculadas para los hidróxidos de Fe(III) calculadas por SQUAD.

Tabla 5.1.

Constantes de hidrólisis de Fe(III), a 37°C y $I=0.15\text{M}$ con NaCl.

ESPECIE	$\log\beta$ (desv. estándar)	σ	U
FeOH^{2+}	-3.2092 (0.08)	1.66×10^{-2}	2.85×10^{-1}
$\text{Fe}(\text{OH})_2^+$	-5.5640 (0.03)		

Los coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies se muestran en la siguiente figura.

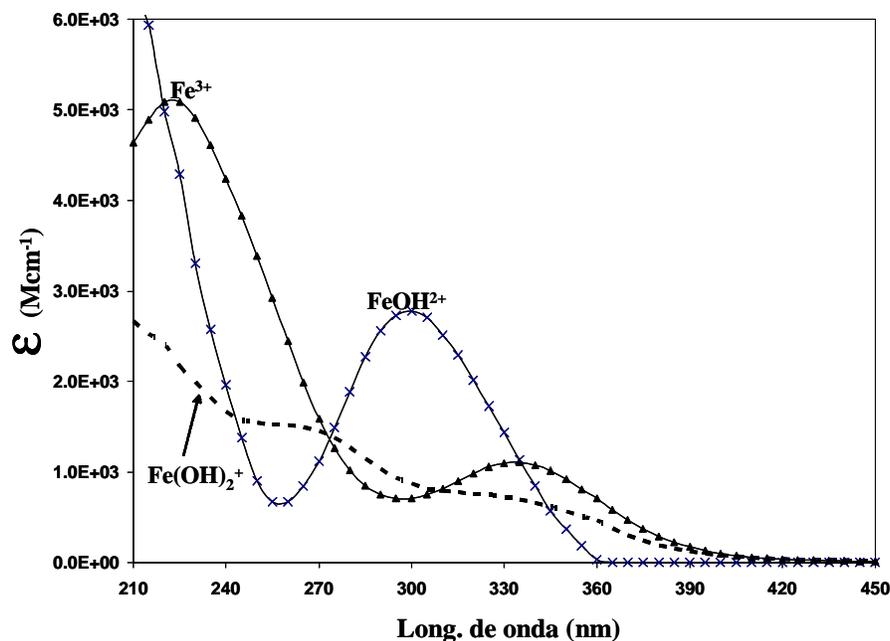


Figura 5.1. Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies de Fe(III), calculadas por SQUAD.

La posición de los máximos de absorptividad de los coeficientes de absorptividad molar para las especies Fe^{3+} y FeOH^{2+} , coinciden con lo reportado en la literatura ⁽³⁹⁾, así como el punto isobéptico de 275nm entre estas dos especies.

Por la forma del coeficiente de absorptividad molar de la especie Fe(OH)_2^+ , es muy probable que se trate en realidad de la absorptividad de un sólido disperso en la solución. Ya que es probable que la especie $\text{Fe(OH)}_{3(s)}$ estuviera dispersa en la solución antes observarla a simple vista. Sin embargo, si se considera que la especie Fe(OH)_2^+ no absorbe en el sistema, el cálculo de los coeficientes de absorptividad molar para las otras especies no es satisfactorio.

5.3. Sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam en medio acuoso.

Experimentación.

Una vez conocido el comportamiento de los sistemas piroxicam-H₂O, tenoxicam-H₂O y Fe(III)-H₂O bajo condiciones pseudofisiológicas, se procedió al estudio de los sistemas que involucran ligando-metal-H₂O.

En la literatura^(76, 99), se propone la formación de complejos de Fe(III) con oxicams en relación 1:3; sin embargo, hasta ahora no se ha reportado una estructura cristalina que confirme estas hipótesis. Basándose en esto, se procedió a trabajar la especiación del sistema utilizando diferentes relaciones metal-ligando.

La especiación química de estos sistema, se realizó en medio acuoso, a una temperatura de 37±0.5°C y I=0.15M con NaCl, manteniendo una atmósfera inerte de N₂.

Para la determinación de las constantes de estabilidad de los complejos formados de Fe (III) con tenoxicam y piroxicam, se estudiaron diferentes relaciones molares metal-ligante, 1:1, 1:2 y 1:3, todos en función del pH. El intervalo de pH trabajado fue 1.0<pH<5.5 pues a valores mayores de pH no se presenta ningún cambio en los espectros. La concentración empleada para Fe(III) en todos los casos fue 6.0×10⁻⁵M mientras que la de los ligantes se modificó de acuerdo a la relación metal-ligante trabajada. Se obtuvieron los espectros de absorción cada 0.1 unidades de pH en un intervalo de longitud de onda de

230-450nm, modificando el pH de los sistemas con HCl 0.01M. Cada valoración se repitió por triplicado y los espectros fueron corregidos por dilución.

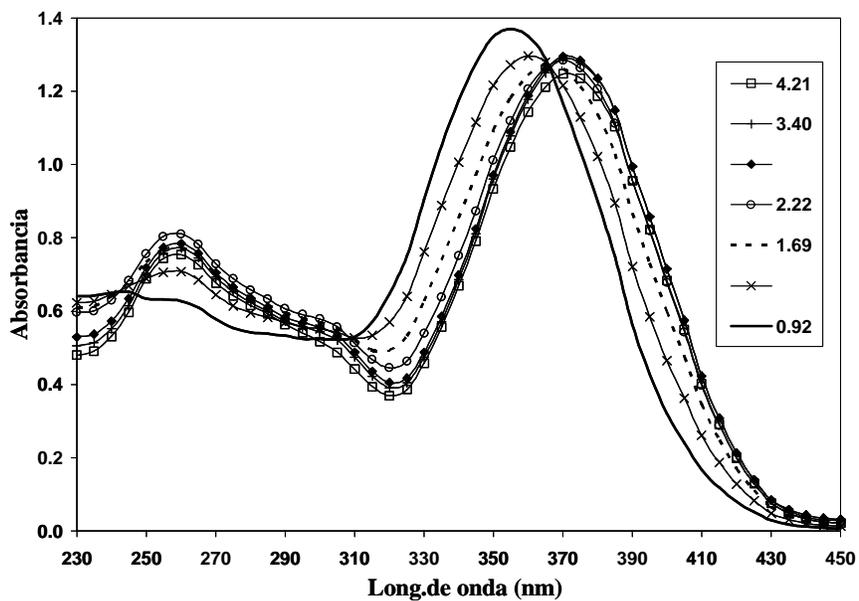
Resultados.

Sistema Fe(III)-tenoxicam.

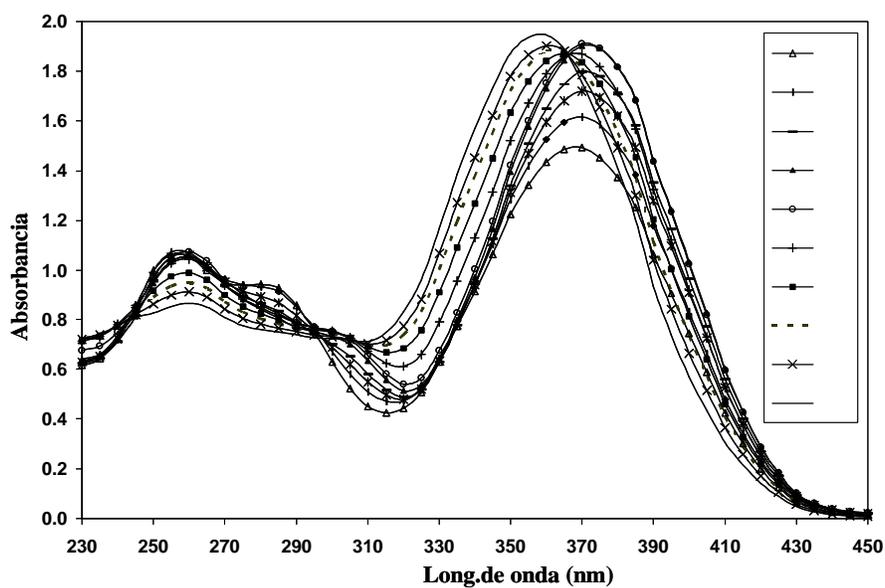
Una selección de los espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam para las relaciones metal-ligante 1:1 y 1:2 en función del pH se muestra en la figura 5.2a y 5.2b respectivamente.

Los espectros obtenidos para la relación 1:3, son muy similares al obtenido con el ligante libre. Los cambios son más evidentes para las relaciones 1:1 y 1:2.

Como se puede observar, ambas relaciones muestran la aparición de un nuevo punto isobéptico en 245nm, a valores de pH entre $0.9 < \text{pH} < 2.0$, lo que implica que existe al menos un nuevo equilibrio ácido-base relacionado con el intercambio de protón que no se presenta en el tenoxicam solo. Este equilibrio puede estar relacionado a la desprotonación de tenoxicam complejado con Fe(III).



a)



b)

Figura 5.2. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam en función del pH a $[Fe(III)] = 6.0 \times 10^{-5} M$ a $I = 0.15 M$ con NaCl y $37 \pm 0.5^\circ C$; para la relación metal-ligante a) 1:1 y b) 1:2.

Con el fin de observar mejor cambian los espectros de absorción en función del pH en la zona de 250nm, se graficó la absorbancia en función del pH (figura 5.3).

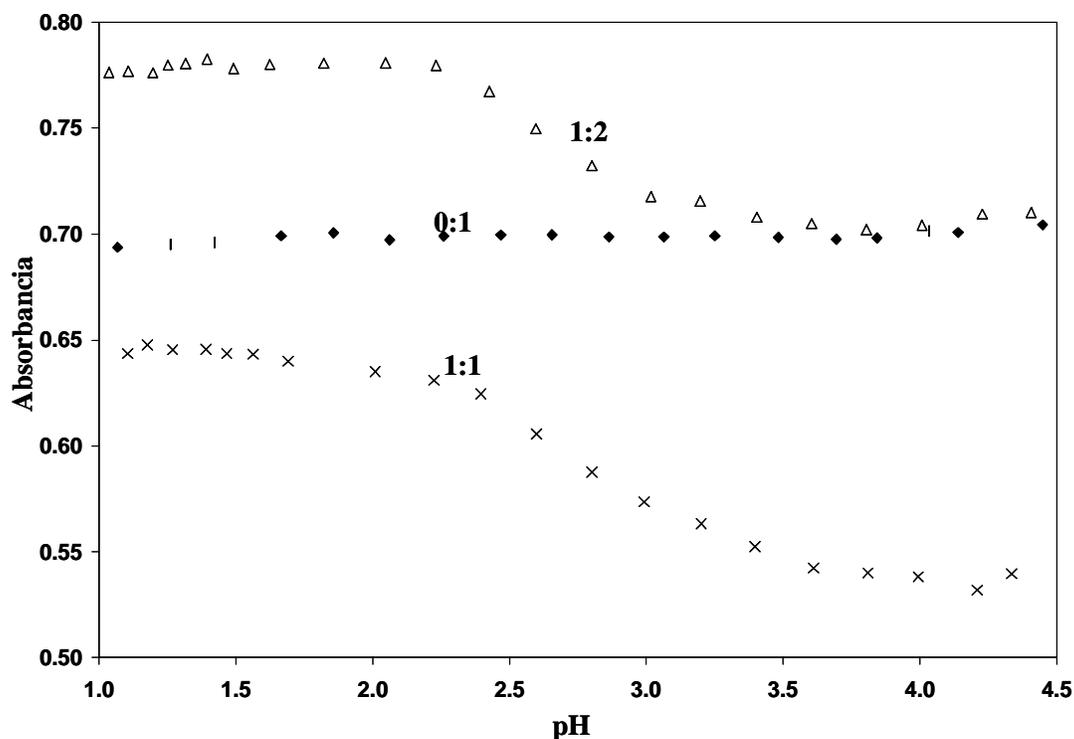
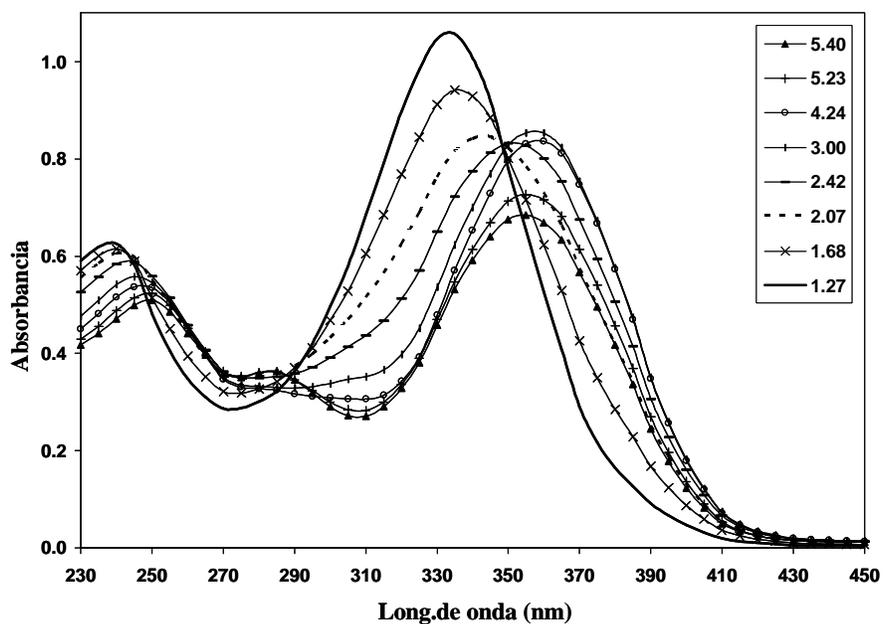


Figura 5.3. Absorbancia en función del pH de los sistemas Fe(III)-tenoxicam a diferentes relaciones molares metal-ligante, a 250nm.

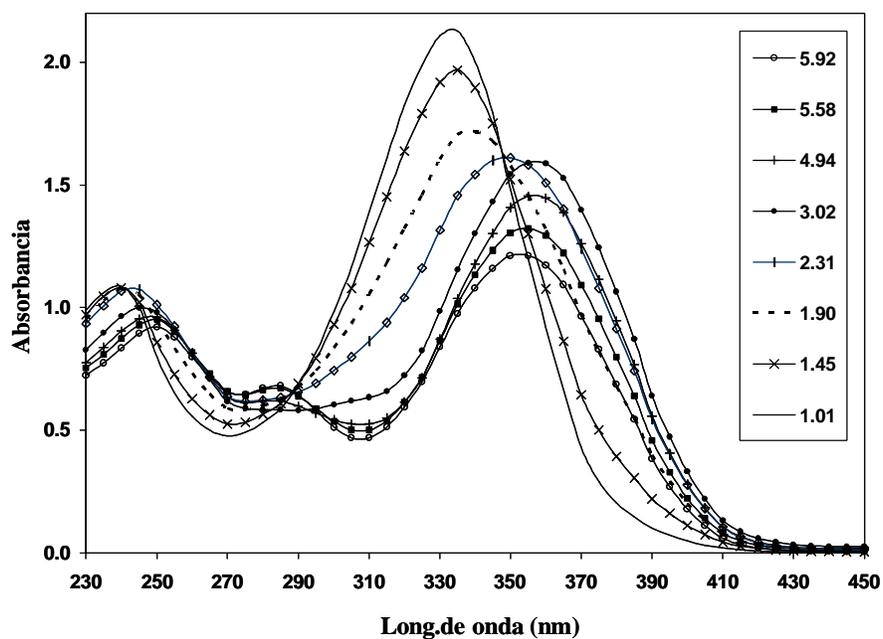
Como puede verse, a diferencia del tenoxicam, quien no presenta ningún cambio entre $2.0 < \text{pH} < 3.0$, ambas relaciones metal-ligante muestran un cambio en este intervalo de pH; probablemente relacionado con la hidrólisis de Fe(III) en los complejos, pues la banda es básicamente del ligante.

Sistema Fe(III)-tenoxicam.

La figura 5.4a y 5.4b muestra una selección de los espectros de absorción del sistema Fe(III)-piroxicam para las relaciones metal-ligante 1:1 y 1:2 en función del pH.



a)



b)

Figura 5.4. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-piroxicam en función del pH a $[Fe(III)] = 6.0 \times 10^{-5} M$ bajo condiciones pseudofisiológicas ($I = 0.15 M$ con NaCl y $37 \pm 0.5^\circ C$); para la relación metal-ligante a) 1:1 y b) 1:2.

Al igual que en el caso de tenoxicam, en piroxicam el comportamiento de la relación 1:3 es muy similar al obtenido con el ligante libre y los cambios son más evidentes para las relaciones metal-ligante 1:1 y 1:2.

En este ligante, el nuevo punto isobéptico aparece en 240nm, a valores de pH entre $1.0 < \text{pH} < 2.3$. Además, el máximo de 250 nm, que para piroxicam libre aumenta conforme aumenta el pH, en este sistema disminuye su intensidad. También disminuye la intensidad del máximo a 300nm.

La figura 5.5 muestra la absorbancia en función del pH a 250nm para este sistema.

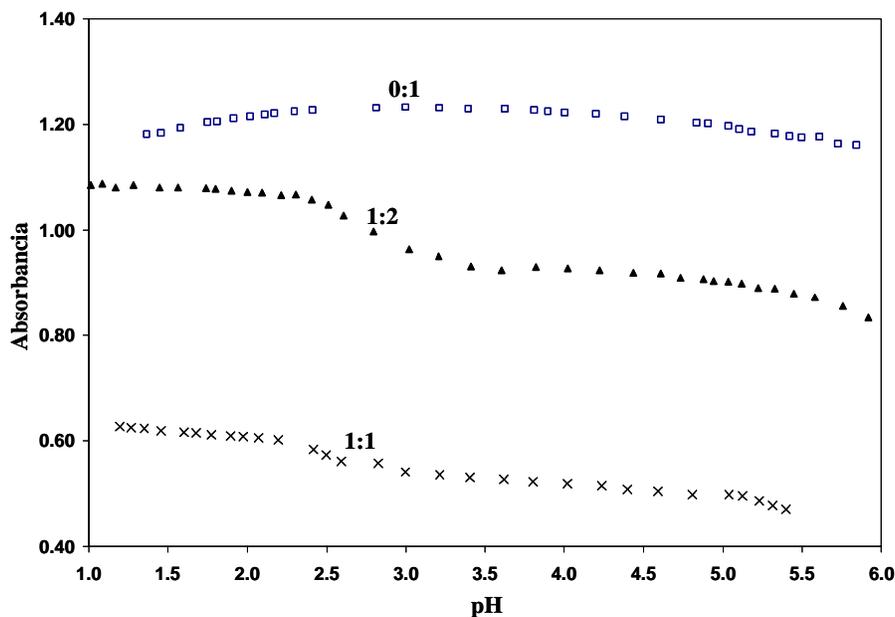


Figura 5.5. Comportamiento espectrofotométrico de los sistemas Fe(III)-piroxicam a diferentes relaciones molares en función del pH, a 250nm.

Mientras el piroxicam libre no presenta ningún cambio en el intervalo de $2.0 < \text{pH} < 3.0$, ambas relaciones metal-ligante muestran un cambio en este intervalo de pH.

Finalmente, se observó en ambos ligantes que el sistema no presenta la formación de especies insolubles a pH básico, lo que indica que la especie $\text{Fe}(\text{OH})_{3(s)}$ no se está formando debido a que la coordinación de Fe(III) con los ligantes piroxicam y tenoxicam es más fuerte. Por otra parte, si se estuviera formando la especie neutra $\text{Fe}(\text{tenox})_3$ que ha sido publicada en la literatura se esperaría su precipitación al igual que lo observado en los sistemas de Cu(II), sin embargo esto no ocurre.

5.4. Resultados del estudio de especiación en medio acuoso de los sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam.

Sistema Fe(III)-Tenoxicam

Los datos de todas las relaciones molares trabajadas, fueron alimentados al programa computacional SQUAD con diferentes modelos de equilibrios químicos propuestos. Para cada relación molar se alimentaron 24 espectros, obtenidos en un intervalo de longitud de onda entre 230 y 450nm, con un total de 44 datos por espectro. Para optimizar el refinamiento, se alimentaron los valores de $\log\beta$ para la formación de las especies ácido-base de tenoxicam (capítulo 3), así como los coeficientes de absorptividad molar de cada una de ellas como datos fijos; además de las constantes de hidrólisis de Fe(III) y los coeficientes de absorptividad molar de estas especies también se alimentaron como datos fijos.

Se inició alimentando al programa complejos sencillos como $\text{Fe}(\text{tenox})^{2+}$, $\text{Fe}(\text{tenox})_2^+$ y $\text{Fe}(\text{tenox})_3$ (reportado en la literatura) en las diferentes relaciones metal-ligante. Sin embargo la estadística no era buena y los coeficientes de absorptividad molar calculados no eran congruentes. Posteriormente, se utilizaron modelos que implicaban la existencia de complejos protonados como en el caso de cobre, pero SQUAD solo puede aceptar un modelo químico que involucre 10 constantes de equilibrio incluyendo los valores que se alimentan como fijos. Debido a esta limitación del programa, se procedió a trabajar con las diferentes estequiometrías por separado, considerando en principio que para la relación

metal-ligante 1:1 sólo se formaban complejos de esta estequiometría y entonces se alimentaron modelos similares a los de cobre.

Sin embargo, el cambio de los espectros a pH entre 2.0 y 3.0 está relacionado con la hidrólisis del Fe(III); de esta forma, a un valor de pH de 2.5 por ejemplo, la especie en solución de tenoxicam es Htenox, mientras que el Fe(III) predominará como $\text{Fe}(\text{OH})^{2+}$, por lo tanto, el complejo formado por estas especies será $\text{Fe}(\text{OH})_2\text{Htenox}^+$. El formato para alimentar las especies a SQUAD no permite alimentar estas especies tal como se escribió anteriormente, de esta forma el complejo $\text{Fe}(\text{OH})_2\text{Htenox}^+$ se alimenta a SQUAD como $\text{Fe}(\text{OH})\text{tenox}^+$. Además se consideraron también complejos con las otras especies ácido-base de tenoxicam como H_2tenox^+ y tenox^- .

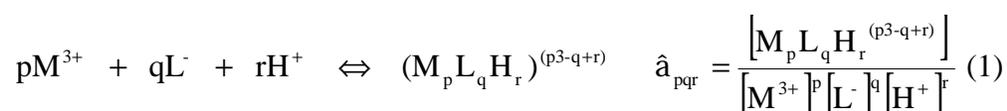
Con un modelo congruente que involucra los complejos de estequiometría 1:1 metal-ligante para este sistema, se procedió a trabajar con la relación metal-ligante 1:2, alimentando como datos fijos también los valores de las constantes de formación de los dos complejos de estequiometría 1:1 Fe-tenoxicam más importantes (FeHtenox^{3+} y $\text{Fe}(\text{OH})_2\text{Htenox}^+$). Se procedió al refinamiento de los complejos con estequiometría metal-ligante 1:2, considerando diferentes posibilidades al igual que en el caso de la estequiometría 1:1, considerando ahora la formación de la especie $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{Htenox})^{2+}$ alimentada a SQUAD como $\text{Fe}(\text{tenox})_2^+$, además de complejos protonados y complejos con el anión tenox^- como $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{tenox})_2^-$.

Una vez obtenido un modelo congruente para los complejos de estequiometría 1:2, se retroalimentaron los valores de las especies más importantes de la estequiometría 1:2 ($\text{Fe}(\text{Htenox})_2^{3+}$ y $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{Htenox})^{2+}$) a la relación 1:1 y se volvió a correr el programa

SQUAD, con el fin de corroborar el modelo químico propuesto. Se continuó realimentando ambas relaciones hasta encontrar las mejores convergencias del programa y coeficientes de absorptividad molar congruentes para cada una de las especies propuestas.

Con respecto a la relación metal-ligante 1:3, además de considerar modelos químicos que sólo involucraban complejos en relación metal-ligante 1:3, protonados e hidroxilados, también se intentó la convergencia del programa alimentando como fijos los valores para los complejos de estequiometría 1:2, refinando los de estequiometría 1:3. Sin embargo, en todos los casos, cuando el programa refinaba, los coeficientes de absorptividad molar calculados para estos complejos no eran congruentes con las observaciones experimentales.

Los mejores modelos obtenidos para cada relación se muestran en las tablas 5.2, donde las constantes de equilibrio reportadas corresponden a equilibrios del tipo:



La diferencia de los valores de U entre una relación y otra mostradas en la tabla 5.2 se debe a que en la relación 1:2 el tenoxicam esta al doble de concentración que en la relación 1:1, por lo tanto las absorbancias son prácticamente el doble de las obtenidas en la relación 1:1 y esto se refleja en los valores mayores de U. Sin embargo, la σ (desviación estándar de los datos de absorbancia) es del mismo orden aunque sí existe más incertidumbre en los complejos de estequiometría 1:2.

Tabla 5.2

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Fe(III)-tenoxicam bajo condiciones fisiológicas.

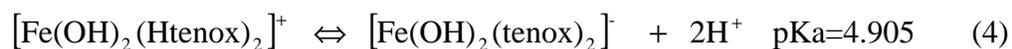
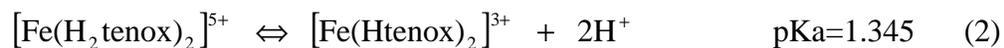
ESPECIE	log β (desv. estándar)	σ	U
Fe(H ₂ tenox) ²⁺	10.95 (0.20)	2.88×10 ⁻³	5.55×10 ⁻³
Fe(Htenox) ³⁺	10.04 (0.18)		
**Fe(OH) ₂ Htenox ⁺	4.50 (0.17)		
Fe(OH) ₂ tenox	-0.29 (0.19)		
Fe(H ₂ tenox) ₂ ⁵⁺	22.18 (0.01)	7.27×10 ⁻³	4.75×10 ⁻²
Fe(Htenox) ₂ ³⁺	19.5 *		
***Fe(OH) ₂ (Htenox) ₂ ⁺	13.66 (0.04)		
Fe(OH) ₂ (tenox) ₂ ⁻	3.85 (0.06)		

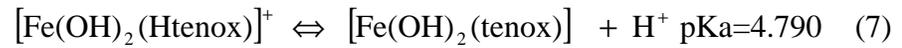
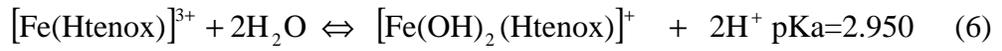
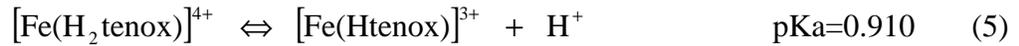
* Valor que se mantuvo constante durante el refinamiento.

** Especie alimentada a SQUAD como Fe(OH)tenox⁺

*** Especie alimentada a SQUAD como Fe(tenox)₂⁺

De acuerdo a la tabla 5.2, existen seis equilibrios ácido-base en el sistema Fe(III)-tenoxicam, los cuales son:





Los coeficientes de absorptividad molar calculados para las diferentes especies presentes en el sistema se muestran en la figura 5.6.

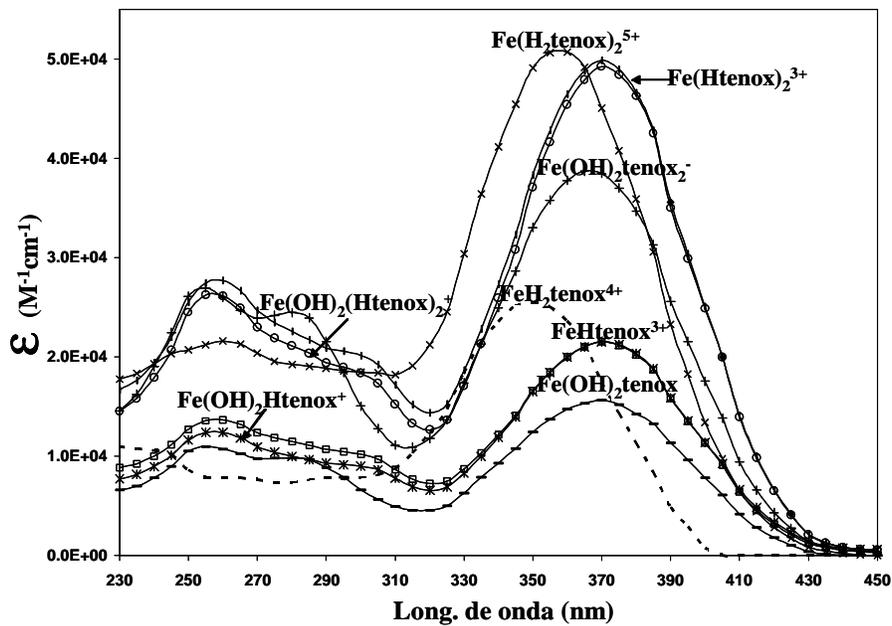
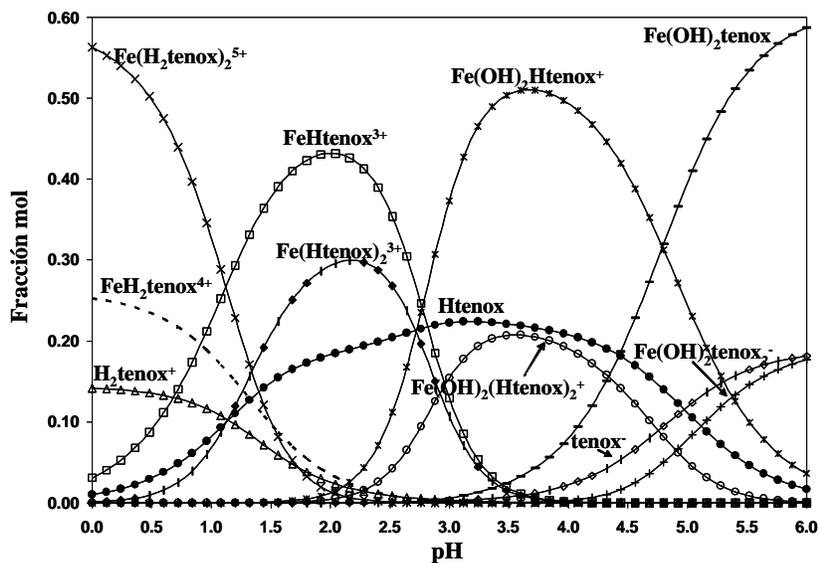
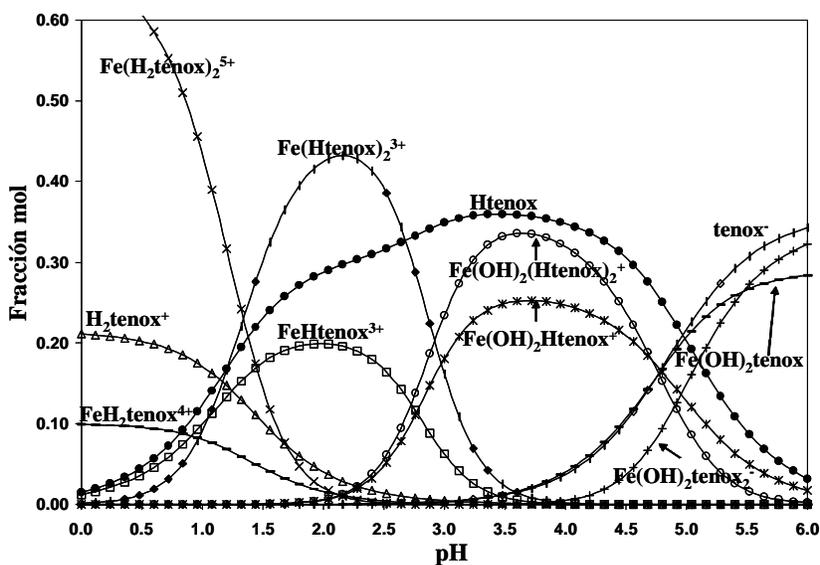


Figura 5.6. Coeficientes de absorptividad molar para los diferentes complejos de Fe(III)-tenoxicam.

De acuerdo a los valores de las constantes obtenidas para este sistema, se obtienen los diagramas de distribución de especies para los sistemas que se muestran en las siguientes figuras.

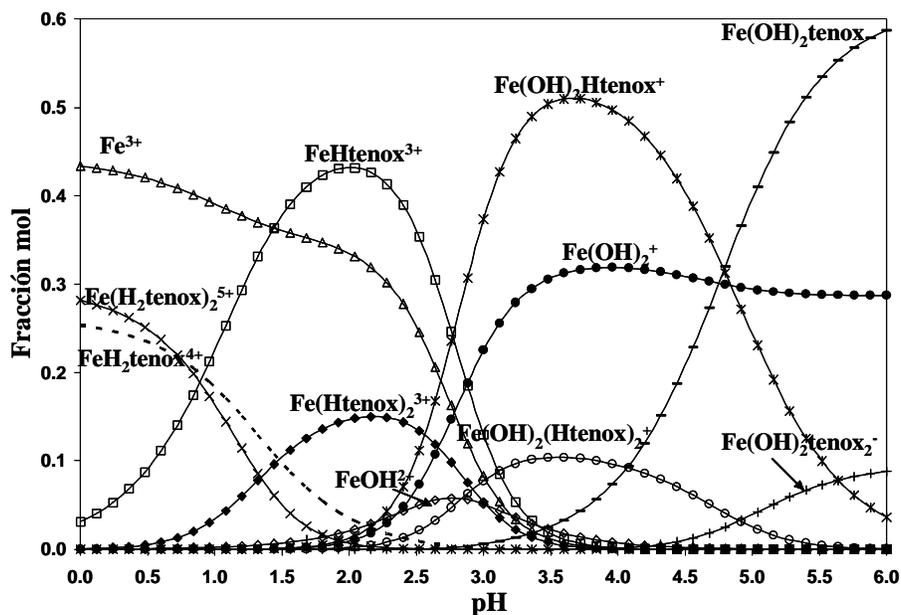


a)

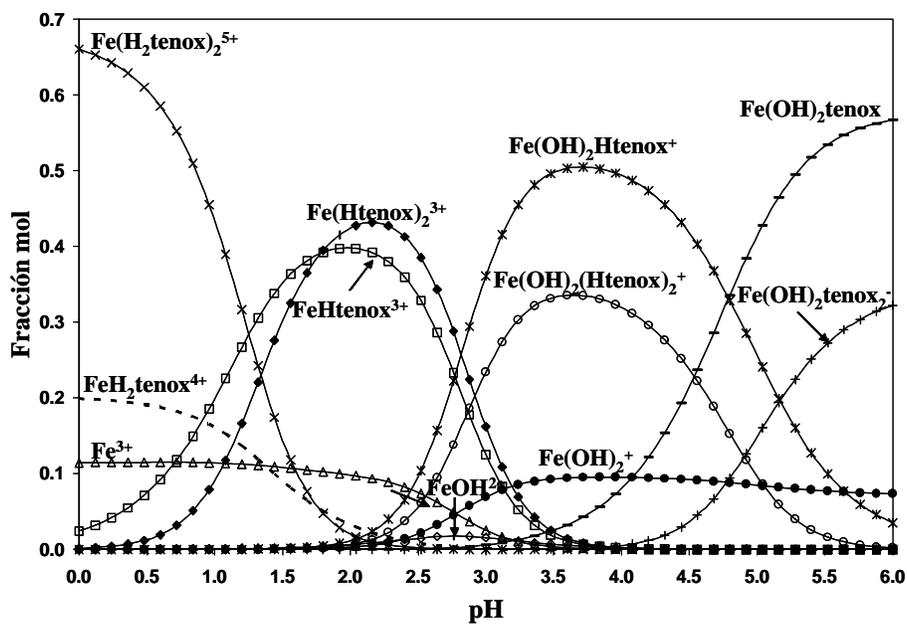


b)

Figura 5.7. Diagramas de Distribución de Especies de tenoxicam para el sistema Fe(III)-tenoxicam-H₂O a la relación metal-ligante a)1:1 y b)1:2.



a)



b)

Figura 5.8. Diagramas de Distribución de Especies de Fe(III) para el sistema Fe(III)-tenoxicam-H₂O a la relación metal-ligante a)1:1 y b)1:2.

Sistema Fe(III)-piroxicam.

El estudio del sistema Fe(III)-piroxicam se realizó de la misma forma que el de Fe(III)-tenoxicam, proponiendo modelos similares y trabajando con las relaciones metal-ligante por separado, ya que SQUAD tiene limitaciones en el número de especies que pueden alimentarse al sistema. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.3.

Tabla 5.3

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Fe(III)-piroxicam bajo condiciones fisiológicas.

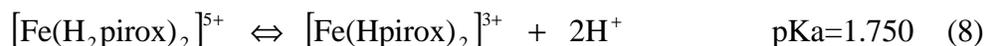
ESPECIE	logβ	σ	U
Fe(H ₂ pirox) ₂ ⁵⁺	12.27 (0.01)	2.88×10 ⁻³	5.56×10 ⁻³
Fe(Hpirox) ₂ ³⁺	10.5*		
**Fe(OH) ₂ Hpirox ⁺	5.14 (0.03)		
Fe(OH) ₂ pirox	0.17 (0.04)		
Fe(H ₂ pirox) ₂ ⁵⁺	23.0 (0.008)	5.73×10 ⁻³	2.94×10 ⁻²
Fe(Hpirox) ₂ ³⁺	19.5 *		
***Fe(OH) ₂ (Hpirox) ₂ ⁺	14.25 (0.01)		
Fe(OH) ₂ (pirox) ₂ ⁻	4.57 (0.02)		

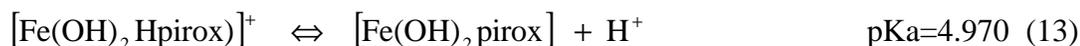
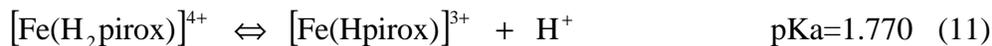
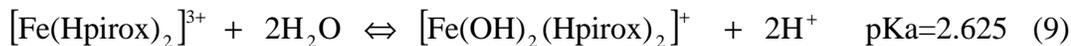
* Valor que se mantuvo constante durante el refinamiento.

