

Castro Tatiana, Almandoz M. Cristina

Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina Email: tcastro@unsl.edu.ar

INTRODUCCION

Meloxicam (MLX) (Fig 1) es un fármaco inhibidor de la ciclooxigenasa del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, derivado del oxicam. Es indicado para el tratamiento de osteoartritis, también es usado como analgésico. Su solubilidad en agua es muy baja ($1,8 \cdot 10^{-5} \text{M}$ a 293K), por lo que el estudio del uso de distintos solventes o mezclas de ellos y en condiciones tales como temperatura, adición de surfactantes, formación de complejos, entre otros, tendientes a aumentar la solubilidad, es vital.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es analizar la solubilidad de MLX (S_{MLX}) en mezclas de etanol (EtOH) y propilenglicol (PG) en el rango de 288 a 308K y calcular además las propiedades termodinámicas involucradas en la solubilización.

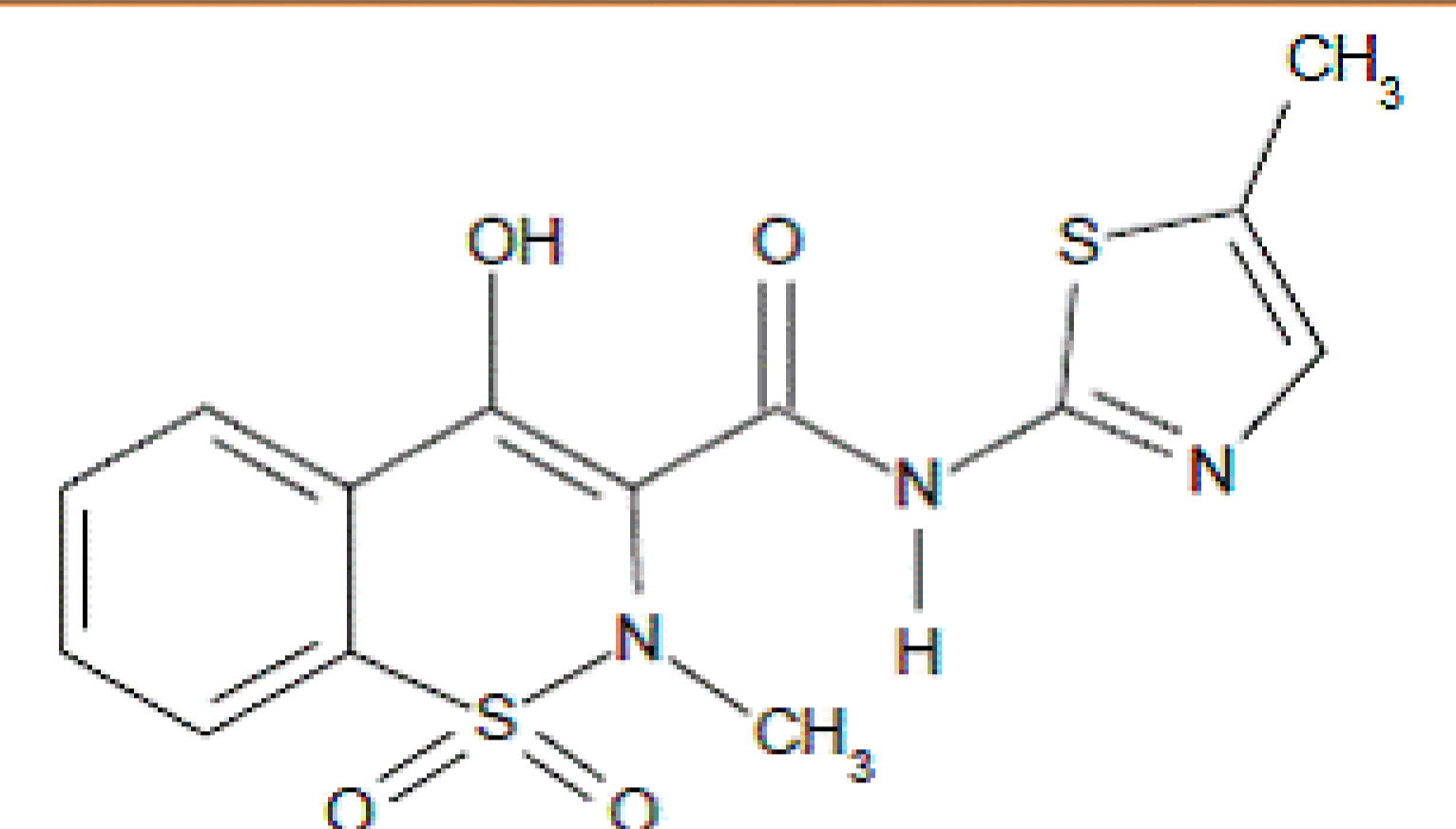


Fig. 1- Estructura química de MLX

MATERIALES Y MÉTODOS

La solubilidad molar del MLX (S_{MLX}) se determinó en mezclas de EtOH y PG. Para su determinación, los sistemas se prepararon por pesada conteniendo MLX en exceso y las mezclas de solventes. Estas mezclas se colocaron en un agitador (SI Lab Companion 300R) durante 72 h a cada una de las cinco temperaturas ensayadas. Posteriormente, se analizó la concentración de MLX en cada una de las soluciones, mediante espectrofotometría UV-visible, usando metanol como solvente de dilución ($\epsilon=18571 \text{ L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Los resultados de las experiencias muestran que la S_{MLX} aumenta con el incremento de la temperatura en cualquier proporción de la mezcla de solventes y es máxima ($9,6 \cdot 10^{-4} \text{M}$ a 308K) cuando la concentración de EtOH (X_{EtOH}) está en el rango de 0,2-0,6 (Fig. 2).

