

# CONSTANTES APARENTES DE FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE INCLUSIÓN DE 2(OH)BENZOFENONA Y $\beta$ -CICLODEXTRINA. EFECTO DE LA TEMPERATURA Y DE LA FASE MÓVIL.

Matias I. Sancho, Estela Gasull y Sonia E. Blanco

Área de Química Física. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL.  
IMIBIO-SL. CONICET. Chacabuco 917. San Luis (5700) Argentina.  
email: misancho@unsl.edu.ar

## Introducción

Las benzofenonas (BPs) son compuestos que poseen propiedades químicas y biológicas de gran importancia, por lo cual son utilizadas frecuentemente en el desarrollo de diversos procesos de interés farmacéutico e industrial. También es conocido que la solubilidad y el pKa de un compuesto en medio acuoso, son fundamentales en estudios de preformulación de fármacos. Las BPs generalmente poseen una muy baja solubilidad en agua, lo cual afecta la velocidad de disolución y su biodisponibilidad, limitando su aplicación farmacéutica. Para incrementar la solubilidad acuosa de una droga se emplean diferentes métodos, siendo uno de los más frecuentes la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrinas (CD). Con la finalidad de aportar datos vinculados a la formación de complejos de inclusión entre BPs sustituidas y CDs, en este trabajo se determina la constante aparente de formación del complejo de inclusión entre 2(OH)-benzofenona (2OHBP) y  $\beta$ -CD, mediante cromatografía líquida de fase reversa (RP-HPLC), analizando el efecto de la composición de la fase móvil y de la temperatura.

## Parte Experimental

Los reactivos y solventes empleados fueron: 2OHBP (Sigma),  $\beta$ -CD (MP Biomedical), metanol (MeOH) grado-HPLC (Merck) y agua purificada (sistema Milli-Q plus). El equipo de HPLC utilizado para registrar los cromatogramas consta de una bomba Gilson 322 series, un detector Gilson 152 UV-Vis, una columna de fase reversa Luna C18(2) (250mm x 4,6 mm, 5  $\mu$ m) de Phenomenex y un termostatazador de columna (Phenomenex). La fase móvil fue MeOH:agua y la composición se modificó desde un 45 a un 60% de MeOH. La  $\beta$ -CD fue adicionada a la fase móvil y sus concentraciones fueron desde 1 hasta 11 mM. En todas las experiencias se inyectaron 20  $\mu$ l de una solución de 2OHBP (0,01M) en MeOH.

## Resultados y Discusión

En la determinación de constantes aparentes de formación ( $K_F$ ) de complejos de inclusión por HPLC, las CD pueden formar parte de la fase estacionaria o bien ser incorporadas a la fase móvil. Como resultado de la interacción droga-CD, el tiempo de retención ( $t_R$ ) de la droga se ve modificado. Los  $t_R$  disminuyen cuando la complejación ocurre en la fase móvil y aumentan si esta tiene lugar en la fase estacionaria. Estas modificaciones en los  $t_R$  están vinculadas con la  $K_F$  del complejo formado. En particular para un complejo de estequiometría 1:1, se cumple la siguiente ecuación:

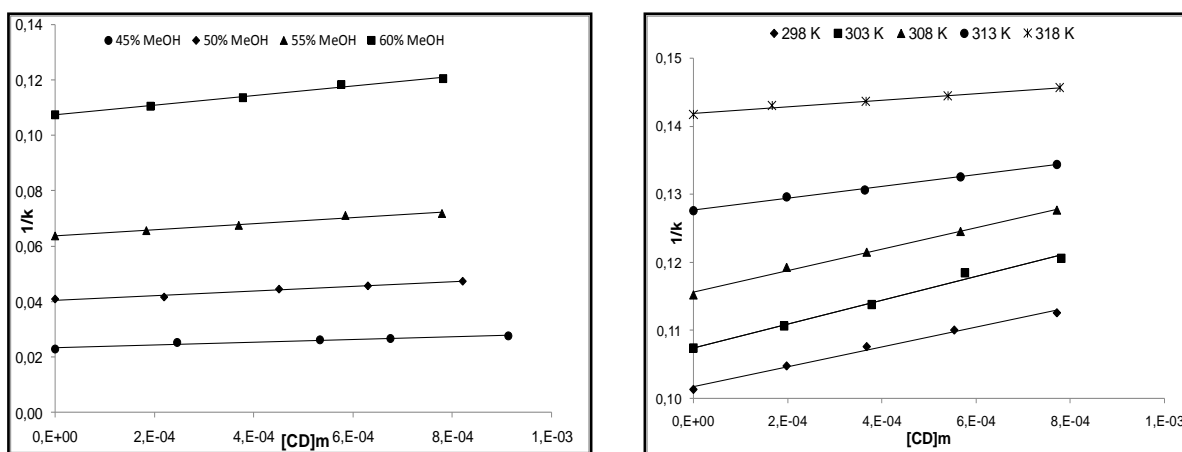
$$\frac{1}{k} = \frac{1}{k_0} + \frac{K_F}{k_0} [CD]_m \quad (1)$$