** Especie alimentada a SQUAD como Fe(OH)pirox⁺

*** Especie alimentada a SQUAD como Fe(pirox)₂⁺

De acuerdo a la tabla 5.3, existen seis equilibrios ácido-base en el sistema Fe(III)-tenoxicam, los cuales son:





La figura 5.9 muestra los coeficientes de absorción molar calculados para los diferentes complejos de Fe(III) con piroxicam.

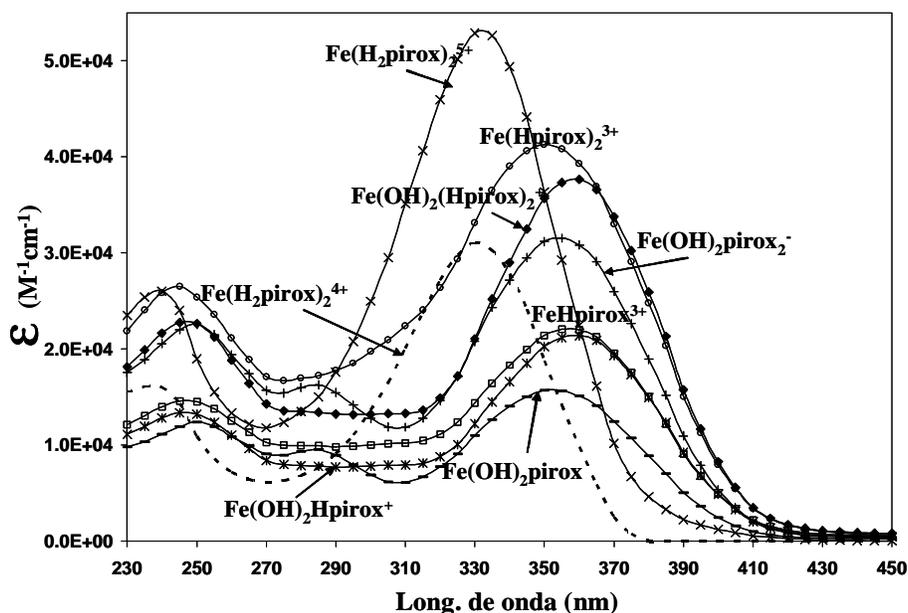
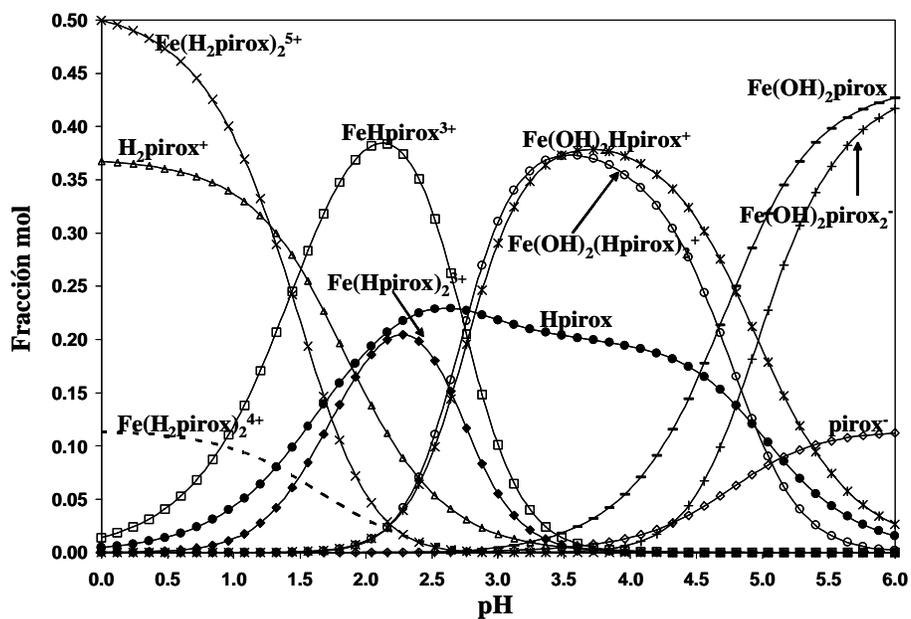
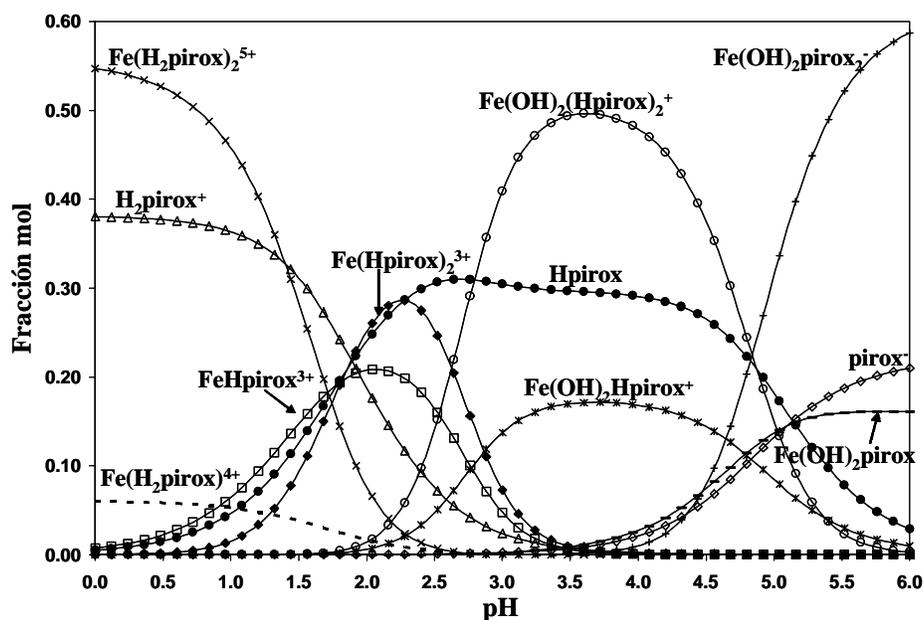


Figura 5.9. Coeficientes de absorción molar para los diferentes complejos de Fe(III)-piroxicam calculados por SQUAD.

Las siguientes figuras muestran los diagramas de distribución obtenidos para este sistema.

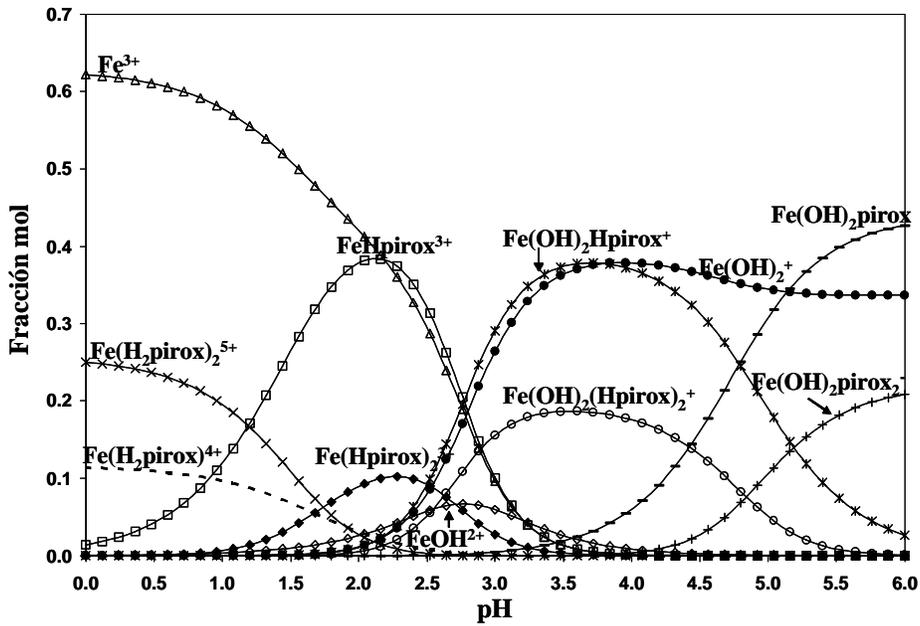


a)

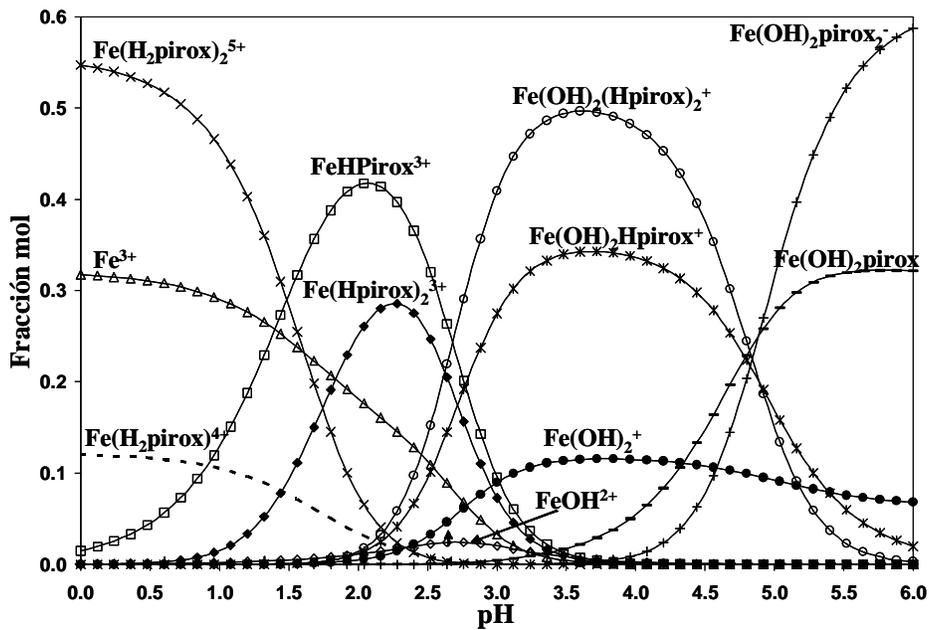


b)

Figura 5.10. Diagramas de Distribución de Especies de piroxicam para el sistema Fe(III)-piroxicam-H₂O a relación metal-ligante a)1:1 y b)1:2.



a)



b)

Figura 5.11. Diagramas de Distribución de Especies de Fe(III) para el sistema Fe(III)-piroxicam-H₂O a relación metal-ligante a) 1:1 y b) 1:2.

5.5 Simulación de la distribución de los complejos de Fe(III)-piroxicam en el organismo.

Al igual que para el caso de cobre, se realizaron los diagramas de Distribución de Especies a las concentraciones a las cuales se recomienda la dosis diaria del fármaco piroxicam y las concentraciones encontradas en la sangre.

Considerando las mismas concentraciones a las que se trabajó el sistema con cobre, se realizaron los Diagramas de Distribución de Especies de piroxicam a las mismas condiciones para el sistema de Fe como se muestra en las figuras 5.12 y 5.13.

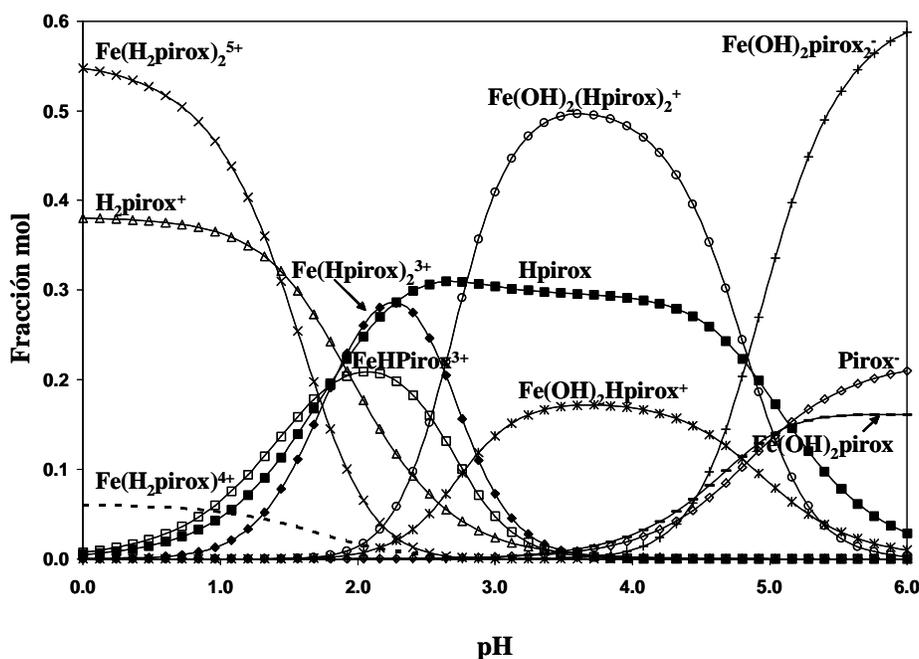


Figura 5.12. Diagrama de Distribución de Especies para piroxicam en el sistema Fe(III)-piroxicam a $[\text{Fe(III)}]=6.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ y $[\text{piroxicam}]=1.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ en función del pH.

A un pH de 2.0, aproximadamente el que se tiene en el estómago, el sistema muestra una gran variedad de diferentes complejos de piroxicam con Fe(III) y también una cantidad importante de la especie Htenox.

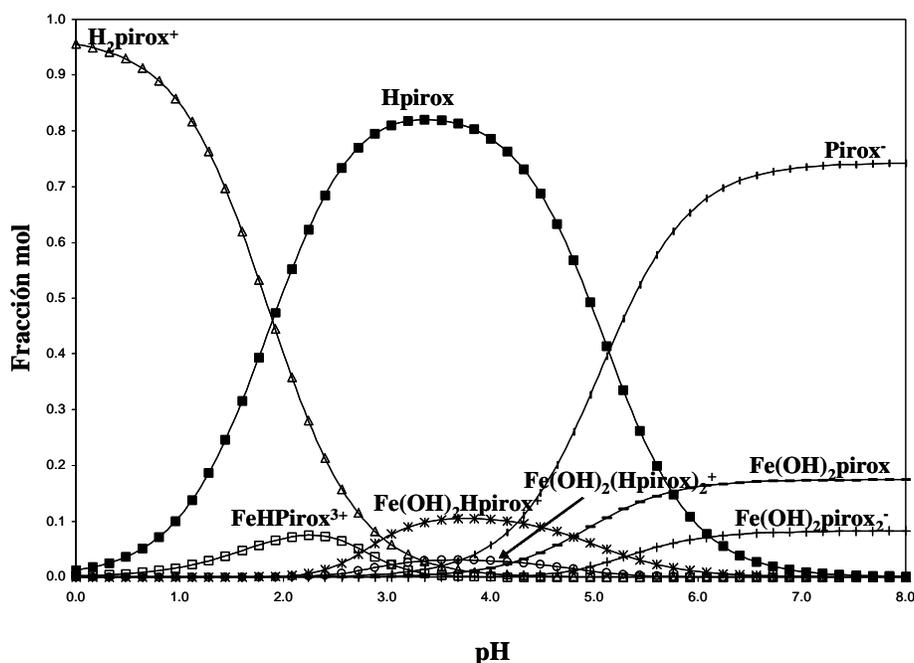


Figura 5.13. Diagrama de Distribución de Especies para piroxicam en el sistema Fe(III)-piroxicam a $[Fe(III)]=2.2 \times 10^{-6} M$ y $[piroxicam]=4.4 \times 10^{-6} M$ en función del pH.

En sangre, a un pH alrededor de 7.0, la especie predominante de tenoxicam es la especie tenox⁻ y no un complejo con Fe(III). Se observa entonces, que los complejos de Fe(III) con piroxicam no son suficientemente fuertes como para llegar a predominar a las concentraciones en las que el fármaco se encuentra en el organismo, a diferencia de los complejos de Cu(II).

5.6. Especiación en metanol de los sistemas Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam.

Experimentación.

Como se mencionó anteriormente, se ha reportado una estequiometría 1:2 para Fe(III)-tenoxicam en medio metanol⁽⁹⁴⁾, por lo cual se realizaron estudios de relaciones molares¹ y variaciones continuas para estos sistemas en este solvente.

Relaciones Molares.

En el método de relaciones molares, se preparan soluciones con una concentración constante de metal, mientras que la concentración del ligante se va cambiando, con el fin de obtener sistemas con diferentes relaciones metal ligante. Para esto, se preparó una solución de $[\text{Fe(III)}]=5.0 \times 10^{-4} \text{M}$ y una de cada ligante (tenoxicam y piroxicam) a la misma concentración. Se prepararon los sistemas agregando 2mL de la solución de Fe(III) en un volumen final de 10mL manteniendo así una concentración constante de Fe(III) $1.0 \times 10^{-4} \text{M}$, mientras la del ligante se varió de 0.0 a $4 \times 10^{-4} \text{M}$, obteniendo un total de 19 soluciones para cada sistema. Se tomaron los espectros en un intervalo de longitud de onda entre 500 y 700nm, zona en la que predomina la banda de los complejos formados de estos ligantes con hierro.

Variaciones Continuas.

Para variaciones continuas, se prepararan mezclas metal-ligante manteniendo la suma de concentraciones constante en el sistema. Para esto, se partió de la solución inicial de concentración $5.0 \times 10^{-4} \text{M}$ de Fe(III) y de ligante y se mezclaron en diferentes cantidades, manteniendo siempre la suma total de concentraciones a $5.0 \times 10^{-4} \text{M}$. Se obtuvieron un total de 21 espectros para cada sistema en el mismo intervalo de longitud de onda que para el método de relaciones molares. Los experimentos se repitieron tres veces cada uno.

Resultados.

Tenoxicam.

Relaciones Molares.

El siguiente gráfico, muestra una selección de los diferentes espectros de absorción obtenidos para el sistema Fe(III)-tenoxicam en el método de relaciones molares:

¹ El término relaciones molares es el utilizado comúnmente en la literatura, sin embargo el nombre correcto para este método sería razones o cocientes molares.

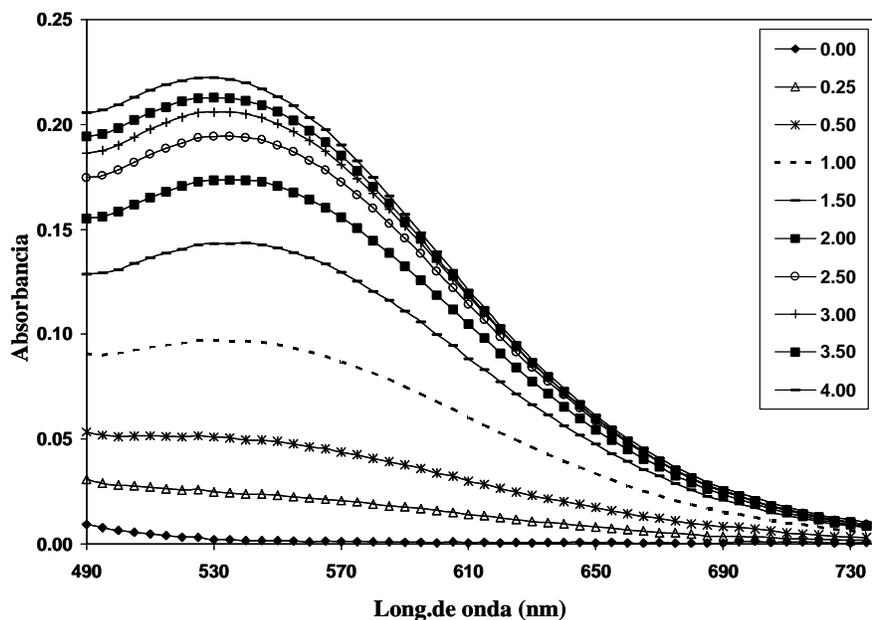


Figura 5.14. Espectros de absorción del sistema $Fe(III)$ -tenoxicam a diferentes relaciones molares tenoxicam- $Fe(III)$.

De este comportamiento, es muy importante notar que la forma de los espectros no es la misma, pues la posición del máximo cambia.

Para identificar la estequiometría más probable de los complejos formados, el método de relaciones molares propone graficar a la longitud de onda de máxima absorbancia, la absorbancia en función de la relación ligando-metal, como se muestra en la siguiente gráfica.

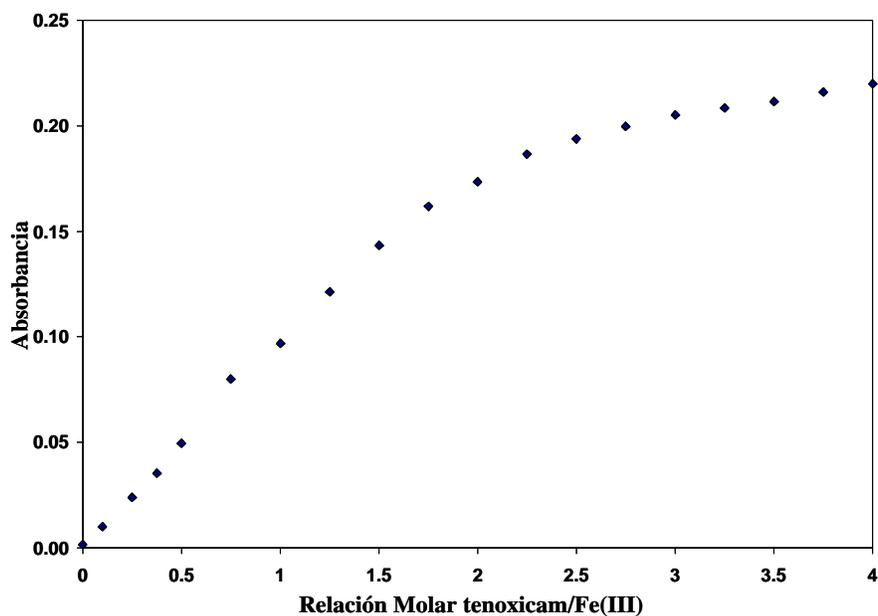


Figura 5.15. Método de relaciones molares para el sistema tenoxicam-Fe(III) a 540nm.

El método de relaciones molares, es un método utilizado muy comúnmente en la literatura para identificar la estequiometría de los complejos formados. Sin embargo, debe utilizarse con cuidado por las restricciones que presenta.

Este método propone que a una longitud de onda donde prácticamente la única especie que absorba radiación electromagnética en el sistema sea el complejo formado, se grafique la absorbancia en función de la razón ligante-metal. En un comportamiento ideal, se obtendrían dos líneas cuyo punto de intersección es la estequiometría del complejo formado. Sin embargo, para que esto sea verdadero necesitan cumplirse ciertos requisitos como: a) que el metal y el ligante reaccionen solamente para formar un complejo, b) que la constante de formación del complejo sea lo suficientemente grande para producir un claro

punto de intersección de las rectas y c) que otras especies complejas tales como las de una solución reguladora o agentes enmascarantes no estén presentes.

En la gráfica 5.15, la estequiometría más favorecida para los complejos Fe(III)-tenoxicam son las que involucran la relación mol 2; es decir, complejos de estequiometría 1:2. Sin embargo, se debe tener cuidado con la consideración de esta estequiometría, pues podría también tratarse de una estequiometría 1:1 poco cuantitativa.

Para determinar el número de especies absorbentes presentes en el sistema, se utilizó el programa computacional TRIANG⁽⁹⁵⁾, el cual estima el número de especies que absorben radiación electromagnética en forma diferente en un sistema, a partir de datos de absorbancia a diferentes longitudes de onda y diferente composición química del sistema, considerando un error en la transmitancia (ΔT) (apéndice 5). Los resultados de TRIANG, reportan que en un intervalo de ΔT entre 0.0005-0.001 el número de especies absorbentes es 2.

Variaciones Continuas.

El siguiente gráfico, muestra los espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam en el método de variaciones continuas:

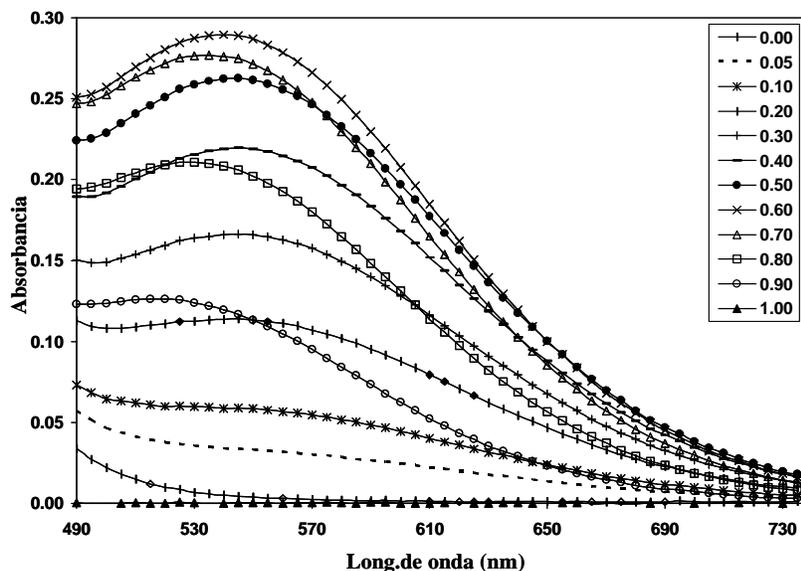


Figura. 5.16. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam a diferentes fracciones mol.

En el método de variaciones continuas, se grafica la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorbancia en función de la fracción mol de tenoxicam (figura 5.17).

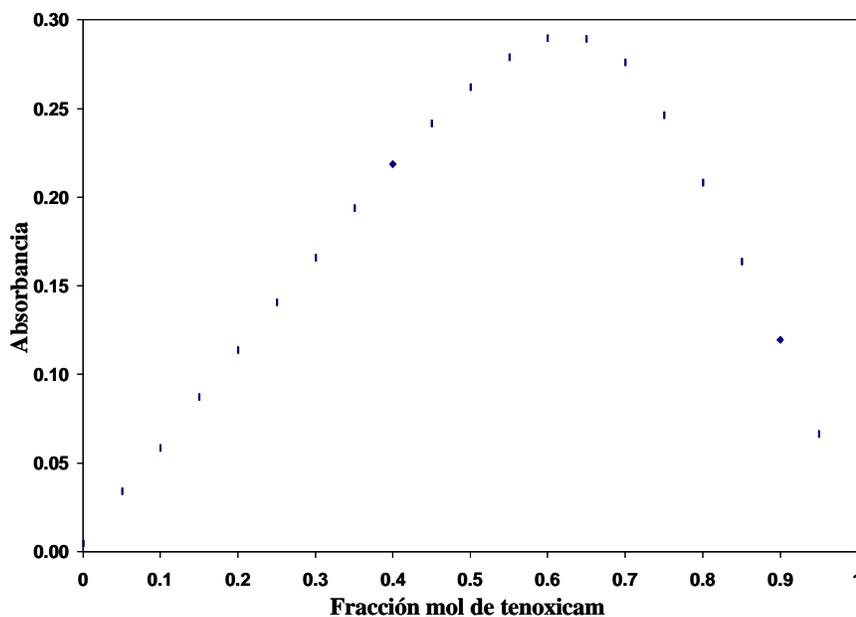


Figura 5.17 Método de variaciones continuas para el sistema Fe(III)-tenoxicam a 540nm.

Una mejor aproximación para determinar la estequiometría de un complejo es el método de variaciones continuas. Donde se grafica la absorbancia en función de la fracción mol del ligante. En este caso, si el máximo de la curva se encuentra en 0.5, se trata de un complejo de estequiometría 1:1, si se encuentra en 0.67 o 0.75 se trata de la estequiometría 1:2 y 1:3 respectivamente. Pero al igual que el método de relaciones molares, también esta restringido a la formación de un solo complejo y los reactivos, tanto el metal como el ligante no deben participar en otro tipo de equilibrios como equilibrios de protonación, disociación, etc.

Como puede observarse en la figura 5.17, si se formara solo un complejo en el sistema, la estequiometría más favorecida para éste sería el que involucra la relación mol 0.66; es decir estequiometría metal-ligante 1:2.

Los resultados de TRIANG, reportan que en un intervalo de T entre 0.0005-0.001 el número de especies absorbentes en el sistema es 2. Por lo anterior, se debe ser cuidadoso en las estequiometrías propuestas a SQUAD para el calculo de las constantes de equilibrio.

Piroxicam.

Relaciones Molares.

Los resultados del sistema Fe(III)-piroxicam para el método de relaciones molares se muestra en la siguiente figura.

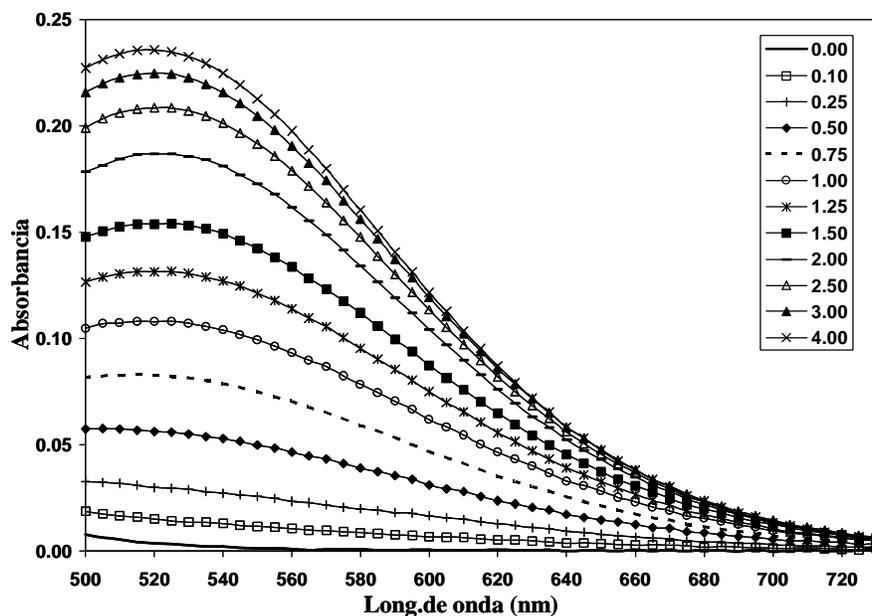


Figura 5.18. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-piroxicam a diferentes relaciones molares piroxicam-Fe(III).

De este comportamiento, es muy importante notar que la forma de los espectros no es la misma, aunque muy ligeramente, la posición del máximo se modifica conforme se modifican las concentraciones de los reactivos.

Para determinar el número de especies absorbentes presentes en el sistema, se utilizó el programa computacional TRIANG, cuyos resultados reportan que en un intervalo de ΔT entre 0.0005-0.001 el número de especies absorbentes es 2.

La siguiente figura muestra la gráfica de relaciones molares para el sistema Fe(III)-piroxicam.

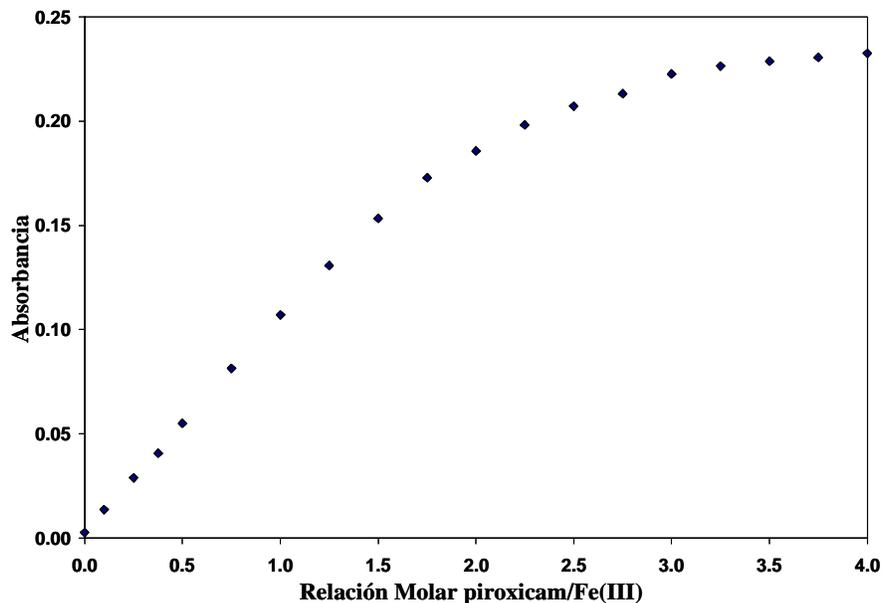


Figura 5.19. Método de relaciones molares para el sistema piroxicam-Fe(III) a 540nm.

Como puede observarse en la gráfica 5.19, si sólo se estuviera formando un complejo, la estequiometría más favorecida sería la 1:2. Aunque al igual que en el caso de tenoxicam, puede tratarse también de un complejo de estequiometría 1:1 cuya formación es poco cuantitativa

Variaciones Continuas.

El siguiente gráfico, muestra una selección de los espectros de absorción del sistema Fe(III)-piroxicam en el método de variaciones continuas:

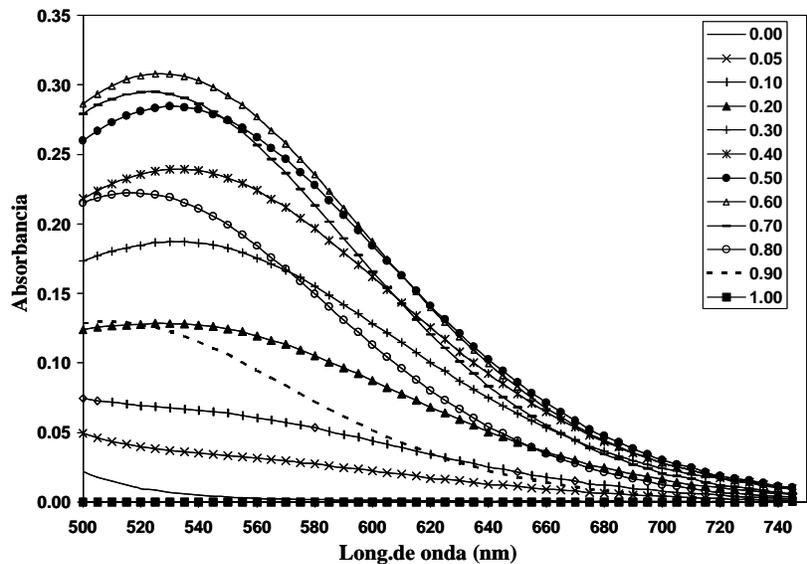


Figura 5.20. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-piroxicam a diferentes fracciones mol.

Para identificar la estequiometría más probable, se grafica la absorbancia en función de la fracción mol de piroxicam (figura 5.21).

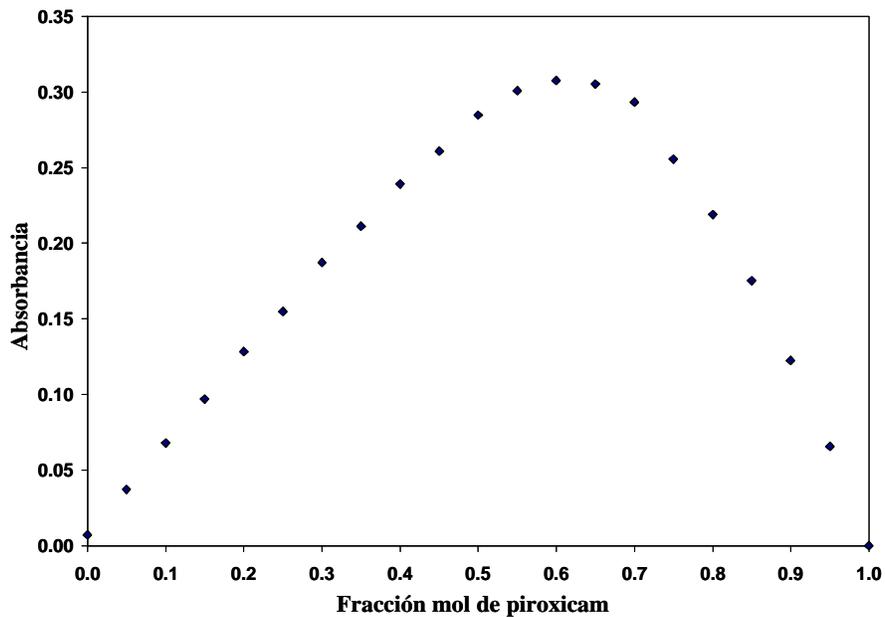


Figura 5.21. Método de variaciones continuas para el sistema Fe(III)-piroxicam a 540nm.

Como puede observarse, la estequiometría más favorecida para los complejos Fe(III)-piroxicam son las que involucran la relación mol 0.66; es decir, complejos de estequiometría 1:2, siempre y cuando la formación de este complejo sea la más importante en el sistema.

Análisis de Resultados.

Tenoxicam.

Se utilizó el programa SQUAD, para determinar el valor de las constantes de formación de los diferentes complejos formados en el sistema Fe(III)-tenoxicam en metanol. Se combinaron los resultados obtenidos por ambos métodos, alimentando 24 espectros con 50 datos cada uno. Partiendo de los resultados de TRIANG, se propone la formación de dos complejos, y de acuerdo al los resultados de las gráficas del método de relaciones molares y variaciones continuas, se considera el complejo de estequiometría 1:2. El mejor modelo obtenido para este sistema se muestra en la tabla 5.4.

Tabla 5.4

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Fe(III)-tenoxicam en metanol.