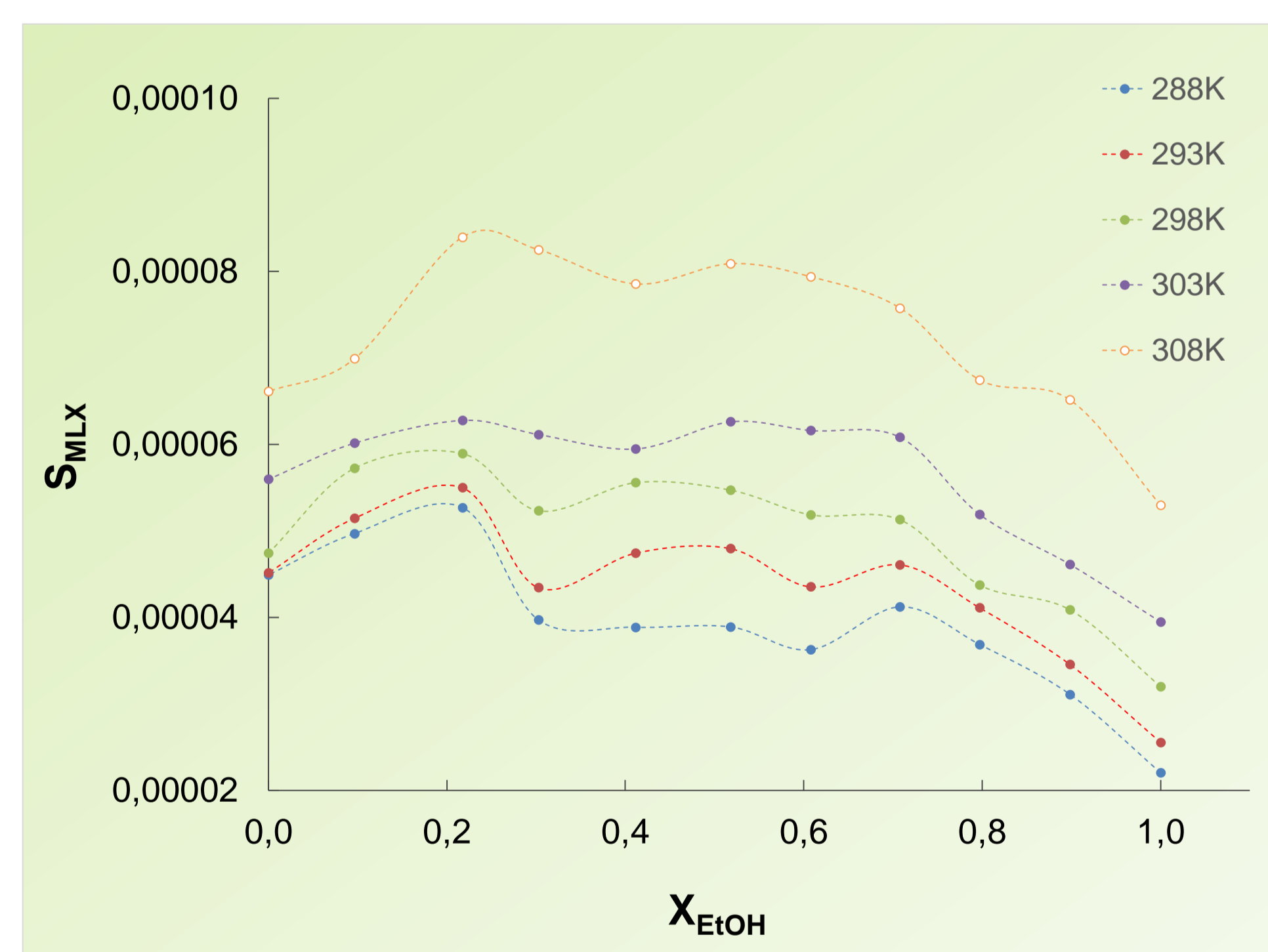


Fig. 2 - S_{MLX} en PG-EtOH en el rango de 288 a 308K

Se calculó la solubilidad teórica a partir de los datos obtenidos del análisis de MLX usando DSC (Analizador térmico SDT Q600, TA Instruments) ($T_{fus} = 529,4 \text{K}$ y $\Delta H_{fus} = 89,1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) y a partir de ella se obtuvieron los coeficientes de actividad (γ_{MLX}) para esta mezcla y a las temperaturas ensayadas (Ec 1). Los γ_{MLX} resultaron en el rango de 3 a 11 siendo mayores a mayores X_{PG} pero disminuyen a mayor temperatura. Éstos, utilizando las ecuaciones conocidas, permiten sugerir que las interacciones solvente-solvente son superiores a las soluto-solvente.

$$\ln X_{MLX}^{ideal} = -\frac{\Delta H_{MLX}^{fus} (T_{mp} - T)}{R T_{mp} T} + \left(\frac{\Delta C_{p,l}}{R}\right) \left[\frac{T_{mp} - T}{T} + \ln\left(\frac{T}{T_{mp}}\right)\right] \quad (1)$$

Las propiedades termodinámicas involucradas en el proceso de disolución (Tabla 1) se determinaron con la ecuación de Van't Hoff modificada graficando $\ln X_{MLX}$ en función de la diferencia de la recíproca de la temperatura y la temperatura armónica (Fig. 3).

Tabla 1. Parámetros termodinámicos

X	ΔG° ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)	ΔS° ($\text{J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$)	ΔH° ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)	$\zeta \text{H}\%$	$\zeta \text{S}\%$
1,0	24,26	0,0267	32,21	80,21	19,79
0,9	24,96	0,0033	25,96	96,26	3,74
0,8	24,66	-0,0117	21,16	85,79	14,21
0,7	24,34	-0,0079	21,98	90,30	9,70
0,6	24,39	0,0127	28,19	88,13	11,87
0,5	24,27	0,0041	25,5	95,37	4,63
0,4	24,32	-0,0008	24,07	99,01	0,99
0,3	24,34	0,0073	26,53	92,37	7,63
0,2	23,99	-0,0282	15,57	64,93	35,07
0,1	24,19	-0,0398	12,32	50,93	49,07
0,0	24,46	-0,0335	14,46	59,12	40,88

En todas las mezclas se observa que la ΔG° es positiva, el proceso es endotérmico, en tanto que los ΔS° son muy inferiores a los anteriores y se observan algunos valores negativos. En todos los casos, es evidente que la contribución entálpica al valor positivo de energía libre es mayor (>85% en promedio) que la entrópica.