donde,  $k$  y  $k_0$ : son el factor de capacidad del soluto en presencia y ausencia de CD, respectivamente y  $[CD]_m$  la concentración efectiva de CD en la fase móvil. Dado que el MeOH presente en la fase móvil compite con el soluto por la cavidad de la  $\beta$ -CD, la  $[CD]$  en el medio de reacción no es su concentración analítica total ( $[CD]_T$ ) y la misma debe ser corregida con la ecuación:

$$[CD]_m = \frac{[CD]_T}{1 + Km [M]} \quad (2)$$

siendo,  $Km$  la constante de asociación del complejo MeOH- $\beta$ -CD (igual a  $0,32 \text{ M}^{-1}$  [1]) y  $[M]$  es la concentración de MeOH en la fase móvil.

Cuando  $\beta$ -CD es adicionada a la fase móvil, la retención de 2OHBP depende de la partición del compuesto entre fase estacionaria-fase móvil y de la complejación con  $\beta$ -CD. En la Figura 1, se muestra la dependencia del factor de capacidad con la  $[CD]_m$  para las cuatro composiciones de fase móvil usadas a 303 K. La variación lineal obtenida, indica la formación de un complejo de estequiometría 1:1.



**Figura 1.** Variación de  $1/k$  con la  $[CD]_m$  a diferentes composiciones de fase móvil (izquierda) y a diferentes temperaturas (derecha).

En el intervalo de composición de fase móvil analizado, los valores de  $K_F$  obtenidos con la Ec. 1 varían prácticamente en forma lineal con el % MeOH ( $K_F = -3,825 \% \text{MeOH} + 389$  ( $r=0,969$ )).

El efecto de la temperatura sobre la constante de formación se analizó mediante la dependencia del factor de capacidad con la  $[CD]_m$  a 298, 303, 308, 313 y 318 K, con una composición de fase móvil constante (60% de MeOH). La variación observada se presenta en la Figura 1. Los valores obtenidos de  $K_F$  fueron interpretados aplicando la expresión general de la ecuación de van'tHoff:

$$R \ln K_F = -[\Delta H^0 + (T - 298,15)\Delta C_p^0]/T + \Delta C_p^0 \ln(T/298,15) + \Delta S^0 \quad (3)$$

Esta ecuación es utilizada en procesos donde el  $\ln K$  no varía en forma lineal con  $1/T$ , indicando que la variación de entalpía ( $\Delta H^0$ ) y entropía ( $\Delta S^0$ ) son dependientes de la temperatura y la variación en las capacidades caloríficas de la reacción ( $\Delta C_p^0$ ) es distinta

de cero. Las magnitudes termodinámicas obtenidas por regresión no lineal de la Ec. 3 ( $r = 0,985$ ) fueron:

$$\Delta H^\circ = -3,815 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta S^\circ = 28,63 \text{ J/ K mol}$$

$$\Delta C_p^\circ = -10,24 \text{ kJ/K mol}$$

$$\Delta G^\circ = -12,35 \text{ kJ/mol}$$

Estos resultados indican que ambas magnitudes termodinámicas ( $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$ ) son favorables al proceso de inclusión analizado. En general, valores de  $\Delta H^\circ \sim 0$  y  $\Delta S^\circ > 0$  indican un predominio de efectos hidrofóbicos, mientras que  $\Delta H^\circ < 0$  y  $\Delta S^\circ < 0$  revelan predominio de interacciones tipo van der Waals, en la estabilización del complejo de inclusión. Considerando lo mencionado, y la contribución relativa de  $\Delta H^\circ$  y  $T\Delta S^\circ$  al valor de  $\Delta G^\circ$ , puede concluirse que en la formación de éste complejo existe un ligero predominio de efectos hidrofóbicos sobre las fuerzas de van der Waals. Un valor de  $\Delta C_p^\circ$  como el obtenido en este trabajo es característico de asociaciones biológicas y procesos que involucran uniones H y/o grupos polares [2].

### Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con fondos del proyecto 2-9300 de CyT de la UNSL y del PIP 11220100100151 de CONICET.

### Referencias

- [1] J.M. López-Nicolás, E. Núñez-Delicado, A.J. Pérez-López, A. Carbonell-Barrachina, P. Cuadra-Crespo. *J Chromatogr. A* 1135, 158-165, **2006**.
- [2] E. Junquera, M. Martín-Pastor, E. Aicart. *J Org. Chem.* 63, 4349-4358, **1998**.