ESPECIE	$\log\beta$	σ	U
Fetenox	4.71 (0.03)	4.17×10^{-3}	1.65×10^{-2}
Fetenox ₂	8.57 (0.04)		

Comparando los resultados de tenoxicam con lo reportado en la literatura, se puede ver que el $\log\beta$ obtenido para el complejo FeTenox_2 de 8.57 es similar al reportado en la literatura de 8.21⁽⁹⁴⁾.

La siguiente gráfica muestra los coeficientes de absorptividad molar de las especies calculados por SQUAD para el sistema Fe(III)-tenoxicam en metanol.

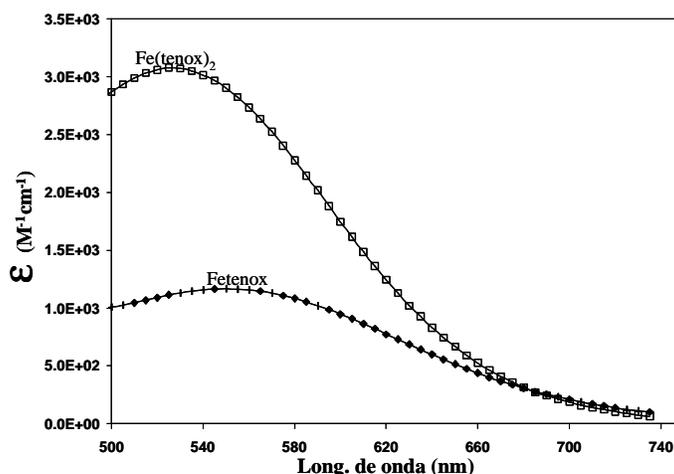
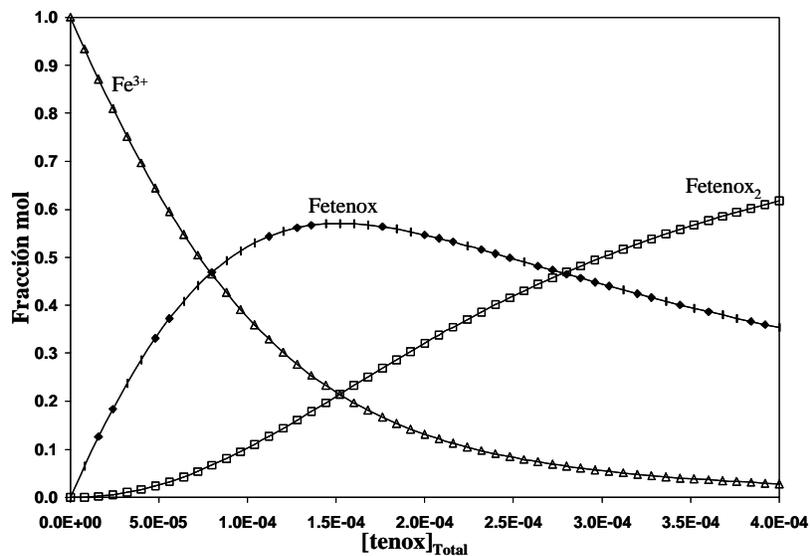


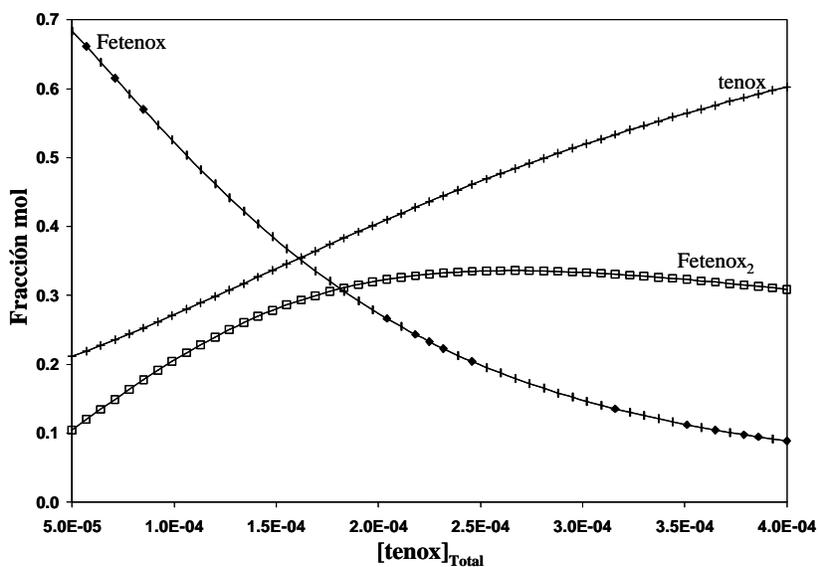
Figura 5.22. Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies presentes en el sistema Fe(III)-tenoxicam en metanol calculados por SQUAD.

Comparando el coeficiente de absorptividad molar reportado en la literatura para la especie Fetenox_2 ($\epsilon^{540} = 1.04 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), con los refinados por SQUAD, se observa que es muy similar al obtenido por SQUAD para la especie Fetenox a la misma longitud de onda.

Con el fin de explicar lo anterior, se calcularon los Diagramas de Distribución de Especies para los diferentes sistemas estudiados, como muestran las siguientes figuras.

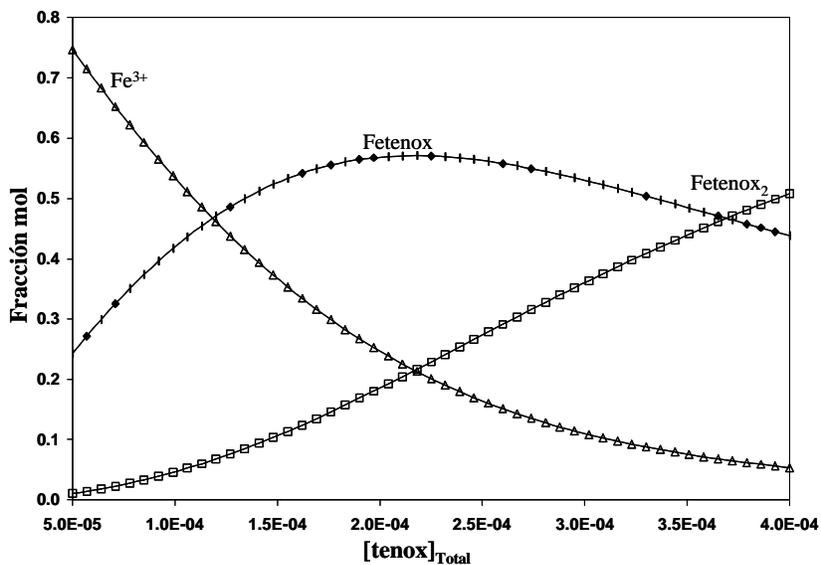


a)

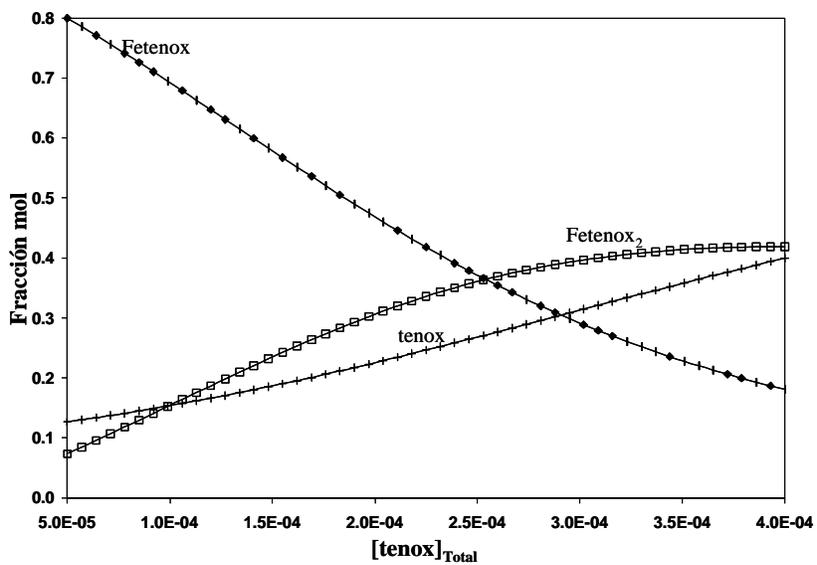


b)

Figura 5.23. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-tenoxicam-metanol bajo las condiciones experimentales del método de relaciones molares a $[Fe(III)]=1 \times 10^{-4} M$, para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de tenoxicam.



a)



b)

Figura 5.24. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-tenoxicam-metanol bajo las condiciones experimentales del método de variaciones continuas $[Fe(III)]=1.65 \times 10^{-4} M$ para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de tenoxicam.

Para el caso del método de variaciones continuas, no es posible mostrar en un solo Diagrama de Distribución todo los puntos experimentales, pues la concentración total de Fe(III) al igual que la de tenoxicam cambia en cada punto. Entonces sería necesario construir un Diagrama por cada punto experimental, aquí se muestra el punto correspondiente a una relación metal-ligante 1:1 en una concentración de tenoxicam de $2.5 \times 10^{-4} \text{M}$.

En la literatura ⁽⁹⁴⁾, no se especifica cómo fue calculado el coeficiente de absorptividad molar de la especie Fetenox_2 . Así que se procedió a analizar los Diagramas de Distribución para los dos métodos citados.

De los Diagramas de Distribución de Especies para los sistemas Fe(III)-tenoxicam en relaciones molares (figura 5.22), se observa que para una relación metal-ligante 1:2, no sólo predomina un solo complejo; sino que coexisten los dos complejos, lo cual hace muy probable que el cálculo del coeficiente de absorptividad molar reportado para la especie Fetenox_2 , sea en realidad un promedio de los dos valores.

En el caso de variaciones continuas, la figura 5.23 muestra que para la relación 1:2 metal-ligante, también coexisten los dos complejos. Por lo tanto, si el coeficiente fue calculado a partir de este método, también se calculó un coeficiente promedio de los dos complejos presentes en la solución.

Piroxicam

Al igual que en el caso de tenoxicam, para piroxicam también se combinaron los datos de ambos métodos para llevar a cabo la especiación con SQUAD. Obteniéndose un modelo equivalente al de tenoxicam como se muestra en la tabla 5.5.

Tabla 5.5

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Fe(III)-piroxicam en metanol.

ESPECIE	$\log\beta$	σ	U
Fepirox	5.54 (0.09)	1.71×10^{-3}	1.20×10^{-2}
Fepirox ₂	9.75 (0.08)		

La figura 5.25 muestra los coeficientes de absorptividad molar calculados para los complejos formados de Fe(III) con piroxicam.

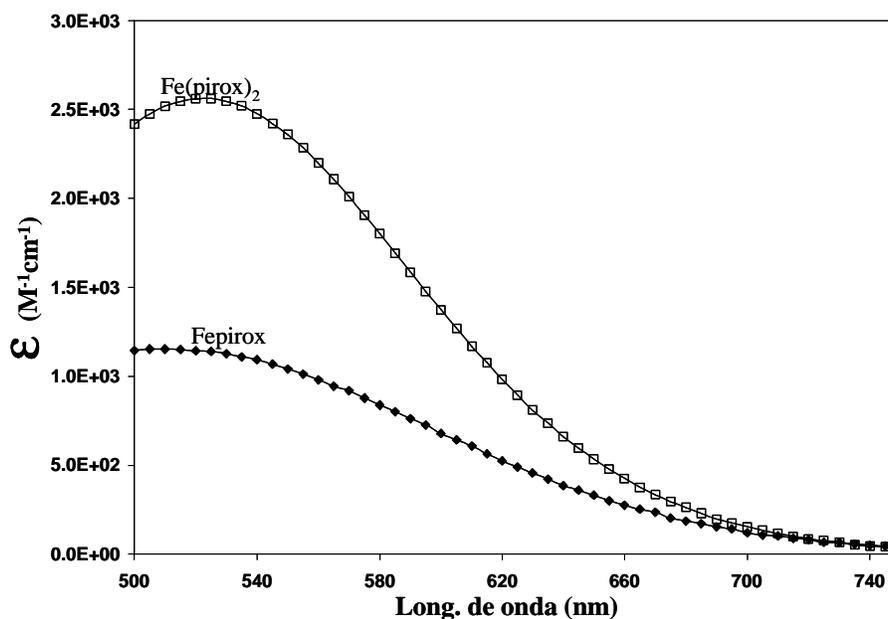
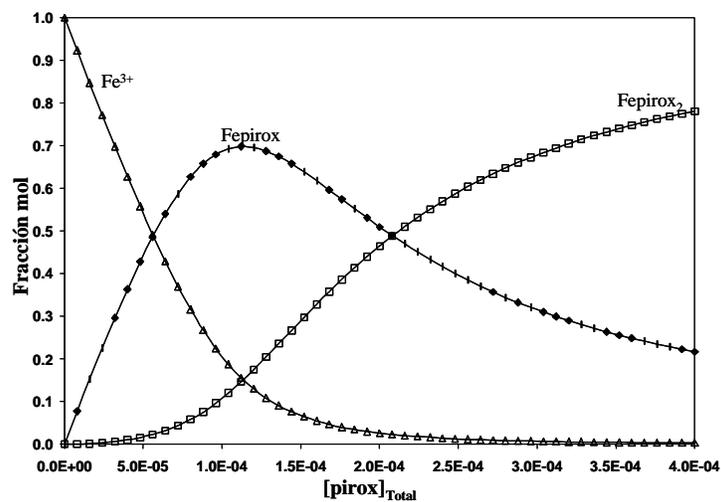
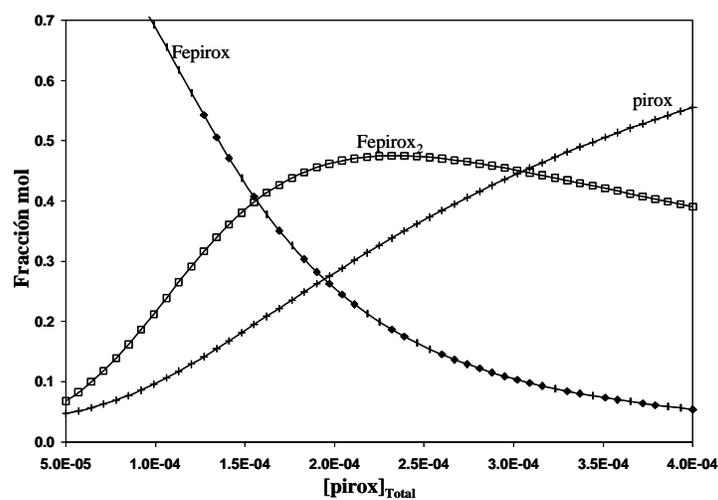


Figura 5.25. Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies presentes en el sistema Fe(III)-piroxicam en metanol calculados por SQUAD.

En las siguientes figuras, se muestran los Diagramas de Distribución de Especies correspondientes a piroxicam.



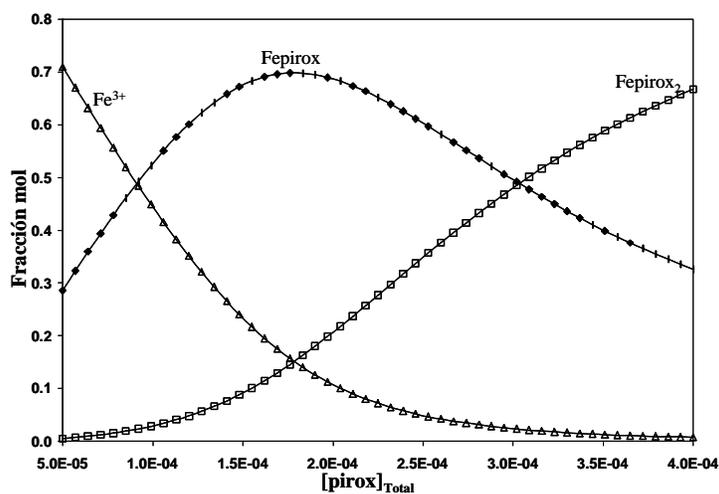
a)



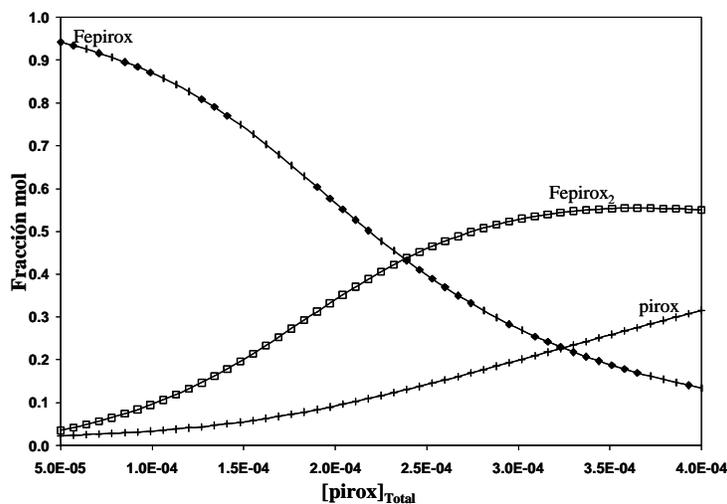
b)

Figura 5.26. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-piroxicam-metanol bajo las condiciones experimentales del método de relaciones molares a $[Fe(III)]=1 \times 10^{-4} M$, para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de piroxicam.

Para el método de variaciones continuas, se representa la relación metal-ligante 1:2 a una concentración de piroxicam de $2.5 \times 10^{-4} M$.



a)



b)

Figura 5.27. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-piroxicam-metanol bajo las condiciones experimentales del método de variaciones continuas a $[Fe(III)] = 1.65 \times 10^{-4} M$ para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de piroxicam.

5.7. Estudio de especiación en acetona de los sistemas

Fe(III)-tenoxicam y Fe(III)-piroxicam.

Experimentación.

Se realizó un estudio espectrofotométrico de estos sistemas en acetona, solvente que nos permite utilizar concentraciones más altas que las utilizadas en medio acuoso. Se trabajó el método de relaciones molares y variaciones continuas para ambos ligantes (piroxicam y tenoxicam).

Relaciones Molares.

Se preparó una solución de $[\text{Fe(III)}]=5.0 \times 10^{-3} \text{M}$ y una de cada ligante (tenoxicam y piroxicam) a la misma concentración. Para el método de relaciones molares se prepararon los sistemas manteniendo la misma concentración de Fe(III) en todos los casos a $1.0 \times 10^{-3} \text{M}$, mientras la del ligante se varió de 0.0 a $4.0 \times 10^{-3} \text{M}$, obteniendo un total de 19 soluciones para cada sistema.

Variaciones Continuas.

Para variaciones continuas, se prepararon mezclas de Fe(III) con los ligantes en diferentes relaciones, partiendo de las soluciones de concentración $5 \times 10^{-3} \text{M}$, obteniendo un total de 21 mezclas para cada sistema.

Resultados.

Tenoxicam.

Relaciones Molares.

El siguiente gráfico, muestra una selección de los diferentes espectros de absorción obtenidos para el sistema Fe(III)-tenoxicam en el método de relaciones molares:

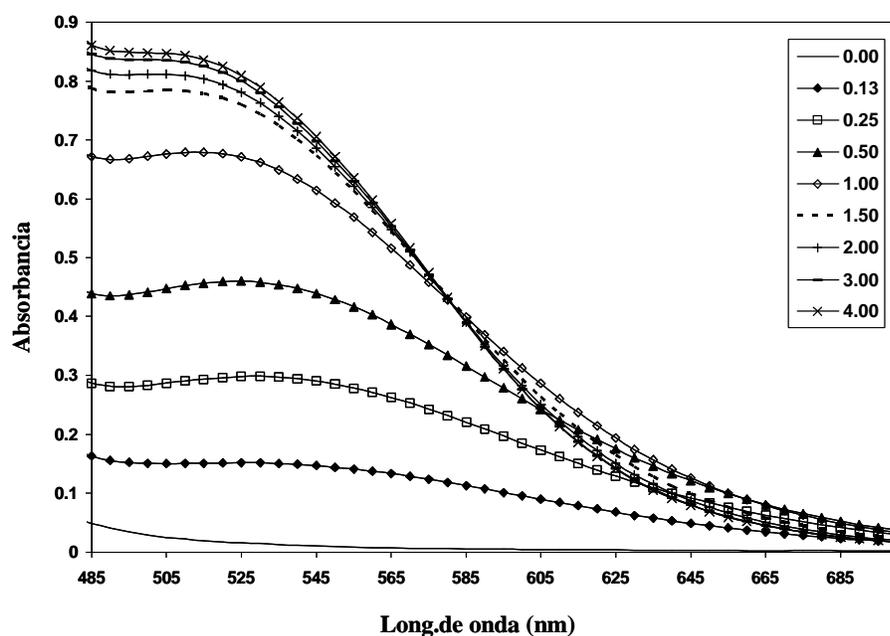


Figura 5.28. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam a diferentes relaciones molares.

De este comportamiento, es muy importante notar la presencia de un punto isobéptico que involucra desde la relación molar 1:1 hasta la 1:4, lo que implica la existencia de un equilibrio que involucra un cambio en la estequiometría del ligante en relaciones metal-ligante mayores a la 1:1 para tenoxicam.

El programa computacional TRIANG calcula que en un intervalo de T entre 0.0005-0.001 el número de especies absorbentes es 3.

La siguiente gráfica muestra los resultados del método de relaciones molares para el sistema Fe(III)-tenoxicam en acetona a una longitud de onda de 520nm.

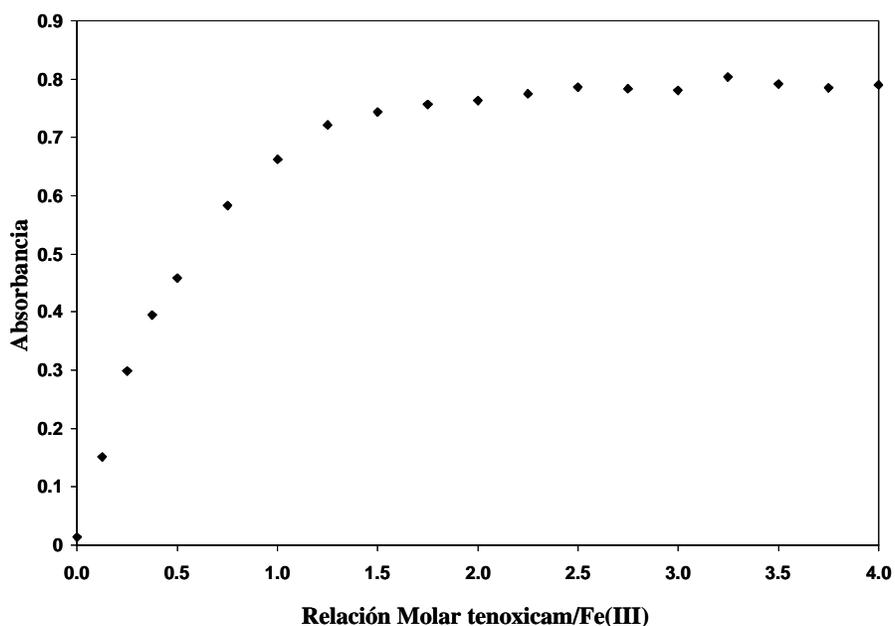


Figura 5.29 Método de relaciones molares para el sistema Fe(III)-tenoxicam a 520nm.

Como puede observarse en la figura 5.29, si se formara un solo complejo, la estequiometría más favorecida es la que involucran la relación mol 1; es decir, complejos de estequiometría 1:1, 2:2, etc. Además, si se observa cuidadosamente la curva, se notará una ligera desviación hacia relaciones molares que involucran complejos polinucleares con mayor número de átomos de Fe(III) que de ligante. También debe recordarse la presencia del punto isobéptico a relaciones molares mayores de la 1.

Variaciones Continuas.

El siguiente gráfico, muestra los espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam en el método de variaciones continuas:

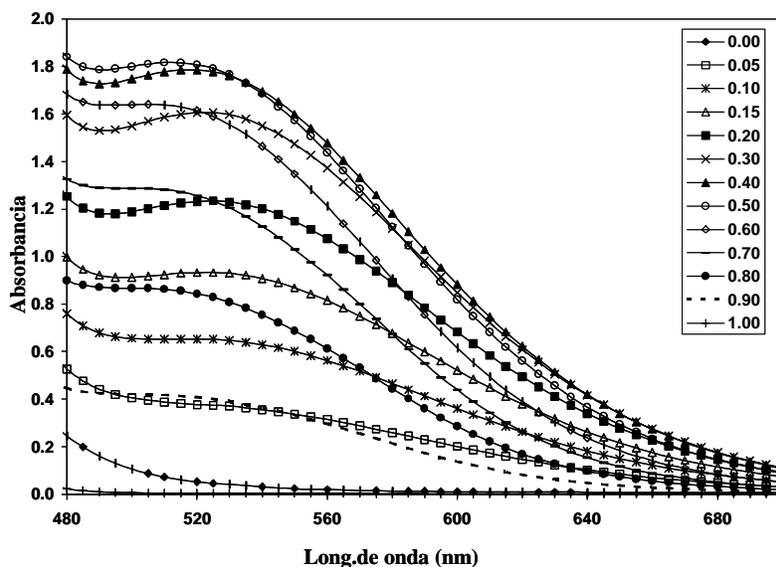


Figura 5.30. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-tenoxicam a diferentes fracciones mol.

El siguiente gráfico, muestra el comportamiento experimental encontrado para el sistema Fe(III)-tenoxicam en el método de variaciones continuas:

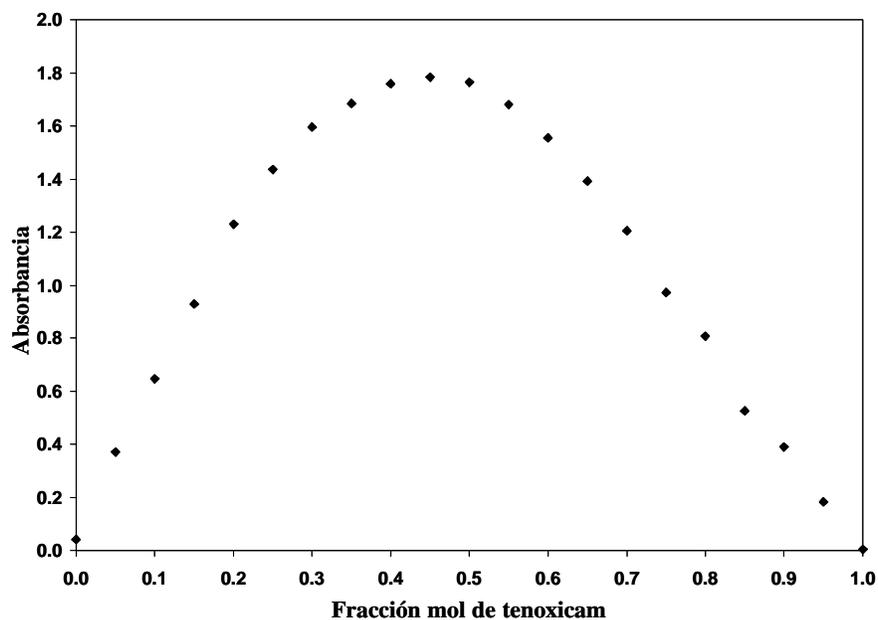


Figura. 5.31. Método de variaciones continuas para el sistema Fe(III)-tenoxicam a 520nm.

En la figura 5.31, se observa que la estequiometría más favorecida para los complejos Fe(III)-tenoxicam son las que involucran la relación mol 0.5; es decir, complejos de estequiometría 1:1, 2:2, etc. Además, se presenta un sesgo hacia relaciones molares que involucran complejos polinucleares con mayor número de átomos de Fe(III) que de ligante.

Los resultados de TRIANG, reportan que en un intervalo de ΔT entre 0.0005-0.001 el número de especies absorbentes espectroscópicamente diferentes es 3.

Piroxicam.

Relaciones Molares

El siguiente gráfico, muestra una selección de los diferentes espectros de absorción obtenidos para el sistema Fe(III)-piroxicam en el método de relaciones molares:

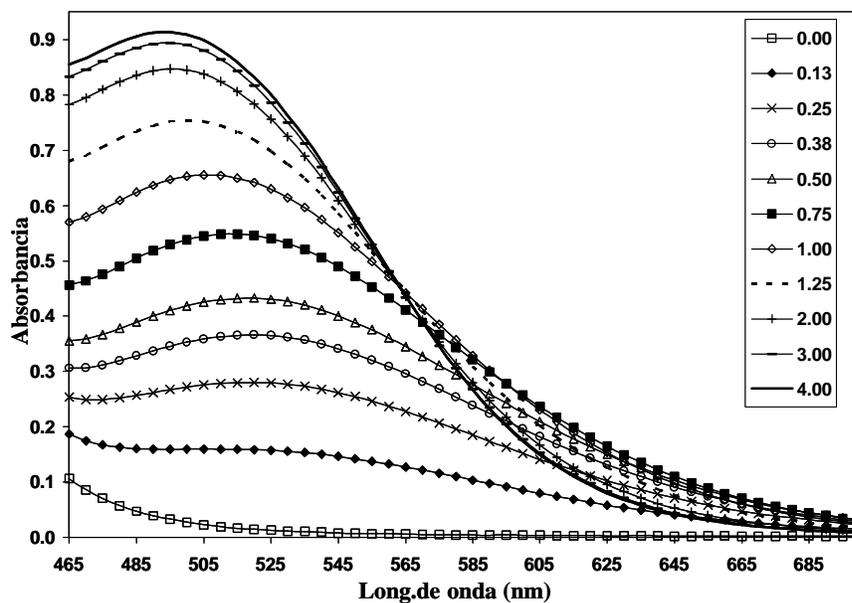


Figura 5.32. Comportamiento experimental del sistema Fe(III)-piroxicam a diferentes relaciones molares piroxicam-Fe(III).

Al igual que pare tenoxicam, se presenta la formación de un punto isobéptico que involucra desde la relación molar 1:1 hasta la 1:4, lo que implica la existencia de un equilibrio que involucra un cambio en la estequiometría del ligante.

Los resultados de TRIANG, reportan que en un intervalo de T entre 0.0005-0.001 el número de especies absorbentes espectroscópicamente diferentes es 3.

La gráfica de relaciones molares para este sistema se muestra en la siguiente gráfica.

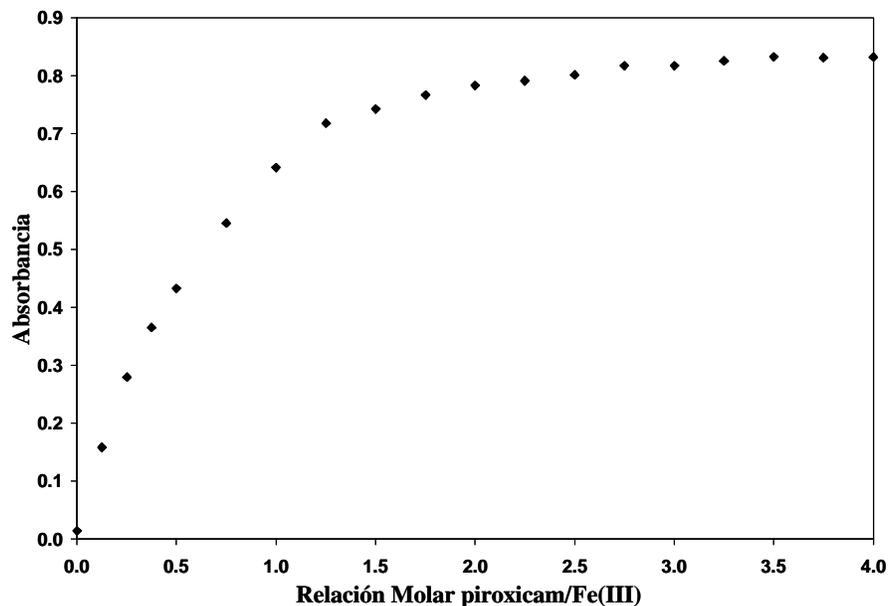


Figura 5.32 Método de relaciones molares para el sistema $Fe(III)$ -piroxicam a 520nm.

Como puede observarse en la gráfica 5.32, si se formara un solo complejo en el sistema, la estequiometría más favorecida sería la que involucra la relación mol 1; es decir, complejos de estequiometría 1:1, 2:2, etc. Además, también se observa una desviación hacia relaciones molares que involucran complejos polinucleares con mayor número de átomos de $Fe(III)$ que de ligante.

Variaciones Continuas.

La siguiente figura, muestra una selección de los espectros de absorción del sistema $Fe(III)$ -piroxicam obtenidos para el método de variaciones continuas.

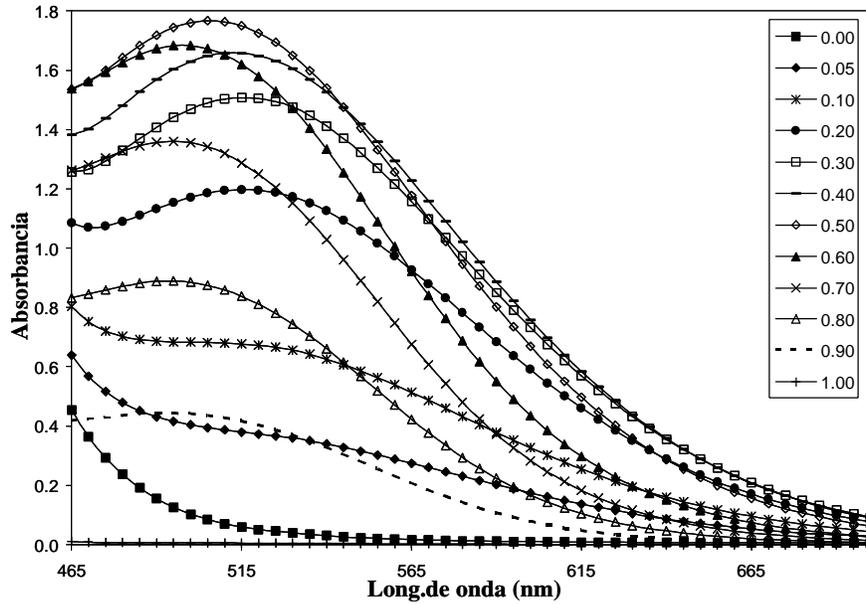


Figura. 5.34. Espectros de absorción del sistema Fe(III)-piroxicam a diferentes fracciones mol.

A continuación se muestra la absorbancia en función de la fracción mol de piroxicam.

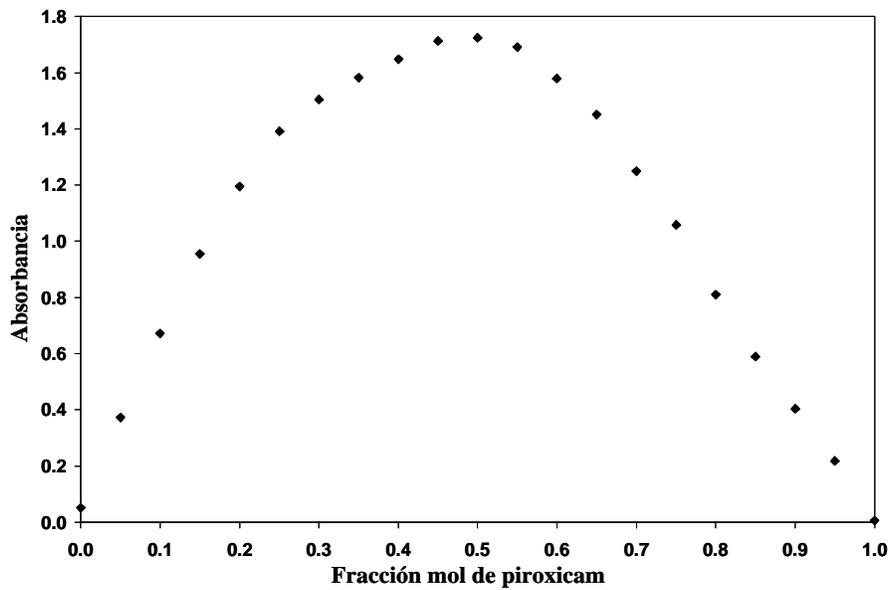


Figura 5.35. Método de variaciones continuas para el sistema Fe(III)-piroxicam a 520nm.

Como puede observarse en la gráfica, la estequiometría más favorecida para los complejos Fe(III)-tenoxicam es la que involucran la relación mol 0.5; es decir, complejos de estequiometría 1:1, 2:2, etc. Por otra parte, la curva muestra una desviación hacia relaciones molares que involucran complejos polinucleares con mayor número de átomos de Fe(III) que de ligante.

TRIANG reporta en un intervalo de ΔT entre 0.0005-0.001 que el número de especies absorbentes espectroscópicamente diferentes es 3.

Por otra parte, se debe considerar que al aumentar la concentración de Fe(III), éste tiende a formar especies polinucleares⁽³⁹⁾.

Análisis de Resultados.

Tenoxicam

Tomando como base los resultados de TRIANG y las observaciones experimentales en ambos métodos, se consideraron diferentes modelos para alimentar a SQUAD; considerando la formación de un complejo polinuclear con respecto al hierro y un complejo con estequiometría mayor a la 1:1 con respecto a tenoxicam, además de la formación del complejo con estequiometría 1:1. Este modelo se trabajó quitando y aumentando especies; sin embargo los coeficientes de absortividad molar no correspondían a lo observado experimentalmente.