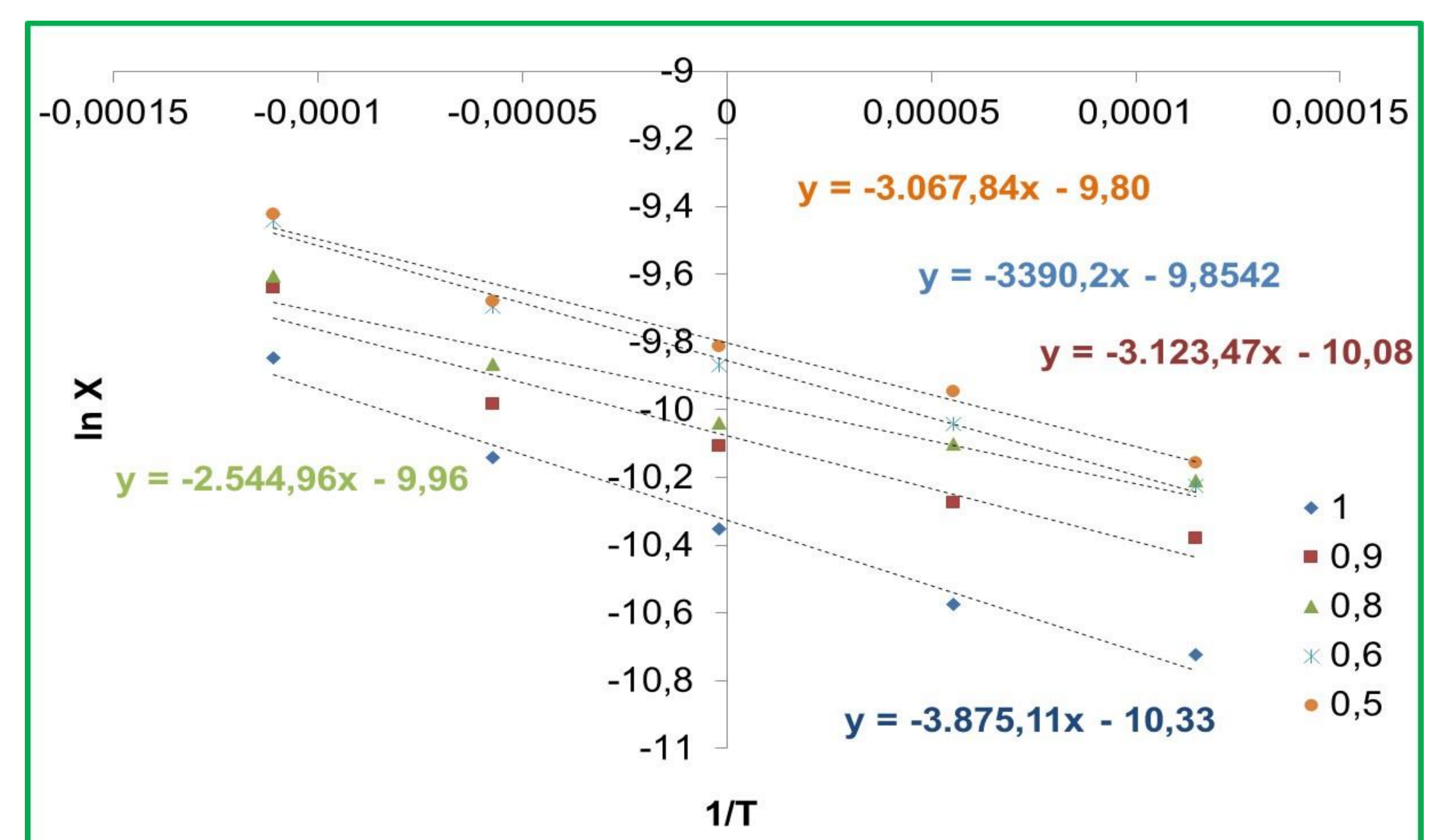


Fig. 3 - $\ln X_{MLX}$ vs $1/T$ en PG-EtOH