Partiendo de lo reportado en la literatura⁽³⁹⁾ sobre el Fe(III), de que a altas concentraciones empieza a formar especies polinucleares, entonces se probaron modelos considerando la formación de especies polinucleares de Fe(III) en los tres complejos formados en este sistema. Para tener un refinamiento adecuado del programa, se combinó la información de ambos métodos, alimentando a SQUAD más datos de relaciones molares en la zona correspondiente a estequiometrías mayores a la 1:1 que es donde se observa el punto isobéstico, mientras que se alimentaron mayor cantidad de datos de variaciones continuas para las relaciones molares menores a la 1:1, donde se observa la desviación a la curva a relaciones molares correspondientes a especies con coeficiente estequiométrico de Fe(III) mayor al de tenoxicam. Después de intentar con varias estequiometrías se encontró que el mejor modelo es el que se presenta en la tabla 5.6.

Tabla 5.6

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Fe(III)-tenoxicam en acetona.

ESPECIE	$\log\beta$	σ	U
Fe ₂ tenox	9.04 (0.03)	6.07X10 ⁻³	2.58X10 ⁻²
Fe ₂ tenox ₂	14.75 (0.06)		
Fe ₂ tenox ₃	18.45 (0.07)		

Los coeficientes de absortividad molar de los complejos formados se presentan en la siguiente figura.

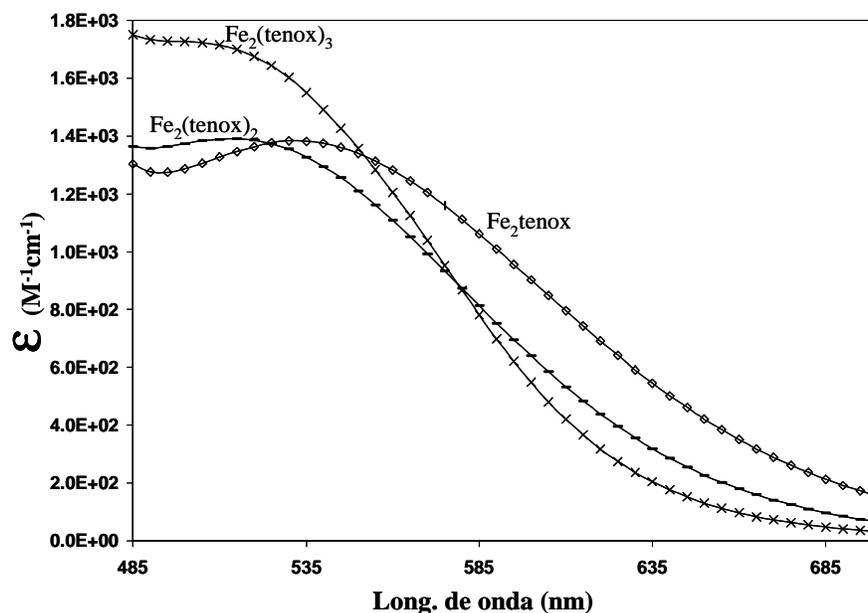
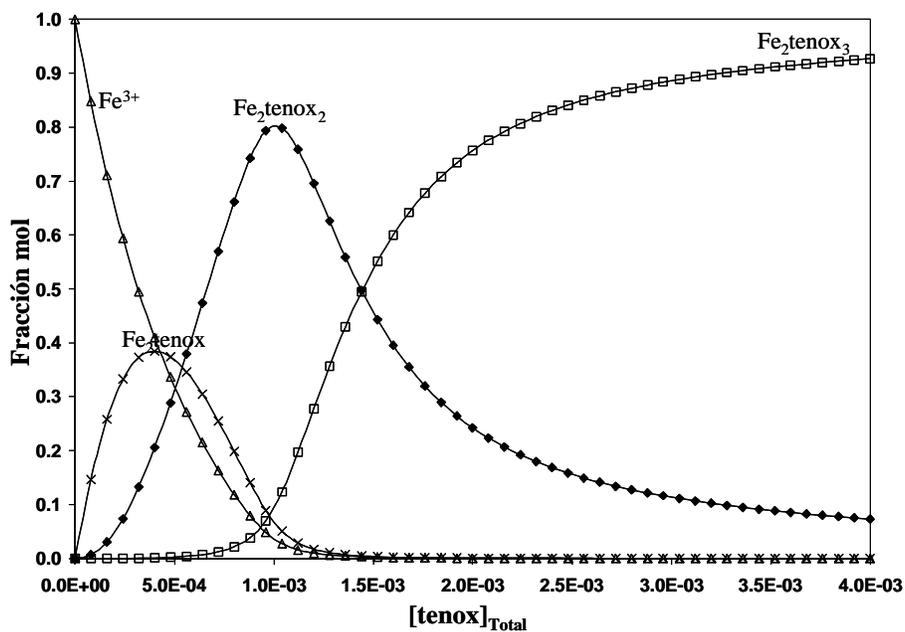


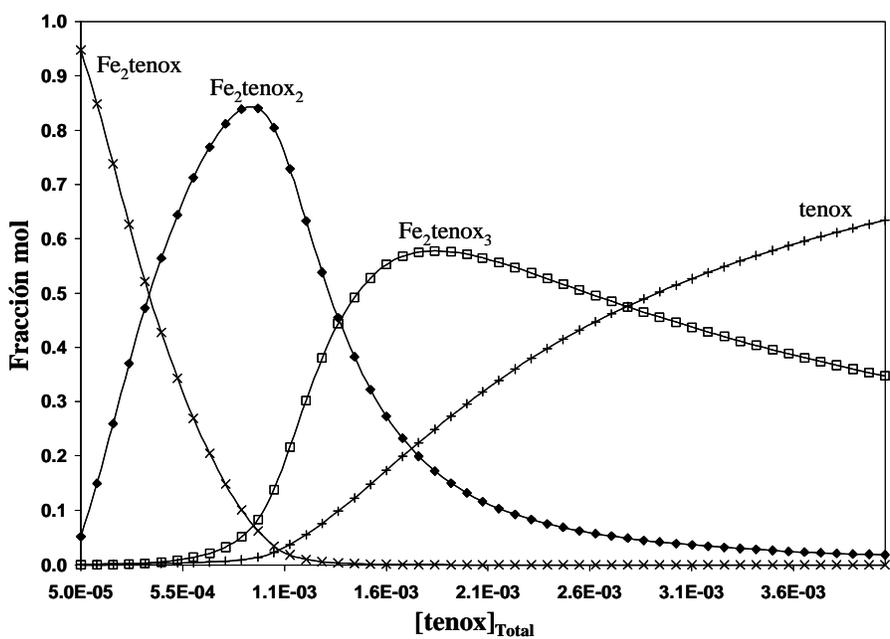
Figura 5.36. Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies presentes en el sistema Fe(III)-tenoxicam calculados por SQUAD.

Las siguientes figuras, muestran los Diagramas de Distribución obtenidos para los sistemas Fe(III)-tenoxicam-acetona en el método de relaciones molares.

Como se mencionó anteriormente, se tendría que graficar un diagrama diferente para cada punto experimental de este método. Aquí se muestra a una concentración $1.65 \times 10^{-3} \text{M}$ el punto correspondiente a la relación mol 1:1.

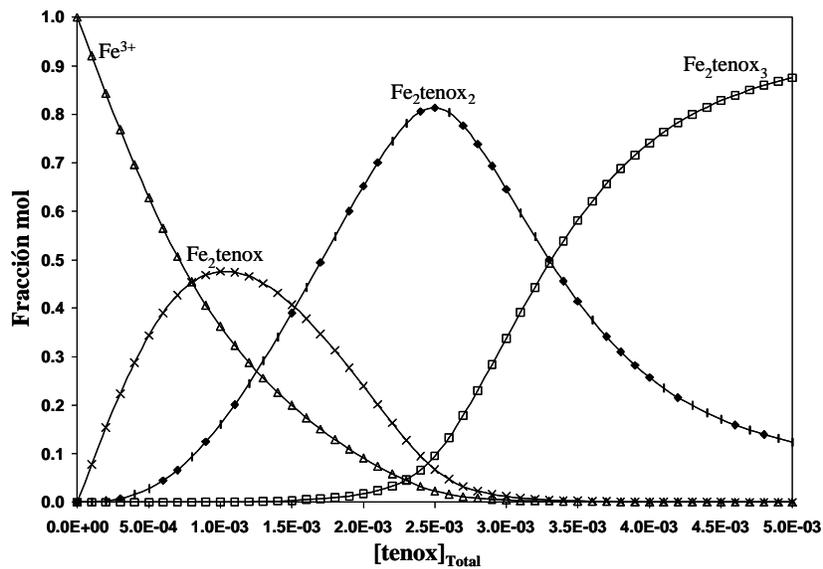


a)

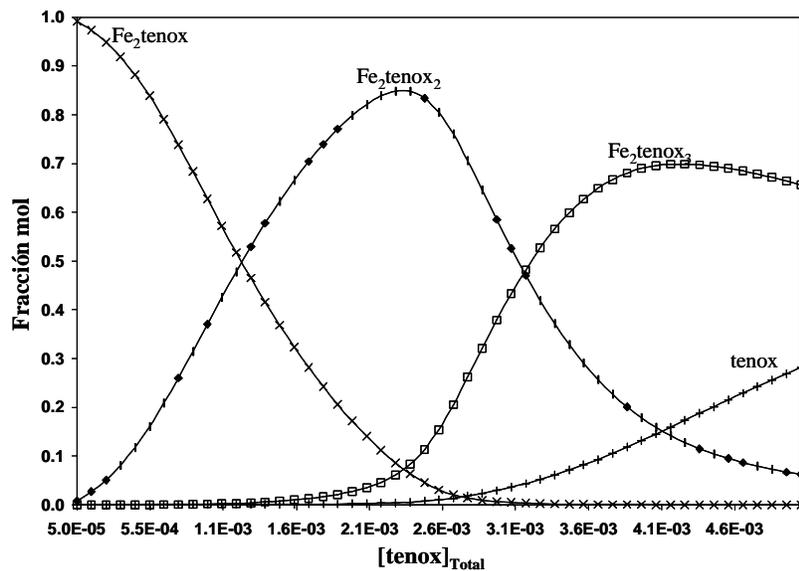


b)

Figura 5.37. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-tenoxicam-acetona, bajo las condiciones experimentales del método de relaciones molares a $[Fe(III)] = 1.0 \times 10^{-3} M$, para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de tenoxicam.



a)



b)

Figura 5.38. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-tenoxicam-acetona, bajo las condiciones experimentales del método de variaciones continuas $[Fe(III)]=1.65 \times 10^{-3} M$ para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de tenoxicam.

De los diagramas anteriores, es posible observar que el método de relaciones molares aporta más información para el refinamiento de las especies $\text{Fe}_2\text{tenox}_2$ y $\text{Fe}_2\text{tenox}_3$; mientras que el método de variaciones continuas contribuye con más información para las especie Fe_2tenox y $\text{Fe}_2\text{tenox}_2$.

Piroxicam.

Para los sistemas de piroxicam en acetona, se trabajó SQUAD de manera análoga a lo que se hizo con tenoxicam, obteniendo un modelo equivalente. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5.7

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Fe(III)-piroxicam en acetona.

ESPECIE	$\log\beta$	σ	U
Fe_2pirox	9.06 (0.3)	8.80×10^{-3}	4.39×10^{-2}
$\text{Fe}_2\text{pirox}_2$	14.77 (0.09)		
$\text{Fe}_2\text{pirox}_3$	18.48 (0.4)		

La figura 5.39 muestra los coeficientes de absorción molar calculados para los diferentes complejos formados de Fe(III) con piroxicam.

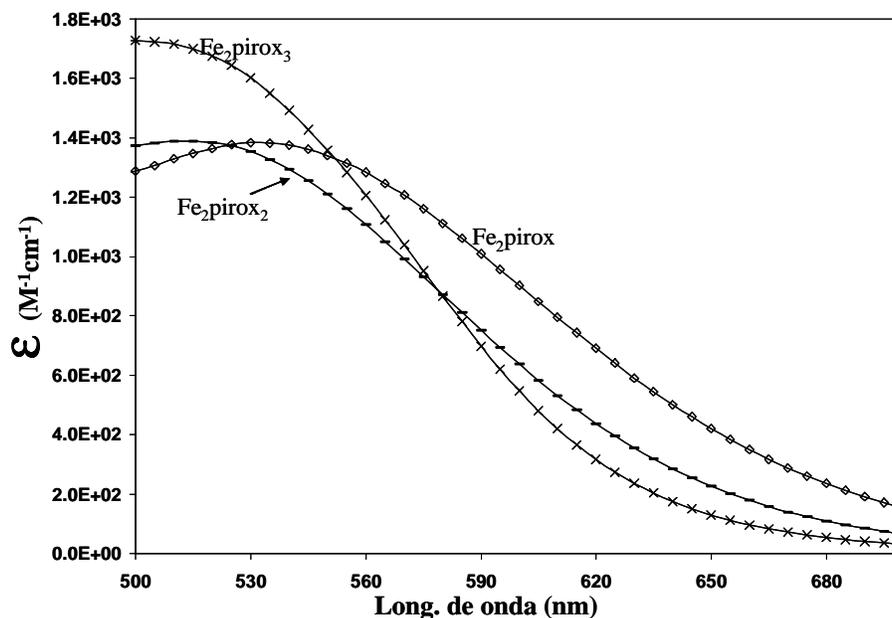
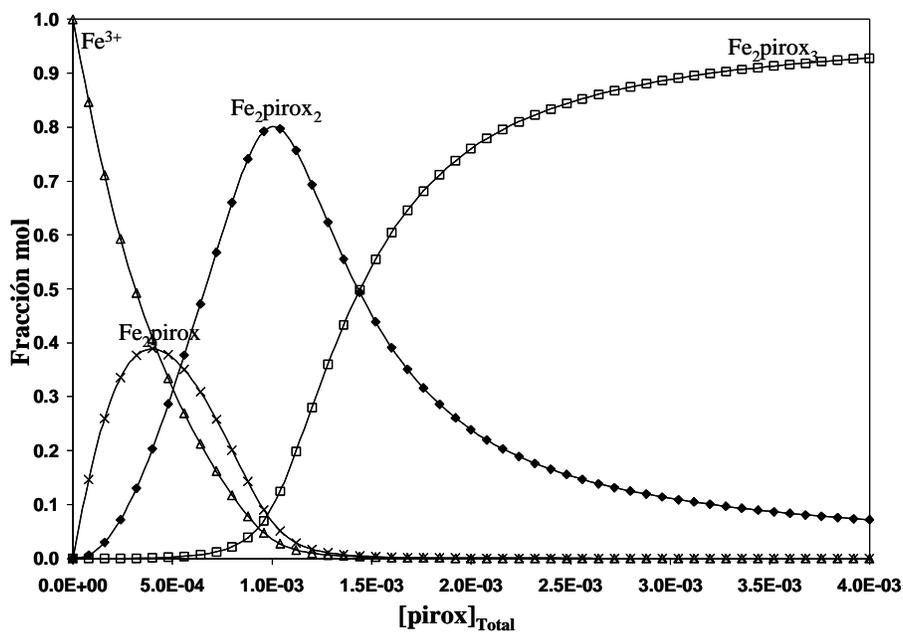


Figura 5.39. Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies presentes en el sistema *Fe(III)*-piroxicam calculados por SQUAD.

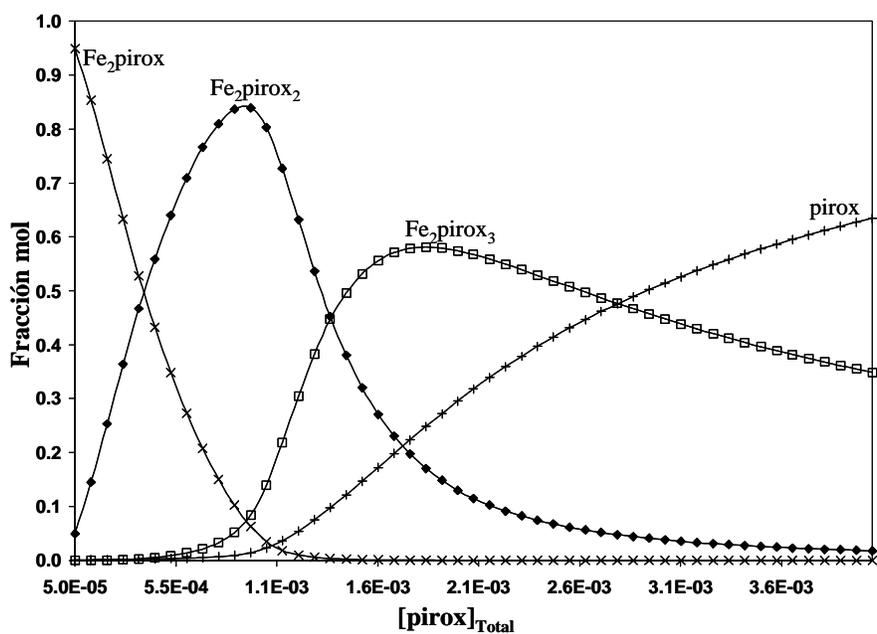
Se observa en la gráfica, que el punto isobéptico entre las especies Fe_2pirox_2 y Fe_2pirox_3 corresponde a lo observado experimentalmente.

Las siguiente figura muestran los Diagramas de Distribución correspondientes a los sistemas *Fe(III)*-piroxicam-acetona bajo las condiciones experimentales del método de relaciones molares.

Esta figura muestra el punto correspondiente a la relación 1:1 en el método de variaciones continuas para el sistema *Fe(III)*-piroxicam-acetona.

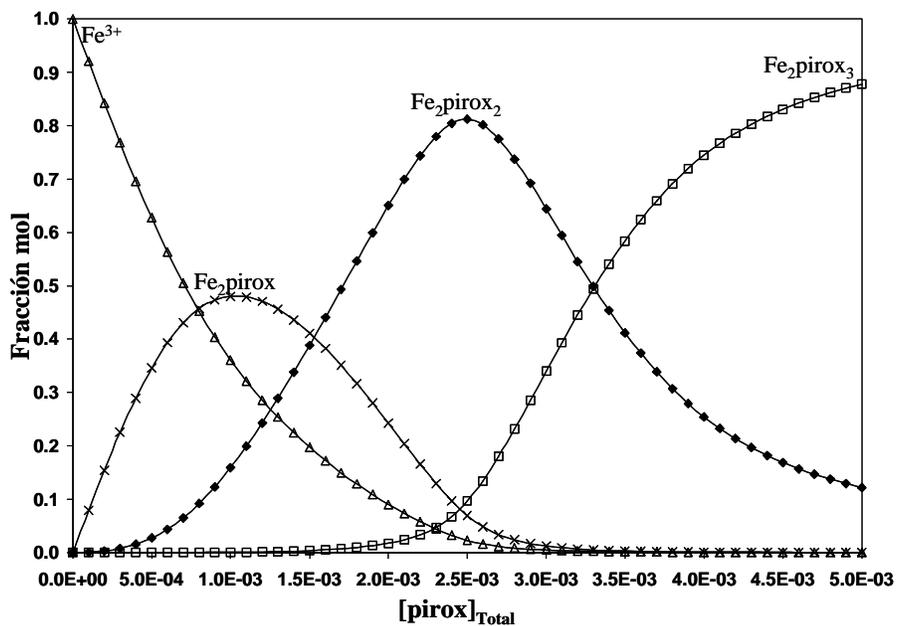


a)

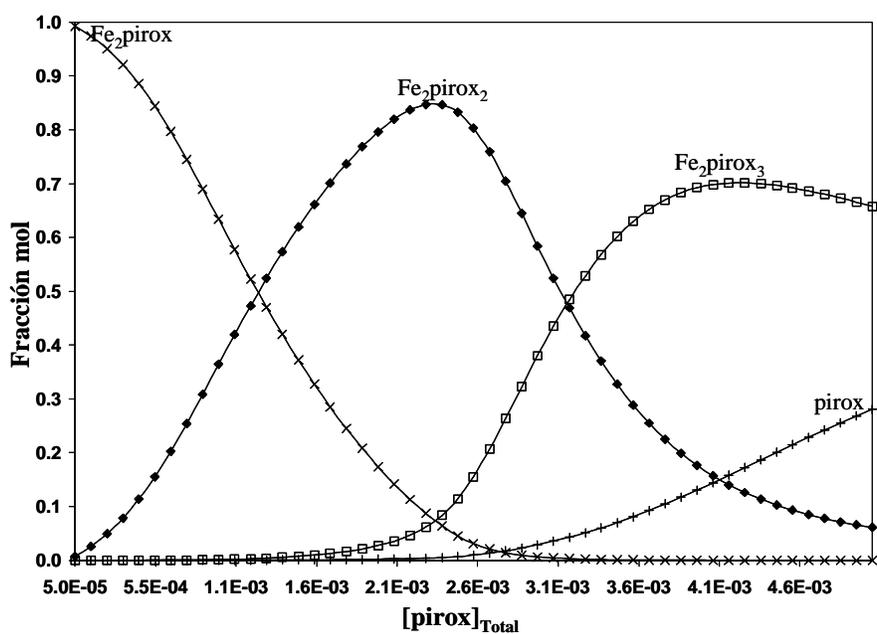


b)

Figura 5.40. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-piroxicam-acetona, bajo las condiciones experimentales del método de relaciones molares a $[Fe(III)] = 1.0 \times 10^{-3} M$, para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de piroxicam.



a)



b)

Figura 5.41. Diagramas de Distribución de Especies para el sistema Fe(III)-piroxicam-acetona, bajo las condiciones experimentales del método de variaciones continuas a $[Fe(III)] = 1.65 \times 10^{-3} M$ para a) Especies de Fe(III) y b) Especies de piroxicam.

Es importante hacer notar la importancia que tiene para los sistemas de Fe(III) con ambos fármacos el medio en que se encuentren, pues como se observó en los resultados de este capítulo, los modelos químicos refinados para estos sistemas dependen fuertemente del medio.

Con el fin de conocer mejor las interacciones ligante-metal a través de la elucidación de la estructura de los complejos de Fe(III) formados con ambos fármacos, se intentó sintetizar un cristal de alguno de los diferentes complejos en diferentes medios. Sin embargo, sólo se logró obtener un polvo microcristalino de color rojo tal como lo reportado en la literatura^(69,92,93) para metanol y etanol.

Por otra parte, en acetona se obtuvieron esferas de color rojo muy insolubles en diferentes solventes como DMSO, acetona, metano, etanol, DMF, etc. Lo anterior lleva a pensar que probablemente para estos sistemas el Fe(III) esté polimerizando y esto evite la formación de monocristales.

De los sistemas estudiados, se encuentra que para Fe(III) con ambos fármacos, existe una gran variedad de especies complejas en los sistemas, dependiendo del solvente en que se trabaje. Es por esta razón que se eligieron los resultados mostrados en este capítulo para mostrar las diferentes distribuciones de especies presentes en los sistemas, mostrando los diagramas de distribución como distribuciones de variables discontinuas, las cuales son los coeficientes estequiométricos de las especies^(96,97), ver el apéndice 4.

6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.

6.1 Conclusiones.

1. Se determinaron los valores de las constantes de disociación ácida de los ligantes piroxicam y tenoxicam, a $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl, utilizando la técnica espectrofotométrica, encontrando dos valores de pKa para cada uno de ellos, así como los coeficientes de absortividad molar de cada una de sus especies ácido-base.
2. Se obtuvo un monocristal de la especie Htenox, y su estructura fue determinada por difracción de rayos X, encontrándose una estructura muy similar a la sintetizada en medio etanol-acetonitrilo⁽⁶⁶⁾.
3. Se realizó un estudio de especiación química de los fármacos antiartríticos tenoxicam y piroxicam con el ion Cu(II), a $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl, determinando los diferentes complejos formados y sus correspondientes constantes de estabilidad. Para tenoxicam se obtuvo un modelo que implica la formación de complejos: $\text{Cu}(\text{Htenox})_2^{2+}$, $\text{Cu}(\text{tenox})_2$, CuHtenox^{2+} , y $\text{Cu}(\text{tenox})^+$; para piroxicam se obtuvo un modelo que implica los complejos: $\text{Cu}(\text{H}_2\text{pirox})_2^{4+}$, $\text{Cu}(\text{Hpirox})_2^{2+}$, $\text{CuH}_2\text{pirox}^{3+}$, y CuHpirox^{2+} . Para todas estas especies se refinaron sus coeficientes de absortividad molar.
4. Se estimaron los valores de constantes de precipitación para los complejos sólidos $\text{Cu}(\text{tenox})_{2(s)}$ y $\text{Cu}(\text{pirox})_{2(s)}$.

5. Se compararon los resultados obtenidos en este trabajo con lo publicado en la literatura⁽⁷⁰⁾, encontrando que los modelos químicos propuestos en este trabajo, son capaces de predecir los resultados de estudios electroquímicos de estos sistemas.

6. Se construyeron los Diagramas de Distribución de Especies a las diferentes concentraciones a las que se encuentran los fármacos en el organismo, encontrando que los complejos de cobre serían los que predominan bajo estas condiciones.

7. Se obtuvo un monocristal del complejo $\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$, y su estructura fue refinada por rayos X, encontrando que un Cu(II) hexacoordinado ocupa el centro de simetría cristalográfico, mientras que el ligante tenoxicam se enlaza al Cu(II) a través del oxígeno carbonilo del grupo amida y del nitrógeno piridínico. Las posiciones axiales están ocupadas por dos moléculas de piridinas enlazadas al metal. El Cu(II), con los átomos donadores del tenoxicam, oxígeno y nitrógeno, forma un anillo de 6 miembros. La estructura es similar a la encontrada para $\text{Cu}(\text{pirox})_2(\text{DMF})_2$ ⁽⁷¹⁾.

8. Se realizó un estudio de especiación de los fármacos antiartríticos tenoxicam y piroxicam con el ion Fe(III), a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl. Para tenoxicam se refinaron las constantes de los complejos $\text{Fe}(\text{H}_2\text{tenox})_2^{5+}$, $\text{Fe}(\text{Htenox})_2^{3+}$, $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{Htenox})_2^+$, $\text{Fe}(\text{OH})_2(\text{tenox})_2^-$, $\text{FeH}_2\text{tenox}^{4+}$, FeHtenox^{3+} , $\text{Fe}(\text{OH})_2\text{Htenox}^+$, $\text{Fe}(\text{OH})_2\text{tenox}$; un modelo análogo fue refinado para piroxicam. Para todas estas especies, se calcularon sus coeficientes de absorptividad molar. Es interesante señalar las estequiometrías obtenidas, distintas a las esperadas en la literatura y la gran variedad de especies presente en estos sistemas.

9. Se realizó también un estudio de especiación de los sistemas de Fe(III) en metanol, encontrando que los complejos formados tienen las mismas estequiometrías metal-ligante encontrada en medio acuoso. Para tenoxicam se obtuvo un modelo que considera la formación de los complejos $\text{Fe}(\text{tenox})_2$ y $\text{Fe}(\text{tenox})$, para piroxicam se obtuvo un modelo análogo. Se calcularon también los coeficientes de absorptividad molar de cada uno de estos complejos y se compararon con los resultados reportados en la literatura.

10. Se estudió también la especiación de los sistemas de Fe(III) en acetona, solvente que permite trabajar en concentraciones más elevadas. Se encontró un comportamiento totalmente diferente a lo observado en metanol y se obtuvo un modelo químico que considera la formación de las especies polinucleares de hierro: Fe_2tenox , $\text{Fe}_2\text{tenox}_2$ y $\text{Fe}_2\text{tenox}_3$, al igual que para piroxicam donde se refinaron las especies Fe_2pirox , $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$ y $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$. Se calcularon también los coeficientes de absorptividad molar de cada uno de estos complejos.

11. Se encontró que para los sistemas de Fe(III) con ambos fármacos, la formación de los diferentes complejos depende fuertemente del solvente en que se encuentren, afectando no sólo a su estabilidad, sino también a la estequiometría.

12. En la actualidad, los estudios de especiación química y determinación de constantes de equilibrio se realizan en su mayoría a partir de estudios potenciométricos, porque al parecer es la técnica que permite obtener los valores de las constantes de equilibrio con mayor precisión⁽³⁹⁾. Después, se encuentran los estudios espectrofotométricos y otras

técnicas. De la especiación química a partir de estudios espectrofotométricos, son muy pocos los estudios que tienen en consideración el cálculo de los coeficientes de absorptividad molar, parámetro de gran importancia en la espectrofotometría. Los programas computacionales que utilizan datos de absorbancia para la especiación, calculan los coeficientes de absorptividad molar de cada una de las especies absorbentes en los sistemas, y es importante verificar que esta información sea congruente con el modelo químico refinado y las observaciones experimentales. Finalmente, es importante señalar que los refinamientos de los modelos químicos obtenidos por los programas computacionales que se usan para la especiación química, y que en principio deberían proporcionar información de la estequiometría y las constantes de equilibrio, deben corroborarse con otras técnicas o con varias estrategias experimentales, como relaciones molares, variaciones continuas, diferentes relaciones molares metal-ligante, variando el pH, etc. con el fin de verificar la formación de las especies.

*Los resultados de las conclusiones 1,3,4 y 7, dieron lugar al artículo asociado a este trabajo de tesis: “Speciation Study of the Anti-Inflammatory Drug tenoxicam (Htenox) with Cu(II). X-Ray Structure of $[\text{Cu}(\text{tenox})_2(\text{py})_2]\text{EtOH}$ ”. JIB 02-0204. Aceptado para su publicación en la revista *Journal of Inorganic Biochemistry*⁽⁵⁷⁾.

6.2 Perspectivas.

De los estudios de especiación que se realizaron en el presente trabajo, se encontraron compuestos de coordinación de cobre con los fármacos antiinflamatorios piroxicam y tenoxicam que pueden predominar a las concentraciones a las cuales se ha determinado el fármaco en el organismo. A pH cercano a 7.0, el complejo neutro $\text{Cu}(\text{tenox})_2$ es la especie predominante de tenoxicam. Lo anterior constituye una base para el diseño de nuevos fármacos con mejor capacidad antiinflamatoria.

Se propone confirmar la existencia de los complejos de hierro con estos fármacos, utilizando diferentes estrategias y métodos que permitan corroborar los modelos químicos propuestos hasta ahora, dada la gran dependencia observada del sistema ante el cambio de solvente.

Finalmente, la espectrofotometría ha mostrado ser subutilizada como un método para la determinación de constantes de equilibrio por no ser tan precisa como la potenciometría. Sin embargo, las repuestas observadas están relacionadas directamente con la estructura química de las especies estudiadas a través de las transiciones electrónicas. Por lo tanto, el modelo químico propuesto tiene que ser consistente no sólo con la composición química del mismo, sino también con la información espectroscópica. Lo que finalmente puede dar lugar a modelos menos abstractos. Por lo tanto se propone que en la medida de lo posible sea utilizada para la especiación química de los sistemas.

7. REFERENCIAS

1. Walter Sneader in *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Eds. C. Hansch, P. G. Sammes and J. B. Taylor. Pergamon Press, Oxford, (1990), Vol. 1, Chap 1.2.
2. J. B. Taylor in *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Eds. C. Hansch, P. G. Sammes and J. B. Taylor . Pergamon Press, Oxford, (1990), Vol. 5.
3. M. S. Tute in *Comprehensive Medicinal Chemistry*. Eds. C. Hansch, P. G. Sammes and J. B. Taylor. Pergamon Press, Oxford, (1990), Vol. 4, Chap 17.1.
4. Pedro Gili, Alfredo Mederos and Pablo A. Lorenzo-Luis. *Rev. Acad. Canar. Cienc.* XII (Núm. 3-4), (2000) 199.
5. David M.Taylor and David R. Williams. *Trace Elements Medicine and Chelation Therapy*. The Royal Society of Chemistry. Cambridge (1995).
6. E. J. Baran. *Química Bioinorgánica*. McGraw-Hill, Madrid (1994).
7. Wolfgang Kaim and Brigitte Schwederski. *Bioinorganic Chemistry of Life. An Introduction and Guide*. Wiley, New York, (1994).
8. Helmut Siegel and Astrid Sigel. *J. Indian Chem. Soc.* 75, (2000) 501.
9. J. J. R. Fraústo da Silva and R. J. P. Williams. *The Biological Chemistry of the Elements. The Inorganic Chemistry of Life*. Clarendon Press, Oxford (1991).
10. R. J. P. Williams and J. J. R. Fraústo da Silva. *The Natural Selection of the Chemical Elements*. Clarendon Press, Oxford (1996).
11. Chris Orvig and Michael J. Abrams. *Chem. Rev.* 99, No.9, (1999) 2201.
12. Zijian Guo and Peter J. Sadler. *Angewandte Chemie International Edition*. 38 (1999) 1512.
13. Katherine H. Thompson, John H. McNeill and Chris Orvig. *Chem. Re.* 99 (1999) 2561.
14. Hongzhe Sun, Hongyan L. and Peter J. Sadler. *Chem. Rev.* 99 (1999) 2871.

15. Itama, Bodek, Warren J. Lyman, William F. Reehl, David H. Rosenblatt. *Env. Inorg. Chem.* Pergamon Press, New York (1988).
16. Hans G. Seiler and Helmut Sigel. *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds.* Marcel Dekker, New York, (1988).
17. A. Mederos. "Secuestring of toxic metals" in *European Comision, Science Research Development.* Environmental Chemistry. A thematic cluster of Human Capital and Mobility research networks. Luxembourg, (1996) 34.
18. Alfredo Mederos. *Rev. Acad. Canar. Cienc.* VIII, (1996) 77.
19. E. China, S. Domínguez, A. Mederos, F. Brito, J. M. Arrieta, A. Sánchez and G. Germain. *Inorg. Chem.* 34, (1995) 1579.
20. A. Mederos, S. Domínguez, E. China, F. Brito and F. Cecconi. *J. Coord. Chem.* 53 (2001) 191.
21. Joaquín Sanchiz, Sixto Domínguez, Alfredo Mederos, Felipe Brito and Juan Manuel Arrieta. *Inorg. Chem.* 36, (1997) 4108.
22. A. Mederos, S. Domínguez, R. Hernández-Molina, J. Sanchiz and Felipe Brito. *Coord. Chem. Rev.* 193-195, 7, (1999) 857.
23. Joaquín Sanchiz, Pedro Esparza, Sixto Domínguez, Alfredo Mederos, David Saysell, Agustín Sánchez, Rafael Ruano and J. M. Arrieta. *J. Chem. Soc., Dalton Trans,* (2001) 1559.
24. Joaquín Sanchiz, Pedro Esparza, Diego Villagra, Sixto Domínguez, Alfredo Mederos, Felipe Brito, Agustín Sánchez and Juan Manuel Arrieta. *Enviado a Inorg. Chem* (2002).

25. Qingdi Zhou, Trevor W. Hambley, Brendan J. Kennedy, Peter A. Lay, Peter Turner, Barry Warwick, John R. Biffin and Hubertus L. Regtop. *Inorg. Chem.*, 39, (2000) 3742.
26. E. Dubler "Biochemical and Pharmaceutical Aspects of Metal Complexation by Drugs in *Metal ions in biological systems*, Astrid Sigel and Helmut Sigel Eds. Vol. 32, Marcel Dekker, New York, (1996) 306.
27. Renzo Cini, Maddalena Corsini and Alessandro Cavaglioni. *Inorg. Chem.*, 39, (2000) 5874.
28. Jane E. Weder, Trevor W. Hambley, Brendan J. Kennedy, Peter A. Lay, Garry J. Foran and Anne M. Rich. *Inorg. Chem.*, 40, (2001) 1295.
29. Renzo Cini, Gianluca Giorgi, Arnaldo Cinquantini and Michal Sabat. *Inorg. Chem.*, 29, (1990) 5197.
30. Sandra Defazio and Renzo Cini. *J. Chem Soc. Dalton Trans.* (2002) 1888.
31. Helen E. Howard-Lock and Colin J. L. Lock in *Comprehensive Coordination Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, Vol 6, (1987) Chap 62.2.
32. Daniela Di Leo, Francesco Berettini and Renzo Cini. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1998) 1993.
33. Graham E. Jackson, Peter M. May and David R. Williams. *Inorg. Nucl. Chem.* 40, (1977) 1189.
34. Anna M. Fiabane and David R. Williams. *Inorg. and Chem.* 40, (1977) 1189.
35. Anna M. Fiabane and David R. Williams. *Inorg. and Chem.* 40, (1977) 1195.
36. Mauro Micheloni, Peter M. May and David R. Williams. *Inorg. and Chem.* 40, (1977) 1209.

37. Giuseppe Arena, Geetharani Kavuri and David R. Williams. *Inorg. and Chem.* 40, (1977) 1221.
38. Graham E. Jackson, Peter M. May and David R. Williams. *Inorg. and Chem.* 40, (1977) 1227.
39. C. F. Baes, Jr. and R.E. Mesmer, *The hydrolysis of cations*, Wiley, Nueva York, (1976).
40. G. Sillén, *Stability Constant of Metal-Ion Complexes*. Special Pub.No. 17, The Chemical Society, London , (1971).
41. R. M. Smith and A.E. Martell, *Critical Stability Constants* Vol.2 and 4, Plenum Press, New York , (1975).
42. E. Högfel'dt, *Stability Constants of Metal-Ion Complexes: Part A-Inorganic Ligands*, IUPAC Chemical Data Series, No.21, Pergamon Press, Inc., New York, (1979).
43. D. D. Perrin, *Stability Constants of Metal-Ion Complexes: Part B-Organic Ligands*, IUPAC Chemical Data Series, No. 22, Pergamon Press, Inc., New York, (1979).
44. Leggett, *Computational Methods for Determination of Formation Constants*. New York, Plenum Press,(1985).
45. Meloun M. Havel J, y Högfel'dt H. *Computation of Solution Equilibria*. Ellis-Horwood Limited. Inglaterra, (1988).
46. J. Van Westrenen, P.L. Khizhnyak y G.R. Choppin. *Comput. Chem.*, 15, (1991) 121.
47. Hartley F.R., Burgess C., Alcock R.M. *Solution Equilibria*. Wiley Chinchester, (1980).
48. D. J. Leggett, S. L. Kelly, L. R. Shiue, Y. T. Wu, D. Chang and K. M. Kadish. *Talanta*. 30, No.8, (1983) 579.
49. P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca,. *Talanta*. 43, (1996) 1739.

50. L. Alderighi, P. Gans, A. Lenco, D. Peters, A. Sabatini and A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.* 184, (1999) 311.
51. J.G. Lombardino, E. H. Wiseman, and J. Chiaini. *J. Med Chem.* 16, (1973) 493.
52. E. Bernhard and F. Zimmermann. *Arzneim-Forsch.* 34, (1984) 647.
53. Ruey-Shivan, Tsai, *Helv. Chim. Acta*, 76, (1993) 842
54. Krisztina Takács-Novák and Kin Y. Tam. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21, (2000) 1171.
55. S. Defazio, R. Cini, *J. Chem. Soc.*, Dalton Trans. (2002) 1888-1897.
56. Anderson R. G. and G. Nickless. *The Analyst*, 92, (1967) 1093.
57. M. R. Moya-Hernández, A. Mederos, S. Domínguez, A. Orlandini, C. A. Ghilardi F. Cecconi, E. González-Vergara, A. Rojas-Hernández “Speciation Study of the Anti-Inflammatory Drug Tenoxicam (Htenox) with Cu(II). X-Ray Structure of [Cu(tenox)₂(py)₂]EtOH”. JIB 02-0204. Aceptado para su publicación en la revista *Journal of Inorganic Biochemistry*.
58. P.W.R. Corfield, R. J. Doerdens and J.A. Ibers. *Inorg. Chem.*, 6 (1967) 197.
59. S. Parkin, S. Moezzi and H. Hope, XABS2, *J. Appl. Crystallogr.*, 28, (1995) 53.
60. A. J. C. Wilson, (ed), *International Tables of X-Ray Crystallography*, Volumen C, Kluwer, Dordrecht, (1992) 500.
61. A. J. C. Wilson, (ed), *International Tables of X-Ray Crystallography*, Volumen C, Kluwer, Dordrecht, (1992) 219.
62. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Dolidote, M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.*, 27 (1994) 435.
63. G. M. Sheldrick SHELX93, University of Göttingen (1993).

64. J. Bordner, J. A. Richards, P. Wecks, E. B. Whipple, *Acta Crystallogr.*, Sect C. (Cr, Str. Comm.) 40, (1994) 989.
65. D. W. Blake, A. R. Bjorksten, F. C. Libreri, *Anaesthesia and Intensive Care*, 25 (1997) 142.
66. M. N. Caira, L. R. Nassimberri, M. Timme, *J. Pharm. Sci.* 84 (1995) 884.
67. John R. J. Sorenson. *J. Med. Chem.* 19, (1970) 135.
68. D. H. Brown, W. E. Smith, J. W. Teape. *J. Med. Chem.* 23, (1980) 729.
69. A. Burry, A. E. Underhill. *Inorg. Chim. Acta.* 138, (1987) 85.
70. N. Abo El Maali, J-C Vire, G. J. Patriarche, M. A. Ghandour. *Anal. Letters.* 22(15), (1989) 3025.
71. Renzo Cini, Gianluca Giorgi, Arnaldo Cinquantini, Claudio Ross and Michal Sabat. *Inorg. Chem.* 29, (1990) 5197.
72. B.J. Hathaway, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 5, Pergamon Press, London, (1987) 674.
73. A. B. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd Ed. Elsevier, Amsterdam, (1984) 356.
74. M. Melník, M. Koman, L. Macásková and T. Glowiak, *J. Coord. Chem.* 44 (1998) 163-172.
75. J.A.R. Hartman, R.W. Vachet, W. Pearson, R.J. Wheat and J.H. Callaham, *Inorg. Chim. Acta* 343 (2003) 119-132.
76. E. Prenesti, S. Berto, *J. Inorg. Biochem.* 88 (2002) 37-43.
77. T.G. Fawcett, E.E. Bernarducci, K. Krogh-Jespersen, H.J. Shugar, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2598-2604.

78. P.G. Daniele, E. Prenesti, G. Ostacoli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1996) 3269-3275.
79. E. Prenesti, P.G. Daniele, V. Zelano, M. Gulmini, *Ann. Chim. (Rome)* 89 (1999) 1-11.
80. E. Prenesti, P.G. Daniele, M. Prencipe, G. Ostacoli, *Polyhedron*, 18 (1999) 3233-3241.
81. J. Moncol, M. Palicová, P. Segl'a, M. Koman, M. Melník, M. Valco, T. Glowiak, *Polyhedron*, 21 (2002) 365-370.
82. C. Dendrinou-Samara, P.D. Jannakoudakis, D.P. Kessissoglou, G.E. Manoussakis, D. Mentzafos, A. Tersis, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1992) 3259-3264.
83. J.M. Holland, X. Lin, J.P. Zhao, F.E. Mabbs, C.A. Kilner, M. Thornton-Pett, M.A. Halcrow, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* (2000) 3316-3324.
84. L.C. Natham, D.C. Zapien, A.M. Mooring, C.A. Doyle, J.A. Brown, *Polyhedron* 8 (1989) 745-748.
85. M. Koman, M. Melník, J. Moncol, *Inorg. Chem. Comm.* 3 (2000) 262-266.
86. K. Ozutsumi, T. Kawashima, *Polyhedron*, 11 (1992) 169-175.
87. I. Puigdomenech Inorganic Chemistry, Royal Institute of Technology, 100 44, Stockholm, Sweden, <http://www.inorg.kth.se>.
88. Nuran Özaltın, *Anal. Chim. Acta*, 406 (2000) 183-189.
89. J. B. Neilands in *Microbial Iron Metabolism*. J. B. Neilands, Ed. Academic Press, New York, (1974).
90. El-Ichiro Ochiani, *Química Bioinorgánica: Una Introducción*. Reverté, Barcelona (1985).

91. Kenneth N. Raymond and Carl J. Carrno. *American Chemical Society*. 12 (1979) 183.
92. Guy Serratrice, Cyrille Mourral, Abdellab Zeghli, Claude G. Béguin, Oaul Bard and Jean Louis Pierre. *New Journal of Chemistry*, 18, 6 (1994) 749.
93. D. O. Harrison, R. Thomas, E. Underhill, J. K. Fletcher, P. S. Gomm and F. Hallway. *Polyhedron*, 4, 4 (1985) 681.
94. David A. Pipe, James C. Mac Brayne, Peter S. Gomm, Anthony W. Graham, Allan E. Underhill and Richard J. P. Gomm. *Gazzetta Chimica Italiana*, 14, 11 (1994) 463.
95. M. Soledad García, C. Sánchez-Pedreño, Ma. Isabel Albero, M. José Jiménez. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21 (1999) 731.
96. Morales Pérez Adriana. Tesis de Maestría en Ciencias (Fisicoquímica). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, México, (1993).
97. Rosario Moya-Hernández, Juan Carlos Rueda-Jackson, María Teresa Ramírez, Guillermo A. Vázquez, Josef Havel and Alberto Rojas-Hernández. "Statistical Study of Distribution Diagrams for Two Components Systems: Relationships of Means and Variances of the Discrete Variable Distributions with Average Ligand Number and Intrinsic Buffer Capacity" *Journal of Chemical Education*, 79, 3 (2002) 389-392.

98. Alberto Rojas-Hernández, Rosario Moya-Hernández, Juan Carlos Rueda-Jackson, María Teresa Ramírez-Silva. “Thermodynamic study of component and species distributions in a one component system as a first step of sol-gel processes: The thermodynamic mechanism of polymerization”. Aceptado para su publicación en *Kluwer*, Academic Publisher book entitled “*Emerging fields in sol-gel Science and Technology Materials*”.

APÉNDICE 1.

DATOS CRISTALOGRÁFICOS

DE Htenox.

Tabla A1.1.

Datos del cristal y estructura refinada para Htenox.

Fórmula Empírica	$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$
Masa molar	337.37
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71070 Å
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P 1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.543(5) Å $\alpha = 90.95(2)^\circ$ b = 10.984(2) Å $\beta = 106.06(2)^\circ$ c = 12.625(3) Å $\chi = 91.58(2)^\circ$
Volumen	1404.0(8) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.596 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.401 mm ⁻¹
Rango de corrección de absorción	0.887-1.000
F(000)	696
Tamaño del cristal	0.40 x 0.30 x 0.05 mm
Rango theta para la colección de datos	2.53 to 22.47°
Índice de escala	-11 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, 0 ≤ l ≤ 13
Método	$\omega - 2\theta$
Velocidad de barrido	1.10-8.24° min ⁻¹
Ancho de barrido	0.7 + 0.35 tan θ
Tiempo de espera	½ del tiempo de barrido
Estándares	3 cada 120 min
Reflexiones colectadas	3655
Reflexiones independientes	3655 [R(int) = 0.0000]
Método de refinamiento	Matriz completa mínimos cuadrados de F ²
Datos / Restricciones / Parámetros	3655 / 0 / 405
Bondad del ajuste en F ²	1.048
Índice final R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0455, wR2 = 0.0920
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.1159
Mayor diferencia. Máx. y mín.	0.291 y -0.365 e.Å ⁻³

Tabla A1.2.

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para Htenox. $U(\text{eq})$ está definida como una tercera parte del tensor de ortogonalidad U_{ij} .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	3789(1)	10022(1)	6193(1)	37(1)
S(2)	5853(1)	12894(1)	8209(1)	40(1)
S(1A)	661(1)	4408(1)	1759(1)	34(1)
S(2A)	-2385(1)	6260(1)	2540(1)	45(1)
O(1)	1409(3)	8838(3)	8256(3)	40(1)
O(2)	4667(3)	9051(3)	6555(3)	45(1)
O(3)	3146(4)	10102(3)	5041(3)	53(1)
O(4)	4425(3)	11445(3)	9519(2)	41(1)
O(1A)	3537(3)	4710(3)	4727(3)	38(1)
O(2A)	1433(3)	5373(3)	1470(3)	42(1)
O(3A)	482(3)	3297(3)	1129(3)	44(1)
O(4A)	82(3)	6625(3)	4402(3)	45(1)
N(1)	1077(4)	8686(4)	10239(3)	35(1)
N(2)	2597(4)	9991(4)	9737(3)	37(1)
N(3)	2650(4)	10002(4)	6848(3)	34(1)
N(1A)	4651(4)	6000(4)	6548(3)	35(1)
N(2A)	2449(4)	6086(4)	5502(3)	35(1)
N(3A)	1301(4)	4120(3)	3046(3)	31(1)
C(1)	509(5)	8202(5)	10980(4)	41(1)
C(2)	885(5)	8606(5)	12034(4)	45(1)
C(3)	1862(5)	9530(5)	12346(4)	45(1)
C(4)	2446(5)	10003(5)	11602(4)	40(1)
C(5)	2042(5)	9561(4)	10503(4)	32(1)
C(6)	2294(5)	9627(4)	8635(4)	30(1)
C(7)	3045(5)	10257(4)	8020(4)	30(1)
C(8)	4062(5)	11114(4)	8499(4)	30(1)
C(9)	4763(4)	11693(4)	7772(4)	31(1)
C(10)	4673(5)	11374(4)	6702(4)	32(1)
C(11)	5454(5)	12106(5)	6216(4)	42(1)
C(12)	6138(5)	12973(5)	6946(4)	46(1)
C(13)	1334(5)	10401(6)	6244(4)	54(2)
C(1A)	5656(5)	6229(5)	7454(4)	42(1)
C(2A)	5444(5)	6820(5)	8337(4)	42(1)
C(3A)	4178(5)	7186(4)	8273(4)	39(1)
C(4A)	3165(5)	6966(4)	7336(4)	35(1)
C(5A)	3423(5)	6347(4)	6457(4)	30(1)
C(6A)	2514(5)	5243(4)	4687(4)	31(1)
C(7A)	1301(5)	5097(4)	3818(4)	29(1)
C(8A)	205(5)	5800(4)	3730(4)	33(1)
C(9A)	-886(5)	5603(4)	2713(4)	33(1)
C(10A)	-849(4)	4997(4)	1768(4)	33(1)
C(11A)	-2022(5)	5061(5)	899(4)	41(1)
C(12A)	-2926(5)	5716(5)	1216(4)	48(2)
C(13A)	1167(6)	2878(5)	3430(4)	53(2)

Tabla A1.3.Longitud de enlaces [\AA] y ángulos [$^{\circ}$] para Htenox.

S(1)-O(2)	1.428(4)
S(1)-O(3)	1.430(3)
S(1)-N(3)	1.636(4)
S(1)-C(10)	1.745(5)
S(2)-C(12)	1.705(5)
S(2)-C(9)	1.705(5)
S(1A)-O(3A)	1.425(3)
S(1A)-O(2A)	1.431(3)
S(1A)-N(3A)	1.618(4)
S(1A)-C(10A)	1.738(5)
S(2A)-C(12A)	1.701(5)
S(2A)-C(9A)	1.716(5)
O(1)-C(6)	1.243(5)
O(4)-C(8)	1.281(5)
O(1A)-C(6A)	1.231(5)
O(4A)-C(8A)	1.266(5)
N(1)-C(5)	1.348(6)
N(1)-C(1)	1.352(6)
N(2)-C(5)	1.347(6)
N(2)-C(6)	1.388(6)
N(3)-C(7)	1.442(6)
N(3)-C(13)	1.469(6)
N(1A)-C(5A)	1.334(6)
N(1A)-C(1A)	1.342(6)
N(2A)-C(5A)	1.370(5)
N(2A)-C(6A)	1.390(6)
N(3A)-C(7A)	1.437(6)
N(3A)-C(13A)	1.472(6)
C(1)-C(2)	1.342(7)
C(2)-C(3)	1.397(7)
C(3)-C(4)	1.360(7)
C(4)-C(5)	1.407(6)
C(6)-C(7)	1.427(6)
C(7)-C(8)	1.403(6)
C(8)-C(9)	1.470(6)
C(9)-C(10)	1.367(6)
C(10)-C(11)	1.400(6)
C(11)-C(12)	1.357(7)
C(1A)-C(2A)	1.355(7)
C(2A)-C(3A)	1.386(7)
C(3A)-C(4A)	1.370(6)
C(4A)-C(5A)	1.386(6)
C(6A)-C(7A)	1.439(6)
C(7A)-C(8A)	1.387(6)
C(8A)-C(9A)	1.476(6)
C(9A)-C(10A)	1.367(6)
C(10A)-C(11A)	1.411(6)
C(11A)-C(12A)	1.352(7)

O(2)-S(1)-O(3)	118.5(2)
O(2)-S(1)-N(3)	109.7(2)
O(3)-S(1)-N(3)	107.9(2)
O(2)-S(1)-C(10)	106.8(2)
O(3)-S(1)-C(10)	110.6(2)
N(3)-S(1)-C(10)	101.9(2)
C(12)-S(2)-C(9)	91.2(2)
O(3A)-S(1A)-O(2A)	118.0(2)
O(3A)-S(1A)-N(3A)	109.0(2)
O(2A)-S(1A)-N(3A)	108.1(2)
O(3A)-S(1A)-C(10A)	111.0(2)
O(2A)-S(1A)-C(10A)	107.3(2)
N(3A)-S(1A)-C(10A)	102.1(2)
C(12A)-S(2A)-C(9A)	91.5(3)
C(5)-N(1)-C(1)	123.2(4)
C(5)-N(2)-C(6)	127.0(4)
C(7)-N(3)-C(13)	116.1(4)
C(7)-N(3)-S(1)	118.3(3)
C(13)-N(3)-S(1)	117.2(3)
C(5A)-N(1A)-C(1A)	122.9(4)
C(5A)-N(2A)-C(6A)	125.9(4)
C(7A)-N(3A)-C(13A)	116.3(4)
C(7A)-N(3A)-S(1A)	116.0(3)
C(13A)-N(3A)-S(1A)	119.1(3)
C(2)-C(1)-N(1)	120.0(5)
C(1)-C(2)-C(3)	119.1(5)
C(4)-C(3)-C(2)	120.8(5)
C(3)-C(4)-C(5)	119.2(5)
N(2)-C(5)-N(1)	120.7(4)
N(2)-C(5)-C(4)	121.5(4)
N(1)-C(5)-C(4)	117.8(4)
O(1)-C(6)-N(2)	120.3(4)
O(1)-C(6)-C(7)	125.5(4)
N(2)-C(6)-C(7)	114.2(4)
C(8)-C(7)-C(6)	123.1(4)
C(8)-C(7)-N(3)	121.3(4)
C(6)-C(7)-N(3)	115.5(4)
O(4)-C(8)-C(7)	125.3(4)
O(4)-C(8)-C(9)	117.1(4)
C(7)-C(8)-C(9)	117.6(4)
C(10)-C(9)-C(8)	127.3(4)
C(10)-C(9)-S(2)	110.7(4)
C(8)-C(9)-S(2)	122.0(3)
C(9)-C(10)-C(11)	114.2(4)
C(9)-C(10)-S(1)	116.4(4)
C(11)-C(10)-S(1)	128.8(4)
C(12)-C(11)-C(10)	110.5(4)
C(11)-C(12)-S(2)	113.3(4)
N(1A)-C(1A)-C(2A)	120.1(5)

C(1A)-C(2A)-C(3A)	118.5(5)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	120.8(5)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	118.7(5)
N(1A)-C(5A)-N(2A)	119.6(4)
N(1A)-C(5A)-C(4A)	119.0(4)
N(2A)-C(5A)-C(4A)	121.5(4)
O(1A)-C(6A)-N(2A)	121.3(4)
O(1A)-C(6A)-C(7A)	125.2(4)
N(2A)-C(6A)-C(7A)	113.5(4)
C(8A)-C(7A)-N(3A)	122.0(4)
C(8A)-C(7A)-C(6A)	124.1(4)
N(3A)-C(7A)-C(6A)	113.9(4)
O(4A)-C(8A)-C(7A)	126.6(4)
O(4A)-C(8A)-C(9A)	117.5(4)
C(7A)-C(8A)-C(9A)	115.9(4)
C(10A)-C(9A)-C(8A)	127.4(4)
C(10A)-C(9A)-S(2A)	110.4(4)
C(8A)-C(9A)-S(2A)	122.0(4)
C(9A)-C(10A)-C(11A)	114.0(5)
C(9A)-C(10A)-S(1A)	116.1(4)
C(11A)-C(10A)-S(1A)	129.5(4)
C(12A)-C(11A)-C(10A)	110.7(5)
C(11A)-C(12A)-S(2A)	113.4(4)

Tabla A1.4.

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para Htenox. El factor exponencial de desplazamiento anisotrópico toma la forma $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$.

	U11	U12	U33	U23	U13	U12
S(1)	43(1)	41(1)	27(1)	-9(1)	14(1)	9(1)
S(2)	40(1)	37(1)	43(1)	-8(1)	13(1)	-10(1)
S(1A)	32(1)	43(1)	28(1)	-9(1)	9(1)	-7(1)
S(2A)	37(1)	53(1)	42(1)	2(1)	8(1)	11(1)
O(1)	41(2)	43(2)	37(2)	-12(2)	17(2)	-15(2)
O(2)	48(2)	33(2)	60(2)	-9(2)	29(2)	2(2)
O(3)	63(3)	71(3)	23(2)	-8(2)	10(2)	-18(2)
O(4)	45(2)	50(2)	25(2)	-11(2)	5(2)	-15(2)
O(1A)	31(2)	46(2)	36(2)	-13(2)	6(2)	5(2)
O(2A)	35(2)	54(2)	39(2)	-1(2)	15(2)	-9(2)
O(3A)	47(2)	50(2)	32(2)	-19(2)	8(2)	-6(2)
O(4A)	44(2)	50(2)	36(2)	-16(2)	5(2)	10(2)
N(1)	35(2)	39(3)	32(2)	-9(2)	12(2)	-5(2)
N(2)	36(2)	43(3)	29(2)	-10(2)	8(2)	-15(2)
N(3)	30(2)	43(3)	25(2)	-4(2)	4(2)	-4(2)
N(1A)	34(3)	44(3)	25(2)	-13(2)	6(2)	4(2)
N(2A)	31(2)	42(3)	28(2)	-10(2)	4(2)	3(2)
N(3A)	34(2)	33(2)	27(2)	-4(2)	8(2)	-3(2)
C(1)	45(3)	48(3)	34(3)	-1(3)	21(3)	-8(3)
C(2)	58(4)	50(4)	34(3)	-2(3)	23(3)	-2(3)
C(3)	54(4)	52(4)	30(3)	-7(3)	12(3)	4(3)
C(4)	41(3)	45(3)	32(3)	-7(3)	6(3)	-6(3)
C(5)	31(3)	34(3)	30(3)	-4(2)	9(2)	0(2)
C(6)	26(3)	31(3)	33(3)	-4(2)	7(2)	1(2)
C(7)	35(3)	27(3)	24(3)	-3(2)	5(2)	-5(2)
C(8)	35(3)	32(3)	21(3)	1(2)	6(2)	5(2)
C(9)	26(3)	34(3)	32(3)	-1(2)	7(2)	1(2)
C(10)	32(3)	31(3)	34(3)	0(2)	11(2)	3(2)
C(11)	54(4)	41(3)	33(3)	-1(3)	18(3)	-6(3)
C(12)	51(4)	39(3)	52(4)	5(3)	23(3)	-8(3)
C(13)	44(4)	77(5)	37(3)	-2(3)	5(3)	4(3)
C(1A)	29(3)	54(4)	37(3)	-7(3)	0(3)	3(3)
C(2A)	42(3)	46(3)	32(3)	-5(3)	0(3)	2(3)
C(3A)	49(4)	40(3)	30(3)	-6(2)	14(3)	-5(3)
C(4A)	36(3)	36(3)	33(3)	-6(2)	12(3)	-6(2)
C(5A)	31(3)	32(3)	24(3)	-3(2)	4(2)	-1(2)
C(6A)	37(3)	29(3)	30(3)	-3(2)	12(2)	-3(3)
C(7A)	31(3)	31(3)	25(3)	-7(2)	6(2)	-5(2)
C(8A)	36(3)	35(3)	28(3)	-1(2)	10(2)	-1(2)
C(9A)	28(3)	39(3)	34(3)	3(2)	10(2)	-3(2)
C(10A)	27(3)	46(3)	25(3)	2(2)	5(2)	-1(2)
C(11A)	44(3)	54(4)	23(3)	3(2)	4(3)	-2(3)
C(12A)	41(3)	64(4)	36(3)	12(3)	1(3)	10(3)
C(13A)	70(4)	47(4)	42(3)	-6(3)	17(3)	-2(3)

Tabla A1.5.
 Coordenadas de hidrógenos ($\times 10^4$.) y parámetros de desplazamiento isotrópico
 equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para HTenox.

	x	y	z	U(eq)
HN1	893(4)	8416(4)	9544(3)	64
HN2	3205(4)	10551(4)	9955(3)	44
HN1A	4730(4)	5666(4)	5969(3)	47
HN2A	1733(4)	6479(4)	5398(3)	41
H(1)	-144(5)	7590(5)	10761(4)	49
H(2)	501(5)	8275(5)	12549(4)	54
H(3)	2117(5)	9825(5)	13071(4)	54
H(4)	3103(5)	10612(5)	11816(4)	48
H(11)	5498(5)	12012(5)	5493(4)	50
H(12)	6705(5)	13552(5)	6775(4)	55
H(131)	1173(40)	10065(31)	5497(23)	65
H(132)	682(36)	10056(31)	6581(30)	65
H(133)	1263(42)	11284(24)	6218(31)	65
H(1A)	6500(5)	5981(5)	7476(4)	50
H(2A)	6133(5)	6977(5)	8971(4)	50
H(3A)	4014(5)	7585(4)	8875(4)	47
H(4A)	2320(5)	7228(4)	7290(4)	41
H(11A)	-2154(5)	4701(5)	203(4)	50
H(12A)	-3762(5)	5856(5)	756(4)	58
H(131)	1915(29)	2712(38)	3957(26)	63
H(132)	472(30)	2844(39)	3720(28)	63
H(133)	1034(34)	2323(34)	2869(27)	63

APÉNDICE 2.

DATOS CRISTALOGRÁFICOS

DE $\text{Cu}(\text{Htenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$.

Tabla A2.1.

Datos del cristal y estructura refinada para Cu(Htenox)₂(py)₂·EtOH.

Fórmula Empírica	C38 H36 Cu1 N8 O9 S4
Masa molar	940.53
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71070 Å
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P 1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 8.895(5) Å α = 102.70(2)° b = 11.117(2) Å β = 99.16(2)° c = 12.684(3) Å γ = 109.03(2)°
Volumen	1119.9(7) Å ³
Z	1
Densidad (calculada)	1.395 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.734 mm ⁻¹
Rango de corrección de absorción	0.684-1.000
F(000)	485
Tamaño del cristal	0.35 x 0.30 x 0.175 mm
Rango theta para la colección de datos	2.50 to 22.25°
Índice de escala	-8<=h<=8, -11<=k<=10, -4<=l<=12
Método	ω - 2θ
Velocidad de barrido	1.50-8.24°min ⁻¹
Ancho de barrido	0.80 + 0.35 tanθ
Tiempo de espera	½ del tiempo de barrido
Estándares	3 cada 120 min
Reflexiones colectadas	2270
Reflexiones independientes	2096 [R(int) = 0.0224]
Método de refinamiento	Matriz completa mínimos cuadrados de F ²
Datos / Restricciones / Parámetros	2096 / 0 / 185
Bondad del ajuste en F ²	1.041
Índice final R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0670, wR2 = 0.1596
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.1131
Mayor diferencia. Máx. y mín.	0.625 y -0.351 e.Å ⁻³

Tabla A2.2.

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$.) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $\text{Cu}(\text{Htenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$. $U(\text{eq})$ está definida como una tercera parte del tensor de ortogonalidad U_{ij} .

	x	y	z	U(eq)
Cu	0	0	0	45(1)
S(1)	1315(3)	3246(2)	-2957(2)	57(1)
S(2)	6373(4)	5403(3)	-2133(3)	89(1)
O(1)	969(6)	1655(5)	-337(5)	46(2)
O(2)	128(8)	3775(6)	-3316(5)	71(2)
O(3)	1137(8)	1953(6)	-3588(5)	66(2)
O(4)	5611(8)	3438(6)	-794(6)	73(2)
N(1)	2280(8)	153(7)	760(6)	49(2)
N(2)	3655(8)	1834(7)	20(6)	50(2)
N(3)	1419(8)	3262(6)	-1679(6)	47(2)
N(4)	248(8)	-1181(7)	-1760(6)	50(2)
C(1)	2436(12)	-618(9)	1418(8)	61(3)
C(2)	3907(12)	-585(9)	1990(8)	65(3)
C(3)	5305(13)	361(10)	1919(9)	77(3)
C(4)	5211(13)	1160(10)	1280(8)	74(3)
C(5)	3670(10)	1048(8)	695(7)	44(2)
C(6)	2383(11)	2115(8)	-472(7)	46(2)
C(7)	2761(10)	2984(8)	-1134(7)	42(2)
C(8)	4360(12)	3575(9)	-1279(8)	54(2)
C(9)	4514(11)	4363(9)	-2068(8)	59(3)
C(10)	3276(12)	4350(9)	-2839(8)	65(3)
C(11)	3803(15)	5212(11)	-3538(10)	90(4)
C(12)	5467(16)	5804(12)	-3197(11)	102(4)
C(13)	958(13)	4244(10)	-981(9)	70(3)
C(14)	297(10)	-2373(9)	-1901(8)	53(2)
C(15)	252(12)	-3170(10)	-2896(8)	69(3)
C(16)	170(12)	-2698(10)	-3793(9)	75(3)
C(17)	88(12)	-1478(10)	-3684(9)	68(3)
C(18)	139(10)	-762(9)	-2658(8)	55(2)
O(5)*	6444(20)	10593(16)	5175(13)	98(5)
C(19)*	4608(53)	10814(45)	5094(35)	180(15)
C(20)*	4775(35)	11872(31)	5337(24)	113(9)

* Parámetro de población 0.5.

Tabla A2.3.Longitud de enlaces [Å] y ángulos [°] seleccionados para Cu(Htenox)₂(py)₂·EtOH.

Cu-O(1)	1.934(5)
Cu-N(1)	2.038(7)
Cu-N(4)	2.411(7)
S(1)-O(2)	1.428(7)
S(1)-O(3)	1.428(6)
S(1)-N(3)	1.604(7)
S(1)-C(10)	1.736(10)
S(2)-C(12)	1.680(13)
S(2)-C(9)	1.707(10)
O(1)-C(6)	1.250(9)
O(4)-C(8)	1.254(10)
N(1)-C(1)	1.343(11)
N(1)-C(5)	1.339(11)
N(2)-C(5)	1.351(10)
N(2)-C(6)	1.364(10)
N(3)-C(7)	1.439(10)
N(3)-C(13)	1.458(11)
N(4)-C(14)	1.314(10)
N(4)-C(18)	1.324(11)
C(1)-C(2)	1.376(12)
C(2)-C(3)	1.373(13)
C(3)-C(4)	1.341(13)
C(4)-C(5)	1.403(12)
C(6)-C(7)	1.409(11)
C(7)-C(8)	1.420(12)
C(8)-C(9)	1.462(12)
C(9)-C(10)	1.345(12)
C(10)-C(11)	1.463(14)
C(11)-C(12)	1.36(2)
C(14)-C(15)	1.360(12)
C(15)-C(16)	1.355(13)
C(16)-C(17)	1.359(12)
C(17)-C(18)	1.353(12)
O(1)#1-Cu-O(1)	180.0
O(1)-Cu-N(1)#1	90.2(2)
O(1)-Cu-N(1)	89.8(2)
N(1)#1-Cu-N(1)	180.0
O(1)-Cu-N(4)#1	90.8(2)
N(1)-Cu-N(4)#1	89.7(2)
O(1)-Cu-N(4)	89.2(2)
N(1)-Cu-N(4)	90.3(2)
N(4)#1-Cu-N(4)	180.0
O(2)-S(1)-O(3)	118.3(4)

O(2)-S(1)-N(3)	109.6(4)
O(3)-S(1)-N(3)	108.5(4)
O(2)-S(1)-C(10)	110.0(4)
O(3)-S(1)-C(10)	108.5(4)
N(3)-S(1)-C(10)	100.6(4)
C(12)-S(2)-C(9)	91.1(6)
C(6)-O(1)-Cu	126.2(5)
C(1)-N(1)-C(5)	116.8(8)
C(1)-N(1)-Cu	119.8(6)
C(5)-N(1)-Cu	123.3(6)
C(5)-N(2)-C(6)	129.4(7)
C(7)-N(3)-C(13)	115.7(7)
C(7)-N(3)-S(1)	116.2(6)
C(13)-N(3)-S(1)	117.6(6)
C(14)-N(4)-C(18)	116.5(8)
C(14)-N(4)-Cu	120.0(6)
C(18)-N(4)-Cu	123.1(6)
N(1)-C(1)-C(2)	125.0(9)
C(3)-C(2)-C(1)	116.6(10)
C(4)-C(3)-C(2)	120.5(11)
C(3)-C(4)-C(5)	119.8(10)
N(1)-C(5)-N(2)	121.6(8)
N(1)-C(5)-C(4)	121.2(8)
N(2)-C(5)-C(4)	117.1(8)
O(1)-C(6)-N(2)	122.7(8)
O(1)-C(6)-C(7)	121.3(8)
N(2)-C(6)-C(7)	116.0(8)
C(6)-C(7)-C(8)	123.6(8)
C(6)-C(7)-N(3)	116.4(7)
C(8)-C(7)-N(3)	120.0(7)
O(4)-C(8)-C(7)	124.2(8)
O(4)-C(8)-C(9)	119.3(8)
C(7)-C(8)-C(9)	116.6(9)
C(10)-C(9)-C(8)	126.2(9)
C(10)-C(9)-S(2)	111.5(8)
C(8)-C(9)-S(2)	122.3(7)
C(9)-C(10)-C(11)	114.2(10)
C(9)-C(10)-S(1)	117.4(8)
C(11)-C(10)-S(1)	128.2(8)
C(12)-C(11)-C(10)	107.3(11)
C(11)-C(12)-S(2)	116.0(11)
N(4)-C(14)-C(15)	124.0(9)
C(16)-C(15)-C(14)	117.9(10)
C(15)-C(16)-C(17)	119.8(11)
C(18)-C(17)-C(16)	117.8(10)
N(4)-C(18)-C(17)	124.0(9)

Se usaron transformaciones de simetría para generar átomos equivalentes: #1 -x, y, -z.

Tabla A2.4.

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $\text{Cu}(\text{Htenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$. El factor exponencial de desplazamiento anisotrópico toma la forma $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U11	U12	U33	U23	U13	U12
Cu	33(1)	57(1)	46(1)	23(1)	13(1)	14(1)
S(1)	67(2)	52(2)	47(2)	17(1)	17(1)	13(1)
S(2)	75(2)	79(2)	95(2)	27(2)	41(2)	-6(2)
O(1)	35(3)	55(4)	52(4)	22(3)	20(3)	13(3)
O(2)	84(5)	70(4)	64(5)	34(4)	10(4)	31(4)
O(3)	81(5)	53(4)	54(4)	11(3)	16(4)	15(3)
O(4)	49(4)	77(5)	90(5)	32(4)	24(4)	11(3)
N(1)	46(5)	56(4)	48(5)	17(4)	13(4)	21(4)
N(2)	44(4)	54(4)	60(5)	27(4)	28(4)	14(4)
N(3)	51(4)	48(4)	43(5)	14(4)	20(4)	17(4)
N(4)	49(5)	62(5)	45(5)	22(4)	17(4)	20(4)

Tabla A2.5.

Coordenadas de hidrógenos ($\times 10^4$.) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $\text{Cu}(\text{Htenox})_2(\text{py})_2 \cdot \text{EtOH}$.

	x	y	z	U(eq)
HN2	4632(8)	2382(7)	-200(7)	60
H(1)	1477(12)	-1219(9)	1492(8)	73
H(2)	3951(12)	-1173(9)	2403(8)	79
H(3)	6326(13)	447(10)	2317(9)	92
H(4)	6165(13)	1787(10)	1224(8)	89
H(11)	3125(15)	5333(11)	-4111(10)	107
H(12)	6068(16)	6396(12)	-3532(11)	122
H(131)	77(67)	4264(68)	-1415(54)	85
H(132)	678(79)	3951(66)	-412(49)	85
H(133)	1733(73)	5062(54)	-718(54)	85
H(14)	365(10)	-2691(9)	-1282(8)	64
H(15)	277(12)	-4013(10)	-2959(8)	83
H(16)	169(12)	-3207(10)	-4481(9)	90
H(17)	0(12)	-1148(10)	-4294(9)	82
H(18)	94(10)	76(9)	-2580(8)	65

APÉNDICE 3.

**DIAGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE
ESPECIES, COMO DISTRIBUCIONES DE
VARIABLE DISCRETA.**

A3.1 Introducción.

Las representaciones gráficas de la información química han encontrado amplia aplicación. De estas gráficas se pueden obtener muchas conclusiones importantes; es fácil ver como el equilibrio es modificado variando las condiciones, cuales especies predominan y cuales son insignificantes.

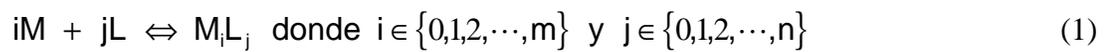
Un diagrama muy utilizado es el Diagrama de Distribución, que es una representación gráfica de fracción molar en función de una variable principal, tal como pL , pM , etc. Este diagrama muestra como un cierto componente central es distribuido sobre varias especies a diferentes valores de la variable elegida. Son utilizados para proporcionar información sobre la contribución de cada una de las especies a la composición total del sistema y para ilustrar el proceso de formación de complejos. Sin embargo, no se tiene información del tipo de distribución y como se lleva a cabo; es decir qué y sobre qué se distribuye.

Estos diagramas son realmente familias de distribuciones de variables discretas ^(97,98) (coeficientes estequiométricos), que tienen como parámetros variables de composición del sistema (como pH).

De esta forma, una representación gráfica más intuitiva de los diagramas de distribución consiste en graficarlos en función de los coeficientes estequiométricos que es la variable natural de la distribución y no de un parámetro continuo como pM o pL .

Para construir todas las representaciones gráficas de este apéndice se generaron 6 hojas de cálculo que iteran las concentraciones de equilibrio a partir de las condiciones iniciales.

Considerando ahora un sistema de dos componentes: M y L; los cuales pueden complejarse en diferentes formas, representadas por el siguiente equilibrio:



En este caso, se presenta la formación de especies polinucleares (de M y L). Además, pueden generarse varias distribuciones. Como es el caso más estudiado, se considera primero la distribución de L entre las diferentes especies de M presentes en el sistema.

A3.2 Fracciones de cantidad para la distribución de L en M.

Las fracciones de cantidad¹ (f), indican cómo contribuye la cantidad de cierto componente en cada especie del sistema, dada una cantidad total de éste (Componente total); este tipo de fracciones presentan la ventaja de que la cantidad total del componente se mantiene constante en un sistema cerrado.

Este tipo de distribución estudia cómo se distribuye L entre las diferentes especies de M presentes en el sistema (M, ML, ML₂, M₂L₃....., M_iL_n). Cuando no existen fenómenos de polinucleación para M (es decir i=1), la distribución sólo depende de la concentración de L y es independiente de la concentración de M. Pero cuando existe polinucleación, la distribución depende ahora, de la concentración de M además de la concentración de L.

Para estudiar la distribución de L en M en fracciones de cantidad, se define $|M|_T$ como:

$$|M|_T = \sum_{i=1}^m \sum_{j=0}^n i |M_i L_j| \quad (2)$$

y en función de las constantes de formación global:

$$|M|_T = |M| \left(1 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n i K_{M_i L_j}^{iM, jL} |M|^{i-1} |L|^j \right) \quad (3)$$

De esta forma, las fracciones de cantidad quedan definidas como:

¹ Al final del apéndice, se encuentra la nomenclatura de las fracciones, así como la nomenclatura de los diferentes parámetros de las distribuciones.

$${}^{L/M}f_{M_iL_j} = \frac{i|M_iL_j|}{|M|_T} \quad \text{recordando que} \quad \sum_{i=1}^m \sum_{j=0}^n {}^{L/M}f_{M_iL_j} = 1 \quad (4)$$

así, ${}^{L/M}f_M$ o ${}^{L/M}f_{ML0}$ será:

$${}^{L/M}f_M = \frac{1}{\left(1 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n iK_{M_iL_j}^{iM,jL} |M|^{i-1} |L|^j\right)} \quad (5)$$

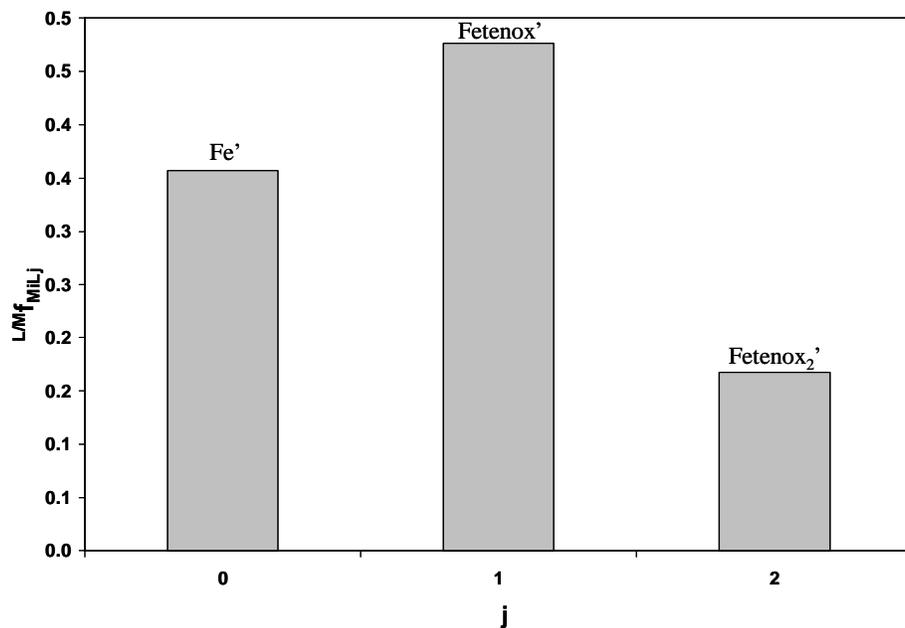
y las demás fracciones en función de f_M quedan definidas como:

$${}^{L/M}f_{M_iL_j} = i {}^{L/M}f_M K_{M_iL_j}^{iM,jL} |M|^{i-1} |L|^j \quad (6)$$

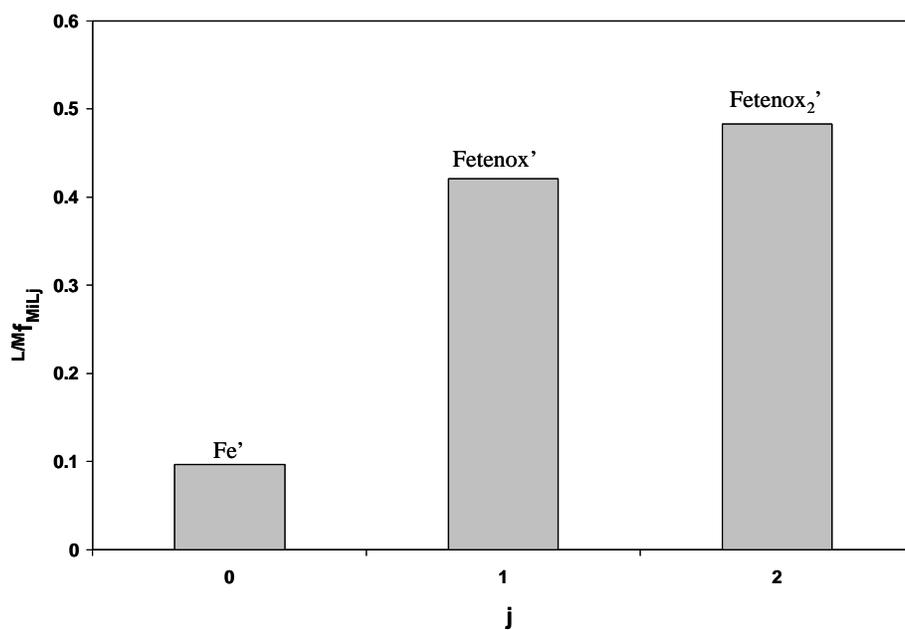
Para mostrar un ejemplo de este tipo de distribuciones, se ha elegido el sistema Fe-tenoxicam-H₂O, que aunque es un sistema de tres componentes, a un pH constante se pueden definir especies generalizadas⁽⁹⁸⁾ y constantes condicionales para que el sistema se pueda representar como un sistema de dos componentes: Fe' y tenox'.

De esta forma, se estudia la distribución de tenox' entre las diferentes especies de Fe', encontraremos que el coeficiente i sólo tomará valores de 1. Mientras que la distribución sólo depende de la concentración total de L y es independiente de la concentración de M.

La figura A3.1 muestra el Diagrama de Distribución, como distribución de la variable discreta j (coeficiente estequiométrico de tenox').



a)



b)

Figura A3.1. Diagrama de Distribución de cantidad para las especies de Fe' en el sistema Fe-tenox-H₂O a un pH constante de 2.5.a)Relación molar Fe'-tenox' 1:1 y b)Relación molar Fe'-tenox' 1:2

En el caso de sistemas con especies polinucleares, la distribución de L en M también depende de la concentración de M y el coeficiente de M (i) toma diferentes valores, por lo tanto este coeficiente se muestra en uno de los ejes del diagrama de distribución, quedando éste como una representación de tres dimensiones, cada uno de los coeficientes en cada eje y la fracción en otro.

Para ejemplificar esta distribución, se considera el sistema Fe-piroxicam-acetona como un sistema de dos componentes en solvente inerte (capítulo 5), donde se pudieron refinar constantes de equilibrio para especies polinucleares de Fe. La figura A3.2 muestra un ejemplo de esta distribución

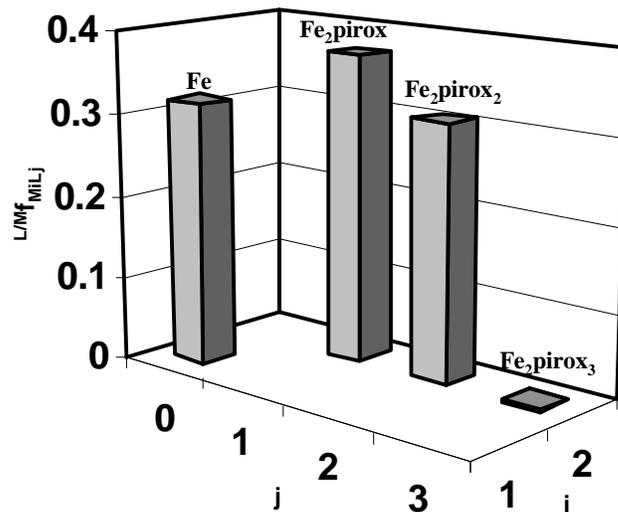


Figura A3.2. Diagrama de Distribución de cantidad para las especies de Fe en el sistema Fe-pirox en acetona a una relación molar 2:1.

Como puede verse, en la distribución de cantidades de pirox en las diferentes especies de Fe, el coeficiente estequiométrico de Fe (i), ahora se presenta en un nuevo eje de la gráfica, tomando los valores 1 y 2. Mientras que el coeficiente estequiométrico de L (j) va de cero a 3.

A3.3 Fracciones de concentración para la distribución de L en M.

Por otra parte, en potenciometría, la medida de la fem proporciona la actividad o concentración de la especie a la cual el electrodo responde; en extracción, el coeficiente de distribución es calculado a partir de la actividad o concentración del ligante; en espectrofotometría, las medidas de absorbancia en un intervalo del espectro seleccionado proporciona información que puede ser relacionada con la concentración de las especies absorbentes. Se observa que la mayoría de las técnicas utilizadas en química analítica relacionan las propiedades medidas con la concentración de una o varias especies presentes en la solución. De lo anterior, se plantea la necesidad de definir un nuevo tipo de fracciones molares en términos de concentración.

Las fracciones de concentración (ϕ) indican la contribución en concentración de cada una de las especies a la suma de la concentración total de las especies (Σ); sin embargo, este tipo de distribución presenta la característica de que la suma de las concentraciones no se mantiene constante en un sistema cerrado cuando existen fenómenos de polinucleación.

Para estudiar la distribución de L en M en fracciones de concentración, se define Σ_M como:

$$\Sigma_M = \sum_{i=1}^m \sum_{j=0}^n |M_i L_j| \quad (11)$$

y expresándola en función de las constantes de formación global:

$$\Sigma_M = |M| \left(1 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n K_{MiLj}^{iM,jL} |M|^{i-1} |L|^j \right) \quad (4.12)$$

De esta forma, las fracciones de concentración quedan definidas como:

$${}^{L/M}f_{MiLj} = \frac{|M_i L_j|}{\Sigma_M} \quad \text{recordando que} \quad \sum_{i=1}^m \sum_{j=0}^n {}^{L/M}f_{MiLj} = 1 \quad (13)$$

así, ${}^{L/M}f_M$ o ${}^{L/M}f_{ML0}$ será:

$${}^{L/M}f_M = \frac{1}{\left(1 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n K_{MiLj}^{iM,jL} |M|^{i-1} |L|^j \right)} \quad (14)$$

y las demás fracciones en función de ${}^{L/M}f_M$ quedan definidas como:

$${}^{L/M}f_{MiLj} = {}^{L/M}f_M K_{MiLj}^{iM,jL} |M|^{i-1} |L|^j \quad (15)$$

En el caso del sistema Fe-tenox-H₂O, para las mismas condiciones a las que se construyó el diagrama de distribución de cantidades, el diagrama es el mismo que de concentraciones, pues la distribución no depende del coeficiente estequiométrico de Fe' (i) y por lo tanto M_T es igual que Σ_M .

Para ejemplificar esta distribución, se considera el caso del sistema Fe-pirox-acetona, bajo las mismas condiciones a las que se muestra el diagrama de la figura A3.3.

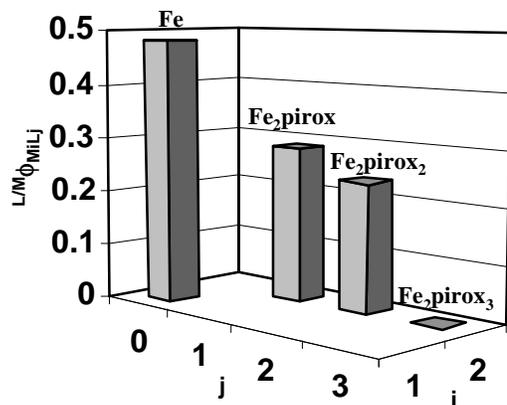


Figura A3.3. Diagrama de Distribución de concentración para las especies de Fe en el sistema Fe-pirox en acetona a una relación molar 2:1.

Si se compara este diagrama con el mostrado en la figura A3.2, se notará que aunque la especie que predomina en cantidad es Fe₂pirox, la más concentrada en el sistema es Fe. En este caso, esto no influye en el valor de absorbancia, pues Fe en metanol no absorbe a la longitud de onda trabajada para este sistema.

A3.4 Fracciones de cantidad para la distribución de M en L.

Ahora, se estudia la distribución del componente M, entre las diferentes especies de L existentes en el sistema (L, ML, ML₂,, M_iL_j).

Se observa que las combinaciones que se presentan tienen la forma matemática de la polinucleación para las diferentes especies de L en el sistema. Estas fracciones, ya no dependen sólo de la concentración de M_T, sino también de la de L_T.

Se define $|L|_T$ como:

$$|L|_T = \sum_{i=0}^m \sum_{j=1}^n j |M_i L_j| \quad (7)$$

y en función de las constantes de formación:

$$|L|_T = |L| \left(1 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n j K_{M_i L_j}^{iM, jL} |M|^i |L|^{j-1} \right) \quad (8)$$

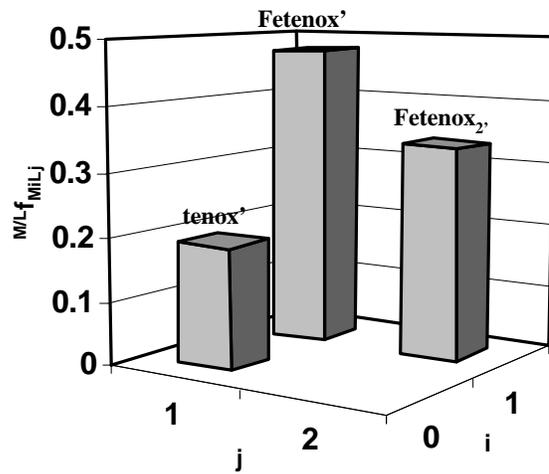
La fracción de cantidad de L queda definida como:

$${}^{M/L} f_L = \frac{|L|}{|L|_T} \quad (9)$$

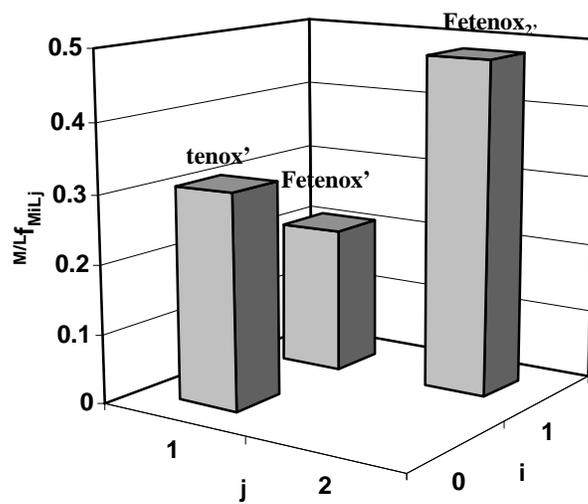
y las demás fracciones:

$${}^{M/L} f_{M_i L_j} = j {}^{M/L} f_L K_{M_i L_j}^{iM, jL} |M|^i |L|^{j-1} \quad (10)$$

Para mostrar un ejemplo de este tipo de distribución, se considera el sistema Fenoxicam-H₂O a pH constante de 2.5, como se muestra en la figura A3.4.



a)



b)

Figura A3.4. Diagrama de Distribución de cantidad para las especies de tenox' en el sistema Fe-tenox-H₂O a un pH constante de 2.5.a)Relación molar Fe'-tenox' 1:1 y b)Relación molar Fe'-tenox' 1:2

Como se observa en la figura A3.4, ahora el diagrama se presenta en tres dimensiones, el coeficiente estequiométrico de tenox' que toma valores de 1 y 2; el coeficiente estequiométrico de Fe' que toma los valores de 0 y 1; y el eje correspondiente a las fracciones de cantidad.

A3.5 Fracciones de concentración para la distribución de M en L.

Ahora se definen las fracciones de concentración para la distribución de L entre las diferentes especies de M en el sistema.

En el caso de las fracciones de concentración, Σ_L queda definida de la siguiente manera:

$$\Sigma_L = \sum_{i=0}^m \sum_{j=1}^n |M_i L_j| \quad (16)$$

y en función de las constantes de formación:

$$\Sigma_L = |L| \left(1 + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n K_{MiLj}^{iM,jL} |M|^i |L|^{j-1} \right) \quad (17)$$

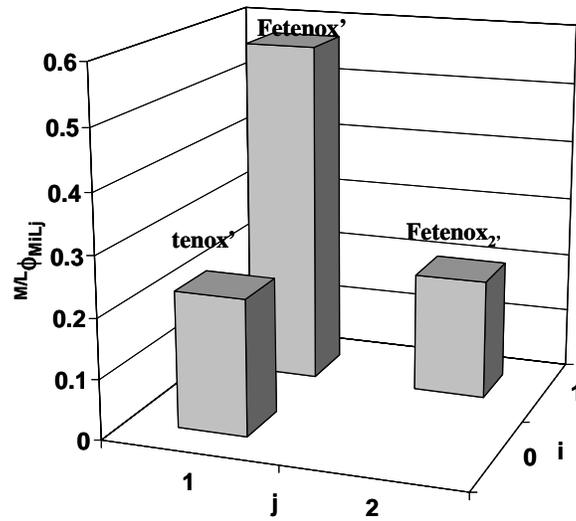
De esta forma, la fracción ${}^{M/L}f_L$ es:

$${}^{M/L}f_L = \frac{|L|}{\Sigma_L} \quad (18)$$

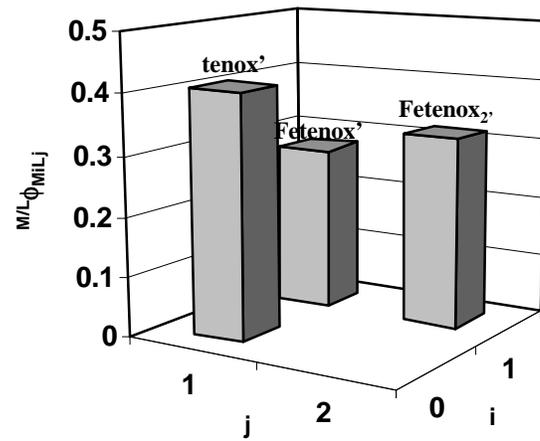
y las demás fracciones en función de ${}^{M/L}f_L$:

$${}^{M/L}f_{MiLj} = {}^{M/L}f_L K_{MiLj}^{iM,jL} |M|^i |L|^{j-1} \quad (19)$$

La siguiente figura, muestra los diagramas de distribución de concentración de Fe' entre las diferentes especies de tenox' en el sistema Fe-tenoxicam-H₂O a pH constante de 2.5.



a)



b)

Figura A3.5. Diagrama de Distribución de concentración para las especies de tenox' en el sistema Fe-tenox-H₂O a un pH constante de 2.5.a)Relación molar Fe'-tenox' 1:1 y b)Relación molar Fe'-tenox' 1:2.

Si se compara el diagrama A3.5 b) con el de la figura A3.4 b), se puede observar que a la relación Fe'-tenox' 1:2, la especie que mayor cantidad de tenox' tiene es Fetenox₂', mientras que la más concentrada es tenox'. Esto debe tenerse en consideración, ya que la absorbancia depende directamente de la concentración de las especies que absorben en el sistema y la espectrofotometría en agua se realizó en la zona de absorción de los ligantes.

A3.6 Fracciones de cantidad para la distribución total.

Aunque son pocas las propiedades medidas en las cuales contribuyen la cantidad de sustancia total o bien la concentración de todas las especies como es el caso de las propiedades coligativas. Podría también plantearse la definición de un nuevo tipo de distribución, la distribución total.

Se considera ahora, la contribución de cada una de las especies a la suma de concentraciones totales (Σ_T) o bien a la suma de cantidades totales (Q_T). Es decir, ahora se considerarán en la distribución todas las especies de M así como todas las de L, incluyendo M y L libres. Definiendo de esta forma las distribuciones totales del sistema.

Para definir las fracciones de cantidad, definimos la cantidad total (Q_T) como:

$$Q_T = M_T + L_T \quad (20)$$

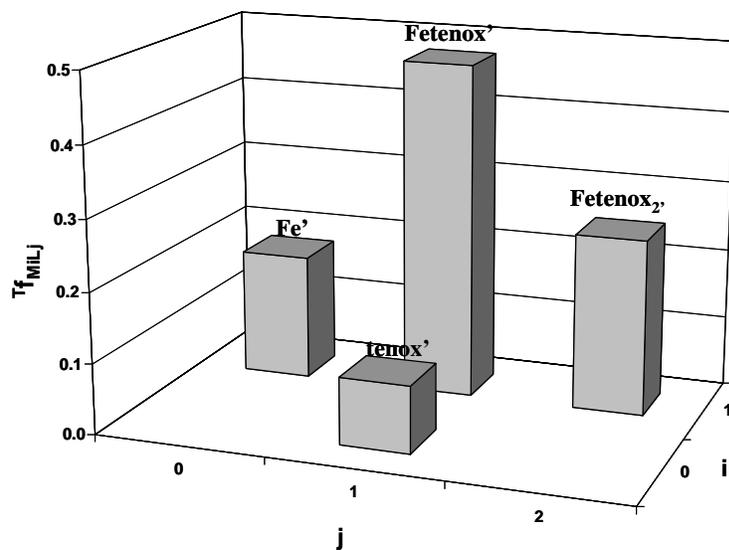
De esta forma, las fracciones de cantidad quedan definidas como:

$${}^T f_{M^i L^j} = \frac{(i+j)|M^i L^j|}{Q_T} \quad \text{recordando que} \quad \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n {}^T f_{M^i L^j} = 1 \quad (21)$$

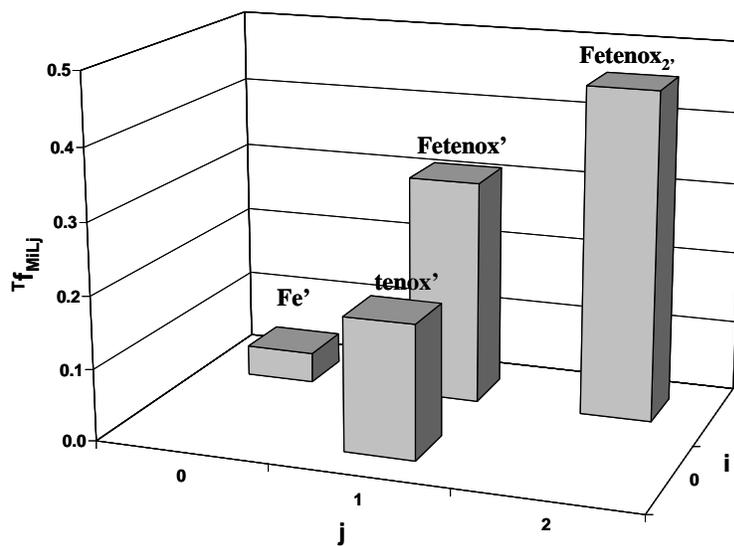
o bien:

$${}^T f_{M^i L^j} = \frac{(i+j)|M^i| |L^j| K_{M^i L^j}^{iM, jL}}{Q_T} \quad (22)$$

La figura A3.6 muestra la distribución total de cantidad para el sistema Fenoxicam-H₂O a pH de 2.5.



a)



b)

Figura A3.6. Diagrama de Distribución de cantidad en el sistema Fe'-tenox' a un pH constante de 2.5.a)Relación molar Fe'-tenox' 1:1 y b)Relación molar Fe'-tenox' 1:2.

En la distribución total de cantidad puede observarse que ahora los coeficientes estequiométricos de ambas especies incluyen el valor de cero; pues ahora se considera a todas las especies presentes en el sistema, incluyendo Fe' y tenox' .

A3.7 Fracciones de concentración para la distribución total.

Para definir las fracciones de concentración, definimos Σ_T como:

$$\Sigma_T = \Sigma_M + |L| \quad (23)$$

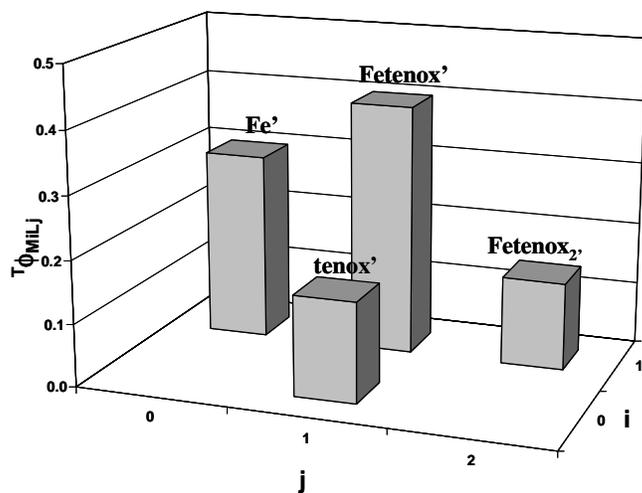
De esta forma, las fracciones de cantidad quedan definidas como:

$${}^T f_{MiLj} = \frac{|M_i L_j|}{\Sigma_T} \quad \text{recordando que} \quad \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n {}^T f_{MiLj} = 1 \quad (24)$$

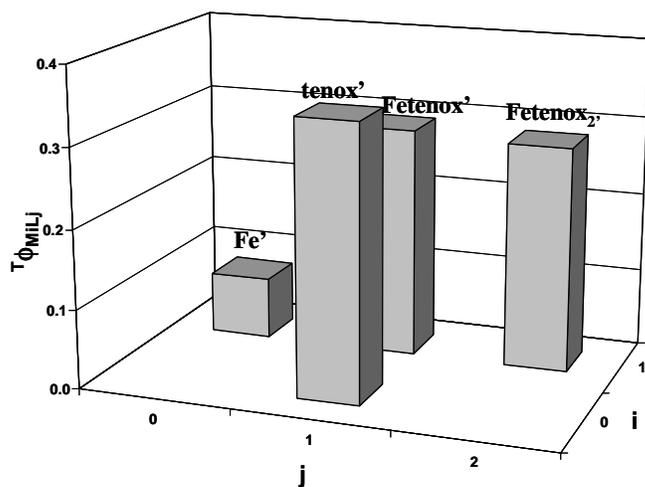
o bien:

$${}^T f_{MiLj} = \frac{|M_i| |L_j| K_{MiLj}^{iM,jL}}{\Sigma_T} \quad (25)$$

La figura A3.7 muestra la distribución total de concentración para el sistema Fe-tenoxicam-H₂O a pH de 2.5.



a)



b)

Figura A3.7. Diagrama de Distribución concentración en el sistema Fe' - $tenox'$ a un pH constante de 2.5. a) Relación molar Fe' - $tenox'$ 1:1 y b) Relación molar Fe' - $tenox'$ 1:2.

A3.8 Aplicación de los Diagramas de Distribución de variable discreta al sistema Fe(III)-piroxicam-acetona.

En los apartados anteriores se utilizaron las representaciones gráficas de Diagramas de Distribución de variable discreta para ilustrar las diferentes distribuciones que pueden definirse para un mismo sistema.

En este apartado se pretende mostrar la aplicación que tienen estas representaciones para poner en evidencia que los Diagramas de Distribución tienen contenida más información que la que se puede observar en los Diagramas de Distribución tradicionales; así como para analizar detalladamente la consistencia de los modelos químicos refinados con la información experimental porque constituye un análisis puntual sistemático de cada punto experimental.

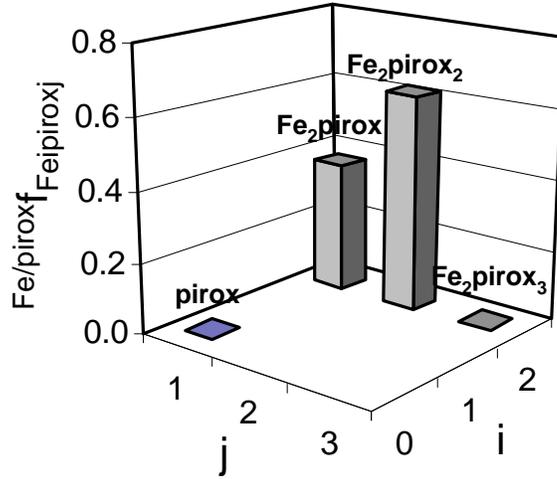
Como la elaboración de este conjunto de 6 diagramas para cada punto es muy laboriosa, porque debe iterarse la condición de equilibrio dadas las condiciones iniciales, se eligió el sistema Fe(III)-piroxicam-acetona porque es uno de los que presenta especies polinucleares de Fe(III) (siendo sus constantes de equilibrio mayores a las de Fe(III)-tenoxicam-acetona) y porque en este caso las bandas espectroscópicas observadas son atribuibles solamente a transiciones del Fe(III) en los complejos, que es lo que se busca normalmente para utilizar los métodos de relaciones molares y variaciones continuas.

Por lo tanto, los diagramas que se presentan a continuación se construyeron sólo para tres relaciones de Fe(III)-piroxicam (a saber, 2:1, 1:1 y 2:3) y en las condiciones experimentales de los métodos de relaciones molares y variaciones continuas, como puntos representativos de esos experimentos.

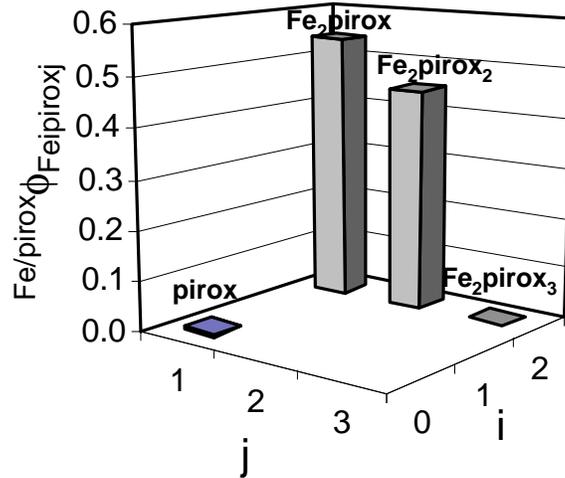
Método de relaciones molares

Relación de Fe(III)-piroxicam 2:1

En las figuras A3.8, A3.9 y A3.10, se muestran los diagramas de distribución por la relación 2:1 Fe(III)-piroxicam para las condiciones experimentales del método de relaciones molares.

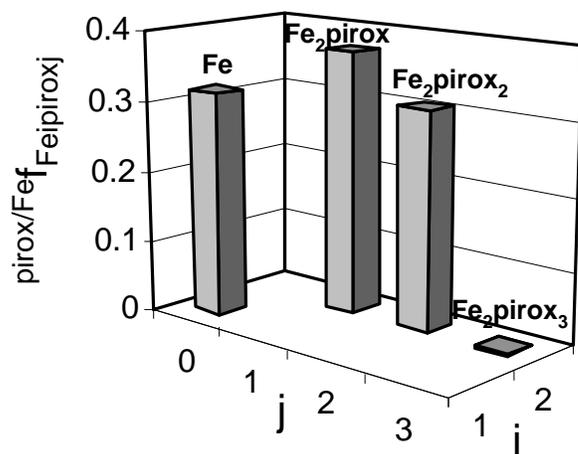


a)

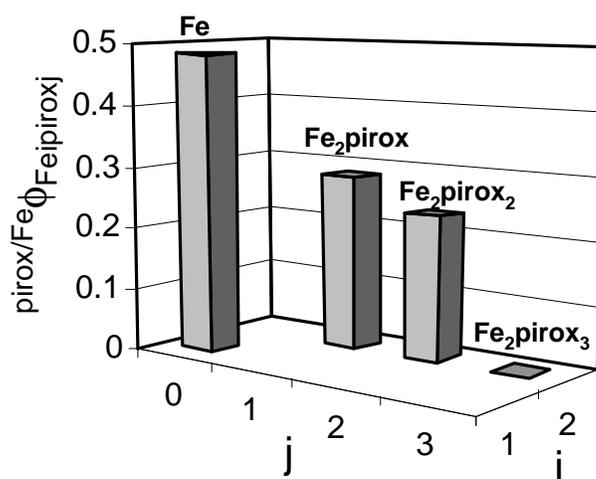


b)

Figura A3.8. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las especies de piroxicam en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 2:1 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.0005M$.

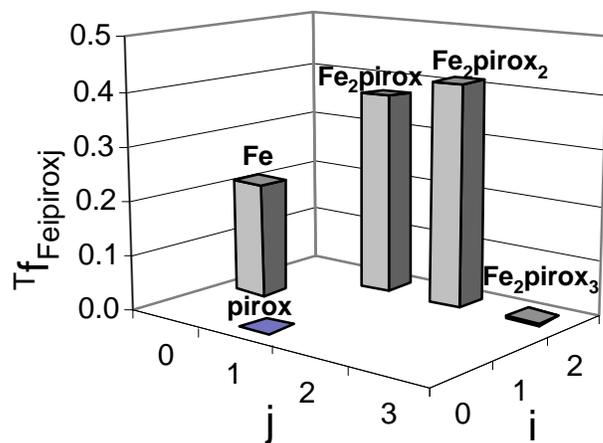


a)

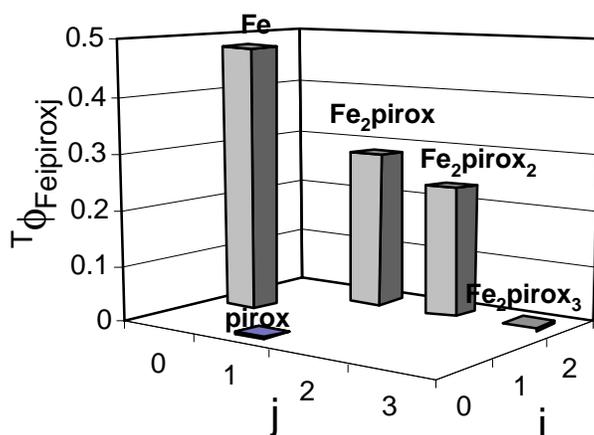


b)

Figura A3.9. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 2:1 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.0005M$.



a)



b)

Figura A3.10. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las distribuciones totales en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 2:1 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.0005M$.

De la figura A3.8, es posible observar que existe una gran diferencia entre ambas distribuciones. Mientras que en el diagrama de distribución de cantidad (figura A3.8a) que son los que se utilizan comúnmente, la especie predominante es Fe_2pirox_2 , en el diagrama

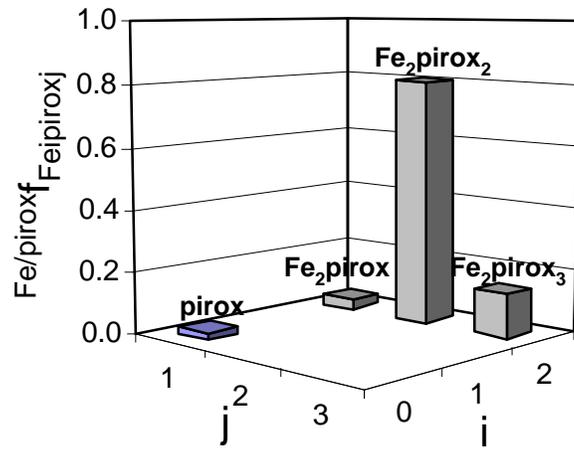
de distribución de concentración (figura A3.8b), se puede observar que la especie predominante es Fe_2pirox . Recordando que la absorbancia es función de las concentraciones de las especies que absorben en el sistema, entonces se concluye que la especie Fe_2pirox es quien más contribuye a la absorbancia del sistema a estas condiciones.

De la figura A3.9, se encuentran las distribuciones de cantidad y concentración para las especies de Fe. Aquí, la especie que predomina en cantidad es Fe_2pirox (figura A3.9a), pues es la especie que más Fe consume, mientras que para la distribución de concentración (figura A3.9b) es Fe la especie más concentrada. Sin embargo, esto no afecta de manera considerable a las lecturas de absorbancia, pues a la longitud de onda trabajada (520nm), Fe libre prácticamente no absorbe y por lo tanto no contribuye a la absorbancia del sistema.

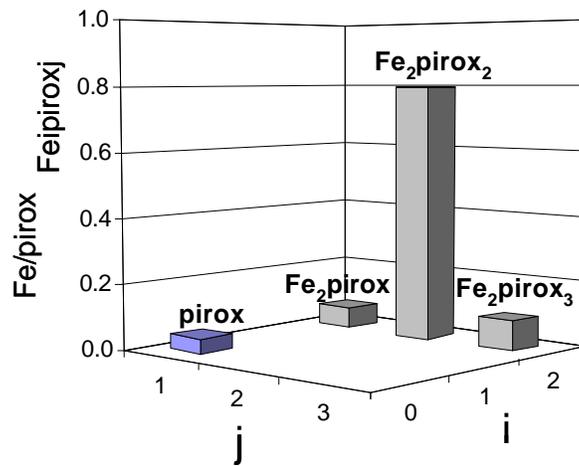
En las distribuciones totales de cantidad y concentración mostradas en la figura A3.10, se observa que cuando se considera una cantidad de sustancia total (figura A3.10a), la especie predominante es $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$, mientras que la especie más concentrada del sistema es Fe libre (figura A3.10b).

Relación de Fe(III)-piroxicam 1:1

En las figuras A3.11, A3.12 y A3.13, se muestran los diagramas de distribución para la relación 1:1 Fe(III)-piroxicam para las condiciones experimentales del método de relaciones molares.

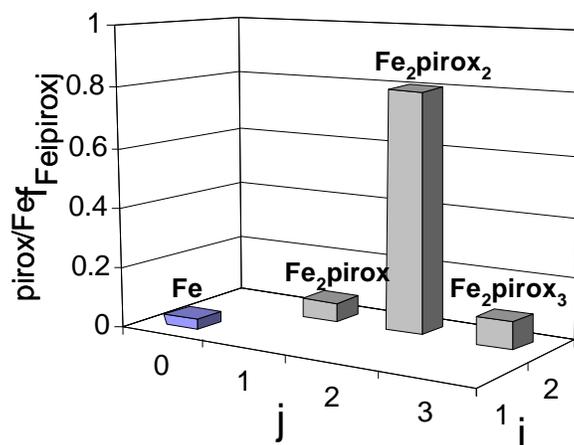


a)

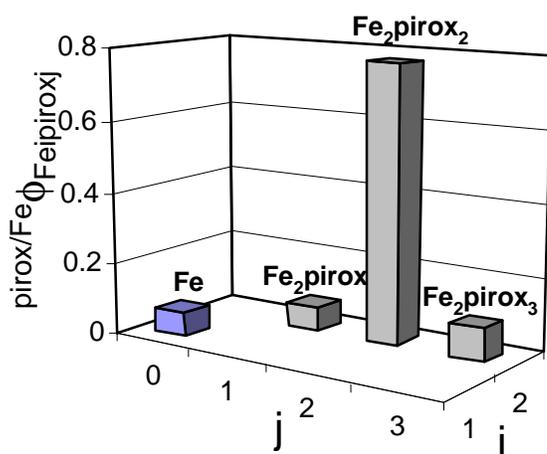


b)

Figura A3.11. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las especies de piroxicam en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 1:1 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.001M$.

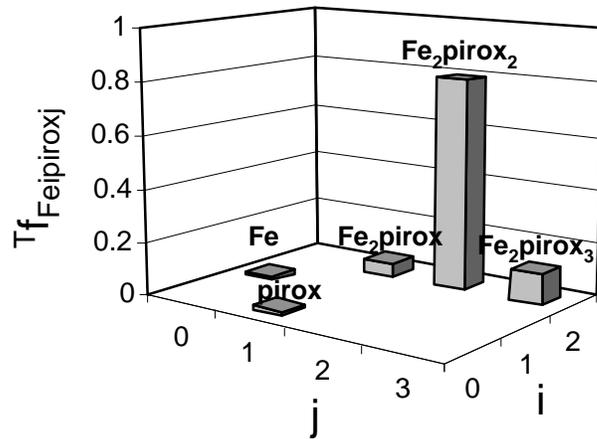


a)

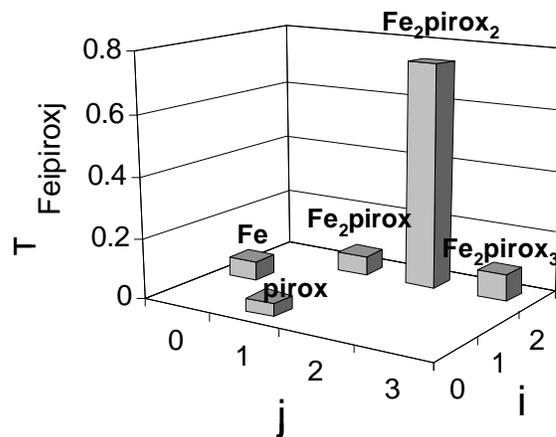


b)

Figura A3.12. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 1:1 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.001M$.



a)



b)

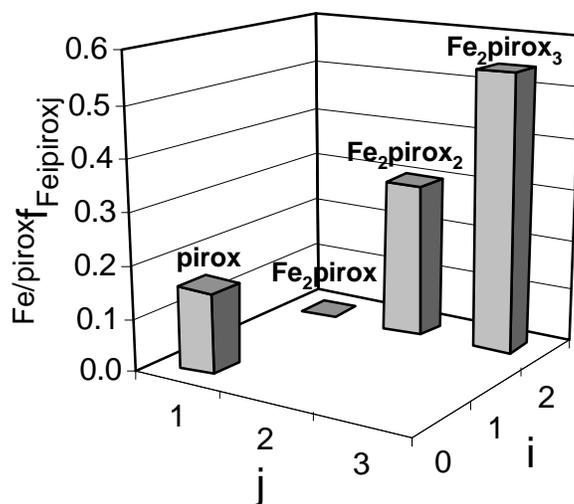
Figura A3.13. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las distribuciones totales en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 1:1 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.001M$.

En la relación molar Fe-piroxicam 1:1, es posible observar que en todas las distribuciones estudiadas, tanto de Fe en piroxicam, de piroxicam en Fe y las totales, tanto de cantidad como de concentración, la especie predominante en todos los casos es

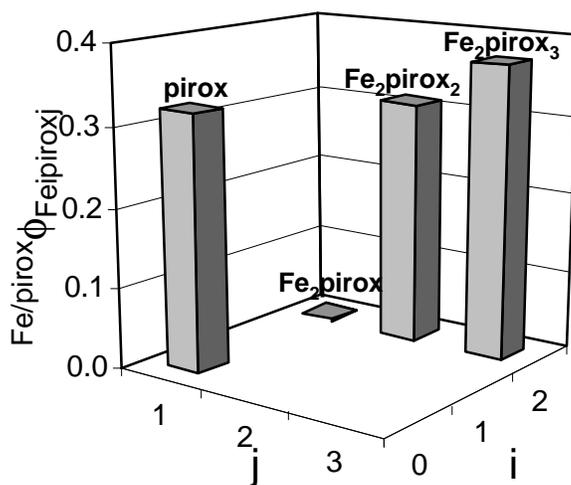
$\text{Fe}_2\text{pirox}_2$, lo cual explica la clara tendencia de la gráfica de relaciones molares (figura 5.31) a la relación 1:1, pues la fracción de esta especie para todos los casos es casi del 80%. Lo que lleva a concluir que es una especie muy estable.

Relación de Fe(III)-piroxicam 2:3

En las figuras A3.14, A3.15 y A3.16, se muestran los diagramas de distribución por la relación 2:3 Fe(III)-piroxicam para las condiciones experimentales del método de relaciones molares.

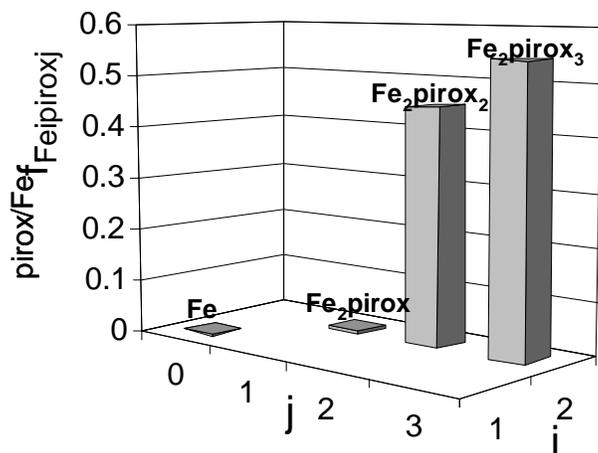


a)

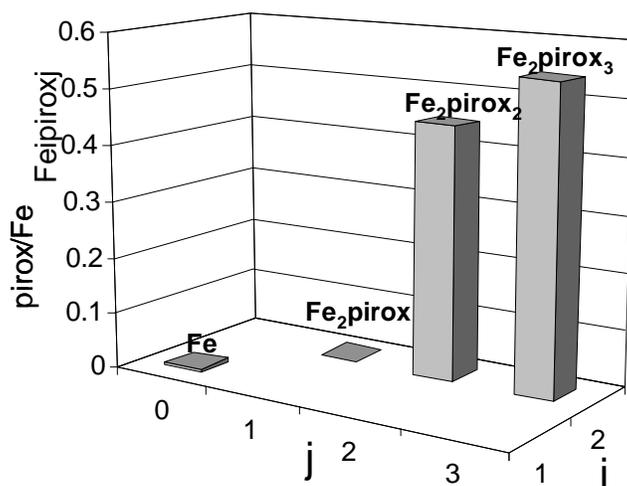


b)

Figura A3.14. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las especies de piroxicam en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 2:3 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.0015M$.

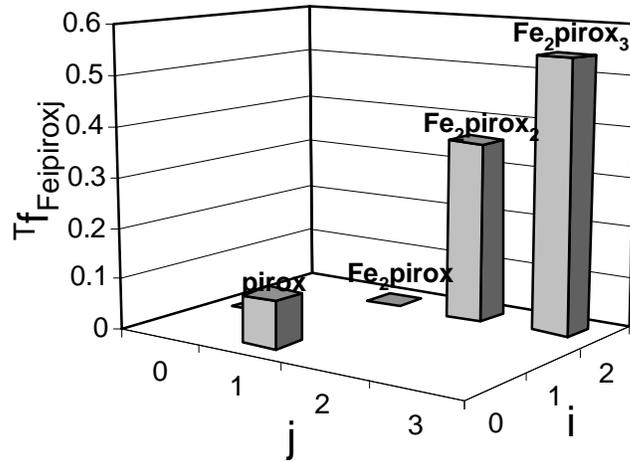


a)

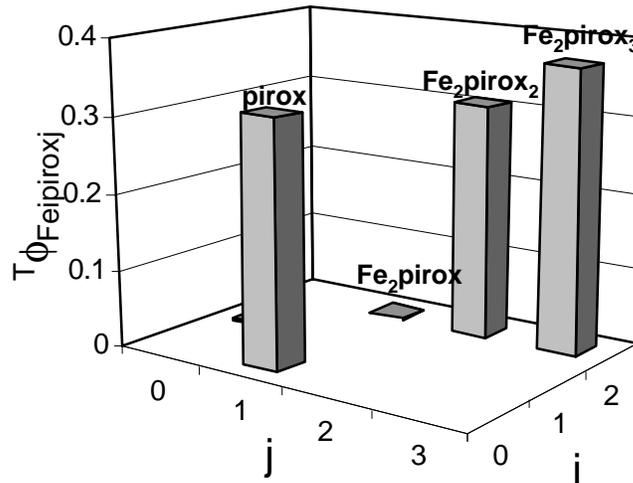


b)

Figura A3.15. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 2:3 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.0015M$.



a)



b)

Figura A3.16. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las distribuciones totales en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de relaciones molares a una relación Fe-piroxicam de 2:3 a una $[Fe]=0.001M$ y $[pirox]=0.0015M$.

En la distribución de cantidad para las especies de piroxicam, se puede observar que la especie predominante es $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$, sin embargo, en la distribución de concentración, piroxicam libre, $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$ y $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$ tienen una concentración muy similar.

En la distribuciones de cantidad y de concentración (figura A3.15) para las especies de Fe, aunque $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$ predomina, el complejo $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$ también tiene una fracción importante.

Finalmente, en las distribuciones totales, tanto de cantidad como de concentración, $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$ predomina, sin embargo, en la distribución de concentraciones, se observa que la concentración de piroxicam libre es importante. Aunque para todas estas distribuciones predomine la especie $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$, en ningún caso tiene un predominio total sobre las demás, esto justifica que no se observe el cambio de pendiente a esta relación molar Fe-pirox en la gráfica de relaciones molares de la Figura 5.31.

De todos los diagramas mostrados anteriormente para el método de relaciones molares, se han seleccionado los tres que tienen más significado físico para este experimento, los diagramas de distribución de concentración para las especies de Fe, donde la concentración de Fe(III) se mantiene constante, mientras que la de piroxicam va cambiando. En la figura A3.17a, se muestra la gráfica de relaciones molares y los puntos experimentales a cuyos valores se presentan los diagramas de distribución.

Si no existieran especies polinucleares de Fe(III), sería posible trazar una línea recta desde el origen hasta la relación molar 1:1, sin embargo, en la figura A3.17a, se observa

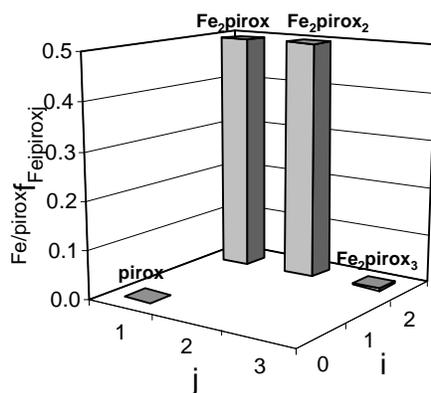
que es necesario trazar dos líneas antes de esta relación, lo que implica la presencia de una especie polinuclear de Fe(III) con menos piroxicam que Fe(III). El diagrama de la figura A3.17b, corresponde a una relación Fe(III)-piroxicam 2:1 y justifica este comportamiento, pues aunque la especie más concentrada del sistema es Fe libre es una especie que no absorbe en estas condiciones, la fracción molar de la especie Fe_2pirox es el complejo más concentrado que $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$.

Por otra parte, si no existieran complejos de mayor estequiometría a la 1:1 y su formación fuera cuantitativa, la absorbancia debería ser constante después de esta relación, sin embargo esto no ocurre, lo que implica que existe al menos otro complejo con estequiometría Fe-piroxicam con mayor coeficiente estequiométrico para piroxicam. Esto también concuerda con lo observado en la figura A3.17d, donde se observa que la especie $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$ es la que predomina en concentración. Finalmente, los diagramas concuerdan también con los resultados de TRIANG para este sistema, donde el número de especies absorbentes espectroscópicamente diferentes en el sistema es 3. Por lo tanto, lo que muestran los diagramas con el modelo refinado es consistente con los resultados experimentales.

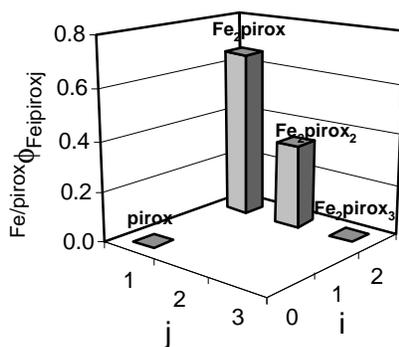
Método de variaciones continuas.

Relación de Fe(III)-piroxicam 2:1

En las figuras A3.18, A3.19 y A3.20, se muestran los diagramas de distribución para la relación 2:1 Fe(III)-piroxicam para las condiciones experimentales del método de variaciones continuas.

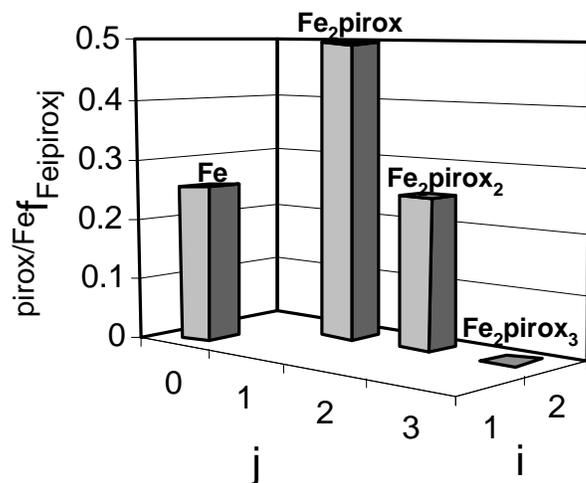


a)

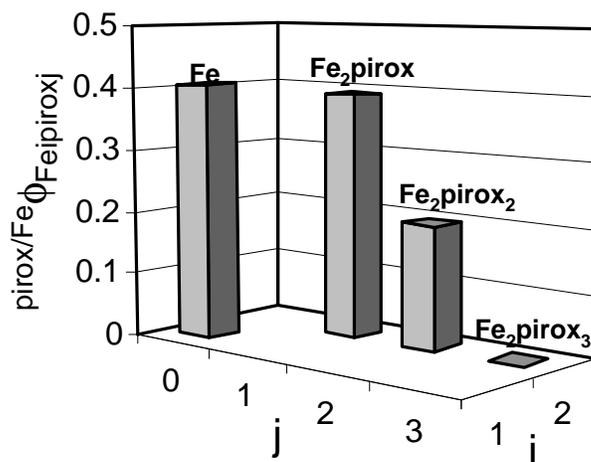


b)

Figura A3.18. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las especies de piroxicam en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 2:1 a una $[Fe]=0.0033M$ y $[pirox]=0.00166M$.

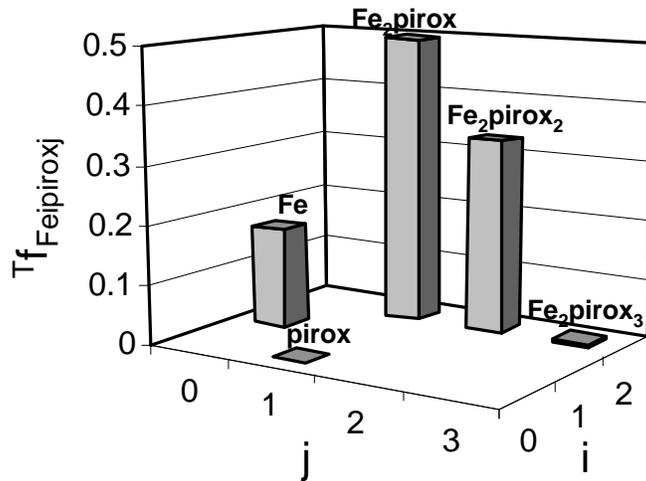


a)

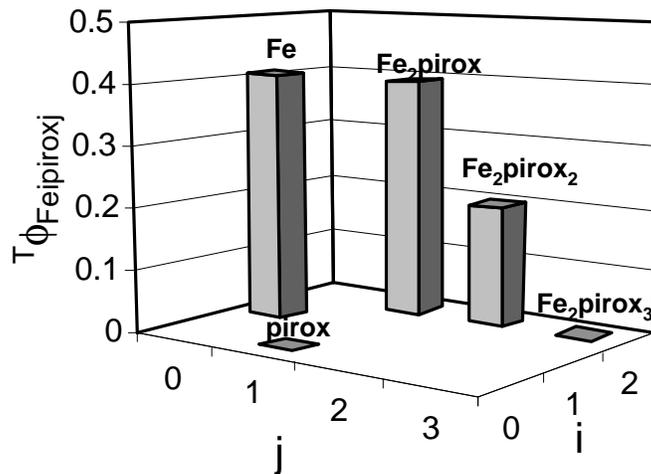


b)

Figura A3.19. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 2:1 a una $[Fe]=0.0033M$ y $[pirox]=0.00166M$.



a)



b)

Figura A3.2. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las distribuciones totales en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 2:1 a una $[Fe]=0.0033M$ y $[pirox]=0.00166M$.

En la figura A3.18, es posible observar que en la distribución de cantidad (figura A3.18 a) para las especies de piroxicam, la fracción molar de las dos especies Fe_2pirox y

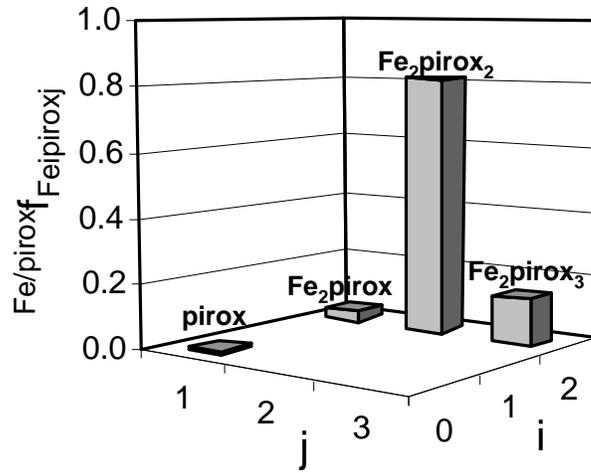
$\text{Fe}_2\text{pirox}_2$ es muy similar, a diferencia de lo que se observó para el método de relaciones molares a la misma relación Fe-piroxicam, donde predominaba la especie $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$ en cantidad. En la distribución de concentración, el predominio de la especie Fe_2pirox es más evidente que para el método de relaciones molares (figura A3.18 b).

En la distribución de cantidades para las especies de Fe (figura A3.19 a), la especie predominante es Fe_2pirox , cuya fracción de casi el 50% es mayor a la que se observa a la misma relación molar en el método de relaciones molares (figura A3.9 a). Mientras que en la distribución de concentración, la especie de Fe libre sigue siendo la más concentrada, la fracción mol de Fe_2pirox es también mayor que en el caso de relaciones molares (figura A3.9 b).

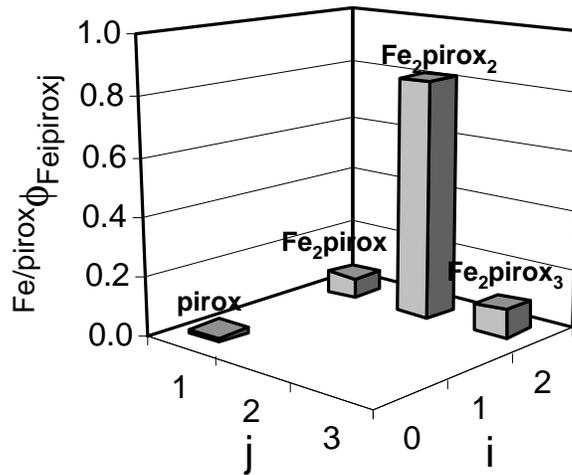
Finalmente, para las distribuciones totales, en la distribución de cantidad que se muestra en la figura 3.20a, la especie que consume mayor cantidad de sustancia es Fe_2pirox , a diferencia del método de relaciones molares, donde era la especie $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$. Mientras que en la distribución de concentración (figura 3.20 b), la especie más concentrada sigue siendo Fe libre.

Relación de Fe(III)-piroxicam 1:1

En las siguientes gráficas, se muestra esta misma relación molar Fe-pirox (1:1), para las condiciones experimentales trabajadas en el método de variaciones continuas.

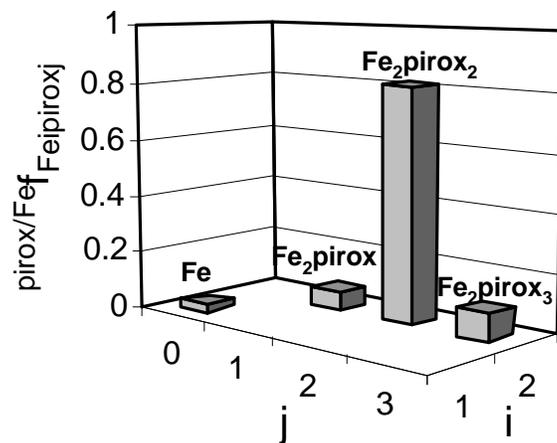


a)

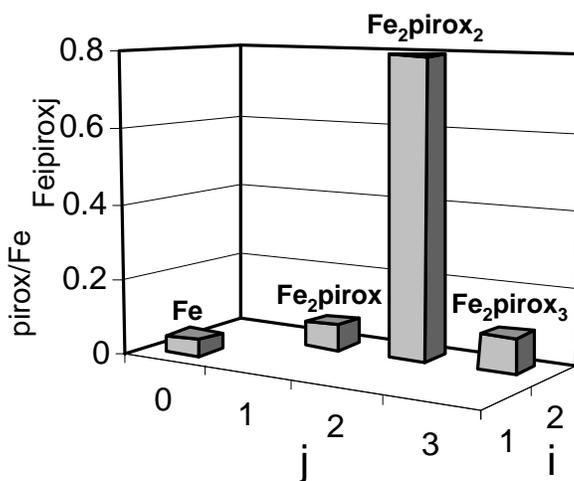


b)

Figura A3.21. Diagrama de Distribución de a) cantidad y b) concentración, para las especies de piroxicam en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 1:1 a una $[Fe]=0.0025M$ y $[pirox]=0.0025M$.

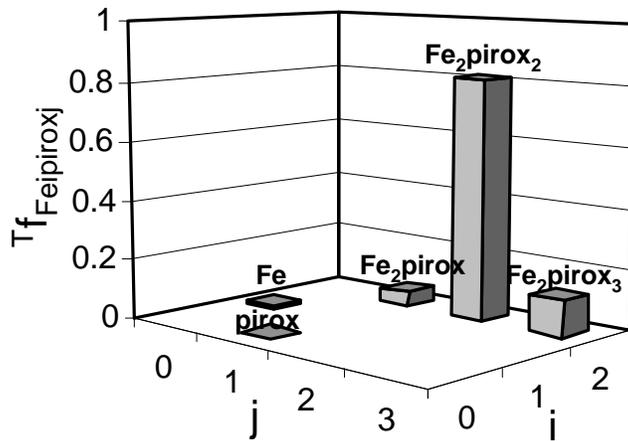


a)

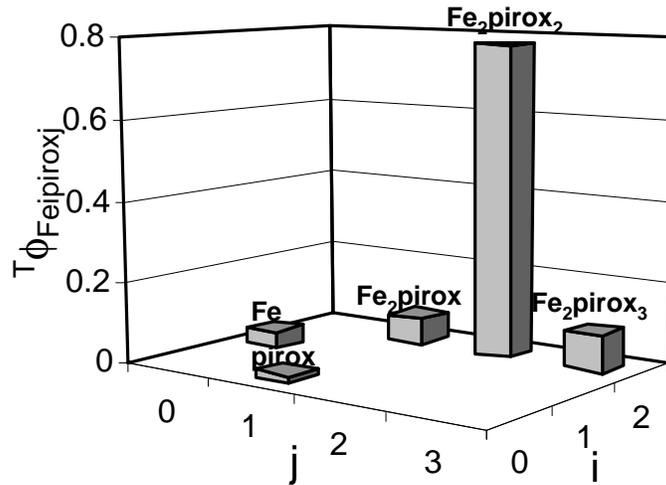


b)

Figura A3.22. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 1:1 a una $[Fe]=0.0025M$ y $[pirox]=0.0025M$.



a)



b)

Figura A3.23. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las distribuciones totales en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 1:1 a una $[Fe]=0.0025M$ y $[pirox]=0.0025M$.

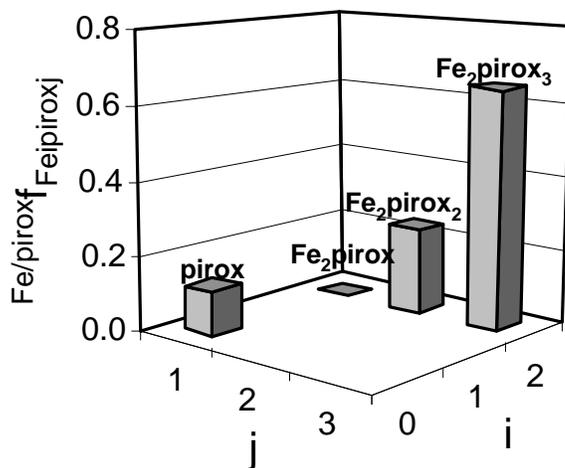
En las figuras A3.21, A3.22 y A3.23, es posible observar que para el método de variaciones continuas, a las condiciones experimentales trabajadas, para todas las

distribuciones presentadas, tanto de cantidad como de concentración, la especie predominante es $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$. Por esta razón, la gráfica de variaciones continuas (figura 5.33) muestra un cambio de pendiente significativo a una relación molar Fe-piroxicam 1:1.

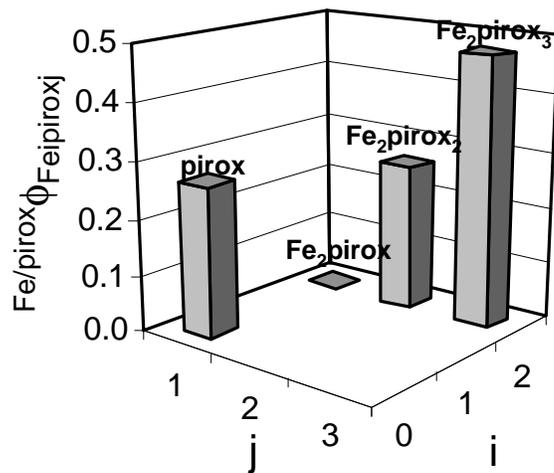
Ahora se estudiarán las distribuciones para relaciones molares y variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam 2:3, estequiometría correspondiente al otro complejo formado en este sistema ($\text{Fe}_2\text{pirox}_3$).

Relación de Fe(III)-piroxicam 2:3

En las siguientes gráficas, se muestra esta misma relación molar Fe-pirox (2:3), para las condiciones experimentales trabajadas en el método de variaciones continuas.

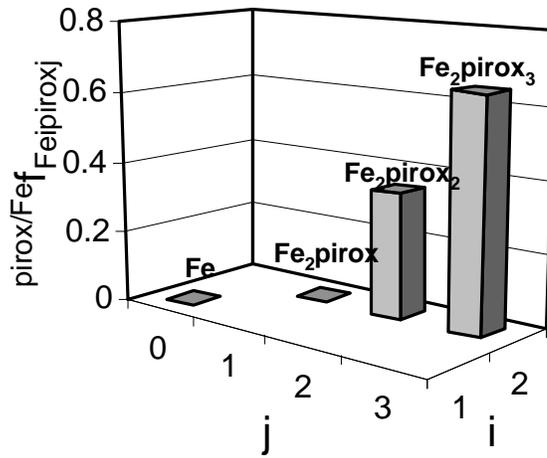


a)

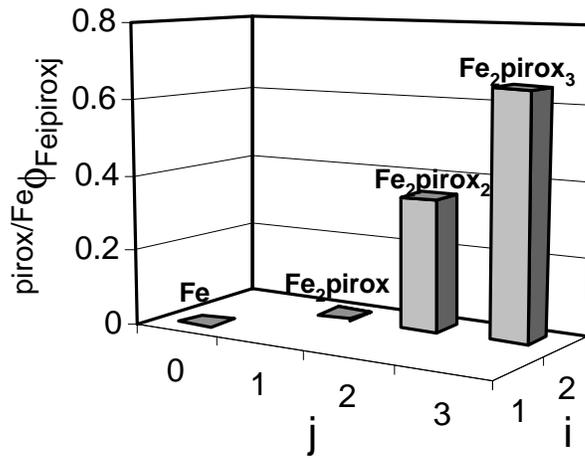


b)

Figura A3.24. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las especies de piroxicam en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 2:3 a una $[Fe]=0.002M$ y $[pirox]=0.003M$.

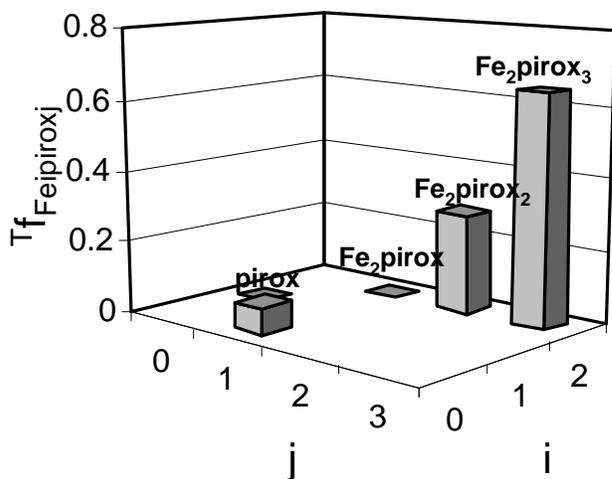


a)

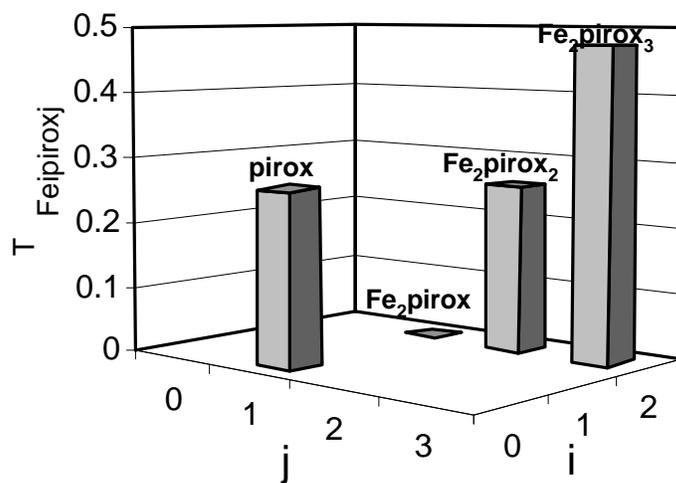


b)

Figura A3.25. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 2:3 a una $[Fe]=0.002M$ y $[pirox]=0.003M$.



a)



b)

Figura A3.26. Diagrama de Distribución de a)cantidad y b)concentración, para las distribuciones totales en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las condiciones trabajadas en el método de variaciones continuas a una relación Fe-piroxicam de 2:3 a una $[Fe]=0.002M$ y $[pirox]=0.003M$.

En las condiciones experimentales del método de variaciones continuas, para la relación Fe-piroxicam 2:3, todas las distribuciones estudiadas muestran un predominio de la

especie $\text{Fe}_2\text{pirox}_3$, tanto de cantidad como de concentración; sin embargo, no es un predominio absoluto sobre las demás especies, como en el caso de la relación Fe-pirox 1:1, donde la especie $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$ predomina fuertemente sobre todas las demás especies.

De todos los diagramas mostrados anteriormente para el método de variaciones continuas, se han seleccionado los tres que tienen más significado físico para este experimento, los diagramas de distribución de concentración total, donde ambas concentraciones, la de Fe(III) y la de piroxicam cambian, manteniendo siempre constante la concentración total. En la figura A3.27a, se muestra la gráfica de variaciones continuas y los puntos experimentales a cuyos valores se presentan los diagramas de distribución.

Si no existieran especies polinucleares de Fe(III), sería posible trazar una línea recta desde el origen hasta la relación molar 1:1, sin embargo, en la figura A3.17a, se observa que es necesario trazar dos líneas antes de esta relación, lo que implica la presencia de una especie polinuclear de Fe(III) con menos piroxicam que Fe(III). El diagrama de la figura A3.12b, corresponde a una relación Fe(III)-piroxicam 2:1 y justifica este comportamiento, pues aunque la especie más concentrada del sistema es Fe libre es una especie que no absorbe en estas condiciones, la fracción molar de la especie Fe_2pirox es el complejo más concentrado que $\text{Fe}_2\text{pirox}_2$.

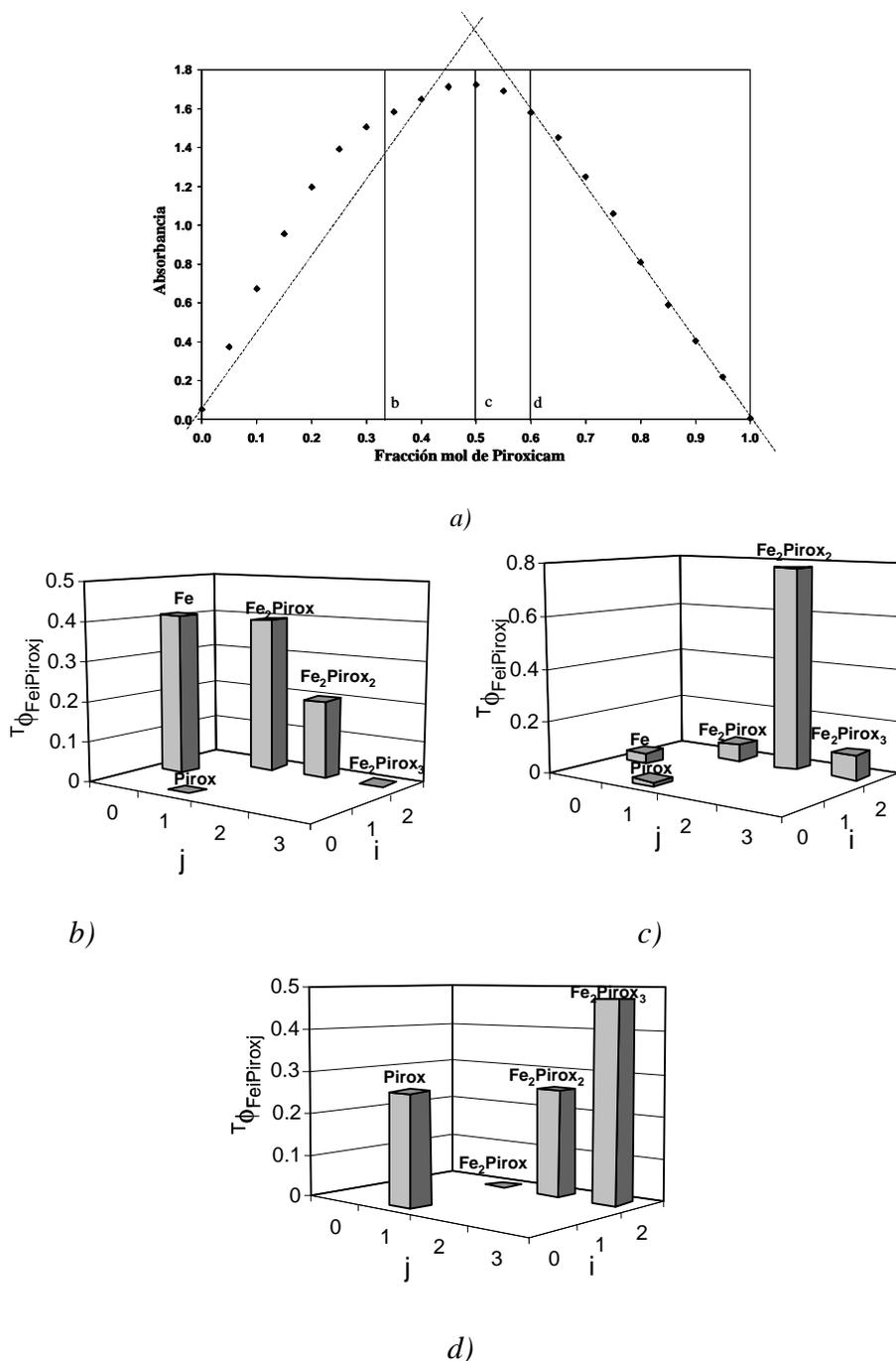


Figura A3.27. a) Gráfica del método de variaciones continuas para el sistema Fe(III)-piroxicam a 520nm. y Diagramas de Distribución de Concentraciones, para las distribuciones de las especies de Fe en el sistema Fe-piroxicam-acetona, a las relaciones Fe-piroxicam b)2:1, c)1:1 y d)2:3. Las líneas punteadas en la Figura A3.27a muestran un resultado esperados si sólo se formara cuantitativamente en el sistema un complejo 1:1.

Si no existieran especies polinucleares de Fe(III), sería posible trazar una línea recta desde el origen hasta la relación molar 1:1, sin embargo, en la figura A3.27a, se observa que es necesario trazar al menos dos líneas antes de esta relación, lo que implica la presencia de una especie polinuclear de Fe(III) con menos Piroxicam que Fe(III). El diagrama de la figura A3.27b, corresponde a una relación Fe(III)-Piroxicam 2:1 y justifica este comportamiento, pues aunque la especie más concentrada del sistema es Fe libre es una especie que no absorbe en estas condiciones, la fracción molar de la especie Fe_2Pirox es el complejo más concentrado que $\text{Fe}_2\text{Pirox}_2$.

Por otra parte, si no existieran complejos de mayor estequiometría a la 1:1, la absorbancia debería disminuir mediante una recta simétrica a la anterior, de pendiente negativa, después de esta relación, sin embargo esto no ocurre, lo que implica que la reacción de formación del complejo 1:1 es poco cuantitativa o que existe al menos otro complejo con estequiometría Fe-Piroxicam con mayor coeficiente estequiométrico para Piroxicam. Esto también concuerda con lo observado en la figura A3.17d, donde se observa que la especie $\text{Fe}_2\text{Pirox}_3$ es la que predomina en concentración. En este caso, los diagramas concuerdan también con los resultados de TRIANG para este sistema, donde el número de especies absorbentes en el sistema es 3. Por lo tanto, lo que muestran los diagramas con el modelo refinado es consistente con los resultados experimentales.

Las figuras A3.17 y A3.27 también muestran que la presencia del complejo Fe_2Pirox es más evidente en el sistema en el experimento de variaciones continuas, en tanto que la del complejo $\text{Fe}_2\text{Pirox}_3$ es más evidente en el de relaciones molares. Cabe recordar que el mejor refinamiento obtenido por SQUAD para este sistema (Fe(III)-piroxicam-acetona) es

el que se obtuvo alimentando al programa datos del experimento de variaciones continuas para fracciones molares de piroxicam menores a la unidad y datos del experimento de relaciones molares para fracciones molares de piroxicam mayores a la unidad. También estas figuras muestran que los Diagramas de Distribución de variable discontinua, en forma puntual, son una de las formas más convenientes de explicar lo que ocurre en estos métodos mediante la formación de las especies y las relaciones funcionales de las propiedades medidas.

A3.9 Nomenclatura de las fracciones definidas en este apéndice.

${}^{M/L}f_{MiLj}$	Fracción de cantidad de la especie M_iL_j para la distribución de cantidades de M en L.
${}^{M/L}\phi_{MiLj}$	Fracción de concentración de la especie M_iL_j para la distribución de concentraciones de M en L.
${}^{L/M}f_{MiLj}$	Fracción de cantidad de la especie M_iL_j para la distribución de cantidades de L en M.
${}^{L/M}\phi_{MiLj}$	Fracción de concentración de la especie M_iL_j para la distribución de concentraciones de L en M.
${}^Tf_{MiLj}$	Fracción de cantidad de la especie M_iL_j para la distribución de cantidad de sustancia total del sistema M_iL_j .
${}^T\phi_{MiLj}$	Fracción de concentración de la especie M_iL_j para la distribución de concentraciones del sistema M_iL_j .

A3.10 Nomenclatura de los parámetros de las distribuciones definidas en este apéndice.

$ L $	concentración de la especie L libre.
pL	Logaritmo negativo de la concentración de la especie L.
$ L _T$	concentración total de L.
pL_T	Logaritmo negativo de la concentración total de L.
Σ_L	Suma de las concentraciones de todas las especies de L.
$p\Sigma_L$	Logaritmo negativo de la suma de las concentraciones de todas las especies de L.
$ M $	concentración de la especie M libre.
pM	Logaritmo negativo de la concentración de la especie M.
$ M _T$	concentración total de M.
pM_T	Logaritmo negativo de la concentración total de M.
Σ_M	Suma de las concentraciones de todas las especies de M.
$p\Sigma_M$	Logaritmo negativo de la suma de las concentraciones de todas las especies de M.
Q_T	cantidad total de sustancia en el sistema M_iL_j .
pQ_T	Logaritmo negativo de la cantidad total de sustancia en el sistema M_iL_j .
Σ_T	Suma de las concentraciones de todas las especies presentes en el sistema M_iL_j .
$p\Sigma_T$	Logaritmo negativo de la suma de las concentraciones de todas las especies presentes en el sistema M_iL_j .

APÉNDICE 4

ESPECIACIÓN QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS

TENOXICAM Y PIROXICAM CON Mg(II),

Ca(II). Sr(II) y Ba(II).

A4.1 Resultados del estudio de especiación de Mg(II), Ca(II), Sr(II) y Ba(II) con los fármacos tenoxicam y piroxicam.

Es bien conocido, que el Ca(II) y Mg(II) son de los cationes metálicos más abundantes en los tejidos y fluidos biológicos y fundamentales en los organismos vivos. De aquí, la importancia de conocer las especies formadas de la interacción del piroxicam y tenoxicam con dichos cationes. Es por esto que también se realizó un estudio de especiación de estos fármacos bajo las mismas condiciones pseudofisiológicas que para Cu(II) y Fe(III), extendiéndose su estudio a Sr(II) y Ba(II).

Para todos los sistemas, sólo se logró refinar complejos de estequiometría 1:1 metal-ligante.

Las siguientes tablas, muestran las constantes de formación de los complejos refinadas por SQUAD para los diferentes sistemas estudiados.

También se muestran los resultados de SQUAD, para el refinamiento de estos sistemas, considerando que no se forman complejos, calculando sólo los valores de $\log\beta$ para las especies ácido-base de los ligantes.

Tabla A4.1

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Mg(II)-tenoxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
MgH ₂ tenox ³⁺	13.59 (0.01)	1.531×10 ⁻³	2.21×10 ⁻³
MgHtenox ²⁺	12.398 (0.005)		
Mgtenox ⁺	7.02 (0.1)		
H ₂ tenox ⁺	6.381 (0.007)	1.42×10 ⁻³	1.91×10 ⁻³
Htenox	5.208 (0.003)		

Tabla A4.2

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Ca(II)-tenoxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
CaH ₂ tenox ³⁺	12.7 (0.1)	1.66×10 ⁻³	2.60×10 ⁻³
CaHtenox ²⁺	11.6 (0.1)		
Catenox ⁺	6.1 (0.1)		
H ₂ tenox ⁺	6.359 (0.007)	1.37×10 ⁻³	1.78×10 ⁻³
Htenox	5.210 (0.003)		

Tabla A4.3

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Sr(II)-tenoxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
SrH ₂ tenox ³⁺	12.7 (0.3)	2.77×10 ⁻³	7.25×10 ⁻³
SrHtenox ²⁺	11.3 (0.4)		
Srtenox ⁺	5.8 (0.4)		
H ₂ tenox ⁺	6.48 (0.02)	2.72×10 ⁻³	6.96×10 ⁻³
Htenox	5.22 (0.05)		

Tabla A4.4

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Ba(II)-tenoxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
BaH ₂ tenox ³⁺	11.3 (0.2)	1.13×10 ⁻²	1.2×10 ⁻¹
BaHtenox ²⁺	10.2 (0.2)		
Batenox ⁺	4.9 (0.3)		
H ₂ tenox ⁺	5.98 (0.02)	1.11×10 ⁻²	1.17×10 ⁻¹
Htenox	5.13 (0.01)		

Tabla A4.5

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Mg(II)-piroxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
MgH ₂ pirox ³⁺	14.71 (0.02)	1.03×10 ⁻²	7.66×10 ⁻²
MgHpirox ²⁺	13.39 (0.01)		
Mgpirox ⁺	8.5*		
H ₂ pirox ⁺	6.63 (0.01)	9.18×10 ⁻³	6.04×10 ⁻²
Hpirox	5.03 (0.01)		

*Valor que se mantuvo constante durante el refinamiento.

Tabla A4.6

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Ca(II)-piroxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
CaH ₂ pirox ³⁺	15.24 (0.02)	4.2200×10 ⁻³	1.68×10 ⁻²
CaHpirox ²⁺	13.43 (0.02)		
Capirox ⁺	8.0*		
H ₂ pirox ⁺	7.21 (0.01)	4.33×10 ⁻³	1.77×10 ⁻²
Hpirox	5.26 (0.01)		

*Valor que se mantuvo constante durante el refinamiento.

Tabla A4.7

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Sr(II)-piroxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
SrH ₂ pirox ³⁺	12.9 (0.5)	2.62×10 ⁻²	6.45×10 ⁻¹
SrHpirox ²⁺	11.7 (0.4)		
Srpirox ⁺	7.3 (0.4)		
H ₂ pirox ⁺	6.51 (0.02)	2.26×10 ⁻²	4.84×10 ⁻¹
Hpirox	4.95 (0.02)		

Tabla A4.8

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para el sistema Ba(II)-piroxicam bajo condiciones pseudofisiológicas.

ESPECIE	Log β	σ	U
BaH ₂ pirox ³⁺	11.88 (0.04)	4.67×10 ⁻³	2.05×10 ⁻²
BaHpirox ²⁺	9.735 (0.05)		
Bapirox ⁺	5.0*		
H ₂ pirox ⁺	7.22 (0.01)	4.48×10 ⁻³	2.15×10 ⁻²
Hpirox	5.25 (0.01)		

*Valor que se mantuvo constante durante el refinamiento.

En las tablas de resultados, se puede observar que la estadística para los sistemas que consideran complejos es muy similar a la de los sistemas que consideran sólo las diferentes especies ácido-base de los ligantes. Por otra parte, los valores de $\log\beta$ para las especies ácido-base de los ligantes, no coinciden con las calculadas para estas especies en el capítulo 3 (Tabla 3.3). De esta forma, no es posible asegurar con estudios espectrofotométricos la formación de los complejos de piroxicam y tenoxicam con los cationes Mg(II), Ca(II), Sr(II) y Ba(II); ya que sería necesario utilizar otras técnicas que permitan distinguir un cambio en el comportamiento de los sistemas por la presencia de los cationes.

Las siguientes gráficas muestran los coeficientes de absorptividad molar refinados por SQUAD para los complejos refinados. Se muestra un esquema para los diferentes metales con tenoxicam y otro para piroxicam, pues los coeficientes de absorptividad molar para los complejos formados con los cuatro cationes son muy similares.

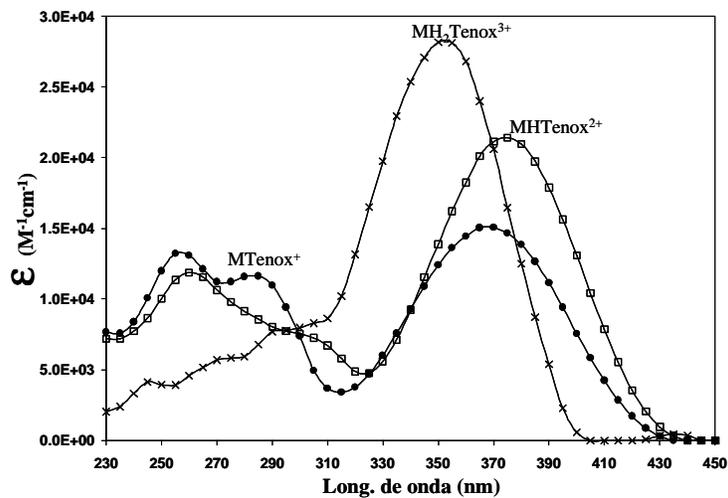


Figura A4.1 Coeficientes de absortividad molar para los diferentes complejos de *M(II)-tenoxicam*.

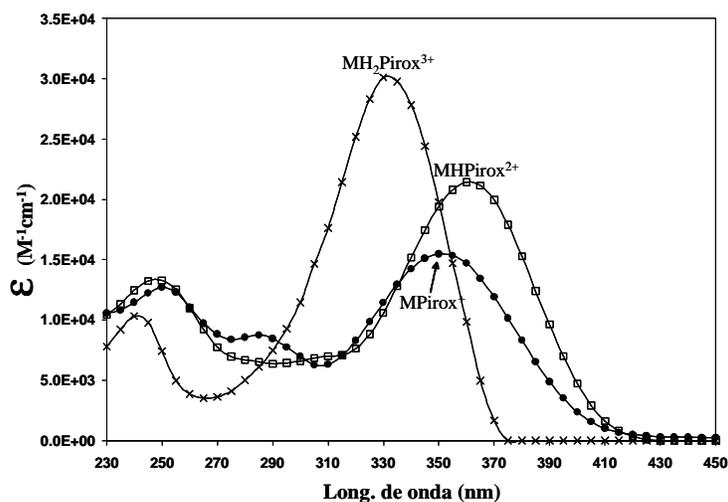
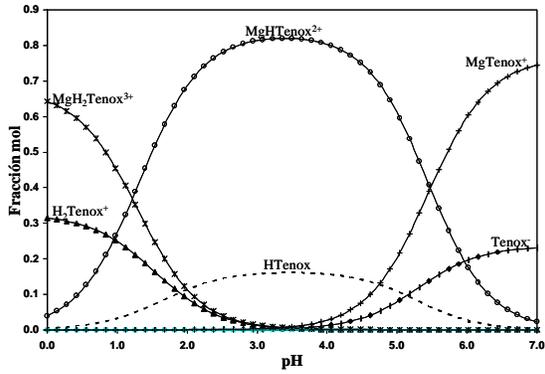
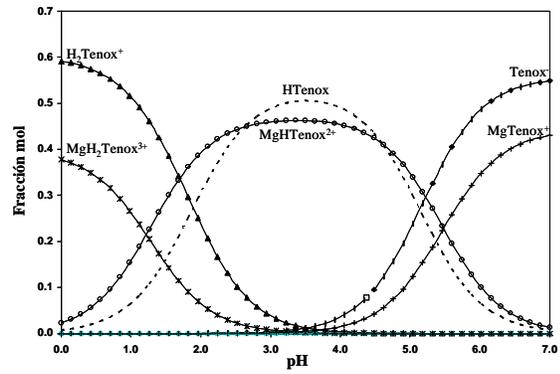


Figura A4.2 Coeficientes de absortividad molar para los diferentes complejos de *M(II)-piroxicam*.

Las siguientes figuras, muestran los Diagramas de Distribución de Especies para los diferentes sistemas a las condiciones estudiadas.

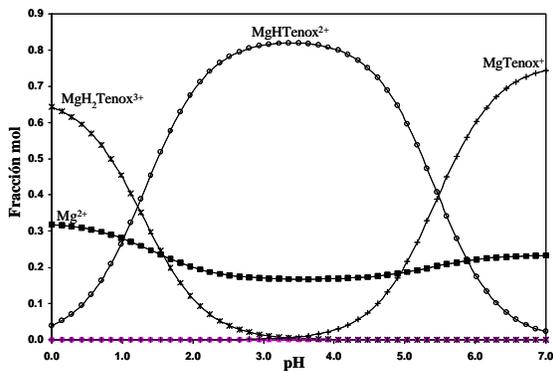


a)

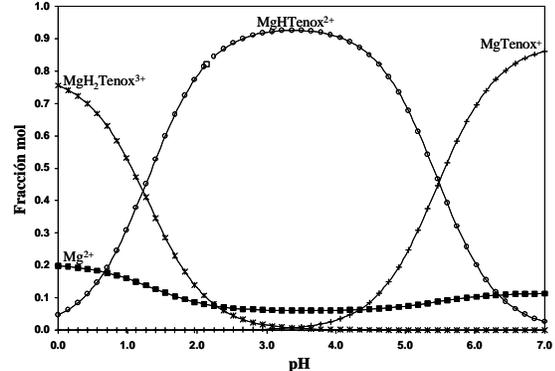


b)

Figura A4.3. Diagramas de Distribución de Especies para tenoxicam en el sistema Mg(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

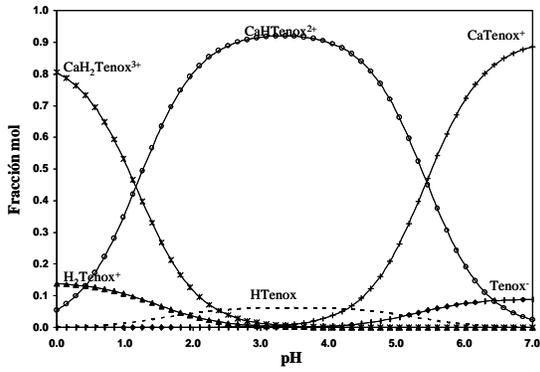


a)

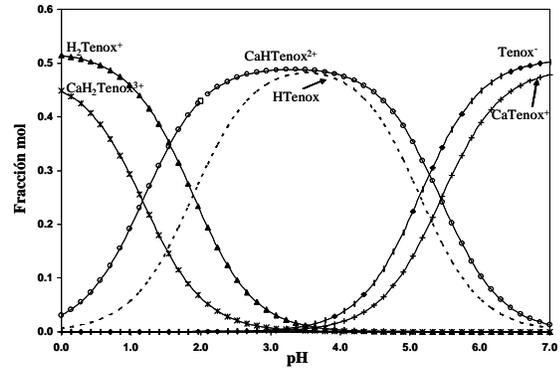


b)

Figura A4.4. Diagramas de Distribución de Especies para Mg(II) en el sistema Mg(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

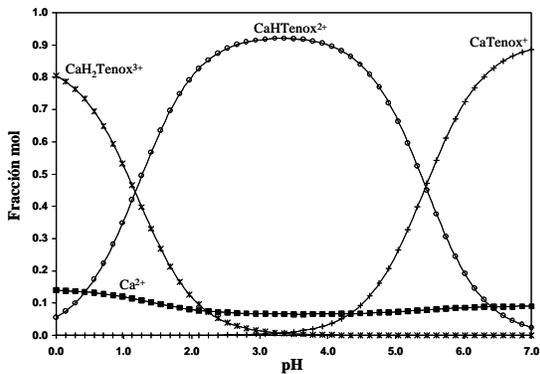


a)

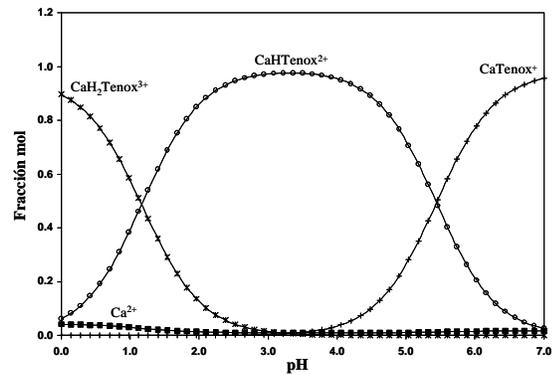


b)

Figura A4.5. Diagramas de Distribución de Especies para tenoxicam en el sistema Ca(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

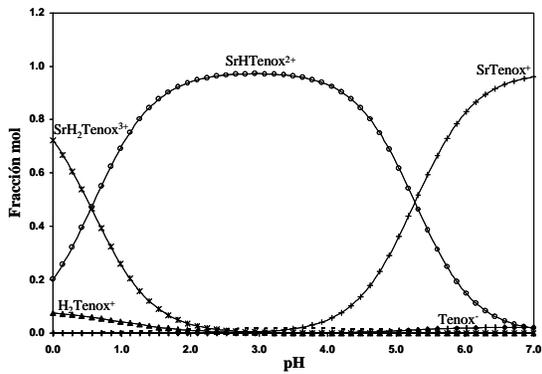


a)

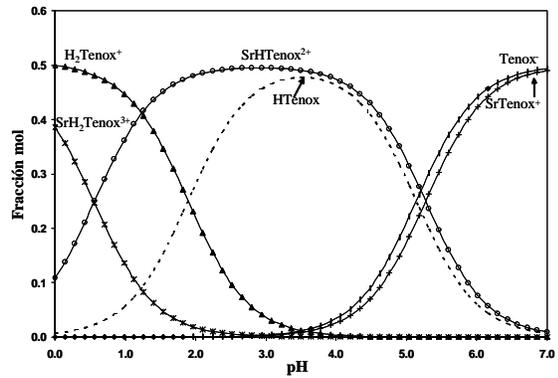


b)

Figura A4.6. Diagramas de Distribución de Especies para Ca(II) en el sistema Ca(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

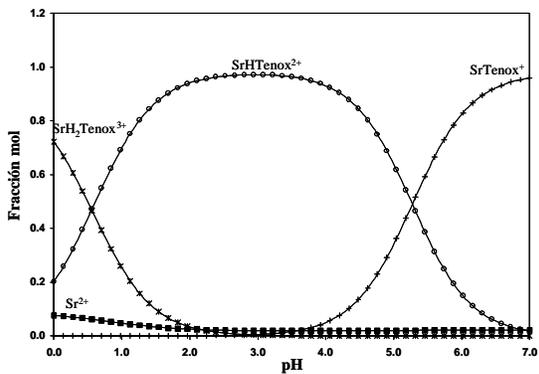


a)

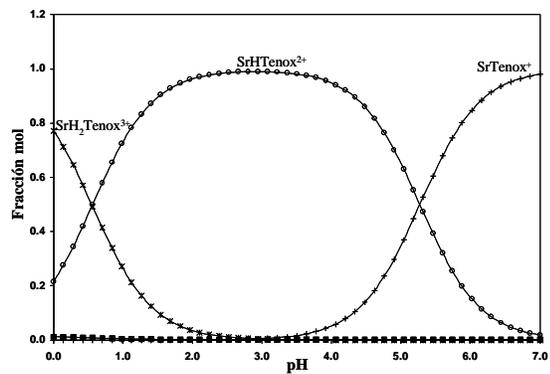


b)

Figura A4.7. Diagramas de Distribución de Especies para tenoxicam en el sistema Sr(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.



a)



b)

Figura A4.8. Diagramas de Distribución de Especies para Sr(II) en el sistema Sr(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

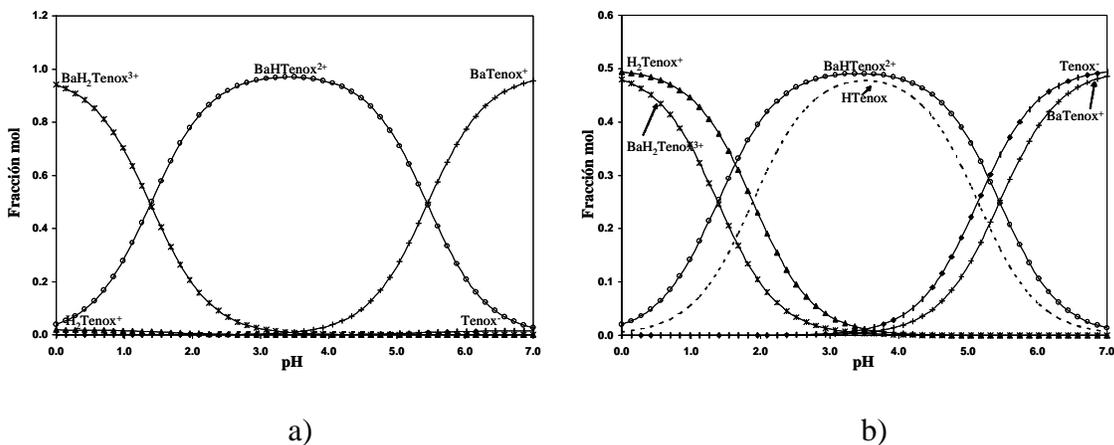


Figura A4.9. Diagramas de Distribución de Especies para tenoxicam en el sistema Ba(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

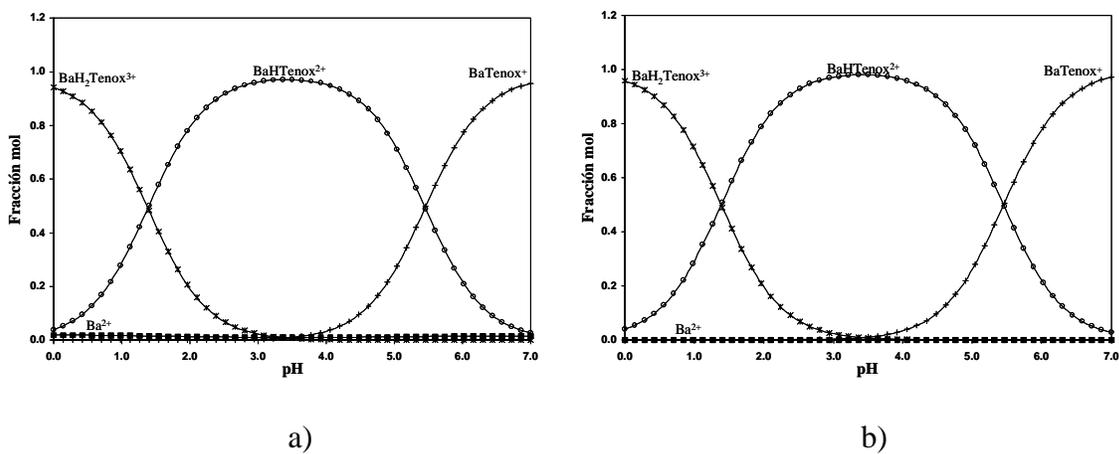


Figura A4.10. Diagramas de Distribución de Especies para Ba(II) en el sistema Ba(II)-tenoxicam a las relaciones metal-ligante a)1:1 y b)1:2, bajo las condiciones trabajadas.

El comportamiento para los sistemas de piroxicam es muy similar a lo mostrado para tenoxicam.

APÉNDICE 5.

DESCRIPCIÓN DE LOS PROGRAMAS

COMPUTACIONALES UTILIZADOS

PARA LA ESPECIACIÓN.

A5.1. Descripción del programa SQUAD.

SQUAD es un programa creado por Legget escrito en lenguaje FORTRAN. Está diseñado para refinar constantes de equilibrio a partir de un modelo químico propuesto, a partir de datos de absorbancia obtenidos a diferentes longitudes de onda y a diferentes composiciones químicas del sistema⁽⁹⁵⁾.

El modelo químico propuesto puede ser dependiente o independiente del pH y puede tener especies del tipo:



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

El refinamiento de las constantes se realiza por medio de una minimización de la suma de los residuos de absorbancia cuadráticos por mínimos cuadrados no lineales, empleando el algoritmo de Gauss-Newton.

$$U = \sum_{i=1}^I \sum_{k=1}^{NW} (A_{i,k}^T - A_{i,k}^E)^2$$

I = todas las soluciones.

NW = todas las longitudes de onda.

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

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

La resolución de la minimización requiere el cálculo de la absorbancia a la k-ésima longitud de onda en la i-ésima solución.

Para conocer los valores de absorbancia se necesita resolver la ecuación de Beer; SQUAD propone los coeficientes de absorptividad molar por especie, y determina la concentración de cada una empleando el algoritmo de Newton-Raphson.

La convergencia se da si la diferencia en la minimización de un ciclo iterativo a otro difiere como máximo 0.001. Que el criterio anterior se cumpla no significa que se tiene el mejor refinamiento de constantes, debido a que se puede caer en el caso de una convergencia en un mínimo relativo.

Los parámetros estadísticos que emplea SQUAD para determinar si el modelo químico propuesto explica la información experimental alimentada son los siguientes:

Parámetro de correlación (matriz)

La desviación estándar sobre los datos de absorbancia (σ_{datos}), y de las constantes ($\sigma_{\text{ctes.}}$).

La desviación estándar por espectro (σ_{espectro}).

La desviación estándar sobre los coeficientes de absorptividad molar ($\sigma_{\text{coef.}}$)

El proceso de selección del mejor modelo químico no se basa solamente en la obtención de los mejores parámetros estadísticos, también se debe verificar la consistencia del mismo. Es decir, que los coeficientes de absorptividad molar calculados para cada una de

las especies sean congruentes con el comportamiento experimental y que las especies refinadas puedan predominar bajo las condiciones experimentales trabajadas.

Aunque comúnmente se utiliza la palabra “refinar” para referirse a un modelo que converge bien en SQUAD, en realidad la cantidad de trabajo que existe detrás de esta palabra es mayor a la que aparenta, como se puede observar en el análisis de resultados de los capítulos 4 y 5. Esto se debe a que el experimentador debe cambiar el modelo químico propuesto para refinar cada uno de ellos y analizar la consistencia de los refinamientos obtenidos con los resultados experimentales. Así, un “refinamiento” de la especiación de un sistema implica cientos de corridas diferentes del programa.

A continuación, se muestra un modelo químico que presenta parámetros estadísticos muy parecidos a los que presenta el modelo químico elegido para el sistema Fe-piroxicam en agua.

Tabla A5.1

Constantes de equilibrio refinadas por SQUAD para un modelo químico propuesto para el sistema Fe(III)-piroxicam a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl.

ESPECIE	Logβ	σ	U
Fe(pirox) ₂ ⁺	13.8 (0.1)	5.43×10^{-3}	2.37×10^{-2}
Fe(Hpirox) ₂ ³⁺	23.54 (0.05)		
Fe(H ₂ pirox) ₂ ⁵⁺	27.84 (0.05)		
FeHpirox ³⁺	14.18 (0.04)		
FeH ₂ pirox ⁴⁺	15.66 (0.05)		
Fepirox ²⁺	9.49 (0.07)		

Como se puede observar, la desviación estándar y la U son similares a las del modelo elegido, sin embargo, en la figura A5.1 se observan los coeficientes de absorptividad molar calculados por SQUAD para este modelo.

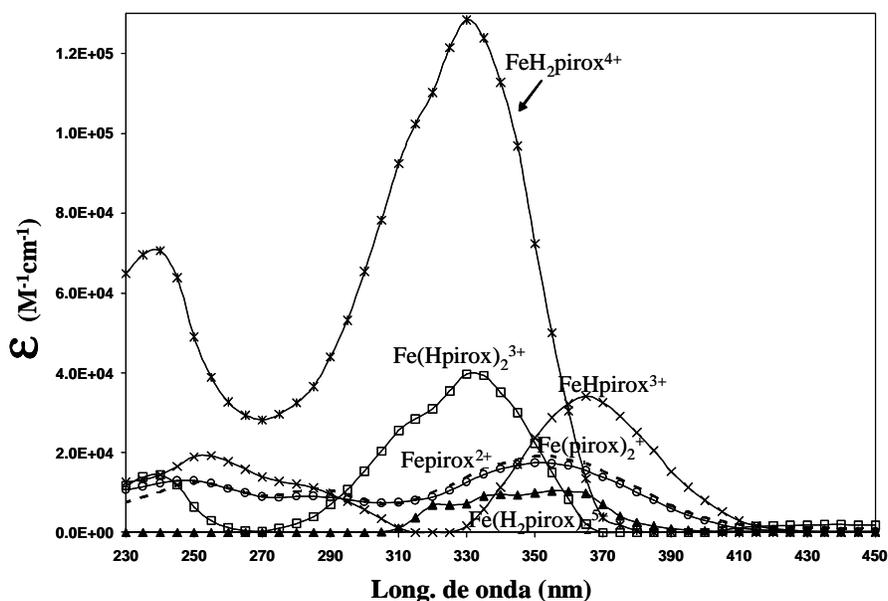


Figura A5.1. Coeficientes de absorptividad molar para los diferentes complejos de Fe(III)-piroxicam calculados por SQUAD para el modelo químico de la tabla A5.1.

Se observa que los coeficientes calculados para este modelo son incongruentes, pues mientras para una especie de estequiometría 1:1 Fe-piroxicam ($\text{FeH}_2\text{pirox}^{4+}$) se calcula un coeficiente demasiado grande, para la especie $\text{Fe}(\text{H}_2\text{pirox})_2^{5+}$ se calcula un coeficiente demasiado pequeño, por otra parte, los coeficientes de $\text{Fe}(\text{Hpirox})_2^{3+}$ y de FeHpirox^{3+} que deberían de ser parecidos por tratarse en ambos casos de la misma especie ácido-base de piroxicam, son muy diferentes. Por lo tanto, se debe ser cuidadoso en la elección del modelo químico que mejor represente el comportamiento experimental del sistema.

A5.2. Descripción del programa TRIANG.

TRIANG es un programa computacional escrito en lenguaje FORTRAN. El listado de este programa se reporta en el libro “Solution equilibria”⁽⁴⁷⁾

TRIANG estima el número de especies que absorben radiación electromagnética en el sistema, a partir de los valores de absorbancia a diferentes longitudes de onda para distintas soluciones, y considerando el error en las lecturas de transmitancia (ΔT).

La forma de establecer si una especie química absorbe radiación electromagnética involucra una comparación entre valores de absorbancia y los errores asociados a las mismas, suponiendo el cumplimiento de la ley de Beer y la de aditvidades, de acuerdo al algoritmo que se muestra en la figura A5.2.⁽⁹⁵⁾

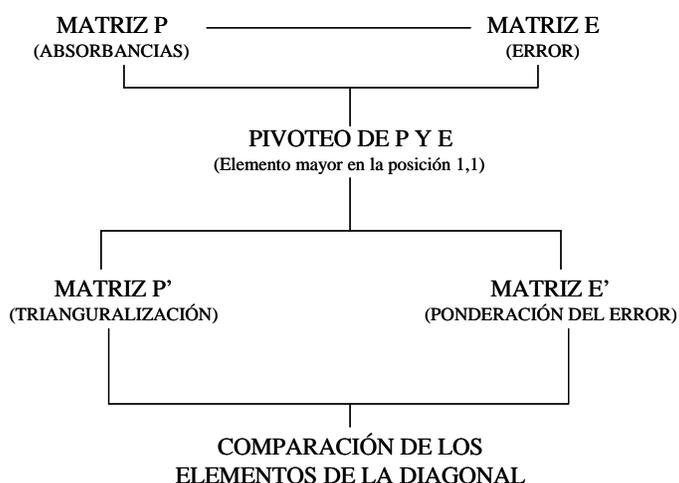


Figura A5.2. Algoritmo del programa TRIANG.

TRIANG calcula los elementos de una matriz de error, considerando el valor de ΔT , la ecuación del error en absorbancia y la teoría de propagación del error.

Al comparar diagonales, verifica si el elemento E'_{jj} de la matriz del error multiplicado por tres es menor que el elemento P'_{jj} de la matriz de absorbancias; entonces se concluye que este elemento diagonal de la matriz de absorbancias es diferente de cero. En caso contrario se concluye que ese elemento es igual a cero.

El número de especies que absorban en el sistema se estima como la suma de los elementos P'_{jj} diferentes de cero.

El error en las lecturas de transmitancia (ΔT) es igual a:

$$\Delta T = \left(Error_{instrumental}^2 + Error_{volumétrico}^2 \right)^{1/2}$$

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

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

Para datos espectrofotométricos obtenidos experimentalmente el valor de ΔT debe encontrarse en el intervalo de $0.003 \leq \Delta T \leq 0.010$.

A5.3. Descripción del programa MEDUSA.

MEDUSA (**M**ake **E**quilibrium **D**iagrams **U**sing **S**ophisticated **A**lgorithms), es una interfase de Windows para calcular Diagramas de Equilibrio de diferentes tipos, como Diagramas de Distribución de Especies, Diagramas logarítmicos, Diagramas de solubilidad, Diagramas de zonas de predominio, etc. con los programas SED o PREDOM.

A continuación se muestra un archivo de entrada, el cual debe tener la terminación “.DAT” y estar escrito de acuerdo al formato mostrado.

3, 6, 1, 0

H+

Cu

Tx

HTx , 4.970, 1 0 1

H2Tx , 6.113, 2 0 1

Cu(Tx) , 7.000, 0 1 1

Cu(HTx) , 10.520, 1 1 1

Cu(Tx)2 , 13.600, 0 1 2

Cu(HTx)2 , 20.050, 2 1 2

Cu(Tx)2(s) , 18.700, 0 1 2

Cu, H+,

LAV, 0.0 -4.5

T, 8.000E-05

T, 8.000E-05

En la primera línea, se alimenta el número de componentes del sistema, el número de complejos formados, el número de complejos sólidos y finalmente el número de componentes sólidos.

Posteriormente, se etiqueta cada uno de los componentes, en este caso son H^+ , Cu y Tx.

Luego se alimentan los diferentes complejos formados, uno en cada renglón. Primero se etiqueta, luego se escribe el valor del $\log\beta$ (constante de equilibrio de formación global, balanceado con H^+) y finalmente se le asigna un vector fórmula de acuerdo a la estequiometría de cada componente en el complejo.

Después de alimentar todos los complejos, incluyendo los sólidos, se procede a decidir para que componente se calculará el Diagrama y en función de la variación de qué componente, en este caso, se calcula el Diagrama para Cu en función del componente H^+ .

Ahora se asigna el valor de la concentración de cada componente, o bien la variación de éste.

Estos archivo se alimentan al programa MEDUSA y éste proporcionará las diferentes opciones de Diagramas a construir y los parámetros pueden ser modificados. Se obtendrá como resultado una gráfica “.PLT”, y SED también puede generar tablas conteniendo los resultados en código ASCII cuyos archivos se nombran como SED000.OUT, para poderlos graficar con el programa deseado.

APÉNDICE 6.

EQUIPO Y REACTIVOS.

EQUIPO.

Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 18.
Difractómetro automático Enraf Nonius CAD4
pHmetro Metler Toledo MA235 pH/Ion Analyzer.
Electrodo combinado de vidrio y plata/cloruro de plata.
Balanza Analítica Metler Toledo AB204.
Baño termostataado MGW Lauda C 12 T1.
Bureta Digital Merck.

REACTIVOS.

Piroxicam Sigma
Tenoxicam Sigma
NaOH Baker
HCl Baker
NaCl Baker
FeCl₃ anhidro Merck
CuCl₂·2H₂O Merck
MgCl₂·6H₂O Merck
CaCl₂ Merck
SrCl₂·2H₂O Merck
BaCl₂·6H₂O Merck
Agua desionizada.
Metanol absoluto Baker.
Acetona Baker.
Ftalato ácido de potasio como estándar primario.

